В.К. Лихачев

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ С НЕОТЛОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Руководство для врачей

Медицинское информационное агентство
Москва
2013

УДК 618.1
ББК 57.1
Л65

**Рецензенты:**

*Ю.С. Паращук*, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники.

*А.М. Юзько*, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПО Буковинского государственного медицинского университета, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники.

*Б.Ф. Мазорчук*, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

**Лихачев В.К.**

**Л65** Практическая гинекология с неотложными состояниями: Руководство для врачей / В.К. Лихачев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. — 840 с.

ISBN 978-5-8948-1924-2

Руководство подготовлено с учетом последних достижений (в том числе доказательной медицины) в области диагностики, тактики ведения и лечения больных с основной гинекологической патологией. Детально изложены вопросы воспалительных заболеваний женских половых органов с характеристикой инфекций, передающихся половым путем; проблемы бесплодия и применения современных репродуктивных технологий; невынашивания беременности; все аспекты нарушений менструального цикла, течения климактерия и постменопаузы; фоновых состояний, предраковых заболеваний и опухолей женской половой сферы; проблемы эндометриоза и трофобластической болезни; методы планирования семьи; клиническая картина, диагностика и тактика лечения в случаях «острого живота», шоков и терминальных состояний в гинекологии. В приложениях приведены сведения о современных фармакологических препаратах и критериях приемлемости современных средств контрацепции.

Для практикующих врачей — акушеров-гинекологов, семейных врачей, врачей-интернов, врачей-курсантов факультетов последипломного образования, студентов старших курсов.

**УДК 618.1**
**ББК 57.1**

**ISBN 978-5-8948-1924-2**

© Лихачев В.К., 2013
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2013

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений ..... 10

Глава 1. Методы обследования гинекологических больных ..... 14

1.1. Анамнез ..... 15
1.2. Объективное обследование ..... 15
1.3. Специальные лабораторные методы исследования ..... 20
1.3.1. Методы лабораторной диагностики патогенных возбудителей ..... 20
1.3.2. Цитологическая диагностика ..... 22
1.3.3. Тесты функциональной диагностики деятельности яичников ..... 23
1.3.4. Гормональные исследования ..... 25
1.3.5. Генетические исследования ..... 32
1.4. Инструментальные методы исследования ..... 35
1.4.1. Зондирование матки ..... 35
1.4.2. Диагностическое фракционное выскабливание цервикального канала и полости матки ..... 36
1.4.3. Пункция брюшной полости через задний свод влагалища ..... 37
1.4.4. Аспирационная биопсия эндометрия ..... 37
1.4.5. Эндоскопические методы исследования ..... 38
1.4.6. Ультразвуковое исследование ..... 41
1.4.7. Рентгенологические методы исследования ..... 44

Глава 2. Воспалительные заболевания женских половых органов ..... 47

2.1. Механизмы развития воспалительных заболеваний женских половых органов и общие критерии их диагностики ..... 47
2.1.1. Факторы возникновения воспалительных заболеваний женских половых органов ..... 47
2.1.2. Механизмы биологической защиты половой системы женщины от инфекций ..... 48

2.1.3. Условия нарушения барьерных механизмов защиты половой системы женщины ..... 49
2.1.4. Основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний половой системы женщины ..... 50
2.1.5. Общие критерии диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза ..... 52
2.2. Характеристика инфекций, передаваемых половым путем ..... 53
2.2.1. Трихомониаз ..... 53
2.2.2. Гонорея ..... 56
2.2.3. Урогенитальный кандидоз ..... 59
2.2.4. Хламидиоз ..... 63
2.2.5. Микоплазмоз и уреаплазмоз ..... 67
2.2.6. Бактериальный вагиноз ..... 70
2.2.7. Инфекции, вызываемые семейством герпесвирусов ..... 73
2.2.8. Папилломавирусная инфекция ..... 80
2.2.9. Ассоциированная инфекция ..... 88
2.3. Клиника, диагностика и лечение отдельных форм воспалительных заболеваний женских половых органов ..... 91
2.3.1. Вульвит ..... 91
2.3.2. Бартолинит ..... 94
2.3.3. Вагинит ..... 97
2.3.4. Цервицит ..... 112
2.3.5. Эндометрит ..... 115
2.3.6. Сальпингоофорит ..... 118
2.3.7. Параметрит ..... 131
2.3.8. Пельвиоперитонит ..... 133

Глава 3. Нарушения менструального цикла (*В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская*) ..... 136
3.1. Нейрогуморальная регуляция репродуктивной функции женщины ..... 136
3.1.1. Физиология репродуктивной системы женщины ..... 137
3.1.2. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла ..... 148
3.1.3. Роль простагландинов в регуляции репродуктивной системы женщины ..... 149
3.1.4. Анатомо-физиологические особенности функционирования женских половых органов в различные возрастные периоды ..... 150
3.2. Гипоменструальный синдром и аменорея ..... 154
3.2.1. Общие принципы обследования больных с гипоменструальным синдромом и аменореей ..... 159
3.2.2. Общие принципы лечения больных с гипоменструальным синдромом и аменореей ..... 160
3.2.3. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения первичной аменореи ..... 167
3.2.4. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения вторичной аменореи ..... 176

3.3. Дисфункциональные маточные кровотечения ... 189
3.3.1. Клинико-патофизиологическая характеристика ДМК ... 192
3.3.2. Общие принципы обследования больных с ДМК ... 196
3.3.3. Общие принципы лечения больных с ДМК ... 197
3.3.4. Особенности клинического течения и лечения ДМК в разные возрастные периоды ... 202
3.4. Альгодисменорея ... 216
3.5. Предменструальный синдром ... 222

Глава 4. Климактерий ... 227
4.1. Физиология и патофизиология перименопаузального и постменопаузального периодов ... 230
4.2. Патология пери- и постменопаузального периодов ... 234
4.2.1. Психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения ... 235
4.2.2. Урогенитальные расстройства и трофические изменения кожи ... 238
4.2.3. Сердечно-сосудистые расстройства, остеопороз и болезнь Альцгеймера ... 242
4.2.4. Хирургическая менопауза ... 247
4.3. Диагностика патологии пери- и постменопаузального периодов ... 247
4.4. Медикаментозная терапия патологии пери- и постменопаузального периодов ... 251
4.4.1. Заместительная гормонотерапия ... 256
4.4.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM) ... 267
4.4.3. Тканеселективный регулятор эстрогенной активности (STEAR) ... 267
4.4.4. Фитоэстрогены и фитогормоны ... 269
4.4.5. Андрогены ... 270
4.4.6. Системная и местная ЗГТ при урогенитальных расстройствах ... 270
4.4.7. Профилактика и лечение остеопороза ... 271
4.4.8. Лечение хирургической менопаузы ... 275
4.5. Физиотерапия патологии пери- и постменопаузального периодов ... 276

Глава 5. Поликистозные яичники ... 280
5.1. Характеристика различных форм поликистозных яичников ... 280
5.1.1. Болезнь поликистозных яичников ... 280
5.1.2. Синдром поликистозных яичников ... 282
5.2. Диагностика поликистозных яичников ... 286
5.3. Лечение поликистозных яичников ... 290
5.3.1. Консервативные методы лечения ... 290
5.3.2. Хирургические методы лечения ... 294
5.3.3. Физиотерапия ... 295
5.3.4. Дальнейшее ведение и прогноз ... 296

Глава 6. Женское бесплодие ... 297
6.1. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения разных форм бесплодия ... 300
6.1.1. Эндокринное бесплодие ... 300
6.1.2. Трубное и трубно-перитонеальное бесплодие ... 312
6.1.3. Маточная и шеечная формы бесплодия ... 317
6.1.4. Иммунологическое бесплодие ... 318
6.1.5. Психогенное бесплодие ... 321
6.1.6. Бесплодие неясного генеза ... 321
6.2. Алгоритм диагностики бесплодия ... 321
6.3. Алгоритм лечения различных форм бесплодия ... 323
6.4. Современные вспомогательные репродуктивные технологии ... 325
6.4.1. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов ... 326
6.4.2. Другие репродуктивные технологии ... 330
6.4.3. Синдром гиперстимуляции яичников ... 332

Глава 7. Фоновые и предраковые заболевания женских половых органов и молочных желез ... 339
7.1. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки ... 339
7.1.1. Этиопатогенез заболеваний шейки матки ... 340
7.1.2. Классификация заболеваний шейки матки ... 342
7.1.3. Клиника заболеваний шейки матки ... 345
7.1.4. Диагностика фоновых и предраковых заболеваний шейки матки ... 357
7.1.5. Лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки ... 366
7.1.6. Клиническая тактика ведения больных с различными формами фоновых и предраковых заболеваний шейки матки ... 373
7.1.7. Европейские стандарты качества лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии ... 377
7.2. Гиперпластические процессы эндометрия ... 379
7.2.1. Этиопатогенез ... 379
7.2.2. Классификация ... 381
7.2.3. Клиническая картина ... 388
7.2.4. Диагностика ... 389
7.2.5. Лечение ... 393
7.3. Дисгормональные гиперплазии молочных желез: мастопатии ... 406
7.3.1. Этиопатогенез ... 406
7.3.2. Классификация ... 409
7.3.3. Клиническая картина ... 412
7.3.4. Диагностика ... 413
7.3.5. Тактика ведения и лечения ... 416

Глава 8. Доброкачественные опухоли матки и яичников ... 423
8.1. Миома матки ... 423
8.1.1. Этиология и патогенез ... 423

8.1.2. Классификация ... 429
8.1.3. Клиническая картина ... 431
8.1.4. Диагностика ... 435
8.1.5. Лечение ... 440
8.2. Доброкачественные опухоли яичников ... 454
8.2.1. Опухолевидные процессы (кисты) яичников ... 461
8.2.2. Эпителиальные доброкачественные опухоли яичников ... 470
8.2.3. Опухоли стромы полового тяжа (гормонально-активные) ... 474
8.2.4. Герминогенные опухоли ... 477
8.2.5. Вторичные (метастатические) опухоли ... 480

Глава 9. Эндометриоз ... 481
9.1. Этиопатогенез эндометриоза ... 482
9.2. Морфологическая характеристика эндометриоза ... 486
9.3. Классификация эндометриоза ... 486
9.4. Клиническая картина генитального эндометриоза ... 489
9.5. Диагностика эндометриоза ... 496
9.6. Лечение эндометриоза ... 504
9.6.1. Консервативное лечение ... 505
9.6.2. Хирургическое лечение ... 513
9.6.3. Комбинированное лечение ... 515
9.6.4. Алгоритмы ведения больных с различными формами эндометриоза ... 516
9.7. Профилактика эндометриоза ... 520
9.8. Примерные сроки нетрудоспособности и прогноз ... 520

Глава 10. Острый живот в гинекологии ... 521
10.1. Острые кровотечения из внутренних половых органов ... 522
10.1.1. Внематочная беременность ... 522
10.1.2. Апоплексия яичника ... 538
10.2. Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов ... 541
10.2.1. Перекрут ножки опухоли яичника ... 541
10.2.2. Нарушение питания миоматозного узла ... 543
10.3. Острые гнойные заболевания внутренних половых органов ... 545
10.3.1. Пиосальпинкс, пиовар, тубооваариальная гнойная опухоль ... 545
10.3.2. Пельвиоперитонит ... 554
10.3.3. Распространенный перитонит ... 555
10.4. Хирургические заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику острой гинекологической патологии ... 561
10.4.1. Острый аппендицит ... 561
10.4.2. Острый холецистит ... 564
10.4.3. Острый панкреатит ... 567
10.4.4. Острая кишечная непроходимость ... 572

Глава 11. Шоки и терминальные состояния в гинекологии ... 581
11.1. Геморрагический шок ... 583
11.2. Септический (инфекционно-токсический) шок ... 598
11.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови ... 615
11.4. Тромбоэмболия легочной артерии ... 626
11.5. Гемотрансфузионный шок ... 633
11.6. Анафилактический шок ... 639

Глава 12. Аномалии положения внутренних половых органов ... 650
12.1. Анатомо-физиологические особенности положения внутренних половых органов ... 650
12.2. Аномалии положения внутренних половых органов ... 651
12.3. Опущение и выпадение внутренних половых органов ... 655

Глава 13. Гестационная трофобластическая болезнь ... 665
13.1. Этиопатогенез гестационной трофобластической болезни ... 666
13.2. Нозологические формы гестационной трофобластической болезни ... 668
13.2.1. Пузырный занос ... 668
13.2.2. Хорионэпителиома (хорионкарцинома) ... 675
13.2.3. Другие формы трофобластической болезни ... 681
13.3. Профилактика рецидивов гестационной трофобластической болезни ... 682

Глава 14. Современные методы контрацепции (*В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская*) ... 683
14.1. Методы естественного планирования семьи ... 684
14.2. Барьерные методы контрацепции ... 688
14.3. Спермициды ... 692
14.4. Гормональная контрацепция ... 694
14.4.1. Оральная гормональная контрацепция ... 694
14.4.2. Общие подходы к назначению оральных гормональных контрацептивов ... 698
14.4.3. Комбинированные оральные контрацептивы ... 701
14.4.4. Чисто прогестиновые контрацептивы ... 714
14.4.5. Инъекционные контрацептивы ... 716
14.4.6. Имплантационные методы ... 719
14.4.7. Альтернативные пути введения гормональных контрацептивных средств ... 720
14.4.8. Неконтрацептивные (лечебно-профилактические) эффекты гормональных противозачаточных средств ... 721

14.5. Внутриматочные контрацептивы ... 726
14.6. Добровольная хирургическая контрацепция (стерилизация) ... 731
14.7. Неотложная (экстренная) контрацепция ... 734
14.8. Принципы выбора метода контрацепции ... 738
14.9. Контрацепция будущего ... 747

Глава 15. Невынашивание беременности ... 750
15.1. Этиопатогенез невынашивания беременности ... 751
15.1.1. Генетические факторы и хромосомные аномалии ... 753
15.1.2. Нейроэндокринные причины ... 755
15.1.3. Иммунологические факторы ... 757
15.1.4. Инфекционные факторы ... 760
15.1.5. Истмико-цервикальная недостаточность ... 761
15.2. Клиника самопроизвольного аборта ... 761
15.3. Диагностика причин невынашивания беременности ... 763
15.4. Тактика ведения и лечения женщин с невынашиванием беременности ... 772
15.4.1. Угроза прерывания беременности в I и II триместрах ... 773
15.4.2. Аборт «в ходу» ... 783
15.4.3. Неполный аборт ... 784
15.4.4. Полный аборт ... 785

Приложение 1. Краткий справочник антибактериальных средств ... 786
1.1. Классификация и краткая характеристика антибактериальных препаратов ... 786
1.2. Антимикробные средства, эффективные против отдельных микроорганизмов ... 796
1.3. Дозы и способы введения некоторых антибиотиков ... 800
1.4. Сочетание антимикробных препаратов ... 803

Приложение 2. Противовирусные средства прямого действия ... 806
2.1. Группа ацикловиров ... 806
2.2. Противовирусные препараты растительного происхождения ... 807
2.3. Противовирусные препараты других химических групп ... 808

Приложение 3. Иммуноактивные средства ... 809

Приложение 4. Медицинские критерии приемлемости современных средств контрацепции (ВОЗ, 2004) ... 815

Литература ... 828

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | | |
|---|---|---|
| 17-КС | — | 17-кетостероиды |
| 17-ОКС | — | 17-оксикортикостероиды |
| 17-ОПК | — | 17-оксипрогестерона капроат |
| аГнРГ | — | агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона |
| АВСК | — | активированное время свертывания крови |
| АГЭ | — | атипическая гиперплазия эндометрия |
| АД | — | артериальное давление |
| АКТГ | — | адренокортикотропный гормон |
| АЛТ | — | аланинаминотрансфераза |
| АМГ | — | антимюллеров гормон |
| АСТ | — | аспартатаминотрансфераза |
| АУФОК | — | аутотрансфузия УФ-облученной крови |
| АФП | — | α-фетопротеин |
| АФС | — | антифосфолипидный синдром |
| АЧТВ | — | активированное частичное тромбиновое время |
| БА | — | болезнь Альцгеймера |
| БВ | — | бактериальный вагиноз |
| ВЗОМТ | — | воспалительные заболевания органов малого таза |
| ВИЧ | — | вирус иммунодефицита человека |
| ВМК | — | внутриматочный контрацептив |
| ВНС | — | вегетативная нервная система |
| ВПЧ | — | вирус папилломы человека |
| ВРТ | — | вспомогательные репродуктивные технологии |
| ГИФТ | — | перенос яйцеклетки вместе со сперматозоидами в маточные трубы |
| ГнРГ | — | гонадотропин-рилизинг-гормон |
| ГПЭ | — | гиперпластические процессы эндометрия |
| ГС | — | гипоменструальный синдром |
| ГСГ | — | гистеросальпингография |
| ГСПС | — | глобулин, связывающий половые стероиды |

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГМЖ — дисгормональные гиперплазии молочных желез
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат
ДМК — дисфункциональное маточное кровотечение
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДХС — добровольная хирургическая стерилизация
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ — заместительная гормонотерапия
ЗИФТ — перенос эмбриона (зиготы) в маточные трубы
ЗППП — заболевания, передаваемые половым путем
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лекгих
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИМТ — индекс массы тела
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИПФР — инсулиноподобный фактор роста
ИСД — инсеминация спермой донора
ИСМ — инсеминация спермой мужа
ИФА — иммуноферментный анализ
ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
КИК — комбинированные инъекционные контрацептивы
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КОС — кислотно-основное состояние
КПИ — кариопикнотический индекс
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛНГ-ВМК — левоноргестрелсодержащий внутриматочный контрацептив
ЛНФ — лютеинизация неовулировавшего фолликула
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛЦР — лигазная цепная реакция
МКВ — межменструальные кровянистые выделения
МЛА — метод лактационной аменореи

ММ — миома матки
МПА — медроксипрогестерона ацетат
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСЭ — многослойный сквамозный (плоский) эпителий
МЦ — менструальный цикл
НБ — невынашивание беременности
НЛФ — недостаточность лютеиновой фазы
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОГК — оральные гормональные контрацептивы
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПГ — простагландины
ПЗ — пузырный занос
ПИБФ — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
ПКЯ — поликистозные яичники
ПМС — предменструальный синдром
ПОН — полиорганная недостаточность
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — перенос эмбриона
РА — реакция агглютинации
РГ — рилизинг-гормоны
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
РИБТ — реакция иммобилизации бледных трепонем
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РНК — рибонуклеиновая кислота
РП — реакция преципитации
РСК — реакция связывания комплемента
РТ — ретикулярные тельца (хламидий)
РШМ — рак шейки матки
САД — среднее артериальное давление
СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников
СМТ — синусоидальные модулированные токи
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ССВО — синдром системного воспалительного ответа

СТГ — соматотропный гормон
$T_3$ — трийодтиронин
$T_4$ — тироксин
ТТГ — тиреотропный гормон
ТФР — трансформирующий фактор роста
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УГР — урогенитальные расстройства
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФО — ультрафиолетовое облучение
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГ — хорионический гонадотропин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральное венозное давление
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦПА — ципротерона ацетат
ЧМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧПИК — чисто прогестиновые инъекционные контрацептивы
ЧПК — чисто прогестиновые контрацептивы
ЧСС — частота сердечных сокращений
ШМ — шейка матки
ЭК — экстренная контрацепция
ЭКГ — электрокардиография
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭМА — эмболизация маточных артерий
ЭМК — эндометриально-маточный коэффициент
ЭР — эстрогеновые рецепторы
ЭТ — элементарные тельца (хламидий)
ЭФР — эпидермальный фактор роста
ЭЭ — этинилэстрадиол
ЮК — ювенильное кровотечение
CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия
IL — интерлейкин
PAF — фактор активации тромбоцитов
SIL — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения
TNF — фактор некроза опухоли

# Глава 1

## МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Общение с больными — неотъемлемая часть работы врача. Умение вести диалог, внимательно слушать и правдиво отвечать на вопросы помогает врачу понять пациентку, разобраться в причинах ее болезни и выбрать оптимальный метод лечения.

Чтобы получить достаточно точные и полные сведения, врач должен внушить доверие больной, своим внимательным и серьезным отношением расположить к себе пациентку. Реакция больной зависит не только от того, что сказал доктор, но и от того, как он это сказал, как при этом посмотрел и какими жестами сопровождал свою речь.

Идея сотрудничества больной с врачом завоевывает все большее признание. Больная может участвовать в принятии решения, касающегося ее здоровья. Следует получить от пациентки письменное согласие на проведение различных манипуляций и операций.

Обследование гинекологических больных надо рассматривать как динамический процесс, который начинается с первичного опроса и осмотра, продолжается при проведении необходимых дополнительных методов исследования как для уточнения диагноза, так и для оценки течения болезни в динамике, а заканчивается вместе с выздоровлением.

## 1.1. АНАМНЕЗ

Схема сбора анамнеза

1. Жалобы: основные, сопутствующие.
2. История настоящего заболевания.
3. Анамнез жизни.
4. Специальный анамнез: менструальная, половая, репродуктивная и секреторная функции.
5. Гинекологические заболевания, операции на половых органах.
6. Особенности контрацепции.
7. Перенесенные соматические заболевания, операции, гемотрансфузии, аллергические реакции на медицинские препараты, травмы.
8. Образ жизни, питание, вредные привычки, условия труда и отдыха.

## 1.2. ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

**Общее обследование.** При осмотре определяют ***тип телосложения*** [14].

Для гиперстенического типа характерен средний рост, длина ног примерно равна длине туловища. Кифоз спины выражен мало, поясничный лордоз расположен высоко, плечевой пояс относительно узок. Подкожный жировой слой развит хорошо. Специфические функции женского организма в большинстве случаев не изменены.

При инфантильном типе может иметь место как общий (универсальный) инфантилизм, так и половой (генитальный) инфантилизм без общих признаков недоразвития. Инфантильный тип характеризуется небольшим ростом, недоразвитием молочных желез, общеравномерносуженным тазом. Менархе нередко наступает позже обычного срока, а менструации характеризуются нерегулярностью и болезненностью.

Астеническому типу присуща анатомическая и функциональная слабость всей мышечной и соединительнотканной систем. У женщин астенического типа отмечаются рас-

слабление мышечного и соединительнотканного аппарата тазового дна и промежности, нередко усиление, удлинение и болезненность менструаций.

Интерсексуальный тип характеризуется недостаточной дифференцировкой пола, особенно вторичных половых признаков. Этому типу женщин присущи физические и психические признаки, свойственные мужскому организму. У женщин интерсексуального типа волосяной покров сильно развит, нередко по мужскому типу, черты лица напоминают мужские, половые органы часто гипопластичны.

Между указанными основными типами конституции существуют разнообразные переходные варианты, которым присущи комбинации отдельных признаков, свойственных различным типам телосложения.

Далее при осмотре обращают внимание на избыточное оволосение, цвет и состояние кожных покровов (повышенная сальность и пористость, акне, фолликулы), наличие полос растяжения.

***Состояние молочных желез***

- *Ma 0* — молочная железа не контурируется, сосок маленький, не пигментирован.
- *Ma 1* — набухание околососкового кружка, увеличение его диаметра, пигментация соска не выражена.
- *Ma 2* — молочная железа конической формы, околососковый кружок пигментирован, сосок возвышается.
- *Ma 3* — зрелая грудь округлой формы.

Молочная железа — часть репродуктивной системы, гормональнозависимый орган, мишень для действия половых гормонов, пролактина и опосредованно гормонов других эндокринных желез (щитовидной и надпочечников).

Осмотр молочных желез проводится в положении стоя и лежа, с последующей пальпацией наружных и внутренних квадрантов железы. При осмотре обращают внимание на изменение объема и формы груди, а также изменение цвета кожи, соска и околососкового кружка, на наличие или отсутствие отделяемого из сосков, их цвет, консистенцию, характер. Коричневые выделения из сосков или примесь крови указывают на возможный злокачественный процесс или папиллярные разрастания в протоках молочных желез; жидкое прозрачное или зеленоватое отделяемое

свойственно кистозным изменениям железы. Наличие молока или молозива позволяет установить диагноз галактореи.

Пальпация молочных желез позволяет установить диагноз фиброзно-кистозной мастопатии или же определить ее форму: железистая, кистозная, смешанная. При мастопатии проводят УЗИ молочных желез и маммографию. При необходимости пациенток с мастопатией направляют к онкологу для выполнения специальных методов исследования (пункция и аспирационная биопсия кистозного образования и др.).

***Оценка массы тела, роста, пропорциональности телосложения.*** *Индекс массы тела* (*ИМТ*) — отношение массы тела к квадрату длины тела.

В норме ИМТ = 20–26.

ИМТ 26–30 — низкая вероятность метаболических нарушений.

ИМТ 30–40 — средняя степень вероятности их развития (ожирение III ст.).

ИМТ > 40 — высокая степень вероятности развития метаболических нарушений, соответствует IV ст. ожирения.

При избыточной массе тела выясняют, когда началось ожирение: с детства, в пубертатном возрасте, после начала половой жизни, после абортов или родов.

***Обследование живота*** проводят в положении больной лежа на спине. Обращают внимание на его конфигурацию, вздутие, симметричность, участие в акте дыхания, наличие свободной жидкости в брюшной полости.

При пальпации определяют размеры отдельных органов, исключают асцит, метеоризм, объемные образования. Определяют размеры печени. Затем пальпируют остальные органы брюшной полости.

Обследование живота дает ценную информацию. Например, если у больной с опухолью малого таза обнаружено объемное образование в эпигастральной или пупочной области, следует исключить рак яичников с метастазами в желудок и большой сальник.

***Обследование других соматических органов:*** сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата и других проводится согласно общим правилам, принятым в терапии [27, 99].

**Гинекологическое обследование** проводят на гинекологическом кресле.

***Осмотр наружных половых органов.*** Осматривают лобок, большие и малые половые губы, промежность, задний проход. Отмечают состояние кожи, характер оволосения, наличие объемных образований. Пальпируют все подозрительные участки.

Указательным и средним пальцем одетой в перчатку руки раздвигают большие половые губы и по порядку осматривают анатомические структуры: малые половые губы, клитор, наружное отверстие мочеиспускательного канала, вход во влагалище, девственную плеву, промежность, задний проход.

При подозрении на заболевание малых желез преддверия их пальпируют, надавливая на нижнюю часть мочеиспускательного канала через переднюю стенку влагалища. Пальпируют большие железы преддверия. Для этого большой палец располагают с внешней стороны большой половой губы ближе к задней спайке, а указательный вводят во влагалище. При наличии выделений из желез показана микроскопия мазков и посев. При пальпации малых половых губ можно обнаружить эпидермальные кисты.

Малые половые губы разводят указательным и средним пальцем, затем больной предлагают потужиться. При наличии цистоцеле во входе появляется передняя стенка влагалища, при ректоцеле — задняя, при выпадении влагалища — обе стенки. Состояние тазового дна оценивают во время бимануального исследования.

***Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах.*** Осматривая влагалище, отмечают наличие крови, характер выделений, анатомические изменения (врожденные и приобретенные); состояние слизистой оболочки; обращают внимание на наличие воспаления, объемных образований, патологии сосудов, травмы, эндометриоза. Осматривая шейку матки, обращают внимание на те же изменения, что и при осмотре влагалища. Но при этом нужно иметь в виду следующее: при кровянистых выделениях из наружного маточного зева вне менструации исключают злокачественную опухоль шейки или тела матки; при цервиците наблюдаются слизисто-гнойные выделения из наружного маточного зева, гиперемия и иногда эрозии шейки матки; рак шейки матки не всегда удается отличить от цервицита или дисплазии,

поэтому при малейшем подозрении на злокачественную опухоль показаны кольпоскопия и биопсия.

***Влагалищное (одноручное) обследование*** проводят после извлечения зеркал. Пальпируют стенки влагалища, его своды. При пальпации шейки матки оценивают ее положение, форму, консистенцию, болезненность и подвижность. Отмечают наличие объемных образований и анатомических изменений.

***Бимануальное (двуручное влагалищно-брюшностеночное) обследование.*** При пальпации матки определяют ее положение, величину, форму, симметричность, консистенцию, наличие объемных образований, болезненность, подвижность. Если обнаружены объемные образования, определяют их число, форму, локализацию, консистенцию, болезненность. Далее пальпируют придатки матки. В норме маточные трубы не пальпируются. Пропальпировать неизмененные яичники удается не всегда. Если же определяется объемное образование придатков матки, оценивают его положение относительно тела и шейки матки, стенок таза, размеры, подвижность, болезненность.

***Ректовагинальное обследование*** выполняется введением II пальца во влагалище, а III пальца — в прямую кишку. Это комбинированное исследование целесообразно применять при подозрении на патологические изменения параметральной клетчатки и прямокишечно-маточных мышц. Исследование выполняется на гинекологическом кресле. Проводят обязательно в постменопаузе, а также в тех случаях, когда необходимо уточнить состояние придатков матки. Иногда этот метод более информативен, чем стандартное бимануальное исследование.

***Ректальное обследование.*** Осматривают задний проход и окружающую кожу, промежность, крестцово-копчиковую область. Обращают внимание на наличие следов расчесов на промежности и в перианальной области, анальные трещины, хронический парапроктит, наружные геморроидальные узлы. Определяют тонус сфинктеров заднего прохода и состояние мышц тазового дна, исключают объемные образования, внутренние геморроидальные узлы, опухоли. Определяют также болезненность или объемные образования прямокишечно-маточного углубления. У девственниц через переднюю стенку прямой кишки пальпируют все внутренние половые органы. После

извлечения пальца отмечают наличие крови, гноя или слизи на перчатке.

## 1.3. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1.3.1. Методы лабораторной диагностики патогенных возбудителей

**Бактериоскопическое исследование.** Используют светооптическую микроскопию, фазово-контрастную микроскопию в темном поле, флюоресцентную микроскопию, электронную микроскопию: трансмиссионную, сканирующую (применяется преимущественно для научных исследований).

Мазки берут из заднего свода влагалища, цервикального канала и уретры и окрашивают по Граму.

Выделяют четыре степени чистоты влагалища.

- I ст. — характерно большое количество палочек Додерлейна, умеренное количество эпителиальных клеток, единичные лейкоциты. Реакция влагалищного содержимого резко кислая. Эта степень характерна для женщин, не живущих половой жизнью.
- II ст. — палочек Додерлейна и эпителиальных клеток становится меньше, повышается количество лейкоцитов. Реакция кислая. Такой результат анализа отмечается у здоровых женщин, живущих половой жизнью.
- III ст. — палочек Додерлейна мало, много лейкоцитов, присуща чужеродная микрофлора, чаще кокковая. Реакция слабокислая или нейтральная. Эта степень указывает на наличие воспалительного процесса во влагалище.
- IV ст. — палочек Додерлейна нет, большое количество лейкоцитов и чужеродной специфической микрофлоры. Реакция нейтральная или щелочная. Эта степень характерна для активного воспалительного процесса.

**Бактериологическое исследование.** Проводится для идентификации микроорганизмов в отделяемом уретры, цервикального канала и вагины:

- *культуральный метод* (в том числе культура клеток, тканей);
- *молекулярно-биологические методы* (ДНК-гибридизация, полимеразная и лигазная цепные реакции, проба со смещением полосы и др.);
- *иммунохроматографические и ферментспецифические методы* (скрининговые);
- *серологические методы:* реакция микропреципитации (РМП); реакция с кардиолипиновым агентом и реакция связывания комплемента (РСК); реакция иммунофлюоресценции (РИФабс и РИФ200); реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и ее модификации; реакция пассивной гемагглютинации (РПГА); иммуноферментный анализ (ИФА или ELISA) и его модификации в качественном и количественном вариантах с определением суммарных и раздельных иммуноглобулинов (Ig) класса M, G и A.

Для диагностики хламидиоза, а также цитомегаловирусной, герпетической инфекции, инфекционного мононуклеоза, гарднереллеза, папилломавирусной инфекции, кандидоза, трихомониоза, гонореи наиболее перспективным является метод ДНК-диагностики — полимеразная цепная реакция (ПЦР). В основе этого метода лежит уникальная способность нуклеиновых кислот к саморепродукции, которая воспроизводится искусственно *in vitro*. При этом с помощью термостабильной ДНК-полимеразы синтезируются строго специфические короткие фрагменты нуклеиновых кислот.

Во время проведения ПЦР выполняется 20–35 циклов амплификации, каждый из которых проходит три стадии:

1) денатурации (разрушение водородных связей между двумя цепями ДНК);
2) отжига (связывание праймеров с одноцепочной матрицей);
3) элонгации (репликация матричной цепи ДНК-полимеразой с использованием праймера в качестве затравки).

За время всех циклов накапливается около $10^8$ молекул специфического фрагмента. Этого количества достаточно для достоверного определения данного фрагмента методом электрофореза

в геле. Достоверность ПЦР-диагностики достигает 94–98% [34, 38, 40].

### 1.3.2. Цитологическая диагностика

Цитологические методы исследования применяют для диагностики новообразований половых органов, гормональной функции яичников (метод гормональной кольпоцитологии описан в пар. 1.3.3).

В диагностике злокачественных новообразований цитологический метод является одним из основных скрининговых методов исследования, который следует проводить у всех женщин старше 20 лет независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания. Используют Pap-test — цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау [47]. Цитологическое исследование выполняют во второй половине менструального цикла. Мазки берут до бимануального исследования, проведения расширенной кольпоскопии, пробы Шиллера. Эффективность исследования в значительной мере зависит от того, насколько правильно взят клеточный материал и приготовлены мазки. Для получения мазков следует использовать специальный шпатель или щеточку. При визуально неизмененной шейке матки цитологический мазок берут легким соскобом со всей поверхности эктоцервикса и из устья шеечного канала. При наличии патологических изменений на шейке матки клеточный материал берут непосредственно с места поражения. В таком случае цитологическое исследование будет прицельным. Подозрительным на рак в мазке является полиморфизм клеток и ядер, большое число митозов. В этих случаях после цитологического исследования проводится биопсия.

**Классификация цервикальных мазков по Папаниколау (Pap-test)**

*Первый класс* — атипических клеток нет, нормальная цитологическая картина.

*Второй класс* — изменение морфологии клеточных элементов, обусловленное воспалительным процессом во влагалище и/или шейке матки.

*Третий класс* — единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер.

*Четвертый класс* — отдельные клетки с явными признаками злокачественности: увеличение массы ядер, аномалии цитоплазмы, изменения ядра, хромосомные аберрации.

*Пятый класс* — в мазке наблюдают большое количество атипических клеток.

Цитологический метод высокодостоверен — показатель ранней цитологической диагностики предрака и ранних стадий рака шейки матки равен приблизительно 80%. Однако ошибки метода, составляющие от 5 до 40%, охватывают как безобидную вирусную пролиферацию, так и подлинные предвестники рака.

### 1.3.3. Тесты функциональной диагностики деятельности яичников

**Симптом растяжения шеечной слизи** позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками. Максимальное растяжение слизистой нити из цервикального канала приходится на момент овуляции и достигает 10–12 см.

**Феномен «папоротника» (кристаллизации)** основан на том, что шеечная слизь при высушивании может кристаллизироваться. Интенсивность кристаллизации зависит от выработки эстрогенов яичниками и проявляется максимально во время овуляции, а в прогестероновую фазу постепенно уменьшается, вплоть до полного исчезновения перед месячными.

**Симптом «зрачка»** также зависит от продукции эстрогенов яичниками. При двухфазном менструальном цикле наружное отверстие шеечного канала с 5-го дня цикла начинает расширяться и заполняться слизью, достигая максимума к моменту овуляции. Во второй фазе цикла наружный маточный зев начинает постепенно закрываться, а слизь в его просвете отсутствует.

**Тест базальной температуры** зависит от фазы менструального цикла. При овуляторном цикле с полноценной первой и второй фазами базальная температура повышается на 0,5 °С непосредственно после овуляции и держится на таком уровне 12–14 дней. Подъем температуры обусловлен влиянием прогестерона на центр терморегуляции. При недостаточности второй фазы цикла гипертермическая фаза продолжается менее 8–10 дней, поднимается ступенеобразно или периодически падает ниже 37 °С. При ановуляции температурная кривая оста-

ется монофазной. Ложноположительный результат (повышение базальной температуры при отсутствии желтого тела) может быть при острых и хронических инфекциях, при некоторых изменениях ЦНС.

**Кожно-аллергический тест** основан на появлении аллергической реакции на внутрикожное введение гормональных препаратов (эстрогенов, прогестерона) в периоды насыщенности организма одним из этих гормонов. Для проведения теста в кожу внутренней поверхности предплечья вводят 0,02 мл 0,1% масляного р-ра эстрадиола бензоата или 0,02 мл 2,5% масляного р-ра прогестерона. При максимальном содержании в организме того или иного гормона происходят гиперемия и увеличение соответствующей папулы до 10–12 мм.

**Гормональная кольпоцитология.** В мазках из влагалища различают четыре вида клеток: ороговевающие (поверхностные), промежуточные, парабазальные и базальные. По соотношению указанных эпителиальных клеток судят о функциональном состоянии яичников, так как созревание этих клеток находится под контролем эстрогенных гормонов. Мазки берут каждые 3–5 дней в течение 2–3 менструальных циклов. При аменорее и опсоменорее мазки следует брать один раз в неделю. Содержимое для кольпоцитологии берут из бокового свода влагалища, так как в заднем своде оно смешано с секретом шеечных желез. Кольпоцитологическое исследование не проводят при воспалении влагалища и маточном кровотечении.

*Различают следующие типы влагалищных мазков:*

- *1-й тип* — мазок состоит из базальных клеток и лейкоцитов. Это характерно для резкой эстрогенной недостаточности;
- *2-й тип* — мазок состоит из парабазальных клеток, встречаются отдельные промежуточные и базальные клетки, лейкоциты — значительная эстрогенная недостаточность;
- *3-й тип* — обнаруживаются преимущественно промежуточные клетки, единичные парабазальные и ороговевающие, что свидетельствует о легкой эстрогенной недостаточности;
- *4-й тип* — мазок состоит из ороговевающих (поверхностных) клеток, единичных промежуточных; базальные клет-

ки и лейкоциты отсутствуют. Это свидетельствует о достаточной эстрогенной насыщенности.

*Индекс созревания* представляет собой процентное соотношение основных видов клеток влагалищного мазка — базальных (вместе с парабазальными), промежуточных и поверхностных. У взрослой женщины сразу после завершения менструации он равен 0/85/15, во время пика эстрогенной насыщенности отклоняется вправо и равен 0/30/70 или 0/10/90, а перед месячными возвращается к исходному уровню 0/80/20. Недостаточность эстрогенов определяется крайне левым соотношением: 60/40/0 или даже 100/0/0.

*Кариопикнотический индекс* (*КПИ*) — это отношение числа поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу поверхностных клеток, выраженное в процентах. Во время фолликулиновой фазы КПИ составляет 25–30%, при овуляции — 60–80%, в прогестероновой фазе — 25–30%.

**Гистологическое исследование эндометрия** является весьма точным методом оценки функции яичников. Получить материал для исследования можно путем выскабливания полости матки или аспирации эндометрия наконечником Пайпеля [94]. Для оценки деятельности яичника следует сопоставить полученную гистологическую картину (фазы регенерации, пролиферации, секреции) с днем менструального цикла.

### 1.3.4. Гормональные исследования

**Определение уровня гормонов.** Современные методы исследования позволяют определить наличие даже незначительного количества как полипептидных, так и стероидных гормонов. С этой целью широко используются методы радиоиммунологического анализа для определения содержания в крови гормонов гипоталамуса (7 либеринов и 3 статина), гипофиза (фолликулостимулирующий гормон — ФСГ, лютеинизирующий гормон — ЛГ, пролактин, адренокортикотропный гормон — АКТГ, тиреотропный гормон — ТТГ, соматотропный гормон — СТГ и липотропин), яичников (эстрогенные соединения — эстрон, эстриол, эстрадиол, прогестерон, андрогены), надпочечников (кортизол, тестостерон, альдостерон), щитовидной железы (трийодтиронин — $T_3$, тироксин — $T_4$) и других эндокринных желез и тканей.

В моче определяют метаболиты андрогенов (17-кетостероиды — 17-КС) и прогестерона (прегнандиол). При обследовании женщин с проявлениями гиперандрогении и проведении гормональных проб вместо определения 17-КС в моче исследуют содержание в плазме крови самого тестостерона и его предшественников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА), его сульфата (ДГЭА-С) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерон).

В настоящее время актуальным является определение некоторых относительно новых гормонов, которые также могут оказать помощь в диагностике и лечении гормональных расстройств у женщин, — это ингибин, антимюллеров гормон и лептин.

*Ингибин* — пептид, состоящий из двух субъединиц (α и β), связанных дисульфидным мостиком. У женщин в фолликулах (а при беременности — в плаценте) синтезируется ингибин А. Этот гормон избирательно блокирует выделение ФСГ из передней доли гипофиза. Уровни ингибина А и эстрадиола очень сильно коррелируют друг с другом в течение менструального цикла. С приближением климакса концентрация ингибина А снижается, что ведет к повышению уровня ФСГ. Поэтому определение ингибина позволяет решить вопрос — связаны ли нарушения менструального цикла со старением яичников и климаксом или нет.

*Антимюллеров гормон* (АМГ) — димерный гликопротеин, принадлежащий к семейству β-трансформирующих факторов роста. От рождения и до наступления менопаузы АМГ продуцируется в незначительных количествах гранулезными клетками яичника. Определение АМГ используется для выявления преждевременного или замедленного полового созревания, исследования овариального резерва и пременопаузальных изменений, в диагностике гранулезоклеточного рака яичника.

*Лептин* — гормон, регулирующий энергетический обмен и жировой запас организма. Секретируется клетками жировой ткани. Лептин снижает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активирует продукцию гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), блокирует синтез нейропептида, вызывающего чувство голода. Поэтому с помощью лептина можно определить роль истощения или ожирения в нарушении менструального цикла. Высокий уровень данного гормона сви-

детельствует о лептинорезистентности, способствующей развитию поликистоза яичников и формированию метаболического синдрома.

**Функциональные гормональные пробы.** Проведение данных проб позволяет уточнить функциональное состояние различных отделов репродуктивной системы и выяснить резервные возможности гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, яичников и эндометрия. В гинекологической практике наиболее распространены следующие функциональные пробы.

*Проба с гестагенами*. Пробу проводят с целью установления степени дефицита эстрогенов и прогестерона при заболеваниях репродуктивной системы, сопровождающихся аменореей. В течение 7–10 дней вводят внутримышечно 1 мл 1% (10 мг) масляного раствора прогестерона в сутки ежедневно, или 1 мл 2,5% (25 мг) масляного раствора прогестерона через день (всего 3 инъекции), или 2 мл 12,5% (250 мг) раствора 17-оксипрогестерона капроата (17-ОПК) одномоментно (2 ампулы по 125 мг). Можно применять также утрожестан *per os* по 200 мг в день (7–10 дней). Появление менструальноподобной реакции через 2–4 дня после отмены прогестерона или через 10–14 дней после введения 17-ОПК указывает на умеренный дефицит эстрогенов и значительный — гестагенов. Отрицательная проба может указывать на глубокую недостаточность эстрогенов или органические изменения в эндометрии.

*Проба с эстрогенами и гестагенами*. Проводится с целью исключения (или подтверждения) маточной или яичниковой формы аменореи. Больной в течение 21 дня вводят один из эстрогенных препаратов в/м (эстрадиола бензоат по 1 мл 0,1% р-ра), или внутрь этинилэстрадиол (микрофоллин по 0,05 мг 1 раз в сутки), или конъюгированные эстрогены (премарин, эстрофеминал по 625 мг в день), или 17β-эстрадиол (эстрофем). С 17-го по 21-й день приема эстрогенов дополнительно назначают препарат прогестерона (как в пробе с гестагенами). Наступление менструальноподобной реакции свидетельствует о выраженном дефиците эндогенных эстрогенов; отрицательный результат указывает на маточную форму аменореи.

*Проба с дексаметазоном* проводится для установления причины гиперандрогении у женщин с признаками вирилизации,

в первую очередь для исключения опухоли надпочечников. Проба основана на способности дексаметазона подавлять выделение АКТГ передней долей гипофиза, вследствие чего тормозятся образование и выделение андрогенов надпочечниками.

*Малая дексаметазоновая проба:* дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг/сут) в течение 3 сут, общая доза 6 мг. За 2 дня до приема препарата и на следующий день после его отмены определяют содержание в плазме крови тестостерона, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА. Если такая возможность отсутствует, определяют содержание в суточной моче 17-КС. При снижении названных показателей по сравнению с исходными более чем на 50–75% проба считается положительной, что указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Снижение показателей менее чем на 25–30% означает яичниковое происхождение андрогенов.

При отрицательной малой пробе у женщин с проявлениями вирилизации проводят *большую дексаметазоновую пробу:* прием дексаметазона по 2 мг (4 таб. по 0,5 мг) каждые 6 ч в течение 3 сут (общая доза 24 мг). Контроль исследования проводится так же, как и при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат пробы — отсутствие снижения уровня андрогенов в крови или моче — указывает на вирилизирующую опухоль надпочечников.

**Функциональные пробы для определения уровня нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.** Пробы проводят при нормальном или пониженном содержании гонадотропинов в крови.

*Проба с гонадотропинами* позволяет оценить способность яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами ростом фолликулов. Используют пергонал (содержит ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1) — в ампуле по 75 МЕ активных веществ. Первые 3 дня вводят по 150 МЕ/сут, затем — по 225–300 МЕ/сут (всего для пробы используется 25 ампул препарата). Если после курса введения пергонала уровень эстрадиола в крови возрастает до 500 мкг/мл и больше, тесты функциональной диагностики деятельности яичников свидетельствуют об увеличении насыщенности эстрогенами и при УЗИ видны полостные фолликулы, проба считается положительной. Если же после введения 25 ампул пергонала не обнаруживаются признаки активности

яичников (отрицательная проба), можно констатировать их функциональную несостоятельность.

*Проба с кломифеном* показана при заболеваниях, сопровождающихся ановуляцией, чаще на фоне олигоменореи или аменореи. Проба основана на способности кломифена связывать рецепторы эстрогенов в гипоталамусе, что в норме приводит к компенсаторному усилению выработки гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов. Пробу проводят после месячных или менструальноподобной реакции, вызванной проведением эстроген-прогестероновой пробы. Кломифен в дозе 100 мг в день (2 таб.) назначается с 5-го по 9-й день от начала менструальноподобной реакции. Результаты контролируются либо определением ФСГ, ЛГ и эстрадиола в плазме крови до начала исследования и на 5–6-й день после окончания приема препарата, либо по базальной температуре и появлению или отсутствию менструальноподобной реакции через 25–30 дней после приема кломифена. Положительная проба (повышение уровня гонадотропинов в 2 раза и эстрадиола, двухфазная базальная температура) указывает на сохраненную функциональную активность гипоталамуса, гипофиза и яичников. Отрицательная проба (отсутствие увеличения концентрации эстрадиола, гонадотропинов в плазме крови, монофазная базальная температура) свидетельствует о нарушении функциональной чувствительности гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону.

*Проба с люлиберином* проводится при отрицательной пробе с кломифеном для выявления гипогонадизма центрального (гипоталамического) генеза. Внутривенно вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина (гонадорелина). До начала введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин после введения через постоянный катетер из локтевой вены берут кровь для определения ЛГ. При положительной пробе к 60-й минуте содержание ЛГ нарастает до цифр, соответствующих овуляции, что указывает на сохраненную функцию передней доли гипофиза и нарушение функции гипоталамических структур.

*Проба с хорионическим гонадотропином (ХГ) и дексаметазоном* используется в дифференциальной диагностике разных форм гиперандрогении. До пробы определяют уровень тестостерона и экскрецию 17-КС с мочой. На протяжении 5 дней назна-

чают дексаметазон по 1 мг 4 раза в сутки. На 4-й и 5-й день вводят ХГ в/м в дозе 1500 ЕД/м$^2$ поверхности тела. На 3-й и 5-й день пробы повторно исследуют концентрацию тестостерона в крови и экскрецию 17-КС с мочой.

Снижение уровня тестостерона и 17-КС на 3-й день пробы на 50% и более указывает на надпочечниковую природу гиперандрогении, а повышение обоих показателей на 40% и более на 5-й день пробы (в сравнении с 3-м днем) свидетельствует о яичниковой природе гиперандрогении.

**Иммунохроматографические экспресс-тесты.** Тест-полоски давно и успешно используются во всем мире. Они просты, удобны и быстры в применении, не требуют больших материальных затрат. Принцип их действия состоит в том, что при погружении теста в физиологическую жидкость она начинает мигрировать вдоль мембраны по принципу тонкослойной хроматографии. Вместе с жидкостью движутся и антитела с красителями. Если в этой жидкости присутствует исследуемый антиген (гормон), то происходит его связывание как с первичным, так и с вторичным типом антител. При этом происходит накопление антител с красителем вокруг антител, жестко иммобилизованных в тест-зоне, что проявляется в виде яркой темной полосы. Несвязавшиеся антитела с красителем мигрируют далее вдоль полоски и неизбежно взаимодействуют с антителами в контрольной зоне, где и наблюдается вторая темная полоса. Взаимодействие (темная полоса) в контрольной зоне должно проявляться всегда (если анализ проведен правильно), независимо от присутствия исследуемого антигена в физиологической жидкости. Результаты определяются визуально.

*Иммунохроматографический быстрый тест на беременность* предназначен для качественного определения ХГ в моче. Этот гормон появляется в моче уже через 8 дней после оплодотворения. Тест-полоска смачивается мочой пациентки. Если в моче присутствует ХГ, он связывается с фиксированными антителами (две полоски); если ХГ отсутствует, то антитела связываются только с латексными частицами, покрытыми ХГ в контрольной зоне (одна полоска). Результат проявляется уже через 2–5 мин. Достоверность теста 98%.

*Диагностика внематочной беременности.* Во время беременности в норме содержание интактного ХГ составляет 90% от общего количества ХГ, а модифицированного ХГ — приблизительно 10%. Внематочная беременность характеризуется тем, что почти весь ХГ представлен его интактной формой, а содержание модифицированного ХГ очень мало относительно его количества при нормальной беременности. Этот факт и был положен в основу современных иммунохроматографических тестов для диагностики внематочной беременности.

*Контроль периода овуляции* основан на определении лютеинизирующего гормона в моче или слюне женщины. Пик лютеинизирующего гормона достигает максимальных значений за 24–48 ч перед овуляцией, что и определяется этими экспресс-тестами. Способность яйцеклетки к оплодотворению длится примерно 24–30 ч, поэтому «опасными» для зачатия считают 4 дня после появления положительного теста. Используя этот тест, женщина может планировать свои отношения с партнером для повышения или, наоборот, снижения вероятности забеременеть.

*Определение менопаузы.* Угасающая функция репродуктивной системы сопровождается снижением выработки прогестерона, а затем эстрадиола и ингибина. Это в свою очередь стимулирует синтез ФСГ. Поэтому в качестве диагностического критерия климактерического синдрома наиболее важным и значимым является определение повышенного уровня ФСГ. Выявление высокой концентрации ФСГ важно также для аргументированного назначения гормональной терапии в пременопаузе и постменопаузе, для определения ранней и преждевременной менопаузы, выявления овариального резерва после гистерэктомии, при бесплодии и подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

**Гигиенические прокладки с индикаторной полоской.** Тест-полоски содержат химические соединения, изменяющие свой цвет (с желтого на голубой) при повышении pH влагалищных выделений, что может свидетельствовать о развитии у женщины вагинальной инфекции (тест Vi-Rekah) или об излитии околоплодных вод у беременных (тест Al-Rekah).

### 1.3.5. Генетические исследования

**Определение Х-хроматина** проводится в эпителиальных клетках слизистой оболочки рта и влагалища, в ядрах зрелых нейтрофилов. Ядро, содержащее хроматиновое тельце Барра, является хроматин-положительным, а не содержащее — хроматин-отрицательным. Хроматин-положительные ядра встречаются при наличии не менее двух Х-хромосом, т.е. при ХХ-хромосомном наборе у здоровых женщин, а хроматин-отрицательные — при нормальном мужском XY-хромосомном комплексе.

Определение Х-хроматина имеет большое значение для диагностики хромосомных аномалий, гермафродитизма, адреногенитального синдрома. Так, хроматин-положительные ядра встречаются при синдроме Клайнфельтера с различными хромосомными комплексами (XXY, XXY/XY). Иногда ядра имеют 2 и более телец Барра (XXXY/XXXXY). Хроматин-отрицательные ядра встречаются при синдроме Шерешевского–Тернера с хромосомным набором XO и некоторых хромосомных мозаиках.

При буккальном и вагинальном тесте подсчитывают 100 клеток: в клетках с женским генотипом на каждые 5 клеток в одной из них видно одно тельце Барра, с мужским генотипом — на 100 клеток не более одной, содержащей тельце Барра. При определении генотипа по ядрам нейтрофилов (лейкоцитарный тест) в мазках крови подсчитываются 500 нейтрофильных лейкоцитов: для женского генотипа характерно более 6 клеток с тельцами Барра («барабанные палочки»), а для мужского — менее 4.

По этому принципу возможно определение генетического пола еще в период внутриутробного развития. Для этого в амниотической жидкости (при амниоцентезе) исследуют свободно плавающие клетки плода, отслоившиеся от его кожи [29].

**Анализ кариотипа** основан на подсчете количества хромосом. Исследование кариотипа проводится на препаратах метафазных хромосом, получаемых из культуры лимфоцитов периферической крови, костного мозга, а также из кожи.

К генетической патологии, обусловленной нарушениями числа Х-хромосом, относятся:

- дисгенезия гонад, при которой встречается набор с одной половой хромосомой (45,XO) — «мозаичный набор»,

когда разные клоны клеток содержат разные количественные наборы хромосом, причем в разных клонах могут присутствовать как X-, так и Y-хромосомы. Присутствие Y-хромосомы или только ее участка нарушает формирование полноценной женской половой железы (яичника). В неполноценной гонаде развиваются элементы яичка, склонные к озлокачествлению;

- синдром Клайнфельтера с кариотипом 47,XXY, характеризующийся мужским фенотипом с недоразвитием наружных половых органов, нарушением спермообразования, евнухоидным телосложением;
- синдром Шерешевского–Тернера с хромосомным набором 45,XO.

**Исследования полиморфизма генов** позволяют выявить подверженность женщины к различным акушерским (невынашивание беременности, преэклампсия, врожденные пороки развития у плода) и гинекологическим (эндометриоз, лейомиома, диспластические процессы шейки матки и молочной железы, нарушения менструального цикла, гиперандрогении и др.) патологиям:

- *привычное невынашивание:*
  - гены 2-й фазы детоксикации (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*);
  - гены, ответственные за обмен гомоцистеина (*MTHFR*, *MTRR*);
  - гены главного комплекса гистосовместимости (*DQA1*, *DQB1*);
  - гены, регулирующие кровяное давление (*ACE*, *NOS3*);
- *эндометриоз:* гены 2-й фазы детоксикации (*GSTT1*, *GSTM1*, *CYP19*, *NAT2*);
- *гиперэстрогенные состояния* (лейомиома, дисгормональные процессы матки и молочных желез): гены, кодирующие ферменты 1-й и 2-й фаз детоксикации (*CYP1A1*, *CYP3A4, CYP1B1, COMT, MTHFR*);
- *гиперандрогения:* гены, кодирующие ферменты, обеспечивающие синтез андрогенов (*CYP11A1, CYP19*).

**Биохимические скрининговые исследования** основываются на определении биохимических маркеров анеуплоидии. Двойной скрининговый тест проводят на 10–13-й неделе беременности,

а тройной — на 16–20-й неделе (определение концентрации α-фетопротеина (АФП), β-хорионического гонадотропина человека (эстриола). АФП синтезируется в желточном мешке, печени плода и попадает в амниотическую жидкость и кровь беременных. Концентрация АФП связана со сроком беременности и массой плода, что позволяет судить о степени его развития в соответствии с гестационным сроком. Максимальное содержание АФП в околоплодных водах (23 мг/л) отмечается в 14–15 нед. с последующим постепенным снижением до 1 мг/л. В I триместре беременности концентрация АФП в крови матери меньше, чем в околоплодных водах. В последующем проникновение АФП в околоплодные воды уменьшается, а его трансплацентарное поступление в кровь беременной возрастает. В крови беременных увеличение концентрации АФП происходит с 10-й недели (10–20 нг/мл), достигая максимальных величин в 32–34 нед. (до 300 нг/мл); в дальнейшем его уровень в сыворотке крови снижается до 80–90 нг/мл.

Увеличение или понижение содержания АФП является признаком нарушения состояния плода. К повышению уровня АФП в сыворотке крови и околоплодных водах (в 2,5 раза и выше) приводят аномалии развития плода: врожденный нефроз, атрезия двенадцатиперстной кишки, гастрошизис, омфалоцеле, менингомиелоцеле, анэнцефалия, *spina bifida*. Гибель плода сопровождается резким увеличением уровня АФП. Снижение концентрации АФП (в 2 раза и более) может быть обусловлено синдромом Дауна.

**Ультразвуковое исследование** за время беременности проводят 3 раза с целью диагностики врожденной и наследственной патологии плода (в сроки 11–13, 18–23 и 32–34 нед. беременности). В сроке 11–13 нед. можно определить толщину воротниковой зоны плода (в норме 3–5 мм). Увеличение этого показателя более 5 мм свидетельствует о дефектах развития плода, а более 7 мм — о высокой степени вероятности генетических дефектов развивающегося плода.

**Амниоцентез** — операция, позволяющая получить пробы амниотической жидкости, окружающей плод. Амниотическую жидкость или клетки плода можно использовать для проведения

кариотипирования, ДНК-диагностики или ИФА. Также можно провести биохимическое, гормональное, иммунологическое, цитологическое исследования. Результаты позволяют судить о состоянии плода. В зависимости от места пункции различают трансвагинальный и трансабдоминальный амниоцентез. Операцию выполняют под ультразвуковым контролем. В сроке 16–18 нед. беременности риск ее прерывания при амниоцентезе составляет 1 на 270.

**Кордоцентез** — забор крови плода из вен пуповины под контролем УЗИ. К преимуществам данного исследования относят возможность кариотипирования клеток плода и определения некоторых гематологических, иммунологических параметров, а также показателей кислотно-основного состояния плода. Кордоцентез также позволяет провести внутриутробную гемотрансфузию. К осложнениям кордоцентеза относятся: преждевременное излитие вод (0,5%); кровотечение из пунктируемого сосуда (5–10%), как правило, не длительное и не опасное для жизни плода; перинатальные потери не превышают 1–3%.

**Исследования ворсин хориона** — проводят биопсию плаценты на 9–12-й неделе гестации. Полученные образцы можно подвергнуть ДНК-диагностике, цитогенетическому исследованию и ИФА. Преимущество данного метода заключается в возможности раннего выявления генетической патологии. Недостатки включают высокий риск выкидыша, возможность инфицирования плодного яйца, а также возрастание риска формирования редукционных пороков конечностей.

## 1.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1.4.1. Зондирование матки

К инвазивным методам диагностики относится зондирование матки, которое проводится с целью установления положения и направления полости матки, ее длины. Зондирование матки противопоказано при подозрении на беременность. Метод осуществляется в условиях малой операционной.

Для зондирования матки необходимо подготовить ложкообразные зеркала, подъемник, две пары пулевых щипцов, корнцанг и маточный зонд. Женщину укладывают на гинекологическое кресло, катетером выпускают мочу, наружные половые органы обрабатывают дезинфицирующим раствором. Во влагалище вводят зеркала, шейку захватывают пулевыми щипцами, подъемник удаляют. Зонд осторожно вводят сначала в канал шейки матки, затем в полость матки до дна, определяют длину матки, затем, скользя зондом по передней, задней, боковым стенкам матки, определяют форму полости, наличие в ней выпячиваний (опухолей), шероховатостей (полипы), перегородок. Исследование с помощью зонда позволяет определить локализацию опухоли.

### 1.4.2. Диагностическое фракционное выскабливание цервикального канала и полости матки

Диагностическое выскабливание проводится с целью выявления доброкачественных изменений эндоцервикса и эндометрия, оценки функционального состояния деятельности яичников, обнаружения миомы матки, подтверждения или исключения эндоцервикальной карциномы или карциномы эндометрия и контроля эффективности гормонотерапии. Выскабливание стенок полости матки противопоказано при острых воспалительных процессах половых органов, за исключением тех случаев, когда выскабливание слизистой оболочки тела матки выполняют с лечебной целью, а также при подслизистой фибромиоме матки (возможно кровотечение или некроз узла). Операцию выполняют под внутривенным наркозом или парацервикальной анестезией. Данную диагностическую манипуляцию проводят после зондирования матки. Перед расширением канала шейки матки отдельно маленькой кюреткой выскабливают цервикальный канал. Затем расширяют его внутреннее отверстие (с помощью расширителя Гегара) и производят тщательное выскабливание полости матки с удалением всего функционального слоя эндометрия (!). Образцы тканей из цервикального канала и полости матки направляют на гистологическое исследование по отдельности.

### 1.4.3. Пункция брюшной полости через задний свод влагалища

Пункция брюшной полости через задний свод влагалища производится в стационаре в случаях, когда необходимо выяснить наличие или отсутствие свободной жидкости (кровь, гной, серозная жидкость) в полости малого таза. Полученную серозную жидкость направляют на бактериологическое и цитологическое исследование (для диагностики воспалительного процесса в полости малого таза или ранней диагностики рака яичников). При подозрении на эктопическую беременность пункцию проводят в процессе подготовки к операции. Результаты пункции брюшной полости могут быть как ложноположительными (при попадании иглы в сосуд параметрия, влагалища или матки), так и ложноотрицательными (дефект просвета иглы, наличие лишь небольшого количества крови в брюшной полости или выраженный спаечный процесс в области придатков матки). Иногда при пункции получают не темную кровь, а серозную жидкость с геморрагическим компонентом, что не исключает нарушенной эктопической беременности.

Влагалище обрабатывают дезинфицирующим раствором. Выводят шейку матки, ее заднюю губу захватывают однозубым держателем. Иглу вводят через задний свод влагалища параллельно шейке, с одновременной аспирацией шприцем. При отсутствии жидкости иглу слегка подтягивают назад и вводят снова на 2–3 см левее или правее. Повторное введение иглы небезопасно. Гемоперитонеум подтверждают обнаружением старой крови, сгустка или несворачивающейся (дефибринированной) крови. Обнаружение же свежей сворачивающейся крови может быть связано с попаданием иглы в сосуд. Отсутствие крови не исключает внематочную беременность, так как кровь в дугласовом пространстве может вообще отсутствовать или находиться в виде сгустка.

### 1.4.4. Аспирационная биопсия эндометрия

Аспирационная биопсия выполняется с целью получения образцов эндометрия для микроскопического исследования. Сущность метода заключается в том, что через специальный наконечник

«Пайпель», введенный в полость матки, с помощью шприца засасывают кусочки эндометрия. Метод рекомендуется для контроля за состоянием слизистой оболочки матки при проведении консервативного лечения гиперплазии эндометрия.

### 1.4.5. Эндоскопические методы исследования

**Эндоскопия** — это исследование полостей тела с помощью оптического прибора, снабженного осветительным устройством. В настоящее время метод перестал носить только диагностический характер. В практику широко внедрены различные эндоскопические операции. В гинекологии эндоскопия используется для осмотра шейки (кольпоскопия) и полости матки (гистероскопия), органов малого таза (лапароскопия) и для операций на них.

**Кольпоскопия** (вагиноскопия, вульвоскопия) — диагностический метод для определения патологических состояний влагалищной части шейки матки, цервикального канала, влагалища и наружных половых органов путем осмотра с помощью специальных оптических приборов (кольпоскопов), дающих увеличение до 30 раз. Изучают состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки, кожные покровы и слизистую оболочку наружных половых органов. При этом удается выявить те патологические состояния исследуемых органов, которые невооруженным глазом не определяются.

*Простая кольпоскопия* — осмотр шейки матки после удаления отделяемого с ее поверхности без использования медикаментозных средств. Обзорная (простая) кольпоскопия осуществляется в начале исследования и является ориентировочной. С ее помощью определяют форму и величину шейки матки, ее наружного зева, цвет и рельеф слизистой оболочки, переходную зону эпителия, сосудистый рисунок.

*Расширенная кольпоскопия* — осмотр шейки матки после нанесения на ее влагалищную часть 3% р-ра уксусной кислоты или 2% р-ра Люголя (проба Шиллера), гематоксилина, адреналина. При обработке шейки матки 3% р-ром уксусной кислоты возникает набухание поверхностных клеток и сокращение подэпителиальных сосудов, что способствует более четкой визуализации патологических изменений. Проба Шиллера основана на способности нормального эпителия изменять окраску под воз-

действием йода на темно-бурую в зависимости от содержания в клетках эпителия гликогена. В норме отмечается равномерное бурое окрашивание. Йоднегативные участки указывают на резкое снижение гликогена в клетках покровного эпителия.

***Модификации расширенной кольпоскопии***

*Хромокольпоскопия* — окраска влагалищной части шейки матки различными красителями (0,1% р-ра гематоксилина, 1% р-р толуидинового синего, метиловый фиолетовый — 4 капли 10% р-ра на 35 мл дистиллированной воды).

*Кольпоскопия через цветные фильтры* (зеленые и желтые) позволяет четче выявить кольпоскопическую картину с использованием различных эпителиальных сосудистых тестов.

*Флюоресцентная кольпоскопия* — прижизненный метод гистохимического исследования тканей с использованием ультрафиолетовых лучей и флюоресцентных красителей — акридинового оранжевого и уранинового фиолетового.

*Кольпомикроскопия* — прижизненное гистологическое исследование влагалищной части шейки матки, при котором ткань шейки матки изучают в падающем свете под увеличением в 160–280 раз с окрашиванием влагалищной части шейки матки 0,1% водным р-ром гематоксилина.

**Гистероскопия** — метод эндоскопии в гинекологии, позволяющий осмотреть полость матки. Методика гистероскопии достаточно проста, ее широко применяют для дифференциальной диагностики причин маточных кровотечений. Гистероскопия позволяет произвести прицельную биопсию объемного образования полости матки. Этот метод гораздо информативнее раздельного диагностического выскабливания, что позволяет снизить стоимость лечения многих гинекологических больных. Во время гистероскопии можно удалить полип эндометрия, субмукозный миоматозный узел, рассечь внутриматочные сращения или разрушить перегородку полости матки, произвести абляцию эндометрия, выполнить прицельную биопсию и др.

П о к а з а н и я к проведению гистероскопии: маточные кровотечения неясной этиологии (в детородном возрасте, постменопаузе); дифференциальная диагностика бесплодия (изменения полости матки, выявленные при гистеросальпингографии; бесплодие неясной этиологии при неинформативности других

исследований); оценка полости матки после кесарева сечения, пластических операций на матке; диагностика и лечение внутриматочных и цервикальных полипов; обнаружение и удаление инородных тел в матке (внутриматочный контрацептив и др.); диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия (абляция и удаление эндометрия).

Противопоказания: острые воспалительные процессы гениталий, беременность, обильные маточные кровотечения, распространенный рак шейки и тела матки.

Осложнения

1. Осложнения анестезии: аллергические реакции (зуд, сердцебиение, кашель, одышка, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотония, судороги); сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипотония, брадикардия, остановка кровообращения); неврологические нарушения (онемение языка, сонливость, тремор, судороги).
2. Перфорация матки.
3. Кровотечение (обусловлено повреждением внутриматочных сосудов, которое обычно происходит при резектоскопии).
4. Ожоги эндометрия (возникают при воздействии на эндометрий лазером или электродом).
5. Осложнения, вызванные растяжением полости матки: при использовании углекислого газа (эмболия), декстрана (аллергические реакции, нарушение гемостаза, гиперволемия, сердечная недостаточность), растворов глицина и сорбитола (водно-электролитные нарушения).

Техника гистероскопии. В последние годы разработаны гистероскопы, дающие увеличение до 150 раз. С их помощью выполняют так называемую контактную гистероскопию, позволяющую разглядеть тонкое строение эндометрия, что повышает диагностическую ценность метода, особенно в выявлении гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия.

**Лапароскопия** — осмотр органов брюшной полости и малого таза с помощью оптического прибора, введенного через прокол передней брюшной стенки (сделанный с помощью троакара). Используется как с диагностической целью, так и для проведения хирургического вмешательства.

П о к а з а н и я к лапароскопии: необходимость дифференциальной диагностики опухолей матки и придатков, уточнение диагноза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), наружный эндометриоз, выяснение причин бесплодия и тазовых болей, аномалии развития половых органов. *К экстренным* показаниям относится необходимость дифференциальной диагностики острой хирургической и гинекологической патологии (внематочная беременность, острые воспалительные заболевания придатков матки, апоплексия яичников, подозрение на перекрут ножки или разрыв опухоли яичника, перекрут субсерозной миомы) и их оперативное лечение.

П р о т и в о п о к а з а н и я: геморрагический шок, некорригируемая коагулопатия, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы в стадии декомпенсации, острая и хроническая почечно-печеночная недостаточность, рак яичника и маточной трубы (исключением является лапароскопический мониторинг в процессе химио- или лучевой терапии).

О с л о ж н е н и я: повреждение магистральных сосудов, газовая эмболия, перфорация органов брюшной полости, эмфизема сальника, подкожной и ретроперитонеальной клетчатки.

Т е х н и к а л а п а р о с к о п и и: прокол брюшной стенки иглой и введение через нее газа для создания пневмоперитонеума; введение троакара лапароскопа; осмотр органов малого таза и брюшной полости; удаление лапароскопа и выведение газа.

### 1.4.6. Ультразвуковое исследование

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** — неинвазивный метод, используемый в гинекологии для диагностики заболеваний и опухолей матки, придатков, выявления аномалий развития матки.

Метод основан на разной скорости распространения ультразвука в различных по физическим свойствам средах (тканях) организма. Ультразвук представляет собой волнообразно распространяющиеся колебания частиц материальной среды с частотой выше 2000 Гц. Возбуждение одной частицы вследствие воздействующих на нее упругих сил передается соседним. Скорость распространения ультразвуковой волны зависит от физических свойств среды и в мягких тканях организма составляет в сред-

нем 1540 м/с. Интенсивность отражения посланных датчиком ультразвуковых волн зависит от разницы акустического сопротивления тканей, что и регистрируется на экране прибора в виде эхограммы.

Современная ультразвуковая аппаратура позволяет визуализировать и оценить состояние почти всех органов малого таза: мочевого пузыря, матки, яичников, верхнего отдела влагалища, ректосигмоидальной части толстого кишечника, мышц и сосудов малого таза. С помощью УЗИ установлены нормальные размеры матки и яичников у женщин, девушек и девочек (табл. 1.1).

*Таблица 1.1*

**Нормальные размеры матки и яичников у девочек, девушек и женщин репродуктивного возраста** [39]

| Возраст, лет | Длина матки, см | Ширина матки, см | Переднезадний размер матки, см | Объем яичника, $см^3$ |
|---|---|---|---|---|
| 2–7 | 3,19 ± 0,8 | 1,5 ± 0,05 | 0,9 ± 0,7 | 1,7 ± 0,25 |
| 8–9 | 3,5 ± 0,06 | 1,7 ± 0,06 | 1,1 ± 0,04 | 2,5 ± 0,3 |
| 10–11 | 4,9 ± 0,2 | 2,0 ± 0,1 | 1,5 ± 0,1 | 3,3 ± 0,2 |
| 14–16 | Длина тела 4,25 ± 0,1<br>Длина шейки 2,57 ± 0,03 | 3,8 ± 0,8 | 2,82 ± 0,1 | 6,9 ± 0,3 |
| 17–19 | Длина тела 4,8 ± 0,11<br>Длина шейки 2,6 ± 0,1 | 4,1 ± 0,1 | 3,3 ± 0,04 | 8,8 ± 0,4 |
| Женщины репродуктивного возраста | Длина тела (без шейки) 3,6–5,9 | 4,6–6,2 | 2,8–4,2 | 5,7 ± 0,4 (до 9) |

Диагностические возможности эхоскопии значительно расширились с использованием влагалищных датчиков. Их применение позволяет получить более информативные данные о состоянии эндометрия, миометрия и структуре яичников.

Ультразвуковая диагностика позволяет выявить:

- заболевания матки (опухоли, эндометриоз, гиперпластические и трофобластические процессы эндометрия);

- заболевания яичников (кисты, кистомы, рак, эндометриоз);
- аномалии развития внутренних половых органов;
- заболевания маточных труб (опухоли, мешотчатые образования, эндометриоз);
- внематочную беременность;
- внутриматочные контрацептивы и их фрагменты.

**Допплерометрическое исследование** основано на принципе Допплера, который заключается в изменении частоты испускаемых ультразвуковых волн при их отражении от движущейся по артериям и венам крови. При этом регистрируют максимальную систолическую скорость кровотока и конечную скорость диастолического кровотока. Эти показатели используют для вычисления систолодиастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности.

В гинекологии наиболее широкое применение допплерометрия получила в ранней диагностике злокачественных новообразований и эндокринных форм бесплодия, обусловленных нарушением процессов овуляции. При допплерометрии возможно получение цветовых картограмм, отражающих сосудистую сеть органа или новообразования.

Наибольшую практическую ценность во время беременности имеет исследование маточно-плацентарного кровотока: в маточных артериях и их ветвях (аркуатных, радиальных, спиральных), артерии пуповины, а также плодовой гемодинамики: в аорте и церебральных сосудах плода.

В акушерской практике используют также допплероэхокардиографию плода. Наибольшее практическое значение она имеет при диагностике врожденных пороков сердца.

**Эхогистеросальпингография** — использование ультразвука для оценки состояния и проходимости маточных труб, выявления внутриматочной патологии. Эхогистеросальпингография проводится на 5–7-й день менструального цикла. В полость матки вводится физиологический раствор, с помощью УЗ-датчика контролируется прохождение жидкости по трубам и ее проникновение в позадиматочное пространство. При этом отчетливо визуализируется полость матки, выявляются полипы, субмукозные миоматозные узлы, внутриматочные синехии, просвет маточных труб.

**Эхомаммография** — этот метод ультразвуковой маммографии широко распространен, высокоинформативен, экономичен и безвреден. Позволяет выявить в молочной железе узловые образования как с лидного, так и кистозного строения, оценить соотношения различных тканевых компонентов, составляющих молочную железу, выявить увеличенные регионарные лимфатические узлы. Не требует специальной подготовки. Исследование предпочтительнее проводить на 7–9-й день менструального цикла. При эхографии используют ультразвуковые приборы с линейным широкополосным датчиком частотой 7 МГц и более. Пациентка лежит на спине. Датчик перемещают радиально от соска к периферии и обратно, каждый раз перекрывая предыдущую зону исследования, не меняя степень надавливания датчиком на ткань железы. Метод считают основным в обследовании детей, подростков, пациенток до 35–40 лет, женщин в период беременности и лактации, а также больных любой возрастной группы с диффузной гиперплазией железистой ткани.

### 1.4.7. Рентгенологические методы исследования

**Гистеросальпингография (ГСГ)** — используется для установления проходимости маточных труб, выявления анатомических изменений в полости матки, спаечного процесса в матке и области малого таза. Для выполнения ГСГ применяются водорастворимые (уротраст, веротраст, верографин, урографин и др.) и водновискозные (дийодон, поливидон и др.) вещества. Исследование для определения проходимости маточных труб целесообразно проводить на 5–7-й день менструального цикла, что уменьшает частоту ложноотрицательных результатов. *Биконтрастная гинекография* выполняется двойным контрастированием. В брюшную полость, после ее пункции толстой длинной иглой, медленно вводится газ (как правило, кислород). Затем в полость матки и трубы вводится рентгеноконтрастное вещество, как при гистеросальпингографии. Таким образом обеспечивается контрастирование внутренних половых органов как со стороны брюшной полости, так и со стороны полости органов малого таза.

П о к а з а н и я к ГСГ: маточно-трубные варианты бесплодия, подозрение на туберкулез, гиперпластические процессы и подозрение на злокачественный рост эндометрия, аномалии развития

внутренних гениталий, контроль за эффективностью пластических операций на матке и трубах, опухоли и полипы матки.

П р о т и в о п о к а з а н и я: лихорадочные состояния, острые и подострые воспалительные процессы, беременность, маточные кровотечения, декомпенсированные соматические заболевания.

О с л о ж н е н и я ГСГ

1. Ранние: сосудистый рефлюкс (проникновение контрастного вещества в капиллярную и венозную сеть матки), лимфатический рефлюкс (попадание контрастного вещества в маточно-тубарные лимфатические сосуды или в широкую связку матки), перфорация стенки матки, разрыв трубы при очень сильном давлении, аллергические реакции.
2. Поздние: развитие воспалительных процессов вследствие инфицирования при выполнении процедуры или же обострение имеющихся.

**Рентгенологическое исследование черепа** применяется в диагностике нейроэндокринных заболеваний. Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла используется для диагностики опухоли гипофиза. Сагиттальный размер турецкого седла в среднем равен 12 мм (колебание от 9 до 15 мм), вертикальный — 9 мм (колебание от 7 до 12 мм). Соотношение высоты и длины турецкого седла называется индексом седла, который изменяется в процессе роста организма.

При изучении рентгенологической картины турецкого седла выделяют следующие ранние симптомы опухоли гипофиза: остеопороз и истончение костных стенок седла (атрофия); тотальный остеопороз стенок седла без изменений структуры костей свода черепа; неровность участка внутреннего контура костной стенки седла, частичное или тотальное истончение передних и задних клиновидных отростков, симптом двойных контуров. При подозрении на опухоль гипофиза по данным рентгеновского исследования проводят компьютерную томографию черепа.

**Компьютерная томография (КТ)** основана на изменении интенсивности рентгеновского излучения при прохождении через ткани различной плотности. Данный метод диагностики позволяет получить продольное изображение исследуемой области, срезы в сагиттальной и фронтальной или в любой задан-

ной плоскости. КТ дает полное пространственное представление об исследуемом органе, патологическом очаге, количественную информацию о плотности определенного слоя, что позволяет судить о характере поражения. Минимальная величина патологического очага, определяемого при КТ, равна 0,5–1 см. КТ области турецкого седла позволяет выявить небольшие опухоли гипофиза, расположенные интраселлярно, не деформирующие стенки турецкого седла.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** используется для дифференциальной диагностики патологических образований в малом тазу при сомнительных данных УЗИ. Важность МРТ обусловлена высокой информативностью исследования, обеспечивающей отличную визуализацию органов малого таза благодаря высокому относительному контрасту мягких тканей, практически полной неинвазивности, что особенно важно при инструментальной диагностике гинекологических заболеваний женщин детородного возраста.

# Глава 2

# ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

## 2.1. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ОБЩИЕ КРИТЕРИИ ИХ ДИАГНОСТИКИ

### 2.1.1. Факторы возникновения воспалительных заболеваний женских половых органов

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место (55–70%) в структуре гинекологических заболеваний и являются одной из причин нарушения многих функций органов и систем женского организма [40]. Как правило, к факторам возникновения данных заболеваний относят:

- демографические сдвиги (изменения в возрастной и половой структуре населения, большое число одиноких или живущих раздельно лиц, рост числа разводов, продление периода половой жизни);
- социально-экономические факторы (урбанизация, увеличение длительности свободного времени, международный туризм, секс-туры для отпускников с проститутками или гомосексуалистами);
- изменение отношения общества к сексуальной жизни (бóльшая терпимость к различным типам половых от-

ношений, ранее считавшихся неприличными; эмансипация);
- социальные катаклизмы (локальные войны, стихийные бедствия, гражданские беспорядки);
- экономические условия (недоступность лекарственных средств из-за их дороговизны, безработица, материальная необеспеченность);
- употребление наркотиков и злоупотребление алкогольными напитками;
- наличие групп повышенного риска (военнослужащие, моряки, беженцы, сезонные работники, туристы) и высокого риска (бездомные, проститутки, гомосексуалисты, наркоманы, сторонники свободной любви);
- формирование резистентности микроорганизмов к антибактериальным средствам в связи с их адаптационными изменениями и бесконтрольным приемом лекарств, в том числе антибиотиков.

### 2.1.2. Механизмы биологической защиты половой системы женщины от инфекций

*Первый биологический барьер* — сомкнутое состояние половой щели, обеспечивающее разобщение влагалища с внешней средой за счет тонуса мышц промежности и тазового дна, что обеспечивает смыкание половой щели и создание вульварного кольца.

*Второй биологический барьер* определяется строением и функциями влагалища: прилеганием передней и задней стенки влагалища; строением слизистой оболочки (многослойный плоский эпителий не благоприятствует размножению патогенных микроорганизмов); способностью влагалища к самоочищению (зависит от микрофлоры влагалища); кислой средой влагалища — pH 4–4,5 (зависит от фазы менструального цикла).

*Третий биологический барьер* — шейка матки: узость цервикального канала; наличие слизистого секрета, содержащего большое количество факторов иммунитета (бактерицидное действие слизистой «пробки»; в физиологических условиях две верхние трети цервикального канала являются стерильными).

*Четвертый биологический барьер* обусловлен состоянием матки и придатков: циклической отслойкой функционального слоя

эндометрия; перистальтическими сокращениями маточных труб в сторону просвета полости матки; устойчивостью к инфекции зародышевого эпителия, покрывающего поверхность яичников.

### 2.1.3. Условия нарушения барьерных механизмов защиты половой системы женщины

К данным условиям относят:

- родовые травмы промежности, вызывающие зияние половой щели и способствующие беспрепятственному проникновению патогенных микроорганизмов во внутренние половые органы женщины;
- выпадение стенок влагалища;
- механические, химические, термические факторы, оказывающие повреждающее действие на эпителий слизистой оболочки влагалища;
- разрывы шейки матки, обусловливающие зияние наружного зева или возникновение эктропиона, что нарушает бактерицидные свойства цервикальной слизи;
- роды, аборты, менструации (происходит вымывание кровью цервикальной слизи и содержимого влагалища вместе с факторами иммунной защиты и бактериями-симбионтами). Усугубляющее действие оказывают дезинфектанты, уничтожающие сапрофитную аутофлору влагалища;
- внутриматочные контрацептивы;
- применение тампонов типа Tampax. Адсорбируя кровь, они создают оптимальные условия для быстрого размножения патогенных микроорганизмов и угнетения защитных механизмов.

Возникновению и развитию воспалительных процессов женских половых органов также способствуют:

- системные нарушения обмена веществ, алиментарный фактор;
- экстрагенитальная патология;
- хронические инфекции соматических органов;
- гипофункция яичников;
- стрессовые состояния, травмы, переохлаждения, перегревание организма;
- токсическое действие лекарственных средств.

### 2.1.4. Основные звенья патогенеза воспалительных заболеваний половой системы женщины

Патогенез данных заболеваний включает в себя следующие звенья:

- альтерация тканей — вызывается повреждающим действием микроорганизмов и их токсинов → нарушение обмена в поврежденных тканях;
- экссудация — возникает вследствие нарушения микроциркуляции, миграции лейкоцитов и других форменных элементов крови;
- пролиферация клеточных элементов → регенерация тканей.

Более подробно патогенез воспалительных заболеваний женских половых органов представлен на схеме 2.1.

Морфологические проявления повреждающего действия инфекционных возбудителей:

- некробиотические изменения в клетках;
- местные расстройства кровообращения (кровоизлияние, тромбоз, некроз тканей);
- дистрофические изменения тканей;
- репаративная внутриклеточная регенерация.

При хроническом воспалительном процессе женских половых органов центральное место в патогенезе занимает аутоиммунная агрессия. В процессе альтерации разрушаемые ткани являются антигенами, в ответ вырабатываются аутоантитела, которые разрушают поврежденные и здоровые ткани [3].

Механизмы инфицирования:

- восходящий путь — интраканаликулярный: связан с продвижением сперматозоидов из влагалища в маточные трубы, пассивный перенос за счет сокращения матки, травмы при бурном половом акте, лечебные манипуляции во влагалище и на шейке матки, выскабливание цервикального канала и полости матки, транспорт возбудителей трихомонадами;
- лимфогенный;
- гематогенный;
- контактный (прямое проникновение инфекции — колиты, аппендицит и другие заболевания брюшной полости).

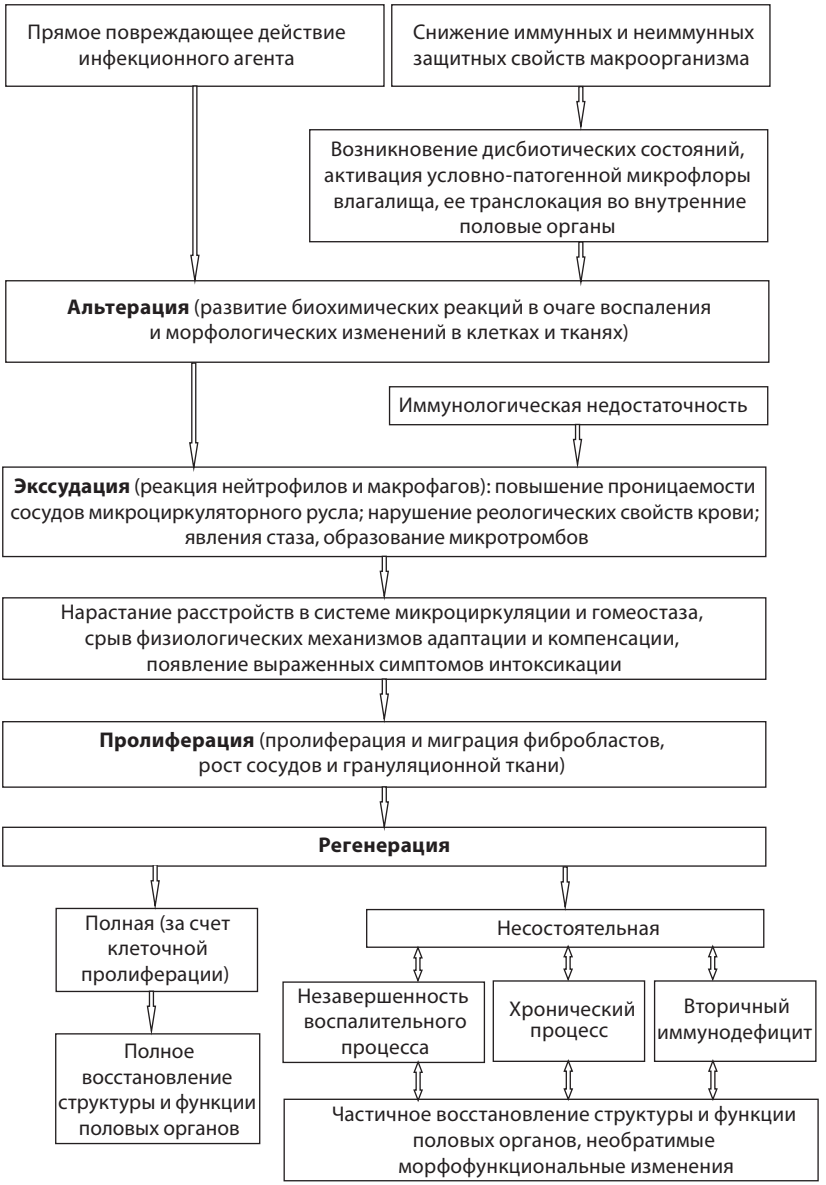



**Схема 2.1.** Развитие воспалительно-репаративной реакции при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов

### 2.1.5. Общие критерии диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза

Для предотвращения серьезных осложнений, возникающих при неточной и несвоевременной диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), используется подход, направленный на выявление минимальных, дополнительных и достоверных критериев диагностики данной патологии.

*Минимальные критерии ВЗОМТ:*

- болезненность при пальпации в нижней части живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки.

*Дополнительные критерии ВЗОМТ:*

- температура тела выше 38,0 °С;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- повышение СОЭ;
- повышение уровня С-реактивного белка;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции.

*Достоверные критерии ВЗОМТ:*

- трансвагинальная сонография или МРТ, выявляющие утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы с возможным наличием в брюшной полости свободной жидкости или тубоовариального образования;
- допплеровское исследование, обнаруживающее изменения кровотока, характерные для воспалительного процесса;
- признаки ВЗОМТ, обнаруженные при лапароскопии.

Достоверные критерии ВЗОМТ удается выявить лишь при развернутой картине заболевания, угрожающей репродуктивному здоровью или жизни женщины. В этой связи при принятии решения о начале антибиотикотерапии следует применять «низкий диагностический порог» ВЗОМТ при наличии минимальных критериев и отсутствии других причин, способных вызвать наблюдаемую симптоматику. Завышенная диагностическая оценка особенно оправданна у сексуально активных молодых женщин, поскольку запоздало поставленный диагноз и поздно начатое лечение могут привести к серьезным последствиям для них.

# 2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

## 2.2.1. Трихомониаз

Возбудитель — влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*). В организме человека паразитирует три вида трихомонад: *Trichomonas tenax* выявляется в полости рта; *Trichomonas hominis* — в ЖКТ; *Trichomonas vaginalis* для человека наиболее патогенная. Основные места паразитирования: слизистая влагалища, эктоцервикс, скенновы ходы, выводные протоки больших желез преддверия, уретра, мочевой пузырь, иногда полость матки и маточных труб.

Различают три формы *Trichomonas vaginalis*: грушевидную, амебовидную, почкующуюся. Трихомонады быстро теряют жизнеспособность в окружающей среде; размножаются путем деления; подвижные; оптимальная среда обитания — кислая (pH 5,9–6,5) при температуре 35–37 °С. Инкубационный период продолжается в среднем 10 дней, но иногда колеблется от 2–3 дней до 1 мес.

**Диагностика**

1. Микроскопия нативного мазка (окраска по Романовскому–Гимзе).
2. Исследование нативных препаратов методом фазово-контрастной микроскопии.
3. Культуральная диагностика.
4. Иммуноферментный анализ (ИФА).
5. Реакция иммунофлюоресценции (РИФ).
6. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Иммунологические методы и ДНК-диагностика (метод ПЦР) трихомониаза по чувствительности уступают культуральным методам и микроскопии нативных препаратов. Кроме этого, они часто дают ложноположительные и ложноотрицательные результаты и поэтому не используются в качестве основного диагностического теста.

**Этиотропное лечение** начинают сразу после менструации и проводят в течение трех менструальных циклов.

***Препараты 1-го ряда.*** Схемы лечения

- *Метронидазол* (*эфлоран*, *метрид*, *флагил*, *трихопол*)*:*
  1) по 0,25 г 2 раза в сутки в течение 10 дней, на курс 5,0 г;
  2) первые 4 дня — по 0,25 г 3 раза в сутки, остальные 4 дня — по 0,25 г 2 раза в сутки, на курс 5,0 г;
  3) в 1-й день — по 0,5 г 2 раза в сутки, во 2-й — по 0,25 г 3 раза в сутки, в последующие 4 дня — по 0,25 г 2 раза в сутки, на курс 3,75 г;
  4) в 1-й день — по 0,75 г 4 раза в сутки, во 2-й — по 0,5 г 4 раза в сутки. Длительность 2 дня, на курс 5,0 г;
  5) по 0,5 г 4 раза в сутки, 5 дней; по 1,0 г 2 раза в сутки 7–10 дней.
- *Тинидазол* (*фазижин*)*:*
  1) однократно в дозе 2,0 г (4 таб.);
  2) по 0,5 г через каждые 15 мин в течение 1 ч, курсовая доза 2,0 г;
  3) по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 1 нед.;
  4) по 1 влагалищной свече на ночь, 10 дней.

***Альтернативные препараты:***

- *орнидазол* (*тиберал*, *мератин*) — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней в сочетании с интравагинальным введением 1 таб. (0,5 г) на ночь (суммарная суточная доза 1,5 г); при осложненном течении заболевания взрослым вводят орнидазол в/в капельно 0,5 г (100 мл р-ра) каждые 12 ч. Курс лечения 5–10 дней;
- *наксоджин* (*ниморазол*) — однократно 4 таб. (2,0 г) при свежем трихомониазе или по 1 таб. (500 мг) 2 раза в сутки, в течение 6 дней (при хронической форме);
- *секнидазол* (*тагера-форте*) — однократный прием 2 г препарата (2 таб.) соответствует по эффекту 7-дневному приему метронидазола;
- *атрикан 250* — по 1 капс. 250 мг 2 раза в сутки, 4 дня.

Если при бактериоскопии мазка влагалищного содержимого обнаруживается большое количество фагоцитированных бактерий, необходимо назначать одновременно антибиотики широкого спектра действия в дозах, применяемых для лечения неспецифических воспалительных заболеваний (Приложение 1).

***Препараты для местного применения:***

- *клион Д-100* (по 100 мг метронидазола и миконазола), *нео-пенотран* (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола) — глубоко во влагалище по 1 таб. 1 раз в сутки на ночь, 10–14 дней;
- *тержинан* (содержит 200 мг тернидазола, 100 тыс. ЕД нистатина, 100 мг неомицина сульфата, 3 мг преднизолона) — по 1 вагинальной свече на ночь, 10 дней;
- *мератин-комби* (500 мг орнидазола, 100 мг неомицина сульфата, 100 тыс. ЕД нистатина, 3 мг преднизолона) — по 1 вагинальной свече на ночь, 10 дней;
- *гравагин* (500 мг метронидазола) — 1 вагинальный суппозиторий на ночь, 10 дней.

***Оптимальная схема сочетания препаратов для лечения рецидивирующего трихомониаза*** [31]

*1-й этап — детоксикация, коррекция дисбактериоза:*

- *энтеросгель* — по 15 г (1 ст. ложка) внутрь 3 раза в сутки, 10–14 дней;
- *лактовит-форте* — по 2 капсулы 2 раза в сутки за 40 мин до еды, на протяжении всего лечения.

*2-й этап — этиотропная, ферментная, иммуномодулирующая, местная терапия:*

- *орнидазол* (*мератин*) — первые 5 дней — 500 мг в/в капельно 2 раза в сутки; с 6-го дня — по 500 мг 2 раза в сутки, 10 дней;
- *тилорон* (*амиксин*) — по 0,125 г 2 раза в сутки в течение 2 дней, затем 0,125 г через 48 ч длительно (до 4 нед.);
- *вобензим* — по 5 таб. 3 раза в сутки за 40 мин до еды 14–28 дней;
- *аевит* — по 1 таб. 3 раза в сутки — весь курс лечения;
- *местно* — влагалищные свечи, содержащие метронидазол или орнидазол, на ночь, 10–14 дней.

***Специфическая иммунотерапия***

*Вакцина «Солкотриховак»* (1 флакон вакцины содержит $7\times10^9$ лиофилизированных инактивированных лактобацилл). Гуморальные (IgG) и секреторные (IgA) антитела, которые образуются после вакцинации, препятствуют адгезии и пролифе-

рации трихомонад, предупреждают повреждение эпителиальных клеток.

Вакцина эффективна как с лечебной, так и с профилактической целью — для предупреждения реинфекции. Вакцину применяют с 1-го дня лечения. Один флакон лиофилизированного препарата растворяют в 0,5 мл стерильного раствора и вводят внутримышечно. Повторно, с интервалом в 2 нед. делают еще две инъекции. Четвертая инъекция вводится с профилактической целью через 11 мес. после 3-й инъекции.

Следует учитывать, что у 89,5% больных хронический трихомониаз протекает как микст-инфекция [38]. Поэтому наряду с этиотропной терапией, направленной против простейших, необходимо одновременно назначать лечение сопутствующей патогенной флоры.

Излеченными считаются больные, у которых клиническое выздоровление наступает параллельно с полной санацией от возбудителей трихомониаза. Первый контроль проводят через 7–10 дней после окончания приема противоцистоцидных средств. Повторный контроль излеченности проводят до и после менструации на протяжении 3 менструальных циклов.

### 2.2.2. Гонорея

Возбудитель заболевания *Neisseria gonorrhoeae* является типичным представителем грамотрицательных кокковых бактерий; диплококк (форма кофейных зерен), размножается во влажной среде при температуре 36 °С, гибнет при температуре выше 50 °С, может находиться внутри лейкоцитов, в эпителиальных клетках, а также и в трихомонадах (эндоцитобиоз). Поражает практически все отделы женской половой системы, уретру, мочевой пузырь. При неблагоприятных условиях способен образовывать L-формы, резистентные к антибиотикам; отдельные штаммы гонококков вырабатывают фермент β-лактамазу, разрушающую пенициллин. Степень чувствительности к антибиотикам зависит от штамма гонококков и наличия плазмидных или хромосомных β-лактамаз и других ферментов, которые расщепляют антибиотики.

**Диагностика**

1. Бактериоскопия (анализ свежеокрашенного мазка, взятого из 3 точек: U, V, C — *uretra*, *vagina*, *cervix*). При остром

течении гонореи возбудитель располагается в основном внутри лейкоцитов, а при хроническом — внеклеточно.

2. Культуральное исследование с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.
   П о к а з а н и я:
   - неоднократное получение отрицательного результата бактериоскопии;
   - наличие в мазках из патологического материала подозрительных на гонококк микроорганизмов;
   - при клиническом или эпидемиологическом подозрении на гонорею.
3. Реакция иммунофлюоресценции.
4. Иммунофлюоресцентный анализ.
5. Молекулярные методы: ПЦР и лигазная цепная реакция (ЛЦР).
6. При отсутствии гонококков в мазках и посевах проводятся *провокационные пробы* с использованием иммунологических, химических, термических методов. Обязательно учитываются возможные осложнения и последствия при их проведении. К таким пробам относятся:
   — *химическая* — смазывание уретры на глубину 1–2 см 1–2% р-ром нитрата серебра; прямой кишки — на глубину 4 см 1% р-ром Люголя в глицерине; цервикального канала — на глубину 1–1,5 см 2–5% р-ром нитрата серебра;
   — *биологическая* — введение внутримышечно гоновакцины в дозе 500 млн микробных тел или одновременное введение гоновакцины с пирогеналом в дозе 200 МПД;
   — *термическая* — ежедневная диатермия области внутренних половых органов в течение 3 дней (в 1-й день — 30 мин, во 2-й день — 40 мин, в 3-й день — 50 мин) или индуктотермия в течение 3 дней по 15–20 мин. Отделяемое для лабораторного анализа берется ежедневно через 1 ч после физиотерапевтических процедур;
   — *физиологическая* — взятие посевов в дни менструации;
   — *комбинированная* — проведение биологической, химической и термической провокационных проб в один

день. На бактериоскопию и ПЦР отделяемое берется через 24, 48 и 72 ч, а посевы проводятся через 72 ч после проведения комбинированной пробы.

**Лечение**

Группа пенициллина (основные антибиотики для лечения гонореи):

- *ампициллин* — по 2–3 г/сут для перорального применения, в 4–6 приемов, от 10 дней до 2–3 нед.;
- *оксациллин* — для перорального применения по 3 г в день в 4–6 приемов; на курс 10–14 г;
- *ампиокс* — при парентеральном введении разовая доза составляет 0,5–1 г 4–6 раз в сутки в течение 7–10 дней;
- *амоксициллин с клавулановой кислотой* (*аугментин*, *амоксиклав*) — высокая активность препарата связана с ингибицией β-лактамаз; по 1,2 г 3 раза в сутки в/в 3 дня, затем по 625 мг 3 раза в сутки перорально, 5 дней.

Группа тетрациклинов:

- *доксициклин* (*юнидокс*, *вибрамицин*) — по 1 капс. (0,1 г) 2 раза в сутки, 10 дней.

Азалиды и макролиды:

- *азитромицин* (*сумамед*, *хемомицин*, *зомакс*, *азивок*, *азицин*) — в 1-й день 2 таб. по 0,5 г однократно; на 2–5-й день — по 0,5 г 1 раз в сутки;
- *спирамицин* (*ровамицин*) — 3 млн ЕД 3 раза в сутки, 10 дней;
- *джозамицин* (*вильпрафен*) — 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *кларитромицин* (*клацид*, *фромилид*) — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *рокситромицин* (*рулид*, *роксид*, *роксибид*) — внутрь по 300 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *клиндамицин* (*далацин С*) — антибиотик группы линкозамидов; по 300 мг 4 раза в сутки после еды в течение 7–10 дней или в/м по 300 мг 3 раза в сутки, 7 дней.

Цефалоспорины:

- *цефтриаксон* — по 1,0–2,0 г в/м или в/в 2 раза в сутки. Предварительно флакон разводят в 2 мл лидокаина (для уменьшения болезненности), на курс лечения 10–20 г;

- *цефотаксим* (*клафоран*) — в/м по 1,0 г 2 раза в сутки, на курс 8–10 г;
- *цефаклор* — капсулы по 0,25 г 3 раза в сутки, 7–10 дней;
- *цефалексин* — по 0,5 г 4 раза в сутки, 7–14 дней;
- *цефмикс* (*цефиксим*) — 1 капсула 1 раз в день, 5 дней.

Препараты фторхинолонов:

- *офлоксацин* (*заноцин*, *таривид*, *офлоксин*) — по 200–400 мг 2 раза в сутки после еды в течение 7–10 дней;
- *ципрофлоксацин* (*цифран*, *ципринол*, *ципробай*, *ципробид*) — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- *левофлоксацин* — по 400 мг 2 раза в сутки, 7–10 дней;
- *гатифлоксацин* (*тебрис*, *гатибакт*, *гатимак*) — по 400 мг 1 раз в сутки, 7–10 дней.

### 2.2.3. Урогенитальный кандидоз

Это заболевание слизистых оболочек и кожи мочеполовых органов, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*, причем 90–95% всех случаев урогенитального кандидоза сопряжено с грибами *C. albicans*. Среди видов *non-albicans* наиболее часто встречаются *Candida glabrata* (3,5–4%), *C. parapsilosis* (2%), *C. tropicalis* (1%), *C. krusei* (0,3%).

Грибы кандида относятся к условно-патогенным растительным микроорганизмам. Клетки грибов рода кандида округлой, продолговатой, розеткообразной формы, образуют цепочки — псевдомицелий, размножаются путем многополюсного почкования, способны существовать в организме внеклеточно, а при их фагоцитозе лейкоцитами — расти и развиваться внутри них. Дрожжеподобные грибы — аэробы, тропны к тканям, богатым гликогеном, наиболее благоприятная для роста гриба температура 21–37 °С, оптимальный pH = 5,8–6,5.

Пусковым механизмом в возникновении заболевания является широкое применение антибиотиков и кортикостероидов, нерациональное употребление противозачаточных средств, эндокринные заболевания. Наиболее часто встречаемые клинические формы: вульвовагиниты, уретриты, циститы, эндоцервициты.

**Группы риска относительно возникновения урогенитального кандидоза:**

- больные с железодефицитной анемией, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, туберкулезом, тяжелыми гнойными процессами;
- пациентки после длительной терапии антибиотиками, иммунодепрессантами, гормонами; после лучевой терапии;
- женщины, длительно использующие гормональные контрацептивы;
- работники предприятий по переработке фруктов, овощей, производству антибиотиков;
- лица, склонные к частой смене половых партнеров.

Вопрос о роли полового пути передачи в возникновении урогенитального кандидоза остается дискутабельным. Однако большинство исследователей рассматривает урогенитальный кандидоз как эндогенную инфекцию, возникшую вследствие кандидоносительства, источником которого могут быть *Candida spp*., обитающие в кишечнике, полости рта, на коже или в окружающей среде, а количество половых партнеров и частая их смена — как фактор риска нарушения вагинального нормоценоза.

**Клинические формы урогенитального кандидоза:**

- кандидоносительство;
- острый урогенитальный кандидоз;
- хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз.

*Бессимптомное кандидоносительство:* клинические проявления заболевания отсутствуют, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре ($\leq 10^2$ КОЕ/мл).

*Острый урогенитальный кандидоз:* длительность заболевания не привышает 2 мес.; преобладают выраженные признаки местного воспаления вульвы (выделения, отек, гиперемия).

*Хронический урогенитальный кандидоз:* длительность заболевания более 2 мес., подразделяется на две группы: рецидивирующий (в течение года регистрируется 4 клинически выраженых эпизода заболевания и более) и персистирующий (симптомы заболевания сохраняются постоянно, несколько стихая после проведенного лечения).

Различают также *истинный кандидоз* — грибы выступают в роли моновозбудителя в титре $> 10^2$ КОЕ/л, вызывая клинически выраженную картину заболевания, и *сочетанный канди-*

*доз* — грибы в высоком титре — > $10^4$ КОЕ/л участвуют в полимикробных ассоциациях с преобладанием анаэробных бактерий в титре, превышающем $10^9$ КОЕ/л.

**Диагностика**

1. Микроскопия мазка.
2. Культуральный метод.
3. Серологические реакции агглютинации, связывания комплемента, преципитации (РА, РСК, РП).
4. Иммуноферментный анализ.
5. Полимеразная цепная реакция.

**Лечение** направлено на достижение следующих целей:

- элиминацию возбудителя;
- восстановление сингенной (нормальной) микрофлоры влагалища;
- повышение сопротивляемости организма.

Острая форма урогенитального кандидоза ребует назначения системной антифунгальной терапии (препаратами имидазолового ряда) в сочетании с интравагинальными лекарственными средствами (полиенового ряда) в течение 7–10 дней.

Хронический рецидивирующий урогенитальный кандидоз требует удлинения курса лечения препаратами как местного, так и системного действия до 14 дней и более; при этом применение системных антимикотиков продолжается и после основного курса, до 2–3 раз профилактически.

***Препараты системного действия***

Препараты имидазола:

- *кетоконазол* (*низорал*, *кетодин*) — подавляет эргостеральный биосинтез в клетке гриба. Применяют по 400 мг/сут, 5 дней;
- *миконазол* — по 250 мг 4 раза в сутки, 10–14 дней.

Препараты триазола:

- *флуконазол* — по 0,05–0,15 г *per os* 1 раз в сутки, 7–14 дней;
- *итраконазол* (*орунгал*) — по 200 мг *per os* 1 раз в сутки, 7 дней.

Препараты полиенового ряда:

- *натамицин* (*пимафуцин*) — по 100 мг 4 раза в сутки, 7 дней.

***Препараты местного действия***

Производные азолов:

- *кетоконазол* (*ливарол*, *низорал*) — по 1 свече (400 мг) на ночь, 5–10 дней;
- *клотримазол* (*канестен*, *кандибене*) — тормозит в клетке гриба синтез нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов. Применяют в виде вагинальных таблеток по 200–500 мг или 1–2% крем, курс 10–14 дней;
- *миконазол* (*гинезол*, *неопенотран*) — вагинальный крем или вагинальные свечи (100 мг) ежедневно, 6–12 дней;
- *бутоконазол* (*гинофорт*) — 2% вагинальный крем (в 1 г — 20 мг бутоконазола). Вводится во влагалище аппликатором (5 г) однократно;
- *изоконазол* (*травоген*) — влагалищные шарики, 3–5 дней;
- *эконазол* — вагинальный крем по 0,15 г, 3 дня;
- *омоконазола нитрат* (*микогал*) — по 1 свече на ночь (150 мг), 6 дней; свечи по 300 мг — 3 дня;
- *сертаконазол* (*залаин*) — обладает и фунгистатическим, и фунгицидным действием. Применяют интравагинально 1 свечу (300 мг) однократно;
- *интраконазол* — по 1 свече интравагинально, 3–6 дней.

Препараты полиенового ряда:

- *натамицин* (*пимафуцин*) — вагинальные свечи (100 мг) на ночь 3–6 дней.

***Комплексные препараты для местного применения:***

- *полижинакс* (*неомицин* + *полимиксин* + *нистатин*) на ночь по 1 свече, 12 дней;
- *неотризол* (*неомицин* + *орнидазол* + *миконазол*) — по 1 таб. на ночь во влагалище, 8 дней;
- *тержинан* (*неомицин* + *нистатин* + *тернидазол*) — по 1 вагинальной свече на ночь, 10 дней;
- *пимафукорт* (*амицин* + *неомицин* + *гидрокортизон*). Применяется в виде крема или мази 2–4 раза в сутки, 14 дней;
- *мератин-комби* (*орнидазол* + *неомицин* + *нистатин*) — по 1 влагалищной свече на ночь, 10 дней.

Клинико-микологический контроль излеченности осуществляется через 7 дней после проведенной терапии, а при хрони-

ческом рецидивирующем урогенитальном кандидозе — в течение трех последовательных менструальных циклов (после менструации).

### 2.2.4. Хламидиоз

Возбудитель — *Chlamidia trachomatis*, представитель семейства *Chlamidiaceae*, рода *Chlamidia*. Известно три вида хламидий: *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*. Хламидии относятся к группе микроорганизмов эубактериальной природы, они облигатные внутриклеточные паразиты. Первоначально их относили к крупным вирусам. Хламидии содержат ДНК, РНК, имеют клеточную стенку и рибосомы, сходные с рибосомами грамотрицательных бактерий.

Цикл развития хламидий состоит из смены внутри- и внеклеточной фазы. Основные формы: *элементарные тельца* (*ЭТ*) — инфекционные формы микроорганизмов, ответственные за процесс прикрепления к клетке-мишени и проникновения в нее (внеклеточные неподвижные сферические организмы) и *ретикулярные тельца* (*РТ*) — внутриклеточные формы существования с типичной структурой грамотрицательных бактерий. Продолжительность полного цикла развития хламидий составляет от 48 до 72 ч, в зависимости от характеристик инфицирующего штамма, клетки-хозяина и условий окружающей среды.

Характерна также долговременная ассоциация хламидий с клеткой-хозяином (персистенция). Местом персистенции является не эпителиальный слой слизистой оболочки цервикального канала, который постоянно обновляется, а субэпителиальные ткани. Хламидии находятся в них в жизнеспособном состоянии, но культурально не выявляются и клинически не проявляются.

Хламидии неустойчивы во внешней среде, чувствительны к действию высокой температуры и быстро инактивируются при высушивании. Высокочувствительны к 70% этанолу, 2% лизолу, 0,05% нитрату серебра, 0,1% калия йодату, 0,5% калия перманганату, 25% перекиси водорода, 2% хлорамину, УФ-лучам.

Инкубационный период от 5 до 30 дней, в среднем 21 день.

Гуморальный иммунный ответ характеризуется выработкой специфических IgM, G, A. IgM можно обнаружить в сосудистом русле уже через 48 ч после заражения. Только через 4–8 нед.

после заражения определяются антитела класса IgG. Локально образуются секреторный IgA. Выработка антител, а также фагоцитоз макрофагами возможны только тогда, когда хламидии находятся в стадии ЭТ в межклеточном пространстве. Поэтому при персистенции хламидий внутри клетки в стадии РТ количество антител IgG в крови обычно небольшое.

Хроническое течение болезни характеризируется наличием IgA и IgG. Невысокие, постоянно существующие титры IgG антител указывают на давно перенесенную хламидийную инфекцию.

Наиболее частые клинические формы хламидийной инфекции: острый уретральный синдром, бартолинит, цервицит, эндометрит, сальпингит, конъюнктивит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит. Грозным осложнением хламидиоза является бесплодие.

**Диагностика**

1. Морфологический метод. Микроскопия мазка, окрашенного по Романовскому–Гимзе: ЭТ видны как округлые или полулунной формы структуры красно-фиолетового цвета, а РТ — сине-фиолетового.
2. Иммунофлюоресцентный анализ. Позволяет выявить элементарные тельца в мазках при помощи моноклональных антител, меченных флюоресцирующим изотиоцианатом против главного белка внешней мембраны хламидий.
3. Культуральный метод, чувствительность которого не превышает 70–80%, предпочтительнее других методов выявления хламидии (в том числе ПЦР) для оценки эффективности этиотропного лечения. После лечения в тканях могут оставаться «обрывки» генома хламидий, уже утративших свою жизнеспособность. Эти фрагменты дают ложноположительные результаты при ПЦР, но, естественно, не будут расти при проведении культурального исследования.
4. Иммунологические методы — серологические реакции (ИФА) позволяют определить стадию заболевания (табл. 2.1).
5. Молекулярно-биологические реакции:
   — метод гибридизации ДНК (ДНК-зонды);
   — полимеразная цепная реакция;
   — лигазная цепная реакция.

6. Фермент-специфический экспресс-тест Chlamygen — ферментативная система для презумптивного обнаружения хламидий на образцах, взятых у пациентки во время амбулаторного приема (в течение 10 мин).

*Таблица 2.1*

**Определение стадии заболеваний с помощью ИФА**

| Стадия заболевания | Антитела сыворотки | Динамика титров антител |
|---|---|---|
| Острая | IgM, IgA, возможно IgG | Быстрые изменения (рост более чем в 4 раза) |
| Хроническая | IgG, IgA | Титры постоянные |
| Реактивация/ реинфекция | IgG, IgA | Быстрые изменения (рост более чем в 4 раза) |

**Лечение хламидиоза.** Лечение данного заболевания должно предусматривать соблюдение трех основных принципов: антибактериальная терапия, иммуномодуляция, восстановление естественного биоценоза влагалища.

**I. *Антибактериальная терапия хламидиоза***

*Лечение будет успешным, если соблюдаются следующие правила:*

- используются препараты, обладающие высокой антихламидийной активностью и хорошо проникающие внутрь клетки, в которой вегетируют хламидии;
- продолжительность лечение 14–21 день, перекрывающее 6–7 циклов развития паразита (48–72 ч);
- учитываются сроки инфицирования («свежие», хронические), клиническая картина воспаления (острое, подострое, торпидное, асимптомное течение), топический диагноз;
- обязательно вводятся в схему лечения иммуномодуляторы (Приложение 3);
- каждый больной хламидийной инфекцией обследуется на наличие других инфекций, передающихся половым путем (ИППП) с целью одновременного или последовательного их лечения.

*Все противохламидийные препараты по их способности проникать в клетку подразделяются на три группы:*

1) высокая степень — макролиды и азалиды;
2) средняя степень — тетрациклины, фторхинолоны, аминогликозиды;
2) низкая степень — пенициллины, цефалоспорины, нитроимидазолы.

*Методики проведения антибактериальной терапии хламидиоза:*

- *непрерывный курс* — должен перекрыть 7 циклов развития возбудителя, т.е. 14–21 день (используют один антибиотик или смену его на другой в процессе лечения);
- *пульс-терапия* — три курса прерывистого лечения по 7 дней с последующим перерывом на 7 дней; в это время происходит уничтожение ЭТ в межклеточных пространствах фагоцитами.

А з а л и д ы и м а к р о л и д ы:

- *азитромицин* (*сумамед*, *хемомицин*, *зомакс*) — в 1-й день 1 г (2 таб. по 500 мг) однократно; на 2–5–7-й день — по 0,5 г 1 раз в сутки; при хроническом инфицировании можно использовать иную схему лечения — по 1,0 г 1 раз в неделю трижды (на 1–7–14-й дни лечения);
- *спирамицин* (*ровамицин*) — 3 млн ЕД 3 раза в сутки, 10–15 дней;
- *джозамицин* (*вильпрафен*) — 500 мг 2–3 раза в сутки, 10–14 дней;
- *кларитромицин* (*клацид*, *фромилид*) — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки, в течение 10–14 дней;
- *рокситромицин* (*рулид*, *роксид*, *роксибид*) — внутрь по 300 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *клиндамицин* (*далацин Ц*) — антибиотик группы линкозамидов; по 300 мг 4 раза в сутки после еды в течение 7–10 дней или в/м по 300 мг 3 раза в сутки, 10 дней.

П р е п а р а т ы ф т о р х и н о л о н о в:

- *офлоксацин* (*заноцин*, *таривид*, *офлоксин*) — по 200–400 мг 2 раза в сутки после еды, 10–14 дней;
- *ципрофлоксацин* (*цифран*, *ципринол*, *ципробай*, *ципробид*) — внутрь в/в капельно по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *гатифлоксацин* (*тебрис*, *гатибакт*, *гатимак*) — по 400 мг 1 раз в сутки, 7–14 дней;

- *левофлоксацин* (*нолицин*, *таваник*, *норбактин*) — по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *моксифлоксацин* (*авелокс*) — по 400 мг 1 раз в день внутрь или в/в, 7–14 дней.

Тетрациклины:

- *доксициклина гидрохлорид* (*юнидокс-солютаб*, *вибрамицин*, *доксибене*) — 1-й прием 200 мг, затем по 100 мг *per os* 2–3 раза в сутки в течение 10–20 дней.

Местное лечение:

- *тетрациклиновая мазь* (1–3%) — на тампонах во влагалище 2 раза в сутки, 10–20 дней;
- *эритромициновая мазь* (1%) — на тампонах во влагалище 2 раза в сутки, 10–20 дней;
- *далацин Ц* (2% вагинальный крем) — по 5 г во влагалище (дозатором) на ночь, 7–14 дней;
- *бетадин* — свечи по 200 мг поливидона йодида во влагалище 2 раза в день, 14–20 дней.

**II.** ***Иммуномодуляция***

Проводится до химиотерапии хламидиоза или параллельно ей. Основание для назначения иммуномодуляции — наличие иммунологических сдвигов в организме людей, пораженных хламидиозом: снижение активности системы интерферона, естественных киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов и др.

Для иммуномодуляции применяют (см. Приложение 3):

- препараты интерферона: реаферон, альфаферон, виферон, велферон, кипферон, лаферон;
- индукторы интерфероногенеза: лавомакс, иммунофан, неовир, циклоферон, энгистол, ликопид, миелопид;
- препараты, модулирующие реакции клеточного и гуморального иммунитета: амиксин, гропринозин, полиоксидоний, иммуномакс, гепон;
- цитолизины: тималин, тактивин, тимоптин.

**III.** ***Восстановление естественного биоценоза влагалища*** (см. пар. 2.3.3).

## 2.2.5. Микоплазмоз и уреаплазмоз

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, которое, в свою очередь, разделяется на два рода: *Mycoplasma* (на-

считывается около 100 видов) и *Ureaplasma*, в котором только 3 вида.

Человек является естественным хозяином, по крайней мере, 14 видов микоплазм, но патогенны для него 4 вида (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*).

Геном *M. hominis* представлен кольцевой двуспиральной ДНК размером 450 МД, состоящей из 680 тыс. п.н.; отсутствует клеточная стенка; мембраны имеют трехслойную структуру; разлагают аргинин, не взаимодействуют с эритроцитами, но адсорбируются на различных клетках: *Neisseria gonorrhoeae*, клетках человека и животных в условиях *in vitro*, а также на сперматозоидах человека.

*M. genitalium* — величина генома 600 тыс. п.н., содержит до 32% гуанина + цитозина; метаболизирует глюкозу; рост ингибируется ацетатом таллия, тетрациклином, эритромицином и другими антибиотиками.

*U. urealyticum* — мелкие грамотрицательные колибациллярные микроорганизмы диаметром от 120 до 750 нм, название которых происходит от способности продуцировать фермент уреазу, расщепляющую мочевину; их ДНК содержат 27–32% гуанин-цитозиновых пар; рост ингибируется ионами аммония и ацетатом таллия; обладают растворимым β-гемолизином и протеазной активностью.

Патологическое действие микоплазм на организм человека связано с их уникальными биологическими свойствами: малые размеры и наличие генома, отсутствие клеточной стенки, что обеспечивает внедрение микоплазм в мембраны клеток организма хозяина. Последнее делает их более защищенными от воздействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. Этими специфическими особенностями можно объяснить своеобразную инфекцию, протекающую преимущественно латентно, бессимптомно. Однако при этом уреамикоплазмоз часто вызывает бесплодие.

Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет патогномоничных симптомов. Может проявляться в виде уретритов, циститов, вагинитов, эндоцервицитов, эндометритов, сальпингоофоритов неясной этиологии.

Факторами, усиливающими потенциальную патогенность микоплазм, являются нарушения иммунологической реактив-

ности организма, беременность, аборт, оперативные вмешательства, экстрагенитальная патология. Доказано участие микоплазм в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта полимикробной этиологии.

**Диагностика**

1. Фазово-контрастная микроскопия.
2. Культуральное исследование с выделением микоплазм в клиническом материале (предпочтительно с количественной оценкой).
3. Серологические методы.
4. Иммуноферментный анализ.
5. Метод ПЦР.

**Лечение.** Тактика лечения микоуреаплазмоза зависит от фазы воспалительного процесса [40] (табл. 2.2).

*Таблица 2.2*

**Лечение микоуреаплазмоза**

| Фаза воспалительного процесса | | |
|---|---|---|
| **острая** | **подострая** | **хроническая, торпидная** |
| Купирующая антибактериальная терапия<br>Лечение сопутствующей патологии (микробные ассоциации) | Купирующая антибактериальная терапия<br>Местное лечение | Иммуностимуляция<br>Местное лечение (первый этап)<br>Купирующая антибактериальная терапия (второй этап)<br>Поддерживающее (оптимизирующее) лечение |

***Купирующая антибактериальная терапия***

Тетрациклины:

- *доксициклина гидрохлорид* (*юнидокс-солютаб*, *вибрамицин*, *доксибене*) — 1-й прием 200 мг, затем по 100 мг *per os* 2–3 раза в сутки в течение 10–20 дней.

Макролиды и азалиды:

- *азитромицин* (*сумамед*, *хемомицин*, *зомакс*) — 1-й день 1000 мг, на 2–7-й день по 500 мг 1 раз в сутки;
- *кларитромицин* (*клацид*, *фромилид*) — 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;

- *рокситромицин* (*рулид*) — по 300 мг 2 раза в сутки *per os*, 10–14 дней;
- *джозамицин* (*вильпрафен*) — по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней.

Фторхинолоны:

- *ципрофлоксацин* (*цифран*, *ципринол*) — по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *офлоксацин* — по 200–400 мг 2 раза в сутки *per os*, 10–14 дней;
- *левофлоксацин* (*таваник*) — по 500 мг 2 раза в сутки, 7–10 дней;
- *гатифлоксацин* (*тебрис*, *гатибакт*, *гатимак*) — по 400 мг 1 раз в сутки, 7–14 дней;
- *моксифлоксацин* (*авелокс*) — по 400 мг 1 раз в день внутрь или в/в, 7–14 дней.

***Местное лечение:***

- *тетрациклиновая мазь* (1–3%) — на тампонах во влагалище 2 раза в сутки, 10–15 дней;
- *эритромициновая мазь* (1%) — на тампонах во влагалище 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *далацин Ц* (2% вагинальный крем) — по 5 г во влагалище (дозатором) на ночь, 7–14 дней;
- *бетадин* — свечи по 200 мг поливидона йодида во влагалище 2 раза в день, 14 дней.

***Иммуностимуляция*** (см. Приложение 3).

***Поддерживающее (оптимизирующее) лечение:*** адаптогены (*женьшень*, *родиола розовая*, *сапарал*, *эхинацея пурпурная*), витамины, антиоксиданты, ферменты (*вобензим*, *серта*), физиотерапия.

## 2.2.6. Бактериальный вагиноз

**Бактериальный вагиноз (БВ)** — инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно-анаэробных микроорганизмов и резким снижением содержания лактобацилл во влагалищном отделяемом ($< 10^4$/мл) или их отсутствием [54]. Последствием уменьшения или отсутствия физиологических лактобацилл является недостаточное количе-

ство вырабатываемой ими молочной кислоты и повышение pH влагалищной среды. Создавшаяся нейтральная среда благоприятствует развитию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, т.е. БВ возникает в результате резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры и замещения нормальной микрофлоры влагалища (в которой преобладают лактобактерии) анаэробными микроорганизмами (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp*., *Bacteroides spp*., пептострептококки), которые относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Уровень облигатных анаэробов при БВ повышается по сравнению с нормой в 1000 раз.

Гарднереллы — полиморфные грамотрицательные или грамвариабельные палочки, которые не образуют капсул и спор, являются факультативными анаэробами, обладающими выраженной способностью к адгезии на поверхности зрелых эпителиальных клеток влагалища. В процессе метаболизма гарднерелла вырабатывает аминокислоты, из которых образуются летучие амины (путресцин, кадаверин, триэтиламин), напоминающие запах гнилой рыбы.

Предрасполагающие факторы, ведущие к развитию БВ: применение антибиотиков, гормональных средств, иммунодепрессантов, длительное использование внутриматочного контрацептива, воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушения менструального цикла, ослабление местного иммунитета, стрессы, нарушения биоценоза кишечника.

«Ключевые клетки» являются диагностическим признаком БВ и представляют собой клетки зрелых вагинальных эпителиоцитов, по всей поверхности которых плотно и в большом количестве прикреплены грамвариабельные палочки и/или коккобациллы (гарднереллы, *Mobiluncus spp*., облигатно-анаэробные бактерии).

Симптомы БВ проявляются на фоне недостаточной лейкоцитарной реакции. Предполагается, что гарднереллы, присутствующие в высоких концентрациях у женщин с БВ, продуцируют лейкотоксический фактор, способный воздействовать на лейкоциты, вызывая их структурные и функциональные нарушения.

Глубокие нарушения вагинальной микрофлоры при БВ значительно повышают риск возможного развития эндометрита

(в 3–7 раз), сальпингоофорита (в 3 раза), преждевременных и осложненных родов (в 4–5 раз) и самопроизвольных абортов (в 3–4 раза) [97].

**Диагностика**

*Критерии диагностики БВ* (по R. Amsel и соавт., 1983)

1. Гомогенные кремообразные влагалищные выделения.
2. Наличие «ключевых клеток», отсутствие лактобактерий и полиморфно-ядерных лейкоцитов в микроскопии мазков влагалищных выделений, окрашенных по Граму.
3. Положительный аминотест (появление или усиление неприятного запаха «гнилой рыбы» при добавлении к помещенной на предметное стекло капле влагалищного отделяемого капли 10% раствора гидроокиси калия).
4. pH-метрия влагалищных выделений ≥ 4,5.

Для установления диагноза БВ достаточно наличия любых трех критериев из вышеперечисленных.

*Дополнительные методы диагностики БВ*

1. Обнаружение триметиламина при газовой хроматографии и масс-спектрометрии выделений.
2. Обнаружение в смывах из влагалища летучих аминов методом высоковольтного или «жесткого» электрофореза.
3. Микробиологическое исследование (выделение культуры *Gardnerella vaginalis*).
4. Лазерная корреляционная спектроскопия.

**Лечение БВ** состоит из двух последовательных этапов: этиотропного лечения и восстановления естественного микробного биоценоза влагалища.

Гарднереллы чувствительны к метронидазолу, орнидазолу, клиндамицину, ампициллину и устойчивы к тетрациклинам, аминогликозидам, цефалоспоринам, сульфаниламидам.

Препараты выбора:

- *метронидазол* (*эфлоран*, *метрогил*, *метрид*, *флагил*, *трихопол*) — 1,0 г/сут в 2 приема в течение 7–10 дней;
- *орнидазол* (*тиберал*, *мератин*) — 500 мг 2 раза в сутки внутрь, 10 дней;
- *ниморазол* (*наксоджин*) — назначают при сочетании БВ с бактероидами и трихомонадами по 500 мг 2 раза в сутки, 6 дней.

Альтернативные препараты:

- *клиндамицина гидрохлорид* (*далацин в капсулах*) — основной альтернативный препарат, по 300 мг 2 раза в сутки, 7 дней; местно применяют аппликации 2% вагинального крема *далацин Ц* — 5 г 1 раз в сутки, 7 дней;
- *ампициллин* — по 500 мг 4 раза в сутки *per os*, 7–10 дней (в сочетании с метронидазолом);
- *тинидазол* (*фазижин*) — внутрь первые 2 дня по 2 г однократно, затем еще 2 дня по 0,5 г 2 раза в сутки (курсовая доза 6 г).

Местное лечение:

- *тержинан* (*свечи*) — 1 раз в сутки во влагалище, 10 дней;
- *мератин-комби* — по 1 свече во влагалище на ночь, 10 дней;
- *бетадин* — свечи 1–2 раза в сутки, 7–14 дней;
- *милагин* (*клиндамицин 100 мг*) — по 1 вагинальному суппозиторию на ночь — 3 дня;
- *гравагин* (*500 мг метронидазола*) — по 1 свече на ночь, 7–10 дней.

Восстановление естественного биоценоза влагалища за счет общего местного применения эубиотиков (см. пар. 2.3.3).

### 2.2.7. Инфекции, вызываемые семейством герпесвирусов

Семейство герпесвирусов насчитывает более 80 вирусов, из которых 8 — вирусы человека. Геном вирусов представляет собой двухспиральную линейную ДНК. Вирус состоит из нуклеотида, капсида и белково-липидной оболочки, формирующейся при проникновении ДНК-содержащего капсида сквозь внутреннюю мембрану клетки-хозяина. Размер вириона — 120–150 нм.

Наиболее распространенные вирусы этого семейства:

- HSV-1, -2 — вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, -2);
- HSV-3 — ветряная оспа, опоясывающий лишай;
- HSV-4 — вирус Эпштейна–Барр;
- CMV — цитомегаловирус (ЦМВ).

Среди герпесвирусных инфекций, актуальных в акушерстве и гинекологии, наибольшее значение имеют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, а также ЦМВ. Эти вирусы часто

обусловливают патологию беременности (вызывая спонтанные аборты, гибель эмбрионов и плодов) и генерализованную инфекцию новорожденных. Так, ВПГ является причиной до 30% самопроизвольных абортов в ранние сроки беременности и свыше 50% поздних выкидышей [3]. По тератогенности ВПГ занимает 2-е место после вируса краснухи.

### Герпес

Среди вирусных инфекций, поражающих население, герпес является наиболее распространенной инфекцией. Вирусом простого герпеса инфицировано почти 90% населения и до 20% из этого числа имеют те или иные проявления инфекции [38]. Герпес относится к пожизненно персистирующим инфекциям.

HSV-1 — причина лабиального герпеса, герпеса кожи, слизистых оболочек, энцефалитов, кератоконъюнктивитов, пневмоний; большинство людей контактирует с этим вирусом с раннего детства. Из двух типов HSV возбудителем заболеваний половых органов в основном служит второй тип — HSV-2. Однако возможно развитие герпеса половых органов и при воздействии HSV-1 или в результате смешанной инфекции. ВПГ-2 в отличие от ВПГ-1 обладает более выраженым цитотоксическим действием, вызывает лизис клеток хозяина через 18–24 ч.

Пути заражения: воздушно-капельный, контактный (в том числе половой), трансплацентарный, гемотрансфузионный.

Наибольшую эпидемиологическую опасность больные ВПГ-инфекцией представляют во время рецидива заболевания — в период пузырьковых поражений гениталий, кожи и слизистых оболочек. Заражение происходит в период активной половой жизни партнеров. При орогенитальных контактах возможно заражение половых органов вирусом, содержащимся в слюне (болезнь поцелуя).

Вирус нарушает структурную и функциональную полноценность лимфоцитов (Т-, В-лимфоциты, макрофаги, NK-клетки), вплоть до их полного разрушения. Перенесенная ВПГ-инфекция не вызывает стойкого иммунитета, возможна реинфекция и рецидивы, так как даже после выздоровления ВПГ остается в организме.

Известны различные варианты клинических проявлений заболевания.

К ним относятся:

- острая первичная генитальная инфекция — если у пациентки никогда не было контакта с больными, страдающими вирусом герпеса 2-го типа, т.е. в крови нет антител к HSV-2 (IgM появляется на 5–7-е сутки от начала заболевания, IgG отсутствует);
- вторичная генитальная инфекция. Наблюдается при наличии в крови IgG к HSV-2 при отсутствии в анамнезе эпизодов генитального герпеса;
- рецидивирующая инфекция (наличие специфических IgM и IgG при обследовании и эпизодов генитального герпеса в анамнезе);
- бессимптомное носительство.

Выделяют типичное, атипичное и бессимптомное течение генитального герпеса. Бессимптомное течение чаще характерно для инфицирования HSV-2.

По *локализации* выделяют три стадии герпетического процесса [34].

I — поражение герпесом наружных половых органов.

II — поражение влагалища, шейки матки, уретры.

III — поражение матки, придатков, мочевого пузыря.

*Критерии тяжести* герпетической инфекции:

- легкая — обострения не чаще 1–3 раза в год;
- среднетяжелая — обострение 4–6 раз в год;
- тяжелая — ежемесячное обострение.

**Диагностика**

1. Цитоморфологическое исследование (световая и электронная микроскопия).
2. Вирусологический метод.
3. Выявление антигенов ВПГ:
   - реакция нейтрализации;
   - реакция связывания комплемента;
   - реакция иммунофлюоресценции;
   - иммуноферментный анализ.
4. Полимеразная цепная реакция.
5. Метод гибридизации ДНК.
6. Регистрация иммунного ответа к ВПГ (выявление в крови больных специфичных противогерпетических антител — Ig A, M, G).

### Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус — крупный, ДНК-содержащий вирус со сравнительно низкой вирулентностью и особой способностью к резкому подавлению клеточного иммунитета.

Источники инфекции — носители ЦМВ, их биологические жидкости и выделения: кровь, моча, слезы, слюна, грудное молоко, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, вагинальное отделяемое, слизь из носоглотки, сперма, фекалии. Особенно тропен ЦМВ к слюнным железам. Отсюда реальная возможность передачи ЦМВ при поцелуях. Входные ворота — дыхательные пути, пищеварительный тракт, слизистые. Особо опасна возможность трансплацентарного проникновения ЦМВ к плоду (высокая вероятность формирования эмбрио- и фетопатий). Частота передачи вируса плоду во время беременности составляет 15–50% [34].

В большинстве случаев имеет место бессимптомное пожизненное вирусоносительство или субклиническая, инаппарантная, хроническая инфекция, чему способствует внутриклеточное сохранение ЦМВ в лимфоцитах, где он надежно защищен от воздействия специфических антител и интерферонов.

Активация ЦМВ-инфекции происходит на фоне снижения иммунитета и отличается полиморфизмом: повреждения ЦНС (энцефалит, менингит); поражения мочеполовой системы (эндометрит, эндоцервициты, уретрит); легких (интерстициальная пневмония); сердца (миокардит), печени (гепатит); селезенки (спленомегалия).

Клинически ЦМВ-инфекция проявляется лишь в виде субфебрильной температуры, ринофарингита, кашля, быстрой утомляемости, мышечных и головных болей, и обычно расценивается как острая респираторная инфекция.

**Диагностика**

1. Метод выделения ЦМВ на клеточной структуре.
2. Цитологическое исследование (световая и электронная микроскопия) — позволяет выявить типичные гигантские клетки с внутриядерными включениями.
3. Реакция связывания комплемента.
4. Иммунофлюоресцентный метод — выявление антигенов ЦМВ.

5. ИФА — исследование специфических антител к ЦМВ (IgG и IgM).
6. Метод ПЦР.

При исследовании антител к ЦМВ следует учитывать, что IgM может сохраняться до 12 нед. или дольше после перенесенной первичной ЦМВ-инфекции. IgG к ЦМВ указывают на ранее перенесенную инфекцию.

### Лечение инфекций, вызываемых герпесвирусами

Лечение отличается сложностью в связи с тем, что персистенция герпесвирусов в организме приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности и снижению неспецифической защиты организма. Используются противовирусные химиопрепараты, вакцины, экзогенный интерферон, индукторы интерфероногенеза, иммуномодуляторы, готовые иммуноглобулины.

**I. Этиотропное лечение** (химиопрепараты и вакцины)

С и с т е м н о:

- *ацикловир* (*герпевир*, *гевиран*, *зовиракс*, *виролекс*) — по 200 мг 5 раз в сутки — 10 дней или 1,0 г в/в капельно 1 раз в сутки — 10 дней;
- *валацикловир* (*вальтрекс*) — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки, 10 дней;
- *фамцикловир* — внутрь по 250 мг 3 раза в сутки, 7–10 дней;
- *пенцикловир* — 5 мг/кг в/в капельно каждый 12, 14, 21-й день месяца;
- *ганцикловир* — внутрь по 500 мг 6 раз в сутки, 10 дней;
- *вакцина поливалентная противогерпетическая инактивированная сухая* — вводится внутрикожно по 0,2 мл с интервалом в 2–3 дня (5 инъекций) и с ревакцинацией через 2 нед. и 6–8 мес.

М е с т н о:

- *ацикловир* (*цикловир*, *зовиракс*, *виролекс*, *ацик*, *герпевир*) — 5% крем для аппликаций на область поражений 4–5 раз в сутки, 10–15 дней;
- *бонафтон* — 0,5–1% мазь на тампонах во влагалище на ночь, 10 дней;

- *мегосин* — 3% мазь для аппликаций на шейку матки после спринцевания, нанести на 12 ч 3–4 раза в неделю;
- *эпиген* (*0,1% раствор глицирризиновой кислоты*) — аэрозоль, распылять 6 раз в сутки, 7–10 дней, повторный курс через 10 дней;
- *протефлазид* — вагинальные тампоны (3 мл препарата развести в 20 мл физраствора) 2 раза в сутки, 10–15 дней.

**II. Патогенетическое лечение**

Препараты интерферона:

- *интерферон лейкоцитарный человеческий* (*интерферон* α) — по 3 млн МЕ в/м 1 раз в сутки, 14 дней;
- *альфарона* (*интерферон* α-*2*β) — по 3 млн ЕД п/к 1 раз в сутки, 15 дней;
- *реаферон* (*интерферон* α) — по 3 млн МЕ в/м 1 раз в сутки, 14 дней;
- *роферон-А* (*интерферон* α-*2*α) — 3 млн МЕ п/к, 10–15 дней;
- *реальдирон* (*интерферон* α-*2*β) — от 1 до 6 млн МЕ в/м, 10–15 дней;
- *вэллферон* (*итерферон* α) — по 3–5 МЕ в/м 3–5 раз в неделю, 4 нед.;
- *виферон* (*интерферон* α-*2*β) — по 3 млн ЕД по 1–2 ректальной свече в день, 10–14 дней;
- *генферон* (*итерферон* α-*2*) — по 1 млн ЕД в ректальных свечах на ночь, 10–15 дней.

Индукторы интерфероногенеза:

- *циклоферон* — 12,5% р-р по 2,0 (250 мг) в/м 1 раз в сутки, 10 раз по схеме: на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день; можно 5–10 инъекций через день;
- *полиоксидоний* — 6 мг 1 раз в сутки, 5–10 инъекций;
- *иммуномакс* — по 200 ЕД в/м 1 раз в сутки, 6 инъекций (на 1, 2, 3-й и 8, 9, 10-й день лечения);
- *лавомакс* (*тилорон*) — стимулирует образование α-, β-, γ-интерферонов, Т-клеточный иммунитет и фагоциты — по 1 таб. (125 мг) в сутки первые 2 дня лечения, затем по 1 таб. через день, на курс 20 таб.;
- *гепон* — по 2 мг в/м через день, на курс 10 инъекций; возможно применение эндоназально и под язык;

- *неовир* — по 250–500 мг в/м через день, 5–10 инъекций;
- *амиксин* — по 0,25 г *per os* 2 дня, затем по 0,125 г (1 таб.) через день, 4 нед.;
- *гропринозин* — 50 мг/кг/сут в 3–4 приема, 15–21 день;
- *пентоксил* — 20–40 мг 3–4 раза в сутки, 15–20 дней;
- *ликопид* — по 10 мг *per os* 1–3 раза в сутки, 10 дней.

Иммуноглобулины:

- *иммуноглобулин человеческий лейкоцитарный* — 5% р-р 25,0 в/в капельно через день, 3 инфузии на курс;
- *иммуноглобулин антицитомегаловирусный человеческий* — вводят в/м в дозе 1,5 мл (1 ампула) 1 раз в 3 дня, на курс 10 инъекций;
- *специфический противогерпетический иммуноглобулин* — 0,3 мл/кг в/м 1 раз в 7 дней; на курс 6 инъекций.

Препараты тимуса:

- *тималин* — 5–20 мг 1 раз в сутки ежедневно в/м, 5–10 дней;
- *Т-активин* — 0,05 мг п/к 1 раз в сутки, 5–14 дней;
- *тимактид* — сублингвально по 0,25 мг (1 таб.) за 1–1,5 ч до ужина, 1 раз в 4 дня; на курс 5–7 таб.;
- *тимоптин* — 0,1 мг п/к 1 раз в 4–5 дней, 5 инъекций.

**III. Общеукрепляющее лечение**

Растительные адаптогены (курс лечения 25–40 дней):

- *экстракт элеутерококка жидкий* — 20–30 кап. 2–3 раза в сутки;
- *настойка аралии* — по 30–40 кап. на прием 2–3 раза в сутки;
- *настойка женьшеня* — по 15–25 кап. 2–3 раза в сутки;
- *настойка китайского лимонника* — по 20–30 кап. натощак 2–3 раза в сутки.

Гепатопротекторы:

- *силибор* (*карсил*) — 0,06 г 3 раза в сутки. Курс лечения 1 мес.;
- *эссенциале* — *per os* по 2 капс. 3 раза в сутки во время еды, 20 дней;
- *билигнин* — по 5–10 г 3 раза в сутки, от 2 нед. до 3 мес.;
- *катерген* — по 0,5 г 3 раза в сутки, до 3 мес.;

- *гептрал* (*адеметионин*)– по 400 мг в/м или в/в 1 раз в сутки, 2–4 нед.

Антиоксиданты:

- *олифен* — таблетку 0,5 г растворить в стакане воды, 1 раз в сутки;
- *токоферола ацетат* — по 0,1 г/сут, 1–2 мес.;
- *мексидол* — по 0,1 г 1–3 раза в сутки (продолжительность индивидуальная).

**IV. Вакцинопрофилактика**

*Поливалентная противогерпетическая вакцина* — по 0,2 мл 1 раз в 3 дня внутрикожно — 5 инъекций. Через 2 нед. и 6 мес. проводится ревакцинация по 0,3 мл внутрикожно 1 раз в 10 дней, № 5.

## 2.2.8. Папилломавирусная инфекция

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к подгруппе *А* семейства паповавирусов (*Papovaviridae*). Вирионы не имеют оболочки, их диаметр 50–55 нм, геном представлен двухспиральной кольцевидно скрученной ДНК. Вирусы папилломы человека считаются агентами, отвечающими за предраковые поражения гениталий и плоскоклеточный рак у мужчин и женщин. На сегодняшний день описано около 120 генотипов ВПЧ, 40 из которых инфицируют половой тракт, а 15 типов являются онкогенными.

По степени потенциального риска возникновения рака шейки матки выделяют три группы серотипов ВПЧ:

- онковирусы высокой степени риска (тип 16 вызывает плоскоклеточный рак шейки матки, а тип 18 — аденокарциному);
- средней степени риска (31, 33, 35, 45, 52, 53, 56);
- малой степени риска (6, 11, 40, 42, 43, 44).

Наиболее встречаемые типы ВПЧ у женщин: 56-й тип — 50%, 16-й тип — 28%, 18-й тип — 19%, 33-й тип — 6%. В мировом масштабе серотипы 16, 18, 31, 33, 45 ВПЧ являются причиной почти 80% случаев рака шейки матки. На каждый 1 млн женщин с папилломавирусной инфекцией у 100 тыс. женщин возникает цервикальная цитологическая патология, у 8 тыс. — поражение цервикальной интраэпителиальной неоплазии III (CIN III — рак *in situ*) и у 1600 — инвазивный рак шейки матки [33].

ВПЧ очень контагиозен, инкубационный период составляет от 3 нед. до 8 мес. Спонтанная регрессия происходит у 10–30% больных через 3 мес. Это связано с развитием соответствующего клеточно-опосредованного иммунного ответа. Субклиническая инфекция может оставаться на всю жизнь.

*Этапы инфекционного процесса*, инициированного ВПЧ: первичное инфицирование вирусом → персистенция генома вируса в эписомальной форме (вирус заключен в протеиновую оболочку — капсид) → проникновение вирусной ДНК в клеточный геном и индукция мутаций в нем → образование и активное размножение клеток с мутантной ДНК → рост карциномы шейки матки.

Однако инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ — необходимое, но недостаточное условие для их ракового перерождения.

*Для формирования необратимой неоплазии необходимы:*

- активация генов *E6* и *E7* вируса, ответственных за малигнизацию инфицированных клеток и за подавление системы иммунологического надзора;
- индукция механизмов преобразования эстрадиола в 16,2-гидроксистерон, обладающий самостоятельной канцерогенной активностью;
- возникновение множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая и завершает процесс перерождения.

Развитие рака шейки матки как следствия инфицирования ВПЧ обычно происходит в течение 10–20 лет, однако в некоторых случаях стадия рака достигается и за 1–2 года. Изменения CIN I могут происходить за 3 мес. после инфицирования, CIN II — за 6 мес., CIN III — за 1–2 года.

*Сопутствующие факторы канцерогенеза при папилломавирусной инфекции у женщин* (по C. Bernard и соавт., 1994):

- сексуальный фактор (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты, наличие партнеров с генитальными поражениями, вызванными ВПЧ, частые анальные сношения);
- инфицирование половых путей хламидиями, гонококком, трихомонадами, микоплазмами, кандидами;

- курение (метаболиты табака активируют инфекции шейки матки, вызванные ВПЧ);
- длительное использование оральных контрацептивов (более 5 лет);
- эндометриоз шейки матки;
- иммунодефицитные состояния.

ВПЧ у больных с ослабленным иммунитетом вызывает также остроконечные и плоские кондиломы шейки матки, бородавки и др. Выделяют папилломы с экзофитным (остроконечные папилломы) и эндофитным ростом (плоские, инвертированные атипические папилломы). Места локализации генитальных папиллом: шейка матки (особенно зона трансформации), влагалище, вульва, уретра, анус.

**Течение инфекционного процесса**

1. Латентная форма (отсутствие клинических проявлений и морфологических признаков альтерации, присутствие в клетках ДНК ВПЧ).
2. Субклиническая форма (минимально выраженная клиника, минимальные морфологические альтерации, присутствие ДНК ВПЧ).
3. Клиническая форма (активно выраженная клиника в виде папиллом, дисплазий и раковых образований, морфологические признаки альтерации, присутствие ДНК ВПЧ).

**Диагностика**

1. Гинекологический осмотр.
2. Простая и расширенная кольпоскопия.
3. Цитологическое исследование мазков соскобов по методу Папаниколау (койлоцитоз, койлоцитарная атипия, паракератоз, дискератоз, атрофия).
4. Гистологическое исследование биоптата, в том числе путем электронной микроскопии (койлоцитопатия, паракератоз, гиперкератоз, дискератоз, различные степени CIN).
5. Полимеразная цепная реакция выявляет ВПЧ более чем в 90% случаев.
6. ДНК-гибридизация.
7. Определение онкобелка Е7 в цервикальном материале — новый метод раннего выявления неоплазий шейки матки. В норме белок Е7 в тканях не синтезируется. Поэтому его

обнаружение свидетельствует о том, что ДНК ВПЧ уже встроилась в геном клеток шейки матки, что приводит к их опухолевому перерождению [65]. Высокий уровень Е7 является неблагоприятным прогностическим признаком развития рака шейки матки.

**Тактика ведения женщин с ВПЧ**

*1-й этап — обследование:*

- выявление и лечение других генитальных инфекций, включая СПИД; кольпоскопия и определение ВПЧ в цервикальном канале с его типированием;
- биопсия из очагов поражения (по показаниям) или Pap-тест;
- обследование и лечение (при необходимости) половых партнеров;
- исследование иммунной системы с акцентом на интерфероновый статус.

*2-й этап — определение тактики ведения и лечение.* Периодическое обследование (при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ — 1 раз в 6 мес., при их отсутствии — 1 раз в год): кольпоскопия, Pap-тест, ВПЧ-тест (ПЦР).

Комплексное лечение клинических и субклинических форм ВПЧ, CIN и рака шейки матки проводится с учетом характера и локализации очагов поражения, а также состояния иммунной системы.

*3-й этап — последующее наблюдение.* Рекомендуются барьерные методы контрацепции в течение 1 года после лечения. Периодическое обследование, включая кольпоскопию, Pap-тест и ВПЧ-тест (ПЦР) 1 раз в 6 мес. при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ, и 1 раз в год при их отсутствии. В последующем кратность наблюдения определяется результатами обследования.

**Лечение.** Поскольку в настоящее время еще не созданы препараты для этиологического системного противовирусного лечения ВПЧ, попытки полного излечения от ВПЧ-инфекции безуспешны [83]. Таким образом, терапию следует направить не на избавление больной от носительства вируса, а на ликвидацию клинических проявлений и вакцинацию женщин против ВПЧ. Лечение должно предусматривать:

- разрушение папилломатозных очагов;
- иммуномодулирующую терапию (как применение готовых интерферонов, так и стимуляцию противовирусного иммунного ответа);
- общеукрепляющую терапию;
- вакцинацию против ВПЧ.

**I. *Методы деструкции папилломатозных очагов***

Цитотоксические препараты:

- *подофиллин* — 10–25% р-р 2 раза в сутки, 5 нед.;
- *подофиллотоксин* (*кондилин*) — 0,25 мл 0,5% р-ра наносится 2 раза в сутки в течение 3–4 дней;
- *5-фторурацил* (антагонист пиримидина) — 5% мазь, крем или гель вводят во влагалище 1 раз в неделю на протяжении 10 нед.

Химические препараты:

- *трихлоруксусная кислота 80–90%* — смазывать очаги поражения 1 раз в неделю в течение 5–6 нед.;
- *азотная кислота 80–90%* — идентичное лечение;
- *ферезол* (фенол 60% + трикрезол 40%) — местно смазывать, 4–5 процедур, интервал 2 нед.;
- *солкодерм* — наносится стеклянным капилляром 0,05–0,1 мл; возможно проведение нескольких сеансов с интервалом 3–4 нед.;
- *колломак* (салициловая + молочная кислота) — местно.

Физическая деструкция:

- *радиохирургическая деструкция* (1–2 процедуры);
- *диатермокоагуляция* (1–2 процедуры);
- *лазеровапоризация* — лазер на парах меди или $CO_2$-лазер 1–2 раза в сутки, 5–6 процедур;
- *криовоздействие* (жидкий азот в течение 30–90 с, повторить через 10–15 дней).

Хирургический метод — используется при наличии дисплазии тяжелой или средней степени тяжести:

- хирургическое иссечение;
- диатермоэксцизия.

Для нерожавших или планирующих беременность женщин предпочтение следует отдавать радиохирургическому методу, как более щадящему здоровые ткани. При этом также имеется

возможность получения материала для гистологического исследования. Применение деструктивных методов, при которых ткани разрушаются (диатермокоагуляция, химическая обработка, криотерапия, лазерная вапоризация), возможно только после взятия материала на биопсию и установления окончательного диагноза.

***После удаления папилломатозных разрастаний во избежание рецидива необходима местная терапия иммуноактивными препаратами:***

- *эпиген-спрей* (*глицирризиновая кислота*) — обладает противовирусным, противозудным, иммуномодулирующим, интерфероногенным действием. Проводят орошение 6 раз в сутки, 7 дней. При локализации во влагалище — с помощью вагинальной насадки — 3 раза в сутки, 5 дней;
- *имиквимод* — 5% крем, стимулирующий продукцию интерферонов и других цитокинов, — наносят на бородавку 3 раза в неделю (на ночь), 16 нед.

**II. *Иммуномодулирующее лечение*** (см. Приложение 3):

- препараты α-интерферона: *альфаферон*, *реаферон*, *реальдирон*, *виферон*, *генферон* и др. (β-интерферон при ВПЧ обладает малой эффективностью);
- индукторы интерфероногенеза: *неовир*, *циклоферон*, *лавомакс*, *ликопид*, *гепон*, *полиоксидоний*, *иммуномакс*, *имиквимод* (*5% крем*), *эпиген-спрей*.

Иммунотерапию при ВПЧ целесообразно назначать в латентной и субклинической стадиях папилломавирусной инфекции. При умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки иммунокоррекция применяется в составе комбинированной терапии только после проведения деструктивных методов воздействия.

**III. *Общеукрепляющая терапия***

Комплексное лечение должно включать также растительные адаптогены, витаминотерапию, нормализацию обмена веществ, седативные препараты.

**IV. *Вакцинация против ВПЧ***

В настоящее время в мире для профилактики рака шейки матки (РШМ) разработаны и используются две вакцины против ВПЧ:

- двухвалентная вакцина *Церварикс* (ГлаксоСмитКляйн) против ВПЧ 16-го и 18-го типов;
- тетравалентная вакцина *Гардасил* (Merck) против ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов.

Обе вакцины являются рекомбинантными (т.е. полученными генно-инженерным способом), содержат не ДНК вируса, а рекомбинантные протеины оболочки ВПЧ, и поэтому не могут вызвать развитие инфекционного процесса.

Вакцина *Церварикс* создана для профилактики поражений, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, однако показано возникновение перекрестного иммунитета и против штаммов ВПЧ 31-го и 45-го типов. Отличительная особенность Церварикса — адъювант AC04, который повышает качество иммунного ответа на введение вакцины.

Церварикс предназначен для первичной профилактики заражения ВПЧ 16-го и 18-го типов у девочек-подростков старше 12 лет до начала половой жизни, а также для вторичной профилактики развития поздних стадий цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II, CIN III) и РШМ у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ 16-го и 18-го типов.

Вакцина *Гардасил* вызывает образование антител не только к 16-му и 18-му типам ВПЧ, но также к 6-му и 11-му типам этого вируса (т.е. профилактирует возникновение и остроконечных кондилом).

Следует отметить, что вакцины Гардасил и Церварикс в своем составе имеют $L_1$-протеин вирусной оболочки (капсида) ВПЧ и именно на этот протеин, а не на ДНК вируса возникает иммунный ответ, лежащий в основе действия данных вакцин. Исходя из этого, эффективной вакцина будет в том случае, если она применяется либо при отсутствии вируса (до инфицирования), либо при недавнем инфицировании или реинфекции, когда вирус находится на стадии эписомальной формы. В случае же, когда протеины капсида разрушены и ДНК вируса уже интегрирована в ДНК клетки-хозяина, проведение вакцинации не защитит от возникновения тяжелых форм дисплазии и РШМ, а также других проявлений ВПЧ.

Вакцины вводятся в/м в область дельтовидной мышцы трижды (в 1-й день, через 1 и 6 мес.). Перед вакцинацией всем

женщинам должно быть проведено гинекологическое исследование, включающее:

- цитологическое исследование (для исключения РШМ и тяжелой дисплазии);
- бактериоскопический анализ выделений из влагалища (мазок на флору);
- по показаниям (при наличии патологии шейки матки, с целью исключения CIN II, CIN III и РШМ):
  - кольпоскопия;
  - повторное цитологическое исследование;
  - биопсия, гистология;
  - консультация онкогинеколога.

Ожидаемый эффект вакцинации — иммунологическая защита от возникновения РШМ, обусловленного ВПЧ, на протяжении 8 лет (контроль за напряженностью иммунитета у первой группы вакцинированных женщин продолжается). Планируемая фирмой-производителем длительность эффективного действия вакцины может достичь 20 лет.

*Противопоказания к вакцинации:*

- возраст до 12 лет;
- гиперчувствительность к любому компоненту вакцины;
- тяжелые системные заболевания;
- любое острое соматическое или инфекционное заболевание или обострение хронического;
- беременность;
- рак шейки матки, CIN II, CIN III;
- тромбоцитопения и другие нарушения в системе свертывания крови;
- фебрильные состояния.

**V. *Профилактические мероприятия*** у больных кондиломатозом гениталий заключаются в лечении у них других ИППП, пропаганде барьерных контрацептивов, ограничении случайных сексуальных контактов, лечении половых партнеров. Для профилактики рака шейки матки и рецидивов кондиломатоза у женщин, инфицированных ВПЧ, рекомендуют прием препарата *индинол* по 200 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед., действие которого связано с угнетением экспрессии гена *E7* и активации апоптоза [65].

## 2.2.9. Ассоциированная инфекция

Под ассоциатом понимают симбиоз протозойно-микробно-вирусных инфекционных агентов, включающих условно-патогенную и непатогенную микрофлору, конкурентно взаимодействующую между собой, вызывающую индивидуальный иммунный ответ в тканях макроорганизма и различную по интенсивности картину воспалительного процесса [72]. В зависимости от состава ассоциата, индивидуальных реакций иммунной системы диагностика и лечение ассоциированной инфекции имеют свои особенности для каждой пациентки.

Патологический процесс, вызываемый ассоциатами, не является суммой патологических составляющих отдельных инфекционных агентов, входящих в их состав. Отдельные инфекции в ассоциате способны приобретать новые, еще не изученные патогенные свойства. Именно поэтому существующие в гинекологии стереотипы относительно причин, методов диагностики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов должны быть пересмотрены.

Так, диагнозы «сальпингоофорит», «цервицит», «вагинит» и т.д. приемлемы только при первичном осмотре пациентки как топический диагноз, который после выявления инфекционного агента должен быть преобразован в этиологический диагноз. В последней Международной классификации болезней МКБ-10 топический диагноз в гинекологии (N70–N77) во многих случаях дополнен этиологическим (B95–B97, A54, A56).

Инфекции, способные самостоятельно вызвать стойкий первичный очаг поражения на слизистых оболочках здоровых половых органов, — это специфические возбудители первого эшелона. Им свойственно преодолевать физиологические барьеры в организме, вызывая воспаление, иметь тропность к определенным видам эпителия, нарушать процесс апоптоза или вызывать гибель клеток. Возбудители же второго эшелона участвуют в патологическом очаге в роли вторичной флоры, иногда маскируя роль специфических возбудителей (табл. 2.3).

При этом следует учитывать, что перечисленные возбудители второго эшелона не могут самостоятельно вызывать стойкий патологический процесс без первичного поражения возбудите-

лями первого эшелона. Кроме того, специфические возбудители попадают в среду микроорганизмов, которые уже существуют на слизистой оболочке половых органов, взаимодействуя с ними в конкурентных или синергических связях. А лакто- и бифидобактерии, пептострептококки и пропионобактерии служат биологическим барьером для внедрения и развития специфических возбудителей.

*Таблица 2.3*

**Возбудители первого и второго эшелонов поражения женских половых органов** [72]

| **Специфический возбудитель первого эшелона** | **Мнение спорно у различных авторов** | **Возбудитель второго эшелона** |
|---|---|---|
| *Neisseria gonorrhoeae* + *Neisseria ssp.* | Вирус папилломы человека | Стрептококки |
| *Trichomonas vaginalis* | *Trichomonas elongata* | Стафилококки |
| Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа | *Trichomonas intestinalis* | Вейлонеллы |
| Хламидийная урогенитальная инфекция: иммунотипы L1, L2, L3 для венерической лимфогранулемы | *U. urealiticum* | Энтеробактерии |
| | Хламидийная урогенитальная инфекция: иммунотипы D, E, F, G, H, I, J, K | Порфиромонасы |
| | *Chlamydia trachomatis* | Фузобактерии |
| | *M. gominis*, *M. genitalium* | Коринебактерии |
| Дрожжеподобные грибы: *Candida* (*albicans*, *parapsilosi*, *lusitaniae*, *tropicalis*, *torulopsis*, *glabrata*, *krusei*) | Токсоплазма | Клостридии |
| | *Mobiluncus* | Превотеллы |
| | | Бактероиды |
| | | *M. fermentans* |
| | | ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, HHV-6 |

Наиболее опасным представляется ассоциат, в котором присутствует трихомонада. Она обладает уникальным свойством поглощать микробные, вирусные агенты и содержать их в себе длительное время в жизнеспособном состоянии, а находясь в состоянии цист, защищать их от иммунных факторов

и антибиотиков. Также трихомонада служит для них транспортным средством, способным переносить возбудителей в глубь эпителия.

Ассоциат, состоящий из трихомонад и онкогенных папилломавирусов, наиболее агрессивен в отношении возникновения предрака и рака шейки матки и приводит к этому заболеванию куда быстрее, чем изолированный ВПЧ. При таком составе уже спустя 8–9 мес. после первичного инфицирования наблюдается дисплазия эпителия шейки матки, выявляемая кольпоскопически и подтвержденная цитологически.

Трихомонадно-хламидийный или трихомонадно-микоплазменный ассоциат поддерживает вялотекущие воспалительные процессы органов малого таза, часто являясь причиной малосимптомных гидросальпинксов, обнаруживаемых только при УЗИ.

Грибковая инфекция, которая может присутствовать в ассоциате, является маскировкой для других инфекций и требует санации до взятия материала для диагностики.

Типичный пример ассоциата — бактериальный вагиноз. Большое количество рецидивов при БВ обусловлено тем, что в основе этого патологического микробного равновесия во влагалище лежит недиагностированная специфическая инфекция первого эшелона. При клинически выраженном БВ в 87% случаев обнаруживают скрытую трихомонадную инфекцию [72].

Частота обнаружения отдельных инфекционных агентов у пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов составляет: трихомонады — 41,1%; гонококк — 11,8%; хламидии — 14,5%; микоуреаплазмы — 64,2%; высокоонкогенные серотипы папилломавируса человека — 16,9%; цитомегаловирус — 21,5% [72].

**Диагностика**

1. Выявление трихомонадной и/или гонорейной инфекции различными методами (цитоморфологическим, двойным культуральным, ПЦР) после провокационных проб (пар. 2.2.2).
2. Обследование на хламидии и микоуреаплазменную инфекцию (пар. 2.2.4 и 2.2.5).
3. Обследование на герпесвирусную и папилломавирусную инфекцию (пар. 2.2.7 и 2.2.8).

4. Выявление так называемой «банальной» флоры культуральным методом.

**Лечение.** Последовательность лечебных мероприятий в случае обнаружения ассоциата, где условно присутствует полный спектр инфекционных агентов [72]:

- санация от трихомонадной инфекции с последующим контролем излеченности;
- лечение любых других бактериальных инфекций (включая гонорею, хламидии, микоуреаплазменную инфекцию, грибок);
- противовирусная терапия (при лечении папилломавирусной инфекции обязателен цитологический и кольпоскопический контроль).

Контроль излеченности ассоциированной инфекции — методом ПЦР не ранее чем через 8–10 нед. после назначения последнего препарата.

## 2.3. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий (вульвит, бартолинит, вагинит, цервицит) обычно имеют инфекционное происхождение (чаще всего микробные ассоциации) и передаются половым путем. В последующем эта инфекция восходящим путем может поражать и верхние отделы женской половой сферы. У значительного числа пациенток (не менее 25%) следствием этих процессов является внематочная беременность. В современных условиях воспалительные заболевания женских половых органов нередко имеют длительное рецидивирующее течение и переходят в хроническую стадию.

### 2.3.1. Вульвит

**Вульвит** — воспалительный процесс наружных половых органов. Выделяют: *первичный вульвит* (несоблюдение гигиены; опрелость при ожирении; мочеполовые свищи; цистит, гельминтоз, эндокринные болезни; химические, термические и механические воздействия; нерациональное применение антибиотиков и дру-

гих препаратов); *вторичный вульвит* (следствие воспалительных процессов внутренних половых органов — вагинитов, эндоцервицитов и др.).

**Этиология:** неспецифическая условно-патогенная микрофлора, трихомонады, дрожжеподобные грибки, вирусы (простого герпеса, папилломы человека, контагиозного моллюска).

**Клиническая картина**

*Острый вульвит*. Жалобы на боль, чувство жжения и зуд в области вульвы, усиливающиеся при ходьбе и мочеиспускании; обильные выделения; общее недомогание; повышение температуры тела. Объективно: отек наружных половых органов; гиперемия малых и больших половых губ диффузного характера или в виде отдельных участков; мелкие эрозии наружных половых органов с гнойными выделениями; общее недомогание, повышение температуры тела; иногда могут быть увеличены паховые лимфатические узлы.

*Хронический вульвит* — указанные симптомы менее выражены.

**Обследование**

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Анализ крови на RW, ВИЧ.
4. Мазок влагалищных выделений на флору.
5. Посев влагалищных выделений на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.
6. Обследование на папилломавирус человека, вирус контагиозного моллюска, трихомонады, *Candida albicans* (при необходимости).
7. Посев на гонококк (при необходимости).

**Лечение**

**I. *Воздержание от половой жизни.***

**II. *Местное лечение*** (подробно описано в пар. 2.3.3)

1. Обработка влагалища и вульвы 0,5% раствором *хлоргексидина*, *бетадином*, *вокадином*, *цитеалом*, *мирамистином*, *инстиллагелем*.
2. Введение влагалищных шариков, таблеток и тампонов с мазями, содержащими препараты этиотропного действия:

— при неспецифической кокковой флоре — *тержинан*, *полижинакс*, *мератин-комби*, *микожинакс*, *бетадин*;
— при гарднереллах — *Ung. Dalacini 2%*, *метронидазол* (*флагил*, *трихопол*, *эфлоран*, *нидазол*), *гиналгин*, *мератин-комби*, *тержинан*;
— при трихомониазе (общее и местное лечение проводить 10 дней после менструации на протяжении 3 циклов) — влагалищные шарики и таблетки: *трихопол*, *метронидазол*, *тинидазол* (*фазижин*), *флуомизин*, *мератин-комби*, *тержинан*, *нео-пенотран*, *гексикон*;
— при дрожжеподобных грибах — препараты полиенового ряда: *натамицин*, *пимафукорт*; препараты имидазалового ряда: *сертоконазол*, *кетоконазол*, *клотримазол*, *миконазол*, *изоконазол*, *эконазол*, *батрафен*; комплексные препараты: *декамин*, *полижинакс*, *тержинан*, *мератин-комби*; препарат четвертичного аммония *флуомизин*;
— при генитальном герпесе — препараты прямого противовирусного действия: мази с *ацикловиром* (*Зовиракс*, *Виролекс*, *Герпевир*); шарики с *интерфероном α: виферон*; мази с противовирусными препаратами растительного происхождения: *алпизарином*, *мегосином*.

3. Подсушивающие средства:

Rp.: Camphorae 0,5
Zinci oxydi 2,5
Talci 47,0
M.D.S. Присыпать поверхность вульвы.

4. Противозудные средства:

Rp.: Mentholi 1,0 Rp.: Sol. Dicaini 3% — 2 ml
Anaesthesini 3,0 M.D.S. Для смазывания вульвы.
Folliculini 300 000 ЕД
Streptocidi alba 4,0
M.D.S. Протирать зудящие поверхности.

**III. *Общее лечение*** проводить при выраженных клинических проявлениях в зависимости от вида возбудителя (пар. 2.2).

**IV. *Фитотерапия*** — отвары и настои для сидячих ванн и спринцеваний (табл. 2.4).

*Таблица 2.4*

**Фитотерапия при вульвите**

| Фитопрепарат | Способ приготовления |
|---|---|
| Дуб обычный | 2 ст. л. измельченной коры залить 2 л воды. Кипятить 10 мин. Использовать в теплом виде |
| Ромашка аптечная | 1–2 ст. л. цветов залить 1 л кипятка. Настоять, охладить. Использовать в теплом виде утром и вечером |
| Квасцы конские | 1 ст. л. измельченного корня залить 1 л кипятка. Настоять, охладить. Использовать в теплом виде |
| Сбор: кора дуба, ромашка аптечная — по 10,0; листья крапивы 30,0; спорыша травы 50,0 | 2 ст. л. сбора залить 1 л кипятка. Настоять, охладить, процедить. Использовать в теплом виде |

**V. *Физиотерапия***

1. УФО наружных половых органов.
2. Электрофорез с 1% раствором новокаина или 10% раствором кальция хлорида на область наружных половых органов.

## 2.3.2. Бартолинит

**Бартолинит** — воспаление большой железы преддверия влагалища.

**Этиология:** неспецифическая условно-патогенная микрофлора, гонококк, трихомонады, кандиды, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, вирусы.

**Клиника**

1. По локализации воспалительного процесса различают:
   - — каналикулит (микроорганизмы поражают выводной проток железы без закупорки протока);
   - — ложный абсцесс бартолиниевой железы;
   - — абсцесс бартолиниевой железы.
2. По течению процесса: острый и хронический.

*Каналикулит*. Общее состояние женщины изменяется незначительно.

Locus morbi: вокруг наружного отверстия выводного протока бартолиниевой железы отмечается красное пятнышко и высту-

пающий воспалительный валик; при надавливании на проток выделяется капелька гноя (берут для бактериологического исследования).

*Ложный абсцесс бартолиниевой железы* возникает при закупорке ее выводного протока. Общее состояние изменяется незначительно, температура обычно субфебрильная, периодически могут возникать резкие боли при ходьбе, дискомфорт или появление болей при половом акте, соприкосновении с одеждой.

Locus morbi: припухлость овоидной формы на границе средней и нижней трети большой половой губы, кожа над припухлостью подвижна; гиперемия кожи; псевдоабсцесс выпячивает внутреннюю поверхность большой половой губы и закрывает вход во влагалище; иногда отмечается незначительная болезненность при пальпации.

*Абсцесс бартолиниевой железы* — возникновение гнойной полости с пиогенной капсулой в области большой железы преддверия влагалища. Чаще всего возбудители инфекции (строгие анаэробы) проникают в паренхиму железы и окружающую клетчатку, вследствие чего происходит расплавление паренхимы.

Первичный очаг — вагинит, уретрит.

Клиника: постоянная острая, пульсирующая боль в области наружных половых органов на стороне воспаления, усиливающаяся при сидении и ходьбе; ухудшение общего состояния; повышение температуры тела до 38,5 °С и выше; ускорение СОЭ, лейкоцитоз.

Locus morbi: припухлость в области большой и малой половых губ; серповидная половая щель при одностороннем поражении; гиперемия и выраженная отечность в пораженной области; неподвижность кожи над абсцессом; пальпация железы резко болезненная, определяется флюктуация; иногда увеличиваются паховые лимфатические узлы.

*Хронический бартолинит* характеризуется маловыраженными явлениями воспаления, незначительной болью, более плотной структурой железы. Хронический бартолинит часто рецидивирует, при длительном существовании в полости железы накапливается жидкий экссудат, образуется безболезненная опухоль — киста бартолиниевой железы.

**Обследование** при заболеваниях бартолиниевой железы

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Анализ крови на RW, ВИЧ.
4. Мазок влагалищных выделений на флору.
5. Бактериоскопическое исследование отделяемого из протока (полости) большой железы преддверия влагалища.
6. Посев выделений из бартолиниевой железы и/или выделений влагалища на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.
7. При необходимости — обследование на трихомонады, гонококк, хламидии, мико- и уреаплазмы, герпетическую инфекцию.

*Таблица 2.5*

**Дифференцированное лечение бартолинита**

| Острая стадия | Хроническая стадия |
|---|---|
| Покой. Антибактериальные средства (антибиотики, фторхинолоны).<br>Местная терапия: пузырь со льдом фракционно (по 30–40 мин с паузами по 15–20 мин), примочки с 10% бетадином, неразведенным раствором цитеала 1 раз в день, 10–15 дней.<br>При улучшении локального статуса — физиотерапия (УФ-лучи, УВЧ, микроволны СМТ*); при отсутствии улучшения — тепловые процедуры (грелки, соллюкс) + мазевые аппликации до появления флюктуации, с последующим вскрытием и дренированием абсцесса. После вскрытия показаны инстилляции антисептических растворов | Лечение носит этапный характер:<br>1-й этап — немедикаментозное лечение в виде тепловых процедур (грязи, озокерит, парафин, инфракрасный лазер), фитотерапия, сидячие полуванны с ромашкой, эвкалиптом, календулой, шалфеем, корой дуба.<br>2-й этап — хирургическое лечение ретенционных кист с марсупиализацией.<br>3-й этап — ранняя реабилитация: аппликации на рану, повязки с антисептическими растворами (см. пар. 2.3.1), облучение раны гелий-неоновым лазером (всего 5 процедур) в терапевтических дозах, фонофорез, УВЧ |

* Синусоидальные модулированные токи.

**Лечение** (табл. 2.5)

1. Каналикулита в острой стадии:
   — холод фракционно на область пораженной железы;
   — обработка влагалища и вульвы антисептическими растворами (пар. 2.3.1);

— при повышении температуры тела — антибактериальная терапия с учетом возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (пар. 2.2);
— физиопроцедуры (УВЧ, УФО) на 3–4-й день на область очага.

2. Абсцесса бартолиниевой железы:
— госпитализация в стационар;
— вскрытие полости истинного или ложного абсцесса с последующим дренированием и инстилляциями антисептических растворов;
— антибактериальная терапия (с учетом микрофлоры и чувствительности) — пар. 2.2;
— десенсибилизирующая терапия (*диазолин* 0,05 г, *супрастин* 0,025 г, *лоратадин* 0,01 г, *кларитин* 0,01 г);
— анальгетики (*анальгин*, *баралгин*, *спазмолгон*);
— физиотерапия (в «холодном» периоде).

## 2.3.3. Вагинит

**Вагинит** — воспаление слизистой оболочки влагалища.

**Этиология:** чаще инфекционная, вызванная трихомонадами, грибами кандида, вирусами генитального герпеса, цитомегаловирусом, мико- и уреаплазмами, условно-патогенными возбудителями (эшерихии, протей, гемофильная вагинальная палочка и др.).

**Клиническая картина** — три стадии: острая, подострая, хроническая.

При *остром вагините* больные предъявляют жалобы на патологические выделения из влагалища (обильные, умеренные, серозные, гнойные), чувство тяжести в области влагалища (иногда внизу живота), зуд, жжение в области влагалища, иногда боль при мочеиспускании.

При осмотре с помощью зеркал: выраженная гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, петехиальные высыпания, красноватые узелки (инфильтраты, пигментные образования эпителиального покрова), возможны эрозивные участки слизистой оболочки.

В *подострой стадии* клинические проявления выражены умеренно (боли стихают, количество выделений, выраженность гиперемии и отека слизистой уменьшаются).

В *хронической стадии* клинические проявления выражены незначительно. Течение длительное, характеризуется наличием рецидивов. Основной симптом — выделения из половых путей серозного, иногда гнойного характера, часто возникает ощущение зуда.

**Обследование**

**1. *Объективное обследование:***

- исследование органов малого таза проводят в период наиболее выраженных выделений без предварительного подмывания половых органов и лечения выделений;
- осмотр наружных половых органов и внутренней поверхности бедер (наличие воспалительных изменений, отека, изъязвлений), устья уретры и выводных протоков больших желез преддверия влагалища, наличие выделений на наружных половых органах;
- осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, с проведением необходимых клинико-лабораторных тестов;
- бимануальное и ректальное исследование.

**2. *Клинико-лабораторная диагностика***

Обязательные исследования:

- микроскопия выделений из цервикального канала, влагалища и уретры на бактериальную флору, в том числе на трихомонады, гарднереллы, гонококки и грибы (табл. 2.6);
- бактериологический посев нативного материала, в том числе на гонококк, с выделением возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам;
- мазок на онкоцитологию.

Дополнительные исследования:

- общий анализ крови и мочи; анализ крови на RW, ВИЧ;
- диагностика инфекций, передаваемых половым путем (герпетической, папилломавирусной, хламидийной, мико- и уреаплазменной);
- кольпоскопия (см. табл. 2.6);
- обследование на наличие гельминтов.

**Лечение.** В основе лечения вагинитов находятся методы подавления активности и резкого снижения численности возбудителя в биотопе с последующим восстановлением в нем синген-

*Таблица 2.6*

**Клинико-кольпоскопическая симптоматика специфических воспалительных процессов женских половых органов**

| Клинико-кольпоскопический тест | Воспалительный процесс | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | трихомонадный | хламидийный | микоплазменный | кандидозный | вирусный | туберкулезный | сифилитический |
| Идентификация возбудителя | Нативный мазок, ПЦР | Нативный мазок, соскоб, ПЦР, РСК, ИФА | Бактериальный посев на среды, ПЦР | Бактериоскопия, бактериальный посев | Морфологическое и вирусологическое исследование, ПЦР | Бактериальный посев, морфологическое исследование | РСК, РИФ, РИБТ |
| Локализация процесса | Влагалище, шейка матки, реже вульва | Шейка матки, уретра, мочевой пузырь, придатки матки | Шейка матки, влагалище, эндометрий, трубы | Вульва, влагалище, реже — в сочетании с шейкой матки | Вульва, влагалище, реже — в сочетании с шейкой матки; уретра, придатки матки | Шейка матки, эндометрий, придатки матки | Шейка матки, вульва |
| Распространенность процесса | Очаговый или диффузный | Чаще диффузный | Очаговый или диффузный | Чаще диффузный | Чаще локализованный | Чаще локализованный | Чаще локализованный |
| Клиника | Обильные бели с пузырьками газа, зуд, дизурия | Скудные выделения из уретры, влагалища, зуд в уретре, вульве, болевой синдром | Скудная симптоматика под маской банального воспаления | Жжение, боль во влагалище, бели, зуд | Бели, боли, жжение, зуд, или отсутствие клиники | Бели, незначительные боли, контактные кровотечения, стертое течение, наличие язвы типа псевдоэрозии | Жалоб нет, иногда бели |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 2.6*

| **Клинико-кольпоскопический тест** | **Воспалительный процесс** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **трихомонадный** | **хламидийный** | **микоплазменный** | **кандидозный** | **вирусный** | **туберкулезный** | **сифилитический** |
| Кольпоскопия | Поверхность ярко-красная с желтоточечной крапчатостью (симптом «манной крупы»), истончение, атрофия эпителия, отек слизистой, сосудистые петли расширены, шероховатые налеты на шейке матки легко снимаются | Длительно существующая псевдоэрозия, участки дискератоза на ней чередуются с участками гиперемии, древовидные сосуды реагируют на уксусную кислоту, ретенционные кисты, лимфоидные фолликулы у наружного зева | Шейка матки неравномерно окрашена, чередование гиперемии и белесоватых участков, слабо выражена гиперемия, напоминает незаконченную зону трансформации, иногда длительно текущая псевдоэрозия, не поддающаяся лечению | Творожистые бели легко снимаются, под ними ярко-красная поверхность, отек, налет напоминает лейкоплакию | Мелкие, множественные везикулы, после вскрытия — язвочки с серовато-желтым налетом на фоне гиперемии, после заживления нет рубцов, течение длительное, наличие остаточных явлений воспаления | Наличие язвенной поверхности сероватого цвета, дно язвы с туберкулезными бугорками, края плотные, подрытые, не кровоточит | Сифилома схожа с раковой язвой, поверхность яркая, блестящая (типа стекла), слегка изъязвленная, сосуды идут радиально, чередование красных и белых полос с папилломатозом у зева |

ной (нормальной) микрофлоры; проводится также модуляция местных и общих защитных сил организма.

**I. *Основное лечение вагинитов*** состоит из двух этапов: этиотропного лечения и восстановления естественного биоценоза влагалища (с параллельным восстановлением биотопа кишечника).

***Первый этап — этиотропное лечение*** в зависимости от вида выявленного возбудителя.

1. *Спринцевания* (в течение 3–4 дней):
   - при гнойных выделениях в острой стадии: *р-р калия перманганата* 1:5000–1:8000, *р-р риванола* (0,5–0,1%), *р-р хлорфилипта* (1 ст. л. 1% спиртового р-ра на 1 л воды), *р-р ротокана*, 0,5% *р-р хлоргексидина биглюконата*;
   - при густых слизисто-гнойных выделениях: 1-е спринцевание раствором *натрия бикарбоната* (2 ч. л. на 4 стакана кипяченой воды), а через 30 мин — вышеперечисленными растворами;
   - при аллергизации — спринцевание отваром трав в объеме 1 л (шалфей, ромашка, календула и др.).
2. *Обработка влагалища:* 4% *хлоргексидином* однократно с экспозицией 5 мин; аппликации неразведенным *р-ром цитеала* 1 раз в сутки, 10–15 дней; аппликации *инстиллагелем* 1 раз в сутки, 7 дней; 10% *бетадином*, 5% *вокадином* 3–4 раза в сутки, 7 дней; 5% *мирамистином* — 2 раза в сутки.
3. *Введение влагалищных тампонов, свечей, шариков, таблеток:*
   - *при неспецифической бактериальной флоре* (табл. 2.7);
   - *при бактериальном вагинозе* (см. табл. 2.7 и другие препараты):
     – *ung. Dalacini 2%* — содержимое 1 аппликатора во влагалище, 7 дней;
     – *гиналгин* (метронидазол 100 мг, хлорхиналдол 100 мг) — вагинальные свечи на ночь, 10 дней;
     – *метронидазол* — 0,5 г (2 таб.) 2 раза в сутки в течение 10 дней;
     – *гравагин* (*метронидазол*) — по 1 свече на ночь, 10 дней;

- *при трихомониазе* (курсами по 10 дней, в течение 3 менструальных циклов):
  - *метронидазол* (*гиналгин*, *клион*, *эфлоран*, *трихопол*, *флагил*, *питрид*) — вагинальные свечи, курс лечения 10 дней;
  - *тинидазол* (*фазижин*) — по 1 свече на ночь, 10 дней;
  - *флуомизин* (*деквалиний*) — по 1 свече на ночь, 6 дней;
  - *тержинан*, *мератин-комби*, *микожинакс* — по 1 вагинальной свече на ночь, 10 дней;
  - *нитазол* (*трихоцид*) — свечи, содержащие 0,12 г препарата, во влагалище 2 раза в сутки или 2,5% аэрозольная пена 2 раза в сутки;
  - *нео-пенотран* — влагалищные свечи (метронидазол 500 мг, миконазол 100 мг) — по 1 свече на ночь и утром, 7–14 дней;
- *при дрожжеподобных грибах* (табл. 2.8 и другие):
  - *клотримазол* — по 1 вагинальной таблетке 6–12 дней;
  - *канестен* — 500 мг однократно в виде вагинальной таблетки;
  - *миконазол* — вагинальный крем, 6 дней;
  - *микогил* (150 мг или 300 мг омоконазола нитрата) — по 1 свече во влагалище на ночь, 3–6 дней;
- *при генитальном герпесе:*

  а) препараты прямого противовирусного действия:
  - *ацикловир* (*цикловир*, *зовиракс*, *виворакс*, *виролекс*, *ацик*, *герпевир*) — крем для аппликаций на область поражения 4–5 раз в сутки, 5–10 дней;
  - *бонафтон* — 0,5% мазь местно 4–6 раз в сутки, 10 дней;
  - *эпиген* (аэрозоль) — 4–5 раз в сутки, 5 дней;

  б) интерфероны и их индукторы (см. Приложение 3):
  - $\alpha$-*интерферон* — свечи, содержит $2\times10^6$ ЕД интерферона, вагинально, 7 дней;
  - *виферон* (*интерферон* $\alpha$-*2*$\beta$) — по 1 свече 2 раза в сутки, 5–7 дней;

– *полудан* — 200 мкг местно 2–3 раза в сутки, 5–7 дней;
– *генферон* (*интерферон* α*2*) — по 1 ректальному или вагинальному суппозиторию 2 раза в сутки, 10 дней;

в) препараты противовирусного действия растительного происхождения:
– *алпизарин* — 2% мазь местно 3–4 раза в сутки;
– *мегосин* — 3% мазь для аппликаций на шейку матки после спринцевания, наносить на 12 ч 3–4 раза в неделю.

***Второй этап — восстановление естественного биоценоза влагалища и кишечника*** проводится после завершения курса этиотропной терапии.

Восстановление биоценоза влагалища:

- *фермалак* (2 млрд лиофиллизированных бактерий) по 1 капсуле вагинально на ночь, 10 дней;
- *гинофлор* (лиофилизат живых лактобактерий, эстриол 0,03 мг, лактоза 600 мг) — по 1 вагинальной таблетке на ночь, 6 дней. Механизм действия: эстриол стимулирует регенерацию, дифференциацию и дозревание влагалищного эпителия, что гарантирует прикрепление лактобацилл к слизистой и накопление гликогена — субстрата для их жизнедеятельности;
- *вагилак* (*Lactobacillus acidofilus* — 18 мг, *Lactobacillus bifidus* — 10 мг, культура йогурта — 40 мг) — 1 капс. Во влагалище 2 раза в сутки, 10 дней;
- *ацилак* — по 1 свече *per vaginum* на ночь, 10 дней;
- *бифидумбактерин* (лиофилизат живых бифидобактерий) вагинально по 5–6 доз, разведенных кипяченой водой, 1 раз в сутки, 5–8 дней; по 1 вагинальной свече 2 раза в сутки, 5–10 дней;
- *лактобактерин* (лиофилизат живых лактобактерий) — вагинально по 5–6 доз, разведенных кипяченой водой, 1 раз в сутки, 5–10 дней;
- *Симбитер-2* (в 1 дозе содержится $10^{12}$ живых клеток микроорганизмов 25-штаммовой пробиотической культуры); вводят интравагинально 1 раз в день, предварительно

разведя содержимое флакона кипяченой водой (1:2), 10–15 дней.

Восстановление биоценоза кишечника проводится одновременно с восстановлением нормального биотопа влагалища. В настоящее время установлено, что без восстановления нормальной микрофлоры кишечника эффект от лечения вагинита будет непродолжительным с последующим обострением и развитием его рецидивирующего затяжного течения. Для нормализации индигенной флоры кишечника используются *пробиотики* — препараты на основе живых непатогенных кишечных комменсалов, обладающих колонизационным потенциалом и регуляторными триггерными свойствами. Для стабилизации среды обитания и стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника используются немикробные вещества — *пребиотики* (лактулоза, глюкоза, пищевые волокна, инсулин и др.).

*Пробиотики*. По составу выделяют следующие группы пробиотиков (табл. 2.9):

- *монопробиотики* — препараты, содержащие микроорганизмы одного вида и штамма. Они подразделяются на бифидосодержащие, колисодержащие, лактосодержащие, бациллярные и сахаромицетосодержащие;
- *полипробиотики* — содержат бактерии одного вида, но различных штаммов. По составу могут быть бифидосодержащими, лактосодержащими и бациллярными;
- *комбинированные пробиотики* — содержат микроорганизмы разных видов. Представляют собой сочетания бифидо- и лактобактерий, бифидобактерий и апатогенных штаммов кишечной палочки, бифидобактерий, лактобактерий и апатогенных энтерококков;
- *иммобилизированные на сорбенте живые бактерии* — представители нормофлоры кишечника (бифидумбактерии).

Действие пероральной пробиотической терапии не сводится к простому заселению кишечника микроорганизмами. Их влияние более сложно и многопланово:

- конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой кишечника;

*Таблица 2.7*

**Препараты для местного лечения неспецифических вагинитов и бактериального вагиноза**

| Характеристика | Гексикон | Йодоксид, бетадин | Флуомизин | Нео-пенотран, клион Д | Тержинан | Полижинакс | Мератин-комби |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Состав препарата | Хлоргексидин 16 мг | Повидон-йод 200 мг | Деквалиния хлорид 10 мг | Метронидазол 500 мг Миконазол 100 мг | Тернидазол 200 мг Неомицин 100 мг Нистатин 100 000 ЕД Преднизолон 3 мг | Неомицин 35 000 МЕ Полимиксин В 5000 МЕ Нистатин 100 000 МЕ | Орнидазол 500 мг Неомицин 100 мг Нистатин 100 000 МЕ Преднизолон 3 мг |
| Форма выпуска | Суппозитории вагинальные № 10 | Суппозитории вагинальные № 10 | Таблетки вагинальные № 6 | Суппозитории вагинальные № 10, 14 | Таблетки вагинальные № 6, 10 | Капсулы вагинальные № 6, 10 | Таблетки вагинальные № 10 |
| Гр.+ и Гр.– аэробная флора | + | + | + | – | + | + | + |
| Гр.+ и Гр.– анаэробная флора, в том числе гарднереллы | + | + | + | + | + | – | + |
| Хламидии | + | + | – | – | – | – | – |
| Трихомонады | + | + | + | + | + | – | + |
| Грибы | +/– | + | +/– | + | + | + | +/– |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 2.7*

| **Характеристика** | **Гексикон** | **Йодоксид, бетадин** | **Флуомизин** | **Нео-пенотран, клион Д** | **Тержинан** | **Полижинакс** | **Мератин-комби** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Вирусы | +/– | + | – | – | – | – | – |
| Режим дозирования | 1–2 раза в сутки | 1–2 раза в сутки | По 1 таб./сут | 1–2 раза в сутки | 1 раз в сутки | 1 раз в сутки | 1 раз в сутки |
| Курс лечения | 7–10 дней | 7–14 дней | 6 дней | 7–14 дней | 10 дней | 10–12 дней | 10 дней |
| Применение во время беременности | Разрешено в I, II, III триместрах | Разрешено в I триместре | Возможно | Противопоказано | Возможно в I, II, III триместрах | Противопоказано | Возможно в I, II, III триместрах |
| Применение во время лактации | Возможно | С осторожностью | Возможно | Противопоказано | Возможно | Противопоказано | Возможно |

*Таблица 2.8*

**Препараты для местного лечения вагинального кандидоза**

| Характеристика | Ливарол | Залаин | Нео-пенотран | Пимафуцин | Флуомизин | Бетадин (йодоксид) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Форма выпуска | Вагинальные свечи № 5 | Вагинальные свечи № 1 | Вагинальные свечи № 14 | Вагинальные свечи № 3 | Вагинальные свечи № 6 | Вагинальные свечи № 10, 14 |
| Состав препарата | Кетоконазол 400 мг | Сертаконозол 300 мг | Метронидазол 500 мг Миконазол 100 мг | Натамицин 100 мг | Деквалиния хлорид 10 мг | Повидонйод 200 мг |
| Чувствительность возбудителей кандидоза | Все грибы рода *Candida*, дерматофиты | Все грибы рода *Candida*, дерматофиты | *C. albicans* | *C. albicans* | *C. albicans* | *C. albicans* |
| Влияние на нормальную микрофлору | Не влияет | Не влияет | Не влияет | Не влияет | Антибактериальное действие | Антибактериальное действие |
| Характер действия на грибковую флору | Фунгистатический и фунгицидный | Фунгистатический и фунгицидный | Фунгицидный | Фунгистатический | Фунгицидный | Фунгицидный |
| Применение во время беременности | Возможно | Безопасность не доказана | Возможно во II–III триместрах | Возможно | Возможно | Разрешено в I триместре |
| Применение во время лактации | Возможно | Безопасность не доказана | Запрещено при лактации | Возможно | Возможно | С осторожностью |
| Режим применения | По 1 свече 5 дней | 1 свеча однократно | По 1 свече 14 дней | По 1 свече 6 дней | По 1 таб. 6 дней | По 1–2 свече 7–14 дней |

*Таблица 2.9*

**Пероральные пробиотические препараты**

| Препарат | Состав | Производитель | Способ применения и доза |
|---|---|---|---|
| *I. Монопробиотики (содержат один вид микробов определенного штамма)* | | | |
| Лактокапс | *L. plantarum/ L. fermentum* | Биофарма | По 1 дозе (2 млрд живых лактобактерий) 2–3 раза в день, 10–15 дней |
| Лактобактерин сухой | *L. plantarum/ L. fermentum* | Биолек<br>Биофарма<br>Микроген | По 1 флакону лиофилизированного порошка (3–5 доз), разведенному водой, 2–3 раза в день, 10–15 дней |
| Колибактерин сухой | *E. coli M-17* | Биофарма<br>Микроген | По 1 флакону лиофилизированного порошка (3–5 доз), разведенного водой, 2–3 раза в день, 15 дней |
| Пробифор | *Bifidobacterium Bifidum I* | Партнер | По 1 пакету порошка на частицах активированного косточкового угля ($5\times10^8$ бифидобактерий) 1–2 раза в день, 6–12 дней |
| Бифидумбактерин | *Bifidobacterium Bifidum I* | Биофарма<br>Биолек<br>Партнер | По 1 флакону лиофилизированного порошка (1,2 г живых бифидобактерий), разведенному водой, 2–3 раза в день, 10–15 дней |
| Бифидокапс | *Bifidobacterium Bifidum I* | Биофарма | По 1 капс. — 5 доз (1 доза содержит $10^7$ живых бифидобактерий) 2–3 раза в день, 10–15 дней |
| Энтерожермина | Споры *Bacillus clausie* | Sanofi-Synthelabo | По 5 мл суспензии перорально (2 млрд спор) 2–3 раза в день, 5–14 дней |
| *II. Полипробиотики (содержат два и более штаммов одного вида микробов)* | | | |
| Лактовит форте | *L. sporogenes/ B. coagulans* | Mili Healthcare | По 1 капс. (120 млрд спор) 2 раза в день, 15 дней |
| Лактогин (вагисан) | *L. rhamnosus YR-1/L. reuteri RC-14* | Ядран | По 1 капс. ($10^9$ живых лиофилизированных бактерий) 2 раза в день, 15 дней |

| Препарат | Состав | Производитель | Способ применения и доза |
|---|---|---|---|
| Лацидофил | *L. acidophilus/ L. rhamnosus* | Institut Rosell | По 1 капс. 3 раза в день, 2–3 нед. |
| *III. Комбинированные (содержат микробы разных видов и штаммов)* | | | |
| Бификапс | *Bifidobacterium Bifidum I E. coli M-17* | Биофарма | По 1 капс. — 5 доз лиофилизированного порошка (в 1 дозе по $10^7$ живых высушенных бактерий каждого вида) 2–3 раза в день, 10–15 дней |
| Бифиформ | *Bifidobacterium longum Enterococcus faecium* | Ferrosan | По 1 капс. (содержит по 10 млн живых лиофилизированных бактерий каждого вида) 2 раза в день, 15 дней |
| Бификол сухой | *E. coli M-17 Bifidobacterium Bifidum I* | Биолек Биофарма | По 1 флакону лиофилизированного порошка (3–5 доз), разведенному водой, 2–3 раза в день, 15 дней |
| Линекс | *Bifidobacterium infantis Enterococcus faecium L. acidophilus* | Lek Pharmaceuticals D.D. | По 1–2 капс. (1 капс. содержит $1{,}2\times10^7$ живых лиофилизированных бактерий) 3 раза в день, 10–14 дней |
| Йогурт Розель | *Streptococcus thermophilus L. bulgarius L. rhamnosus* | Institut Rosell | По 1 капс. (2 млрд бактерий), 2–3 раза в день, 20–30 дней |

- адгезия к слизистой оболочке кишечника и взаимодействие с эпителиоцитами;
- иммуномодулирующий эффект.

Доказана возможность прямой колонизации влагалища лактобациллами путем их восхождения из прямой кишки как минимум для трех штаммов (*L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*) [54].

Препаратами выбора для восстановления биоценоза кишечника являются комбинированные пробиотики, так как они обладают б льшим колонизационным потенциалом: лактобактерии и энтерококк колонизируют тонкую кишку, а бифидобактерии — толстую.

*Пребиотики:*

- *хилак-форте* — 30–40 кап. 2–3 раза в день;
- *нормазе* — 5–10 мл 3–5 раз в день;
- *дуфалак* — 5–10 мл 3–5 раз в день.

**II. *Дополнительное (общее) лечение***

Проводится при выраженных клинических проявлениях в зависимости от вида возбудителя (см. пар. 2.2) при отсутствии эффекта от проведения только местного лечения.

**III. *Фитотерапия*** (табл. 2.10) — отвары и настои для спринцеваний.

*Таблица 2.10*

**Фитотерапия при вагините**

| Фитопрепарат | Способ приготовления |
|---|---|
| *Трихомонадный или микозный вагинит* | |
| Лепеха обыкновенная | 30 г сухого корня залить 1 л воды, кипятить 10 мин, настоять. Применяется для спринцеваний — 2 раза в сутки |
| Бадан толстолистный | Экстракт корня: 50 г корня с корневищами залить 100 мл кипятка, упарить до уменьшения объема в 2 раза. Развести 1 ст. л. в 1 л теплой воды. Для орошения влагалища в течение 10–15 мин |
| Бузина черная | Настой для спринцевания: 300 г цветков залить 500 мл кипятка, настаивать 20 мин |
| *Бактериальный вагинит* | |
| Мать-и-мачеха | Отвар для спринцевания: 50 г листьев залить 1 л воды, кипятить 5 мин, охладить |

| Фитопрепарат | Способ приготовления |
|---|---|
| Календула аптечная | Раствор для спринцевания: готовят из настоя или настойки календулы — готового лекарственного препарата: на 1 л кипятка 200 мл или 3–4 ч. л. настоя или настойки |
| Ромашка аптечная | Настой для спринцевания: 1 ст. л. цветов залить 1 л кипятка, охладить. Использовать в теплом виде утром и вечером |
| Чистотел большой | Настой для спринцевания: 30 г травы залить 1 л кипятка. Настоять 3–4 ч. Противопоказан при беременности |
| Шалфей лекарственный | Настой для спринцевания: 20 г измельченных листьев залить 1 стаканом кипятка, настоять 10 мин, охладить. Развести кипятком до 1 л |
| *Язвенный вагинит* | |
| Дуб обыкновенный | Раствор для спринцевания: 2 ст. л. измельченной коры залить 2 л воды, кипятить 10 мин, охладить |
| *Старческий вагинит* | |
| Зверобой дырчатый | Масло: 0,5 кг свежих цветков с листьями растения измельчить и залить 1 л свежего подсолнечного масла, настаивать в темной посуде 3 нед. Использовать для тампонов |

**IV. *Физиотерапия***

I. *Острая стадия вагинита*

1. Воздействие электрическим полем УВЧ на область промежности: 20–30 Вт по 10 мин ежедневно, курс 5–8 процедур.
2. УФ-облучение вульвы: 2 биодозы + 1 биодоза через 2 дня, курс 6 процедур.

II. *Подострая и хроническая стадии вагинита*

1. СМВ-терапия на область влагалища. Интенсивность 5 Вт (не более), ежедневно, курс 10–15 процедур.
2. УВЧ на область промежности: 30 Вт, 20 мин ежедневно, курс 10–15 процедур.
3. Местная дарсонвализация влагалища: мощность средняя (до ощущения легкого тепла) 10–15 мин ежедневно, курс 12–15 процедур.
4. Лазерное облучение вульвы, контактная методика: 0,63 мкм, плотность потока энергии 10 Вт/см$^2$, 5–10 мин ежедневно, курс 10 процедур.

5. Ультрафонофорез влагалища: лекарственный препарат (димексид, раствор натрия гидрокарбоната, мазь гидрокортизоновая), 3 МГц, 50–70 мкм, 2–3 мин ежедневно, курс 5–10 процедур.

### 2.3.4. Цервицит

**Экзоцервицит** — воспалительный процесс в области влагалищной части шейки матки.

**Эндоцервицит** — воспалительный процесс в области слизистой оболочки цервикального канала.

**Классификация эндоцервицита**

1. По течению: острый и хронический.
2. По распространенности процесса: очаговый и диффузный.

Возбудителями эндоцервицита являются: стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, гонококки, трихомонады, хламидии, микоплазмы, вирус папилломы человека, кандиды, гарднереллы.

Эндоцервициту сопутствуют псевдоэрозии шейки матки, эктропион, вагинит, эндометрит, сальпингит. Длительность течения заболевания связана с проникновением микробов в ветвящиеся железы (крипты, каналы) слизистой оболочки канала шейки матки, чему способствуют травмы шейки во время родов, абортов, диагностического выскабливания матки.

Гистологически выявляются: полнокровие слизистой оболочки, ее отечность; слущивание поверхностного эпителия, образование инфильтратов в подэпителиальном слое и строме. Инфильтраты состоят из сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, плазмоцитов. Могут образовываться перигландулярные абсцессы. В хронической стадии полнокровие, отечность выражены слабее, происходит регенерация участков слизистой оболочки в местах отторжения покровного эпителия, при которой может произойти метаплазия эпителия, частичное замещение цилиндрического эпителия плоским.

**Клиника эндоцервицита**

*Острый эндоцервицит*: больные предъявляют жалобы на слизисто-гнойные выделения из влагалища, иногда тянущие боли в нижних отделах живота и пояснице.

При осмотре шейки матки с помощью зеркал и кольпоскопии обнаруживается: гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала (незначительное выпячивание гиперемированной, отечной слизистой), обильные слизисто-гнойные или гнойные выделения, эрозированная поверхность.

*Хронический эндоцервицит* возникает в результате нелеченного острого эндоцервицита. Он характеризуется переходом воспалительной реакции на подлежащие соединительнотканные и мышечные элементы. На влагалищной части шейки матки образуется псевдоэрозия. Этому способствуют патологические выделения из цервикального канала (мацерация и отторжение эпителия, вторичное инфицирование). Возникают инфильтраты с последующим развитием гиперпластических и дистрофических изменений. Шейка уплотняется и гипертрофируется, чему способствуют ретенционные кисты, образующиеся в результате заживления псевдоэрозий.

*Гонорейный эндоцервицит* развивается в слизистой оболочке канала шейки матки, поражая цилиндрический эпителий эндоцервикса и желез слизистой оболочки. При повреждении и десквамации эпителиальных клеток гонококки проникают в подэпителиальный слой и строму слизистой оболочки, где образуются инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, лимфо- и плазмоцитов. Воспалительная реакция (гиперемия, экссудация, отечность) резко выражена. Могут образовываться множественные перигландулярные инфильтраты и микроабсцессы.

**Диагностика**

Обязательные исследования:

- микроскопия выделений из цервикального канала, влагалища и уретры на бактериальную флору, в том числе на трихомонады, гарднереллы, гонококки и грибы;
- бактериологический посев нативного материала с выделением возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам;
- мазок на онкоцитологию.

Дополнительные исследования:

- общий анализ крови; общий анализ мочи; анализ крови на RW, ВИЧ; посев на гонококк;

- диагностика инфекций, передаваемых половым путем (герпетической, папилломавирусной, хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной);
- кольпоскопия: обнаружение измененных участков в виде отдельных, различных по диаметру (0,1–0,5 см) образований, выступающих над поверхностью эпителия, желтокрасного цвета, окруженных беловатой каймой, свойственной воспалительному процессу; расположение на поверхности измененных участков тонких, деформированных сосудов; у некоторых больных очаги сливаются, поражая большие участки, где видны петли расширенных сосудов, а также точечные кровоточащие сосуды; очаговая или диффузная гиперемия.

**Лечение.** Цель лечения эндоцервицита — устранение этиологического фактора, сопутствующих воспалительных заболеваний половых органов, повышение факторов специфической и неспецифической защиты организма, стимуляция процессов регенерации.

**I. *Общее лечение*** — этиотропное.

Показано в острой стадии заболевания с учетом клинической картины, вида возбудителя и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам (см. пар. 2.2).

**II. *Местное лечение*** — спринцевание, обработка влагалища и шейки матки, инстилляция в эндоцервикс, введение влагалищных свечей и тампонов с последующим восстановлением естественного биоценоза влагалища — проводится по принципам, описанным в пар. 2.3.3 «Вагинит», в зависимости от вида возбудителя (см. пар. 2.2). Также необходимо проводить диатермопунктуру или вскрытие ретенционных (наботовых) кист (в них нередко содержатся микроорганизмы); при наличии деформаций шейки матки после противовоспалительного лечения показана пластическая операция на шейке матки.

**III. *Фитотерапия*** (см. табл. 2.10).

**IV. *Физиотерапия***

*Острая стадия*

1. УФО трусиковой зоны по Желоховцеву: 2–3 биодозы + 1 биодоза, ежедневно, № 8.

2. Воздействие электрическим полем УВЧ на область матки 20–30 Вт 10 мин ежедневно, № 5–8.

*Подострая и хроническая стадии*

1. ДМВ-терапия на область матки. Интенсивность 8–12 Вт, 10 мин ежедневно, № 10–15.
2. Высокочастотная магнитотерапия матки. Доза слаботепловая, 10 мин ежедневно, № 15–20.
3. СМТ на область матки ежедневно, № 12–15.
4. Магнийэлектрофорез СМТ на область матки. Длительность процедуры 20 мин ежедневно, № 10–15.
5. Влагалищные грязевые тампоны 10 мин ежедневно, № 10.

## 2.3.5. Эндометрит

**Эндометрит** — воспалительный процесс, локализующийся в поверхностном слое эндометрия. При проникновении воспаления в более глубокие ткани (базальный слой эндометрия, миометрий) заболевание называется **эндомиометрит**. Особенностью эндометрита является частый переход восходящей инфекции на маточные трубы.

Возбудителями являются прежде всего микроорганизмы, поражающие цилиндрический эпителий канала шейки матки: гонококки и хламидии, мико- и уреаплазмы. Реже заболевание вызывают условно-патогенные анаэробы — возбудители бактериального вагиноза (*Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*), еще реже — *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Воспалительные заболевания матки часто развиваются на фоне бактериального вагиноза, поскольку размножающиеся во влагалище анаэробы снижают защитные свойства шеечной слизи, что значительно облегчает распространение восходящей инфекции.

Возникновению заболевания способствуют роды, внутриматочные вмешательства (осложненные аборты, диагностические выскабливания матки, гистеросальпингография, внутриматочные контрацептивы), общие инфекционные заболевания.

Воспалительный процесс может распространиться на всю слизистую или носить очаговый характер. При тяжелом эндометрите в процесс вовлекается мышечный слой, поражение которого также может быть диффузным и очаговым.

**Острый эндометрит**

**Клиника.** Клинические признаки острого процесса проявляются на 3–4-й день после попадания инфекции в полость матки. Отмечается повышение температуры тела, боли внизу живота и в паховых областях, слизисто-гнойные жидкие выделения, иногда с неприятным запахом (кишечная палочка), эпителиальный покров на некоторых участках эндометрия может быть десквамирован, в результате чего к гнойным выделениям присоединяются кровянистые. Нарушения отторжения патологически измененного эндометрия во время менструации обусловливает характерный симптом гиперполименореи.

При гинекологическом исследовании матка несколько увеличена, пастозная, болезненна при пальпации, особенно по бокам и по ходу крупных лимфатических сосудов. При поражении тазовой брюшины появляется болезненность при смещении шейки матки, что обусловлено натяжением воспаленной брюшины. В крови лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Острая стадия эндометрита продолжается 8–10 дней, после чего при адекватном лечении процесс воспаления заканчивается, реже переходит в подострую и хроническую форму.

**Диагностика**

1. Анамнез (внутриматочное вмешательство, некроз подслизистого узла, случайная половая связь и др.).
2. Объективное исследование.
3. Гинекологическое обследование.
4. Бактериологическое исследование содержимого из полости матки (определение микробной флоры).
5. Выявление возбудителя в цервикальном канале методом ПЦР.
6. УЗИ органов малого таза (величина матки, толщина М-эха, выявление тубооваривальных абсцессов).
7. Диагностическая лапароскопия (позволяет осмотреть придатки матки и исключить другую острую хирургическую патологию).

**Лечение.** При остром эндометрите назначают постельный режим, холод на низ живота фракционно, инфузионную терапию, антибактериальные препараты (подбор препаратов и их дозировка индивидуальна, в зависимости от тяжести процесса,

длительности заболевания, вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (см. Приложение 1). Для воздействия на анаэробную микрофлору (которая часто присоединяется к аэробным микроорганизмам) назначают также *метронидазол*, *орнидазол*, *тинидазол*. Нестероидные противовоспалительные средства (*диклофенак*, *пироксикам*, *нимесулид* и др.); седативные (*экстракт валерианы*, *настойка пустырника* и др.); десенсибилизирующие (*тавегил*, *лоратадин*, *дезлоратадин* и др.); при повышенной кровопотере — средства, повышающие сократительную способность матки и крововосстанавливающие средства; применяется иммуномодулирующая терапия (Приложение 3). Возможно применение проточного дренирования полости матки охлажденными растворами антисептиков [14]. Удаление из полости матки субстратов, поддерживающих воспаление (например, остатки плодного яйца, децидуальная ткань), проводится после 2–3 дней активной антибактериальной и инфузионной терапии, нормализации температуры тела.

**Хронический эндометрит**: воспалительный процесс распространяется на базальный слой эндометрия. Эндометрий гиперемирован, местами некротизирован, выделений становится меньше, они принимают слизисто-гнойный характер. Клинические симптомы выражены меньше, чем при остром эндометрите, что затрудняет диагностику; температура тела нормальная. Нередко отмечаются расстройства менструального цикла типа меноррагии или метроррагии, что связано с нарушением процессов десквамации и репарации эндометрия, а также сократительной функции матки. При влагалищном исследовании матка несколько увеличена, уплотнена, болезненна.

**Диагностика** базируется на данных анамнеза, указывающих на перенесенный острый эндометрит, боли внизу живота, пояснице и крестце, увеличение и болезненность матки, слизисто-гнойные выделения и нарушения менструального цикла.

**Лечение** при хроническом эндометрите должно быть комплексным и состоять из фармакологических, физио- и бальнеотерапевтических методов.

При сопутствующей гипофункции яичников показана циклическая гормонотерапия. Рекомендуются иммуномодулиру-

ющая терапия (Приложение 3), рассасывающее лечение (вобэнзим, серрата, дистрептаза), витамины, десенсибилизирующие средства. Во время менструации показаны антибиотики широкого спектра действия. При возникновении маточных кровотечений — симптоматическая кровоостанавливающая терапия. Возможны инстилляции в полость матки антисептических средств.

Из физиотерапевтических методов лечения предпочтительна физиобальнеотерапия, назначаемая с целью улучшения гемодинамики органов малого таза, стимуляции сниженных функций яичников и эндометрия, повышения иммунологической реактивности организма. Наиболее часто применяют преформированные физические факторы (микроволны сантиметрового диапазона, УВЧ, ультразвук в импульсном режиме, электрофорез меди, цинка). Эффективны лечебные грязи, озокерит, парафин, радоновые воды (ванны, орошения).

### 2.3.6. Сальпингоофорит

**Сальпингоофорит** — воспаление маточных труб и яичников, возникающее вследствие проникновения возбудителя восходящим путем из влагалища и матки, нисходящим — из брюшины, лимфогенным — из прямой, сигмовидной кишки или аппендикса, а также гематогенным путем. Сальпингоофорит относится к числу самых частых локализаций воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Заболевание вызывают гонококки, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, энтерококки), хламидии, мико- и уреаплазмы, неспорообразующие анаэробы и др. Чаще всего наблюдаются микробные ассоциации.

Воспалительный процесс труб и яичников имеет общий патогенез, сходную симптоматику и редко развивается изолированно один от другого. Воспаление начинается с эндосальпинкса, распространяется на мышечную и серозную оболочку трубы, покровный эпителий яичника. Склеивание фимбрий и развитие спаек в области ампулярного отдела трубы способствует возникновению мешотчатых образований с серозным (гидросальпинкс) или гнойным (пиосальпинкс) содержимым. При гнойном сальпингоофорите образуются сращения с париетальной брюшиной малого таза, кишечником, сальником.

По течению процесса выделяют: острый, подострый и хронический сальпингоофорит (табл. 2.11).

**Клиническая картина.** Симптоматика характеризуется местными и общими проявлениями.

К *местным проявлениям* относятся: ноющая интенсивная боль в паховой области, боль может иррадиировать в крестец, усиливаться при переохлаждении, интеркуррентных заболеваниях, до и во время менструации. Бели слизистого, серозного или гнойного характера. Нарушения менструального цикла (полименорея, олигоменорея, альгодисменорея) связаны преимущественно с дисфункцией яичников (гипофункция, ановуляция), нередко возникает бесплодие.

*Таблица 2.11*

**Основные клинико-лабораторные критерии диагностики стадии сальпингоофорита**

| Признак | Сальпингоофорит | | |
|---|---|---|---|
| | **острый** | **подострый** | **хронический** |
| Лихорадка, озноб | + | – | – |
| Температура тела:<br>– нормальная;<br>– до 38 °С;<br>– больше 38 °С | <br>–<br>+<br>± | <br>±<br>±<br>– | <br>+<br>–<br>– |
| Гнойные выделения | + | ± | – |
| Дисменорея | ± | ± | ± |
| Острые режущие боли в гипогастральной области | + | ± | – |
| Тупые ноющие боли в гипогастральной области | – | ± | + |
| Болезненность при смещении матки | + | + | – |
| Болезненность при пальпации придатков матки:<br>– умеренная;<br>– острая | <br>–<br>+ | <br>+<br>– | <br>+<br>– |
| Пальпация увеличенных придатков | + | ± | – (тяжистость) |
| Количество лейкоцитов:<br>– норма ($4–10 \times 10^9$/л);<br>– более $10 \times 10^9$/л | <br>–<br>+ | <br>±<br>± | <br>+<br>– |
| Увеличение СОЭ | + | + | ± |

*Общие проявления*: все общевоспалительные симптомы (повышение температуры тела, слабость, недомогание, быстрая утомляемость). Часто возникают нарушения функций пищеварительных органов (колиты, энтериты и др.) и мочевыделительной системы (бактериурия, цистит, пиелонефрит), возможны также изменения функции гепатобилиарной системы. При продолжительном течении и частых рецидивах сальпингоофорита в патологический процесс постепенно вовлекаются нервная, эндокринная, сосудистая системы, а заболевание приобретает характер полисистемного процесса.

*Объективно*: при обследовании нижнего отдела брюшной полости определяются симптомы раздражения брюшины (при остром воспалении), притупление перкуторного звука, связанное с образованием выпота. При больших размерах тубоовариального образования он пальпируется через переднюю брюшную стенку.

*Гинекологическое обследование* — гнойные выделения из цервикального канала, болезненность при смещении шейки матки (симптом Промтова), обнаруживаются увеличенные болезненные придатки или опухолевидный инфильтрат. Маточные трубы утолщены, отечны, болезненны при пальпации. При наличии выпота в брюшной полости отмечается утолщение и нависание бокового и заднего сводов.

*Основные симптомы:* лихорадка (температура тела 38 °С и выше) и озноб; гнойные выделения из половых путей; дисменорея; болезненность в нижних отделах живота при пальпации; перитонеальные симптомы (при остром сальпингоофорите); болезненность в области придатков при смещении шейки матки; двухсторонняя болезненность и увеличение придатков матки; лейкоцитоз — $10 \times 10^9$/л и более; увеличение СОЭ.

**Обследование**

1. Анализ крови: общеклинический; глюкоза крови; биохимическое исследование, в том числе на С-реактивный белок; RW, ВИЧ, HBsAg.
2. Общий анализ мочи.
3. Мазок влагалищных выделений на флору.
4. Посев выделений из влагалища на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

5. Посев на гонококк после обострения процесса.
6. При необходимости обследование на уреаплазму, микоплазму, гарднереллы, хламидии, цитомегаловирус, вирус герпеса.
7. Мазок на онкоцитологию.
8. Тест на беременность при сальпингоофорите и задержке менструации.
9. Туберкулиновая проба — при наличии обширного процесса в малом тазу при скудной симптоматике.
10. УЗИ при наличии тубооовариального образования и подозрении на наличие жидкости в заднем своде.

**Лечение сальпингоофорита.** Алгоритм ведения больных с сальпингоофоритом и общие принципы их лечения представлены на схеме 2.2.

Лечение острого и подострого сальпингоофорита: госпитализация, постельный режим, диета, антибактериальная терапия (с учетом вида возбудителя, чувствительности его к конкретным препаратам, наличия микробных ассоциаций, анаэробной флоры), инфузионная терапия, десенсибилизирующие, иммуномодулирующие средства, витамины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), энзимы, плазмаферез, физио- и фитотерапия. Лечение гнойных образований малого таза описано в пар. 10.3.1.

Лечение хронического сальпингоофорита в стадии ремиссии проводится с использованием иммунокорректоров (после определения иммунного статуса), антигомотоксических препаратов, НПВП, витаминов, энзимов. Широко применяется местная рассасывающая терапия, лечебная гимнастика, гинекологический массаж, преформированные физические факторы, фитотерапия, санаторно-курортное лечение. Назначение антибиотиков при этом проводится по показаниям (например, обнаружение возбудителя ИППП) после обострения хронического процесса.

**I**. ***Антибактериальная терапия.*** После получения результатов посевов на флору и чувствительность к антибиотикам и/или результатов ПЦР на инфекции, передающиеся половым путем, лечение проводить в зависимости от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (см. пар. 2.2, Приложение 1).

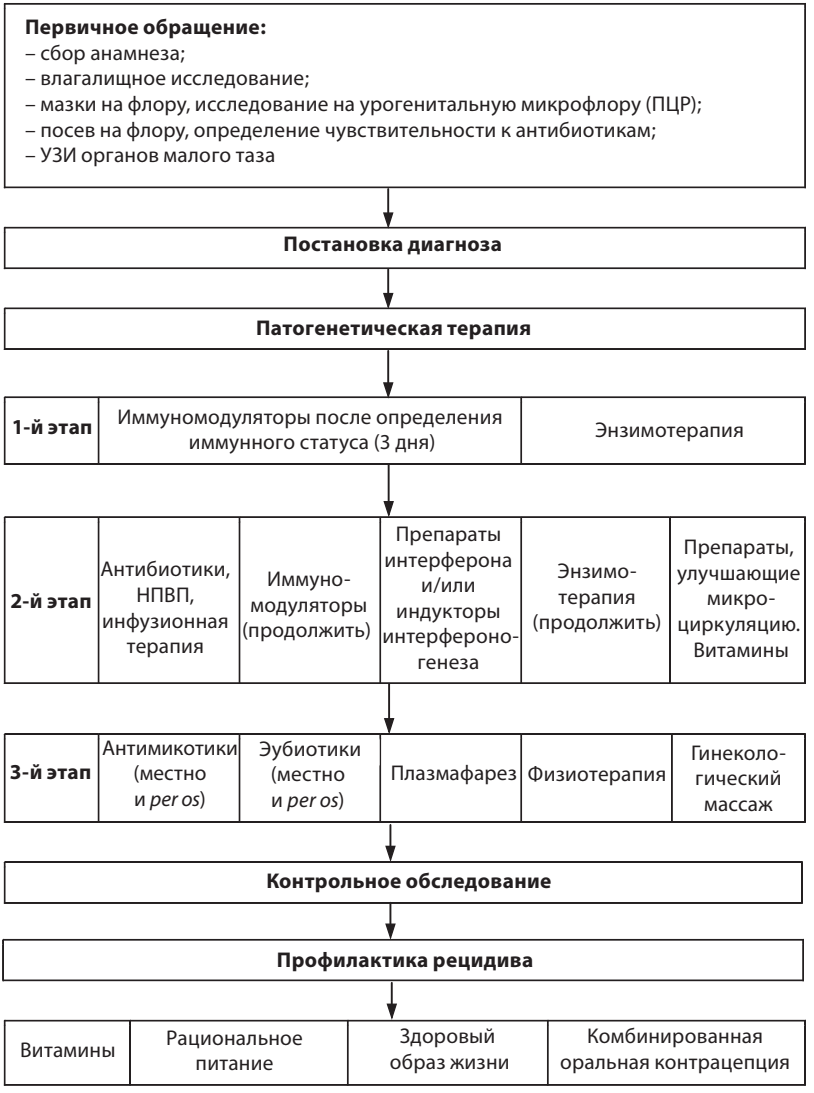



**Схема 2.2.** Алгоритм ведения больных с воспалительными заболеваниями придатков матки

До получения результатов данных исследований лечение проводится антибактериальными препаратами широкого спектра действия.

В настоящее время наиболее эффективными антибиотиками являются препараты цефалоспоринового ряда, макролидов и фторхинолонов. При необходимости назначения других антибактериальных средств обращайтесь к Приложению 1.

Группа цефалоспоринов

Цефалоспорины I поколения:

- *цефазолин* — по 1,0 г 4 раза в сутки в/в или в/м, 7–10 дней;
- *цефалексин* — по 0,5 г 4 раза в сутки, 7–14 дней;
- *цефалоридин* (*цепорин*) — по 0,5–1 г в/м или в/в 3 раза в сутки, 10 дней.

Цефалоспорины II поколения:

- *цефуроксим* (*цефоксикам*, *цефутил*) — 500 мг *per os* 2 раза в день 7–10 дней или 750 мг в/м 3 раза в день 5–10 дней.

Цефалоспорины III и IV поколения:

- *цефтриаксон* — по 1,0–2,0 г в/м или в/в 2 раза в сутки;
- *цефотаксим* (*клафоран*) — в/м или в/в по 1,0 г каждые 6–8 ч;
- *цефтазидим* (*фортум*) — по 1 г каждые 8 ч в/м или в/в;
- *цефмикс* (*цефиксим*) — 1 капс. (400 мг) 1 раз в день, 5–10 дней;
- *цефепим* (*максипим*) — по 1–2 г в/м, в/в 2–3 раза в сутки, 7–10 дней.

Азалиды и макролиды:

- *азитромицин* (*сумамед*, *зомакс*, *хемомицин*, *азицин*, *азивок*) — в 1-й день 1 г; на 2–5-й день — 0,5 г 1 раз в сутки;
- *спирамицин* (*ровамицин*) — 3 млн ЕД 2 раза в сутки, 10 дней;
- *джозамицин* (*вильпрафен*) — 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *кларитромицин* (*клацид*, *фромилид*) — внутрь по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *рокситромицин* (*рулид*, *роксид*, *роксибид*) — внутрь по 300 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней.

Препараты фторхинолонов:

- *офлоксацин* (*заноцин*, *таривид*, *офлоксин*) — по 200–400 мг 2 раза в сутки после еды в течение 10–14 дней;

- *ципрофлоксацин* (*ципринол*, *ципробай*, *ципробид*, *цифран*) — внутрь в/в капельно по 500 мг 2 раза в сутки, 10–14 дней;
- *левофлоксацин* (*нолицин*, *таваник*, *норбактин*) — по 500 мг 2 раза в сутки, 7–10 дней;
- *грепафлоксацин* — по 400–600 мг 1 раз в сутки, 7–10 дней;
- *ломефлоксацин* — по 400 мг 1 раз в сутки, 7–10 дней;
- *гатифлоксацин* (*тебрис*, *гатимак*, *гатибакт*) — по 400 мг 1 раз в сутки, 7–14 дней;
- *моксифлоксацин* (*авелокс*) — по 400 мг/сут 5–10 дней.

Противогрибковые препараты — назначают с 3-го дня антибактериальной терапии:

- *кетоконазол* (*низорал*) — по 400 мг/сут, 5 дней;
- *миконазол* — по 250 мг 4 раза в сутки, 10–14 дней;
- *тербинафин* (*ламизил*) — внутрь по 125 мг 2 раза в сутки или по 250 мг 1 раз в сутки, 7–10 дней;
- *флуконазол* (*дифлюкан*) — в 1-й день — 150 мг, на 4–10-й день — 50 мг;
- *амфоглюкамин* — 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки после еды, 10–14 дней.

При отсутствии точных диагностических критериев (выделенного возбудителя и установленного спектра его чувствительности к антибактериальным средствам), Международный экспертный совет рекомендует проводить эмпирическое лечение ВЗОМТ с использованием антибактериальных препаратов, которые были бы одновременно эффективны против основных возбудителей данных болезней: гонококков, хламидий и анаэробных возбудителей [69, 146].

Рекомендуемые схемы эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ [69, 146]

- *Цефалоспорины II поколения + тетрациклины:*
  - *цефокситин* — 1,0–2,0 г 3–4 раза в день в/в или в/м + *доксициклин* по 100 мг 2 раза в день перорально 3–5–7 сут (до исчезновения клинических симптомов + 1 сут после клинического улучшения), затем
  - *доксициклин* — 100 мг *per os* 2 раза в день + *метронидазол* по 400 мг перорально 2 раза в день. Курс лечения до 14 дней.

- *Цефалоспорины III поколения + тетрациклины:*
  - *цефотаксим* — 1,0 г в/в 3–4 раза в день или *цефтриаксон* 1,0–2,0 г в/в 2 раза в день + *доксициклин* по 100 мг 2 раза в день 5–7 сут (до исчезновения клинических симптомов + 1 сут после клинического улучшения), затем
  - *доксициклин* — 100 мг *per os* 2 раза в день + *метронидазол* по 400 мг перорально 2 раза в день. Курс лечения до 14 дней.
- *Линкозамиды + аминогликозиды:*
  - *клиндамицин* — 900 мг в/в 3 раза в день + *гентамицин* 1,0 мг/кг 3 раза в день в/в или в/м не менее 4–5 дней, затем
  - *клиндамицин* — по 450 мг 4 раза в день перорально или *доксициклин* по 100 мг *per os* 2 раза в день + *метронидазол* по 400 мг перорально 2 раза в день. Курс лечения до 14 дней.
- *Цефалоспорины III поколения + аминогликозиды:*
  - *цефотаксим* — по 1,0–2,0 г в/в 2–3 раза в день + *гентамицин* 2,0 мг/кг в/м 1 раз в сутки (до исчезновения клинических симптомов + 1 сут после клинического улучшения), затем
  - *доксициклин* — 100 мг *per os* 2 раза в день + *метронидазол* по 400 мг перорально 2 раза в день. Курс лечения до 14 дней.

Альтернативные схемы антибактериальной терапии

- *Офлоксацин* — по 400 мг в/в 2 раза в сутки + *метронидазол* 500 мг в/в 3 раза в сутки (с переходом на пероральный прием через 48 ч после клинического улучшения). Курс лечения 14 дней.
- *Левофлоксацин* — 500 мг 1 раз в сутки 10–14 дней + *метронидазол* или *орнидазол* 500 мг 2 раза в день 5–10 дней.
- *Ципрофлоксацин* — по 200 мг в/в 2 раза в день + *доксициклин* по 100 мг в/в (или перорально) 2 раза в день + *метронидазол* по 500 мг в/в 3 раза в день (с переходом на пероральный прием через 48 ч после клинического улучшения). Курс лечения 14 дней.

- *Амоксициллин* с *клавулановой кислотой* — 625 мг 3 раза в день + *доксициклин* 2 раза в день или *офлоксацин* — 400 мг 2 раза в день. Курс лечения 14 дней.
- *Гатифлоксацин* или *моксифлоксацин* — по 400 мг 1 раз в сутки 5–10 дней, затем *азитромицин* 1,0 г/сут на 1–8–14-й день. Курс лечения 21 день.

Если антибиотикотерапия по указанным схемам невозможна вследствие каких-либо причин, то в течение 14 дней проводят лечение другими антибиотиками, к которым чувствительны:

- *Neisseria gonorrhoeae* (фторхинолоны, цефалоспорины, пенициллины);
- *Chlamydia trachomatis* (тетрациклины, макролиды);
- *анаэробные бактерии* (метронидазол, орнидазол).

**II. *Десенсибилизирующие препараты***

А. Блокаторы гистаминовых $H_1$-рецепторов:

- *астемизол* (*гисманал*, *астелонг*, *стелерт*) — по 10 мг 1 раз в сутки, снотворного действия не имеет;
- *тавегил* (*клемастин*) — по 1 мг 2 раза в сутки; возможна сонливость;
- *фенирамин* — по 1 таб. (0,025 г) 2–3 раза в сутки, возможна сонливость;
- *цетиризин* (*зиртек*) — по 1 таб. (0,01 г) 1 раз в сутки во время ужина, не имеет снотворного эффекта;
- *лоратадин* (*кларитин*) — по 1 таб. (0,01 г) в день; не обладает снотворным эффектом;
- *дезлоратадин* — 5 мг 1 раз в сутки.

Б. Глюкокортикоиды (при длительном течении хронического процесса, когда заболевание не поддается обычному лечению):

- *бетаметазон* (*целестон*) — по 1 таб. по 0,5 мг; начальная доза 1,0–2,5 мг (2–5 таб.), за 3 дня уменьшают дозу до поддерживающей 0,25–0,5 мг (1/2–1 таб.) в течение 7–10 дней от начала лечения;
- *триамцинолон* (*кеналог*, *бермекорт*, *делфикорт*, *полькортолон*) — внутрь по 4 мг, назначают по той же схеме; не увеличивает артериальное давление, не задерживает в организме соли и воду.

**III. *Нестероидные противовоспалительные препараты:***

- *диклофенак* (*вольтарен*, *диклак*, *ортофен*, *реводина*) — прием утром 1 таб. (50 мг) и на ночь 1 ректал. свеча (100 мг);

суточная доза — 150 мг, при сильной боли — 75–100 мг однократно в/м, глубоко в ягодицу;

- *пироксикам* (*пирокам*, *пиксикам*, *роксикам*, *толдин*, *хотемин*, *эразон*) — назначают утром 1 таб. (0,02 г) и на ночь 1 ректальная свеча (0,02 г); при болевом симптоме допустима в/м инъекция 0,04 г;
- *напроксен* (*допрокс*, *напробенс*, *напросин*, *пронаксен*) — утром 1 таб. (0,5 г) и на ночь 1 рект. свеча (0,5 г); суточная доза не более 1,75 г;
- *нимесулид* (*найз*, *месулид, нимесил*) — по 100 мг 2 раза в сутки после приема пищи.

**IV. *Витамины:***

- *ретинола ацетат* (*витамин А*) — драже по 3300 МЕ или капсулы по 5000 МЕ, по 1–2 драже или 1 капсуле через 10–15 мин после еды;
- *кислота аскорбиновая* (*витамин С*) — внутрь по 0,05–0,1 г 3–5 раз в сутки, парентерально вводят в виде раствора натриевой соли (аскорбинат натрия) по 1–3 мл 5% раствора;
- *токоферола ацетат* (*витамин Е*) — внутрь по 0,05–0,1 г 1–2 раза в сутки, курсами по 1–2–3 нед.;
- *поливитаминные препараты* (*Юникап-Т*, *Триовит*, *Витрум*, *Мультитабс*) — в дозах, рекомендуемых фирмой-изготовителем.

**V. *Иммуномодуляторы*** (см. Приложение 3).

**VI. *Энзимы и другие рассасывающие средства.*** Оказывают противоотечное, противовоспалительное, вторично-аналгезирующее и иммуномодулирующее действие, обладают рассасывающим действием; применяются также для профилактики спаечной болезни:

- *вобензим* (содержит трипсин, химотрипсин, липазу, амилазу, папаин, бромелаин, витамин Р). Принимают по 5 таб. 3 раза в сутки за 40 мин до еды (запить 200 мл воды) в течение 14–28 дней;
- *флогэнзим* — по 2–3 таб. 3 раза в день в течение 3–4 нед.;
- *серта, серрата* (*серратиопептидаза*) — по 10 мг 3 раза в сутки после еды не разжевывая. Курс лечения 2–4 нед.;

- *дистрептаза* (*стрептокиназа 15 000 МЕ + стрептодорназа 1250 МЕ*) по 1 влагалищной свече 2 раза в сутки, 3 дня, затем по 1 свече 1 раз в сутки, 10–14 дней;
- *террилитин* (вагинальные или ректальные свечи) — по 600–1000 ЕД 2–3 раза в сутки, 10 дней;
- *лонгидаза* (*комплекс гиалуронидазы и полиоксидония*) 3000 МЕ в/м 1 раз в 5 дней, на курс 10 инъекций;
- *лидаза* — по 64 МЕ п/к или в/м ежедневно или через день, курс лечения 10–15 инъекций и более.

**VII. *Антигомотоксические препараты*** — комплексные лекарственные средства, которые изготавливаются по гомеопатической технологии и оказывают многофункциональное терапевтическое действие, включая активизацию процессов детоксикации, саморегуляции и иммунной защиты организма:

- *лимфомиозот* — по 10 кап. 3 раза в день с 7-й по 14-й день лечения или по 1,1 мл в/м на 1, 2, 3, 6-й день лечения;
- *траумель С* — 2,2 мл в/м на 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13-й день;
- *гинекохель* — по 10 кап. 3 раза в день, 14 дней;
- *эхинацея композитум С* — 2,2 мл в/м на 3, 5, 9, 13-й день;
- *коэнзим композитум* — 2,2 мл в/м на 1, 2, 4, 7, 10, 13-й день.

**VIII. *Местное лечение***

1. Продленное орошение влагалища через двухпросветную трубку 10 л кипяченой воды с добавлением 500–1000 мл отвара трав (*ромашка*, *шалфей*, *кора дуба*, *листья эвкалипта*, *цветы акации*), температура раствора 40 °С, проводить ежедневно в течение 10 дней.
2. После орошения ввести вагинальный тампон со смесью: *димексид* (5 мл), разведенный кипяченой водой в 3 раза; *антибиотик широкого спектра действия*, ферментный препарат — *лидаза* 64 ЕД или *трипсин* 10 мг, *гидрокортизон* 125 мг.

Местное лечение комбинируется с гинекологическим массажем или с электропроцедурами.

**IX. *Гинекологический массаж*.**

**X. *Физиотерапия***

*При острой стадии*

1. Лед на низ живота фракционно по 10–15 мин каждый час, продолжительность воздействия не ограничена.

2. Электрическое поле УВЧ на область проекции придатков матки, 20–30 Вт 10 мин ежедневно, курс 5–8 процедур.
3. Ранняя СВЧ-терапия в интенсивном режиме; процедуры проводят ежедневно 3 раза в сутки с перерывами не менее 2 ч. Курс лечения 14–15 воздействий.

*В подострой стадии*

1. Лекарственный электрофорез на область придатков по 20–30 мин ежедневно № 10. Используют: *цинк или йод* — снижают продукцию эстрогенов (применяют во второй фазе цикла), имеют фибринолитический эффект; *магний* — вызывает релаксацию гладких мышц; *медь* — стимулирует синтез эстрогенов (используют в первой фазе цикла при гипоэстрогении).
2. Диадинамотерапия с использованием одноконтактного волнового тока; имеет аналгезирующее действие, активирует крово- и лимфоток, улучшает обменные процессы.
3. Индуктотермия (высокочастотное магнитное поле) обладает противовоспалительным, бактериостатическим, седативным эффектами, улучшает кровоток.
4. Ультразвук в импульсном режиме с гидрокортизоновой, троксевазиновой, гепариновой мазями ежедневно, № 10.

*Примечание:* при наличии *спаечного процесса* — ультразвук и электрофорез (в 1 день), чередуя с гинекологическим массажем; при устойчивом болевом синдроме — ультразвук в импульсном режиме или диадинамотерапия; при частых обострениях — диадинамотерапия и синусоидальные модулированные токи.

*В хронической стадии*

1. Лекарственный электрофорез на область придатков. Применяют противовоспалительные (диклофенак, пироксикам), обезболивающие (местные анестетики), ферментные, сосудорасширяющие препараты в микроклизме, ежедневно, № 15.
2. Высокочастотная магнитотерапия на область придатков. Среднетепловая доза 15–20 мин ежедневно, № 10–15.
3. Ультрафонофорез области придатков. Используют мази: гидрокортизоновую, гепариновую, троксевазиновую,

индометациновую, нафтолановую, мефенаминовую и др., ежедневно или через день, № 15.

4. Углекислые, сероводородные или радоновые гинекологические орошения, через день, № 10–12.
5. Грязевые аппликации («трусы» или «брюки»), температура 38–44 °С, тампоны влагалищные грязевые (39–42 °С) 30–40 мин через день, № 10–15.

**XI. *Эфферентные методы лечения***

*Плазмаферез* — удаление собственной токсической плазмы с возвращением форменных элементов в кровеносное русло. При этом уменьшается синдром эндогенной интоксикации, сочетающийся с нарушением макро- и микроциркуляции крови, обменных процессов, кислотно-основного равновесия. Под влиянием эксфузии плазмы происходит деблокирование систем детоксикации (печени, почек) вследствие удаления избытка вазоактивных веществ, иммунных комплексов, микробных тел и продуктов их распада. Лечение проводится в первую фазу менструального цикла. Курс лечения 2–4 сеанса с перерывом 2–7 дней и суммарным удалением 30–50% объема циркулирующей плазмы.

*АУФОК — аутотрансфузия УФ-облученной крови*. В стерильный флакон емкостью 500 мл, содержащий 50 мл 0,9% р-ра NaCl и 5000 ЕД гепарина, забирают кровь из вены больной из расчета 2,5 мл/кг при помощи перистальтического насоса. Затем ее подвергают УФ-облучению в кварцевой кювете 15–20 мин и вводят в вену. Повторяют через 2–3 дня, курс 2–10 процедур.

**XII. *Санаторно-курортное лечение*.** Показано при хроническом сальпингоофорите в период ремиссии, не ранее чем через 8 нед. после обострения, при нормальной температуре тела, отсутствии сдвигов в лейкоцитарной формуле и СОЭ:

- при неизмененной гормональной функции яичников — бальнеолечение (Сочи, Пятигорск, Синегорские Минеральные воды, Нальчик, Горячий ключ и др.), грязелечение (Саки, Евпатория, Куяльник, Бакирово, Ейск, Пятигорск, Усолье и др.), нафталан (Нафталан);
- при недостаточности обеих фаз цикла (гипофункция яичников) — бальнеолечение (кроме курортов с радоновыми и йодобромными водами): Горячий ключ, Сочи, Пятигорск, Синегорские Минеральные воды, Нальчик;

- при сочетании с миомой матки, не требующей хирургического лечения, показаны курорты с радоновыми (Хмельник, Красноугольск, Усть-Кут) и йодобромными (Ейск, Нальчик, Усть-Качка) водами.

## 2.3.7. Параметрит

**Параметрит** — диффузное воспаление околоматочной клетчатки, богатой венозными и лимфатическими сосудами.

Предрасполагающими к возникновению параметрита факторами (вне беременности) могут быть: расширение канала шейки матки, диагностическое выскабливание, операции на шейке матки, удаление интралигаментарно расположенной опухоли, использование ВМК (осложненное травматизацией стенок матки), распространение инфекции лимфогенным путем из матки, маточных труб, кишечника или гематогенным путем при экстрагенитальной патологии.

**Классификация параметрита.** В зависимости от расположения воспаленной клетчатки малого таза выделяют:

- *передний параметрит* (инфильтрат определяется спереди от матки, сглаживая передний свод; может распространяться на пузырную клетчатку и переднюю брюшную стенку);
- *задний параметрит* (воспаление клетчатки между маткой и прямой кишкой; инфильтрат плотно охватывает прямую кишку, нередко вызывая сужение ее просвета);
- *боковые параметриты* (воспалительный процесс ограничивается: сверху — верхним отделом широкой связки; снизу — нижним отделом кардинальных связок; снаружи — стенкой малого таза; инфильтрат располагается между боковой поверхностью матки и боковой поверхностью стенок таза, при этом происходит сглаживание бокового свода влагалища и слизистая оболочка под инфильтратом теряет подвижность).

*Три стадии параметрита*

1. Инфильтрация (расширение сосудов, периваскулярный отек и мелкоклеточная инфильтрация клетчатки).
2. Экссудация (выход лейкоцитов и других форменных элементов крови из сосудистого русла в клетчатку). Экссудат

в клетчатке может быть серозным, серозно-гнойным или гнойным.

3. Уплотнение экссудата и его рассасывание.

**Клиника.** Ранним симптомом параметрита является боль внизу живота с иррадиацией в крестец и поясницу. Температура тела повышается до 38–39 °С. Отмечаются учащение пульса, головные боли, жажда, сухость во рту, нередко нарушается мочеиспускание. При влагалищном исследовании определяется резко выраженная болезненность матки и, чаще, бокового свода влагалища. На 3–4-й день начинает определяться болезненный инфильтрат, вначале тестоватой, а затем плотной консистенции, интимно спаянный с маткой. Матка смещается в здоровую сторону или вверх (при двустороннем процессе). Отделить ее от инфильтрата невозможно, он становится плотным, неподвижным, крестцово-маточные связки четко не определяются. При заднем параметрите, когда инфильтрат давит на прямую кишку, появляются тенезмы и отхождение слизи из заднего прохода, при переднем параметрите — учащенное и болезненное мочеиспускание.

При нагноении параметральной клетчатки состояние резко ухудшается, температура принимает гектический характер, появляется озноб, значительно нарастает лейкоцитоз, увеличивается сдвиг нейтрофилов влево. Нагноение параметрального инфильтрата и прорыв гнойника в мочевой пузырь диагностируют на основании исследования мочи и цистоскопии. Прорыв гнойника в прямую кишку устанавливают на основании обнаружения гноя в каловых массах и данных ректоскопии.

**Лечение** параметрита (консервативное) проводится по принципам лечения острого сальпингоофорита (пар. 2.3.6).

В острой стадии: покой, холод на низ живота, антибактериальная терапия (см. Приложение 1), инфузионная терапия, десенсибилизирующие, иммуномодулирующие средства, витамины, энзимы и др. При нагноении инфильтрата производят его пункцию через свод влагалища в месте наиболее низкого расположения гнойника. Получение гноя является показанием к вскрытию абсцесса и дренированию параметрия.

В фазе рассасывания применяют иммуномодуляторы, НПВП, энзимотерапию, физиопроцедуры, лечебную гимнастику, гинекологический массаж.

## 2.3.8. Пельвиоперитонит

**Пельвиоперитонит** — местный ограниченный перитонит, возникающий вторично вследствие инфицирования брюшины малого таза при серозном или гнойном сальпингите и гнойных тубоовариальных образованиях, пиоваре, пиосальпинксе.

**Этиопатогенез.** Возбудителями пельвиоперитонита чаще всего бывают гонококк, микробные ассоциации, включающие аэробную и анаэробную флору, хламидии, микоплазмы. К факторам, способствующим проникновению инфекции в полость малого таза, относятся перфорация матки, гидро- и пертубация маточных труб, метросальпингография, введение в полость матки химических веществ для прерывания беременности. Выделяют серозно-фибринозный и гнойный пельвиоперитонит. Воспалительная реакция в острой стадии характеризуется расстройством микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов, появлением серозного экссудата, выходом из сосудистого русла альбумина, фибриногена, форменных элементов (лейкодиапедез). В эндотелии брюшины протекают дистрофические процессы. По мере стихания острой воспалительной реакции происходит отграничение воспалительного процесса спайками между органами малого таза и сальником, кишечником, мочевым пузырем. При гнойном пельвиоперитоните экссудат накапливается в прямокишечно-маточном пространстве с образованием абсцесса дугласова пространства, который может вскрыться в прямую кишку или в брюшную полость с развитием распространенного перитонита.

**Клиническая картина.** При пельвиоперитоните отмечается резкая боль внизу живота, температура тела повышается до 38–39 °С, появляются тошнота, рвота. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения. Язык сухой. Живот не принимает участие в акте дыхания, резко болезненный в нижних отделах, где наблюдаются и симптомы раздражения брюшины, перистальтика кишечника ослаблена. Отмечается лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, резкое увеличение СОЭ. Проведение гинекологического обследования осложняется в связи с выраженной болезненностью и напряжением мышц передней брюшной стенки. При влагалищном обследовании возникает резкая боль при движении шейки матки, уплощение или нависание сводов влагалища в результате наличия свободной жидкости в малом тазу.

**Диагностика**

1. Анамнез.
2. Общее объективное обследование.
3. Гинекологическое обследование (в дугласовом пространстве определяется выпот, смещающий матку кпереди и вверх и выпячивающий заднюю часть свода).
4. Общий анализ крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, лимфопения).
5. Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.
6. УЗИ органов малого таза.

**Лечение** строится на общих принципах терапии острого сальпингоофорита (пар. 2.3.6) и зависит от стадии пельвиоперитонита. В начальной стадии оно направлено на ограничение воспалительного процесса — постельный режим с поднятым головным концом кровати, холод на низ живота. Назначают медикаментозную терапию.

1. Антибиотики с учетом вида возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам (см. Приложение 1). Чаще используют β-лактамные соединения: полусинтетические пенициллины (*оксациллин*, *амоксициллин*, *пиперациллин*), цефалоспорины (*цефазолин*, *цефтриаксон*, *цефуроксим*, *цефотаксим*, *цефоперазон*), карбопенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, макролиды, имидазолы (*метронидазол*, *метрогил*).
2. Инфузионно-трансфузионную терапию:
   — 0,9% раствор *натрия хлорида*;
   — 10% раствор *глюкозы с инсулином*;
   — плазмозаменители: *рефортан*, *стабизол*, *венофундин*, *гелофузин*;
   — белковые гидролизаты.

При выраженной интоксикации на протяжении суток вводят 2–3 л жидкости вместе с мочегонными препаратами (*лазикс*, *фуросемид*).

3. Антигистаминные препараты (*супрастин*, *лоратадин*, *фенкарол*).
4. Противовоспалительные препараты (*диклофенак*, *нимесулид*, *напроксен*).
5. Витамины (*аскорутин*, *аевит*, *рибофлавин*, *пиридоксин*).

6. Возможно ультрафиолетовое облучение крови.
7. С лечебной целью проводят пункцию брюшной полости через задний свод влагалища (пунктат отправляют на бактериологическое исследование). После отсасывания пунктата через ту же иглу другим шприцем вводят антибиотики на 0,5% растворе новокаина, антисептики (*хлоргексидин*, *диоксидин*, *хлорофиллипт*). Если экссудат серозный, лечебную пункцию проводят 2 раза в неделю (всего 2–3 пункции), гнойный — через день (4–10 пункций). Эвакуацию гноя лучше проводить посредством выполнения задней кольпотомии.
8. Хирургическое лечение показано, если пельвиоперитонит протекает на фоне пиосальпинкса, пиовара, тубоовариального абсцесса.

# ГЛАВА 3

# НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

*В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская*

## 3.1. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ

**Менструальный цикл** — комплекс сложных биологических процессов, циклически происходящих в организме женщины, который характеризуется изменениями преимущественно в репродуктивной системе и предназначен для обеспечения зачатия и развития беременности. Самым ярким внешним проявлением менструального цикла является менструация.

**Менструация** — циклическое непродолжительное маточное кровотечение, возникающее в результате отторжения функционального слоя эндометрия в конце двухфазного менструального цикла. Первый день менструации принимают за первый день менструального цикла. Продолжительность менструального цикла составляет время между первыми днями двух последних менструаций и колеблется в норме от 21 до 35 дней, в среднем — 28 дней; длительность менструации составляет 2–7 дней; объем кровопотери — 40–150 мл.

После менархе менструации либо сразу становятся регулярными, либо на протяжении 1–1,5 лет наступают через 2–3 мес., и только по прошествии этого времени становятся регулярными.

Появление менструаций еще не свидетельствует о готовности организма к вынашиванию беременности. Репродуктивный период начинается с 15 лет и продолжается в среднем до 40–45 лет. Далее наступает последняя менструация — менопауза, а затем следует постменопауза.

### 3.1.1. Физиология репродуктивной системы женщины

Нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы организована по иерархическому принципу. В ней выделяют пять уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи: кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, яичники, матка и другие ткани-мишени для половых гормонов.

**Кора головного мозга.** Высшим уровнем регуляции является кора головного мозга: специализированные нейроны получают информацию о состоянии внутренней и внешней среды, преобразуют ее в нейрогуморальные сигналы, которые через систему нейротрансмиттеров поступают в нейросенсорные клетки гипоталамуса. Функцию нейротрансмиттеров выполняют катехоламины — дофамин и норадреналин, индолы — серотонин, а также опиоидные нейропептиды — эндорфины и энкефалины.

Дофамин, норадреналин и серотонин осуществляют контроль над гипоталамическими нейронами, секретирующими гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ): дофамин поддерживает секрецию ГнРГ в аркуатных ядрах, а также тормозит выделение аденогипофизом пролактина; норадреналин регулирует передачу импульсов в пребиотические ядра гипоталамуса и стимулирует овуляторный выброс ГнРГ; серотонин контролирует циклическую секрецию ЛГ. Опиоидные пептиды подавляют секрецию ЛГ, угнетают стимулирующее действие дофамина, а их антагонист налоксон вызывает резкий подъем уровня ГнРГ [51].

**Гипоталамус.** Гипоталамус является одним из основных образований мозга, участвующих в регуляции вегетативных, висцеральных, трофических и нейроэндокринных функций. Ядра гипофизиотропной зоны гипоталамуса (супраоптические, паравентрикулярные, аркуатные и вентромедиальные) вырабатывают

специфические нейросекреты, с диаметрально противоположным фармакологическим эффектом: либерины (рилизинг-гормоны), освобождающие тропные гормоны в передней доле гипофиза, и статины, ингибирующие их выделение.

В настоящее время известно семь рилизинг-гормонов (РГ): гонадотропный РГ (ГнРГ), пролактин-РГ, тиреотропный РГ, адренокортикотропный РГ, соматотропный РГ, меланотропный РГ, липотропный РГ и три статина: меланотропный ингибирующий гормон, соматотропный ингибирующий гормон, пролактин-ингибирующий гормон.

Гонадотропный рилизинг-гормон, стимулирующий выработку ФСГ и ЛГ в гипофизе, высвобождается в портальный кровоток в пульсирующем режиме — 1 раз в 60–90 мин. Этот ритм называется цирхоральным. Частота выброса ГнРГ генетически запрограммирована. В течение менструального цикла она изменяется в небольших пределах: максимальную частоту регистрируют в преовуляторный период, минимальную — во 2-й фазе цикла [19].

**Гипофиз.** Базофильные клетки аденогипофиза (гонадотропоциты) выделяют гонадотропины, принимающие непосредственное участие в регуляции менструального цикла. К ним относятся: фоллитропин, или ФСГ, и лютропин, или ЛГ. Группа ацидофильных клеток передней доли гипофиза — лактотропоциты — продуцируют пролактин. Секреция пролактина имеет циркадный ритм выделения.

Существуют два типа секреции гонадотропинов — тонический и циклический. Тоническое выделение гонадотропинов способствует развитию фолликулов и продукции ими эстрогенов; циклическое — обеспечивает смену фаз низкой и высокой секреции гормонов и, в частности, их предовуляторный пик [20].

*Биологическое действие ФСГ:* стимулирует рост и созревание фолликулов, пролиферацию клеток гранулезы; индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы; повышает уровень ароматаз в зреющем фолликуле.

*Биологическое действие ЛГ:* стимулирует синтез андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках; активирует действие простагландинов и протеолитических ферментов, которые приводят к истончению и разрыву фолликула; вызывает лютеинизацию клеток гранулезы (образование желтого

тела); совместно с пролактином стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы овулировавшего фолликула.

*Биологическое действие пролактина:* стимулирует рост молочных желез и регулирует лактацию; обладает жиромобилизующим и гипотензивным эффектом; в повышенных количествах ингибирует рост и созревание фолликула; участвует в регуляции эндокринной функции желтого тела.

**Яичники.** Выполняют две основные функции: генеративную и эндокринную.

***Генеративная функция яичников*** характеризуется циклическим созреванием фолликула, овуляцией, выделением яйцеклетки, способной к зачатию, и обеспечением секреторных преобразований в эндометрии, необходимых для восприятия оплодотворенной яйцеклетки. Яичниковый цикл состоит из двух фаз — фолликулиновой и лютеиновой. Первая фаза заканчивается овуляцией, вторая начинается после овуляции и заканчивается при появлении менструации. Функционирующие фолликулы и желтое тело являются железами внутренней секреции.

Основная морфофункциональная единица яичников — это фолликул. В соответствии с Международной гистологической классификацией (1994) выделяют 4 типа фолликулов: примордиальные, первичные, вторичные (антральные, полостные, пузырчатые), зрелые (преовуляторные, граафовы).

*Примордиальные фолликулы* образуются на 5-м месяце внутриутробного развития плода (в результате мейоза в них содержится гаплоидный набор хромосом) и продолжают существовать, вплоть до наступления менопаузы и в течение нескольких лет после стойкого прекращения менструаций. К моменту рождения девочки в обоих яичниках содержится около 300–500 тыс. примордиальных фолликулов. В дальнейшем их число резко снижается и к 40 годам вследствие физиологической атрезии составляет около 40–50 тыс. Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки, окруженной одним рядом фолликулярного эпителия; диаметр его не превышает 50 мкм.

Стадия *первичного фолликула* характеризуется усиленным размножением фолликулярного эпителия, клетки которого приобретают зернистое строение и образуют зернистый (гранулез-

ный слой). Секрет, выделяющийся клетками этого слоя, скапливается в межклеточном пространстве. Величина яйцеклетки постепенно увеличивается до 55–90 мкм в диаметре.

В процессе формирования *вторичного фолликула* происходит растяжение жидкостью его стенок: овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается (к данному моменту диаметр его составляет 100–180 мкм), однако диаметр самого фолликула возрастает и составляет 20–24 мм.

В *зрелом фолликуле* яйцеклетка, заключенная в яйценосный бугорок, покрыта прозрачной оболочкой, на которой зернистые клетки располагаются в радиальном направлении и образуют лучистый венец.

*Овуляция* — разрыв зрелого фолликула с выходом яйцеклетки, окруженной лучистым венцом, в брюшную полость, а в дальнейшем в ампулярный отдел маточной трубы. Нарушение целостности фолликула происходит в наиболее выпуклой и тонкой его части, именуемой стигмой.

У здоровой женщины в течение менструального цикла созревает один фолликул, причем за весь репродуктивный период овулирует около 400 яйцеклеток, остальные овоциты подвергаются атрезии. Жизнеспособность яйцеклетки сохраняется до 48 ч.

*Лютеинизация* представляет собой специфические преобразования фолликула в постовуляторном периоде. В результате лютеинизации (окрашивания в желтый цвет вследствие накопления липохромного пигмента — лютеина), размножения и разрастания клеток зернистой мембраны овулировавшего фолликула формируется образование, именуемое желтым телом. В тех случаях, когда оплодотворения не происходит, желтое тело существует 12–14 дней, а затем претерпевает обратное развитие.

***Гормональная функция яичников.*** Клетки гранулезной мембраны, внутренней оболочки фолликула и желтого тела в период своего существования выполняют функцию железы внутренней секреции и синтезируют три основных типа стероидных гормонов — эстрогены, гестагены, андрогены.

Эстрогены секретируются в фолликуле клетками зернистой мембраны, внутренней оболочки и, в меньшей степени, интерстициальными клетками. В незначительном количестве эстрогены образуются в желтом теле, корковом слое надпочечни-

ков, у беременных — в плаценте. Основные эстрогены яичника: эстрадиол, эстрон и эстриол (преимущественно синтезируются первые два гормона). Активность 0,1 мг эстрона принята за 1 МЕ эстрогенной активности. По тесту Аллена и Дойзи (наименьшее количество препарата, вызывающее течку у кастрированных мышей) наибольшей активностью обладает эстрадиол, далее эстрон и эстриол (соотношение 1:7:100).

*Метаболизм эстрогенов*. Эстрогены циркулируют в крови в свободном и связанном с белком (биологически неактивном) виде. Из крови эстрогены поступают в печень, где инактивируются путем образования парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами, которые поступают в почки и выводятся с мочой.

*Воздействие эстрогенов* на организм реализуется следующим образом:

- вегетативное воздействие (строго специфично) — эстрогены оказывают специфическое действие на женские половые органы: стимулируют развитие вторичных половых признаков, вызывают гиперплазию и гипертрофию эндометрия и миометрия, улучшают кровоснабжение матки, способствуют развитию выводящей системы молочных желез;
- генеративное воздействие (менее специфично) — эстрогены стимулируют трофические процессы в период созревания фолликула, способствуют формированию и росту гранулезы, образованию яйцеклетки и развитию желтого тела — подготавливают яичник к воздействию гонадотропных гормонов;
- общее воздействие (неспецифично) — эстрогены в физиологическом количестве стимулируют ретикулоэндотелиальную систему (усиливают выработку антител и активность фагоцитов, повышая устойчивость организма к инфекциям), задерживают в мягких тканях азот, натрий, жидкость, в костях — кальций, фосфор. Вызывают увеличение концентрации гликогена, глюкозы, фосфора, креатинина, железа и меди в крови и мышцах; снижают содержание холестерина, фосфолипидов и общего жира в печени и крови, ускоряют синтез высших жирных кислот [19].

Гестагены секретируются лютеиновыми клетками желтого тела, клетками гранулезы и оболочек фолликула, а также корковым веществом надпочечников и плацентой. Основной гестаген яичников — прогестерон. Помимо прогестерона яичники синтезируют 17α-оксипрогестерон, D4-прегненол-20α-OH-3, D4-прегненол-20β-OH-3.

*Эффекты гестагенов:*

- вегетативное воздействие — оказывают влияние на половые органы после предварительной эстрогенной стимуляции: подавляют пролиферацию эндометрия, вызванную эстрогенами, осуществляют секреторные преобразования в эндометрии; при оплодотворении яйцеклетки гестагены подавляют овуляцию, препятствуют сокращению матки («протектор» беременности), способствуют развитию альвеол в молочных железах;
- генеративное воздействие — в малых дозах стимулируют секрецию ФСГ, в больших — блокируют выделение как ФСГ, так и ЛГ; вызывают возбуждение терморегулирующего центра, локализованного в гипоталамусе, что проявляется повышением базальной температуры;
- общее воздействие — в физиологических условиях уменьшают содержание аминного азота в плазме крови, увеличивают экскрецию аминокислот, усиливают отделение желудочного сока, тормозят отделение желчи.

Андрогены секретируются клетками внутренней оболочки фолликула, интерстициальными клетками (в незначительном количестве) и клетками сетчатой зоны коркового вещества надпочечников (основной источник у женщин). Основные андрогены яичников — андростендион и дегидроэпиандростерон, в малых дозах синтезируются тестостерон и эпитестостерон.

*Специфическое действие андрогенов* на репродуктивную систему зависит от уровня их секреции (малые дозы стимулируют функцию гипофиза, большие — ее блокируют) и может проявляться в виде следующих эффектов:

- вирильный эффект — большие дозы андрогенов вызывают гипертрофию клитора, оволосение по мужскому типу, разрастание перстневидного хряща, появление акне;

- гонадотропный эффект — малые дозы андрогенов стимулируют секрецию гонадотропных гормонов, способствуют росту и созреванию фолликула, овуляции, лютеинизации;
- антигонадотропный эффект — высокий уровень концентрации андрогенов в предовуляторном периоде подавляет овуляцию и в дальнейшем вызывает атрезию фолликула;
- эстрогенный эффект — в малых дозах андрогены вызывают пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища;
- антиэстрогенный эффект — большие дозы андрогенов блокируют процессы пролиферации в эндометрии и приводят к исчезновению ацидофильных клеток во влагалищном мазке;
- общее воздействие — андрогены обладают выраженной анаболической активностью, усиливают синтез белка тканями; задерживают в организме азот, натрий и хлор, снижают выведение мочевины. Ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, увеличивают количество эритроцитов и гемоглобина.

Другие гормоны яичников: ингибин, синтезируемый зернистыми клетками фолликула, оказывает тормозящее воздействие на синтез ФСГ; окситоцин (обнаружен в фолликулярной жидкости и желтом теле) — в яичниках обладает лютеолитическим воздействием, способствует регрессу желтого тела; релаксин, образуется в клетках гранулезы и желтом теле, способствует овуляции, расслабляет миометрий.

**Матка.** Под влиянием гормонов яичников в миометрии и эндометрии наблюдаются циклические изменения, соответствующие фолликулиновой и лютеиновой фазам в яичниках. Для фолликулиновой фазы характерна гипертрофия клеток мышечного слоя матки, для лютеиновой — их гиперплазия. Функциональные изменения в эндометрии отражаются последовательной сменой стадий регенерации, пролиферации, секреции, десквамации (менструации).

***Фаза регенерации*** (3–4-й день менструального цикла — МЦ) короткая, характеризуется регенерацией функционального слоя эндометрия из клеток базального слоя. По окончании менструации толщина эндометрия составляет 1–2 мм. Эндометрий

состоит практически только из базального слоя. Железы узкие, прямые и короткие, выстланы низким цилиндрическим эпителием. Эпителизация раневой поверхности происходит из краевых отделов желез базального слоя, а также из неотторгнувшихся глубоких отделов функционального слоя.

***Фаза пролиферации*** характеризуется преобразованиями, возникающими под влиянием эстрогенов в фолликулиновую фазу яичникового цикла.

*Ранняя стадия пролиферации* (до 7–8-го дня МЦ): поверхность слизистой оболочки выстлана уплощенным цилиндрическим эпителием, железы имеют вид прямых или слегка извитых коротких трубок с узким просветом, эпителий желез однорядный, низкий, цилиндрический.

*Средняя стадия пролиферации* (до 10–12-го дня МЦ): поверхность слизистой оболочки выстлана высоким призматическим эпителием, железы удлиняются, становятся более извитыми, строма отечна, разрыхлена.

*Поздняя стадия пролиферации* (до овуляции): железы становятся резко извитыми, иногда шпорообразными, просвет их расширяется, эпителий, выстилающий железы, многорядный, строма сочная, спиральные артерии достигают поверхности эндометрия, умеренно извиты. Толщина эндометрия достигает 8 мм.

***Фаза секреции*** (соответствует лютеиновой фазе яичникового цикла) отражает изменения, обусловленные воздействием прогестерона.

*Ранняя стадия секреции* (до 18-го дня МЦ) характеризуется дальнейшим развитием желез и расширением их просвета, наиболее характерный признак этой стадии — появление в эпителии субнуклеарных вакуолей, содержащих гликоген.

*Средняя стадия секреции* (19–23-й дни МЦ) — отражает преобразования, присущие периоду расцвета желтого тела, т.е. периоду максимальной гестагенной насыщенности. Функциональный слой становится более высоким, отчетливо разделяется на глубокий (спонгиозный) и поверхностный (компактный) слои. Железы расширяются, стенки их становятся складчатыми; в просвете желез появляется секрет, содержащий гликоген и кислые мукополисахариды. Спиральные артерии резко извиты, образуют «клубки» (наиболее достоверный признак, опре-

деляющий лютеинизирующий эффект). Структура и функциональное состояние эндометрия на 20–22-й день 28-дневного МЦ представляют оптимальные условия для имплантации бластоцисты. Толщина эндометрия — 10–14 мм.

*Поздняя стадия секреции* (24–27-й дни МЦ): наблюдаются процессы, связанные с регрессом желтого тела и, следовательно, снижением концентрации прогестерона — нарушается трофика эндометрия, формируются дегенеративные его изменения. Морфологически появляются признаки ишемии эндометрия, уменьшается сочность его ткани, что приводит к сморщиванию стромы функционального слоя. Складчатость стенок желез усиливается. На 26–27-й день МЦ в поверхностных зонах компактного слоя наблюдаются лакунарные расширения капилляров и очаговые кровоизлияния в строму; вследствие расплавления волокнистых структур появляются участки разъединения клеток стромы и эпителия желез. Подобное состояние эндометрия именуется «анатомической менструацией» и непосредственно предшествует клинической менструации.

***Фаза десквамации*** (менструация) (28–29-й дни МЦ, возникает на фоне низкого уровня эстрогенов и прогестерона в крови). В механизме менструального кровотечения ведущее значение отводится нарушениям кровообращения, обусловленным длительным спазмом артерий (стаз, образование тромбов, ломкость и проницаемость сосудистой стенки, кровоизлияния в строму, лейкоцитарная инфильтрация). Итогом этих преобразований являются некробиоз ткани и ее расплавление. Вследствие расширения сосудов, наступающего после длительного спазма, в ткань эндометрия поступает большое количество крови, что приводит к разрыву сосудов и отторжению — десквамации — некротизированных отделов функционального слоя эндометрия, т.е. к менструальному кровотечению. В наступлении менструации большую роль играют простагландины. Простагландин $F_2\alpha$ оказывает сосудосуживающее действие на спиральные артерии, приводящее к ишемии эндометрия, способствует сокращению миометрия и удалению отторгнутой слизистой оболочки матки.

**Ткани-мишени** — другие точки приложения действия половых гормонов, кроме матки. К ним относятся: мозговая ткань, по-

ловые органы, молочные железы, волосяные фолликулы и кожа, кости, жировая ткань. Клетки этих органов и тканей содержат рецепторы к половым гормонам. Медиатором этого уровня регуляции репродуктивной системы является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), которая регулирует метаболизм в клетках тканей-мишеней в соответствии с потребностями организма в ответ на воздействие гормонов. К межклеточным регуляторам также относятся простагландины, которые образуются из ненасыщенных жирных кислот во всех тканях организма. Действие простагландинов также реализуется через цАМФ.

***Мозг*** — орган-мишень для половых гормонов, которые через факторы роста могут влиять как на нейроны, так и на клетки глии. Половые гормоны влияют на формирование сигналов в тех областях ЦНС, которые участвуют в регуляции репродуктивного поведения (вентромедиальное, гипоталамическое и миндалевидное ядра), а также в областях, которые регулируют синтез и выделение гормонов гипофизом (в аркуатном гипоталамическом ядре и в преоптической области).

В гипоталамусе основной мишенью для половых гормонов являются нейроны, формирующие аркуатное ядро, в котором синтезируется ГнРГ, выделяющийся в импульсном режиме. Эстрогены стимулируют синтез рецепторов к эндогенным опиоидам. β-эндорфин — наиболее активный эндогенный опиоидный пептид, влияющий на поведение, вызывает аналгезию, участвует в терморегуляции и обладает нейроэндокринными свойствами. В постменопаузе и после овариэктомии происходит снижение количества рецепторов к β-эндорфину, что способствует возникновению приливов и повышенной потливости, а также изменению настроения, поведения, моницептивным нарушениям. Эстрогены возбуждают ЦНС через повышение чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам в эстрогенчувствительных нейронах, приводящее к подъему настроения, повышенной активности и антидепрессивным эффектам. Низкие же уровни эстрогенов в менопаузе обусловливают развитие депрессии.

***Маточные трубы.*** Функциональное состояние маточных труб варьирует в зависимости от фазы МЦ. Так, для фолликулиновой фазы характерны повышенный тонус труб и их спас-

тические сокращения, а в лютеиновой фазе цикла активируется реснитчатый аппарат мерцательного эпителия, возрастает высота его клеток, над апикальной частью которых скапливается секрет. Изменяется тонус мышечного слоя труб: к моменту овуляции происходит урежение и усиление их сокращений, а с началом функционирования желтого тела возникают перистальтические волны, направленные от ампулярного к маточному концу трубы. Активация реснитчатого аппарата мерцательного эпителия, усиление секреции слизи и перистальтические движения маточных труб в лютеиновой фазе в совокупности детерминированы для обеспечения оптимальных условий транспорта яйцеклетки.

Кроме этого, в различные фазы МЦ изменяется характер микроциркуляции в сосудах маточных труб. В периоде овуляции вены, кольцеобразно охватывающие воронку и проникающие вглубь ее бахромок, переполняются кровью, вследствие чего усиливается тонус фимбрий и воронка, приближаясь к яичнику, охватывает его, что параллельно с другими механизмами обеспечивает поступление в трубу овулировавшей яйцеклетки. При прекращении застоя крови в кольцевых венах воронки последняя отодвигается от поверхности яичника.

***Влагалище.*** В течение МЦ структура эпителия влагалища претерпевает пролиферативную и регрессивную фазы.

*Пролиферативная фаза* соответствует фолликулиновой стадии яичников и характеризуется разрастанием, укрупнением и дифференциацией эпителиальных клеток. В период, соответствующий ранней фолликулиновой фазе, разрастание эпителия происходит главным образом за счет клеток базального слоя, к середине фазы увеличивается содержание промежуточных клеток. В предовуляторный период, когда эпителий влагалища достигает максимальной толщины 150–300 мкм, наблюдается активация созревания клеток поверхностного слоя.

*Регрессивная фаза* соответствует лютеиновой стадии. В этой фазе разрастание эпителия прекращается, толщина его уменьшается, часть клеток подвергается обратному развитию. Заканчивается фаза десквамацией клеток большими и компактными группами.

***Молочные железы*** в течение менструального цикла увеличиваются, начиная с момента овуляции и достигая максимума к 1-му дню менструации. Это происходит за счет усиления кровотока в них, увеличения содержания жидкости в соединительной ткани, развития междолькового отека и расширения междольковых протоков.

### 3.1.2. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла

Регуляция нормального менструального цикла осуществляется на уровне специализированных нейронов головного мозга, которые, получая информацию о состоянии внутренней и внешней среды, преобразуют ее в нейрогормональные сигналы. Последние через систему нейротрансмиттеров поступают в нейросекреторные клетки гипоталамуса и стимулируют секрецию ГнРГ. Гонадотропин-рилизинг-гормон через локальную кровеносную сеть гипоталамо-гипофизарной воротной системы проникает непосредственно в аденогипофиз, где обеспечивает цирхоральное выделение и выброс гликопротеиновых гонадотропинов: ФСГ и ЛГ. Они поступают в яичники по кровеносной системе: ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула, ЛГ — овуляцию и стероидогенез. Под влиянием ФСГ и ЛГ (при участии пролактина) яичники продуцируют эстрогены и прогестерон, которые, в свою очередь, обусловливают циклические преобразования в органах-мишенях: матке, маточных трубах, влагалище, а также в коже, волосяных фолликулах, костях, жировой ткани, головном мозге.

Функциональное состояние репродуктивной системы регулируется связующими звеньями между составляющими ее подсистемами (гипоталамус, гипофиз, яичники, органы-мишени для половых гормонов).

Взаимоотношения между этими подсистемами основаны на принципе обратной связи, которая имеет как отрицательный, так и положительный характер. Гармоничность процессов, происходящих в репродуктивной системе, определяется: полноценностью гонадотропной стимуляции; нормальным функционированием яичников, особенно правильным протеканием процессов в граафовом пузырьке и формирующемся затем на его месте

желтом теле; правильным взаимодействием периферического и центрального звеньев — обратной афферентацией.

### 3.1.3. Роль простагландинов в регуляции репродуктивной системы женщины

Простагландины представляют особый класс биологически активных веществ (ненасыщенные гидроксилированные жирные кислоты), которые обнаруживаются практически во всех тканях организма. Простагландины синтезируются внутри клетки и освобождаются в тех же клетках, на которые они действуют. Поэтому простагландины называют клеточными гормонами. В организме человека отсутствует запас простагландинов, так как они при поступлении в кровоток инактивируются за короткий период. Эстрогены и окситоцин усиливают синтез простагландинов, прогестерон и пролактин оказывают тормозящее воздействие. Мощным антипростагландиновым действием обладают нестероидные противовоспалительные препараты.

Роль простагландинов в регуляции репродуктивной системы женщины следующая.

1. *Участие в процессе овуляции.* Под воздействием эстрогенов содержание простагландинов в клетках гранулезы достигает максимума к моменту овуляции и обеспечивает разрыв стенки зрелого фолликула (простагландины повышают сократительную активность гладкомышечных элементов оболочки фолликула и уменьшают образование коллагена). Простагландинам также приписывается способность к лютеолизу — регрессу желтого тела.
2. *Транспорт яйцеклетки*. Простагландины оказывают влияние на сократительную активность маточных труб: в фолликулиновой фазе вызывают сокращение истмического отдела труб, в лютеиновой — его расслабление, усиление перистальтики ампулы, что способствует транспорту яйцеклетки в полость матки. Кроме этого, простагландины воздействуют на миометрий: от трубных углов по направлению ко дну матки стимулирующий эффект простагландинов сменяется тормозящим и, таким образом, способствует нидации бластоцисты.

3. *Регуляция менструального кровотечения*. Интенсивность менструаций определяется не только структурой эндометрия к моменту его отторжения, но и сократительной активностью миометрия, артериол, агрегацией тромбоцитов, которые тесным образом связаны со степенью синтеза и деградации простагландинов.

### 3.1.4. Анатомо-физиологические особенности функционирования женских половых органов в различные возрастные периоды

Функциональное состояние репродуктивной системы женщины определяется периодами ее жизни:

- антенатальный (внутриутробный) период;
- период новорожденности (до 10 дней после рождения);
- период детства (до 8 лет);
- период полового созревания, или пубертатный (от 8 до 17 лет);
- период половой зрелости, или репродуктивный (от 18 до 40 лет);
- пременопаузальный период (от 41 года до наступления менопаузы);
- менопауза — последняя спонтанная менструация;
- постменопаузальный период (с момента стойкого прекращения менструаций).

**Антенатальный период**

*Яичники*. В процессе эмбрионального развития половые железы закладываются с 3–4 нед. внутриутробной жизни. К 6–7-й неделе развития эмбриона заканчивается индифферентная стадия формирования гонад. С 10-й недели образуются гонады женского типа. На 20-й неделе в яичниках плода формируются примордиальные фолликулы в виде овоцита, окруженного уплотненными клетками эпителия. На 25-й неделе появляется белочная оболочка яичника. На 31–32-й неделе дифференцируются зернистые клетки внутренней оболочки фолликула. С 37–38-й недели возрастает количество полостных и зреющих фолликулов. К моменту рождения яичники морфологически сформированы.

*Внутренние половые органы*. Маточные трубы, матка и верхняя треть влагалища берут начало из парамезонефральных протоков. С 5–6-й недели развития эмбриона начинается формирование маточных труб. На 13–14-й неделе образуется матка путем слияния дистальных отделов парамезонефральных протоков: первоначально матка двурога, в дальнейшем приобретает седловидную конфигурацию, которая нередко сохраняется к моменту рождения. На 16–20-й неделе дифференцируется шейка матки. С 17-й недели развиваются половые губы. К 24–25-й неделе отчетливо определяется девственная плева.

*Гипоталамо-гипофизарная система*. С 8–9-й недели антенатального периода активизируется секреторная деятельность аденогипофиза: ФСГ и ЛГ определяются в гипофизе, крови плода и в незначительном количестве в амниотической жидкости; в этот же период идентифицируется ГнРГ. На 10–13-й неделе обнаруживаются нейротрансмиттеры, с 19-й недели начинается выделение пролактина аденоцитами.

Аномалии развития половых органов могут быть обусловлены хромосомными нарушениями, пороками развития гонад и производных мюллеровых протоков. К ним относят: сегментарную агенезию (влагалища, шейки и тела матки, маточных труб или комбинированная); однорогую матку (с рудиментарным рогом, имеющим полость, сообщающуюся с полостью матки; имеющим полость, не сообщающуюся с полостью матки; не имеющим собственной полости; без рудиментарного рога); двойную матку; двурогую матку (рога разделены до внутреннего маточного зева; рога не достигают внутреннего маточного зева; седловидная матка); матку, разделенную перегородкой (полностью, частично); матку с изменениями формы ее полости.

**Период новорожденности.** В конце внутриутробного развития плода высокий уровень материнских эстрогенов тормозит секрецию гонадотропинов фетального гипофиза; после родов резкое снижение содержания эстрогенов матери в организме новорожденной стимулирует выброс ФСГ и ЛГ аденогипофизом девочки, что обеспечивает кратковременное усиление функции ее яичников. К 10-му дню жизни новорожденной проявления эстрогенного воздействия ликвидируются.

**Период детства.** Характеризуется низкой функциональной активностью репродуктивной системы: секреция эстрадиола незначительна, созревание фолликулов до антральных происходит редко и бессистемно, выделение ГнРГ непостоянно; рецепторные связи между подсистемами неразвиты, секреция нейротрансмиттеров скудная.

**Период полового созревания.** В течение этого периода (от 8 до 17 лет) происходит не только созревание репродуктивной системы, но и завершается физическое развитие женского организма: рост тела в длину, окостенение зон роста трубчатых костей, формируется характерное телосложение, распределение жировой и мышечной тканей по женскому типу.

В настоящее время в соответствии со степенью зрелости гипоталамических структур выделяют три периода созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Первый период — *препубертатный* (8–9 лет) — характеризуется усилением секреции гонадотропинов в виде отдельных ациклических выбросов; синтез эстрогенов — низкий. Отмечается «скачок» роста тела в длину, появляются первые признаки феминизации телосложения: округляются бедра за счет увеличения количества и перераспределения жировой ткани, начинается формирование женского таза, увеличивается число слоев эпителия во влагалище с появлением клеток промежуточного типа.

Второй период — *первая фаза пубертатного периода* (10–13 лет) — отличается формированием суточной цикличности и повышением секреции ГнРГ, ФСГ и ЛГ, под влиянием которых возрастает синтез гормонов яичников. Начинается увеличение молочных желез, оволосение лобка, изменяется флора влагалища — появляются лактобациллы. Этот период заканчивается появлением первой менструации — менархе, которая по времени совпадает с окончанием быстрого роста тела в длину.

Третий период — *вторая фаза пубертатного периода* (14–17 лет) — характеризуется установлением стабильного ритма выделения ГнРГ, высоким (овуляторным) выбросом ФСГ и ЛГ на фоне их базальной монотонной секреции. Завершается развитие молочных желез и полового оволосения, рост тела в длину,

окончательно формируется женский таз; менструальный цикл приобретает овуляторный характер.

Первая овуляция представляет кульминацию периода полового созревания, однако не означает половую зрелость, которая наступает к 17–18 годам. Под половой зрелостью понимают завершение формирования не только репродуктивной системы, но и всего организма женщины, подготовленного к зачатию, вынашиванию беременности, родам и вскармливанию новорожденного.

**Период половой зрелости.** Возраст от 18 до 40 лет. Особенности этого периода проявляются в специфических морфофункциональных преобразованиях репродуктивной системы (пар. 3.1.1).

**Пременопаузальный период.** Пременопаузальный период длится от 41 года до наступления менопаузы — последней менструации в жизни женщины, которая в среднем наступает в возрасте 50 лет. Происходит угасание деятельности половых желез. Отличительный признак этого периода — изменение ритма и продолжительности менструаций, а также объема менструальной кровопотери: менструации становятся менее обильными (гипоменорея), длительность их укорачивается (олигоменорея), увеличиваются промежутки между ними (опсоменорея).

Условно выделяют следующие фазы пременопаузального периода:

- *гиполютеиновую* — клинические симптомы отсутствуют, отмечается незначительное снижение секреции прогестерона яичниками;
- *гиперэстрогеновую* — характеризуется отсутствием овуляции (ановуляторный менструальный цикл), цикличности секреции ФСГ и ЛГ, увеличением содержания эстрогенов, что приводит к задержке менструации на 2–3 мес., часто с последующим кровотечением; концентрация гестагенов минимальная;
- *гипоэстрогеновую* — наблюдается аменорея, значительное снижение уровня эстрогенов — фолликул не созревает и рано атрофируется;
- *агормональную* — функциональная деятельность яичников прекращается, эстрогены синтезируются в малых

количествах только корковым веществом надпочечников (компенсаторная гипертрофия коркового вещества), продукция гонадотропинов усиливается; клинически характеризуется стойкой аменореей.

**Менопауза** — последняя спонтанная менструация (обычно наблюдается в 48–52 года).

**Постменопауза.** Агормональная фаза совпадает с началом постменопаузального периода. Постменопауза характеризуется атрофией внутренних половых органов (масса матки уменьшается, мышечные элементы ее замещаются соединительнотканными, эпителий влагалища истончается за счет уменьшения его слоистости), уретры, мочевого пузыря, мышц тазового дна. В постменопаузе нарушается обмен веществ, формируются патологические состояния сердечно-сосудистой, костной и других систем (подробнее — гл. 4).

## 3.2. ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И АМЕНОРЕЯ

**Гипоменструальный синдром (ГС)** — это нарушение менструального цикла, характеризующееся урежением и укорочением менструаций, уменьшением количества теряемой крови. ГС характеризуется сохранением циклических процессов в репродуктивной системе, но они ослаблены и протекают на минимально допустимом уровне.

Гипоменструальный синдром часто наблюдается в периоды становления и угасания менструальной функции — пубертатном и пременопаузальном.

**Классификация гипоменструального синдрома**

1. По времени возникновения: первичный и вторичный.
2. По характеру циклических нарушений менструального цикла:
   - *опсоменорея* или *брадименорея* — редкие менструации (через 6–8 нед.);
   - *спаниоменорея* — крайне редкие менструации (2–4 раза в год).
3. По продолжительности менструации:
   - *олигоменорея* — короткие менструации (менее 2 дней).

4. По количеству теряемой крови:
   — *гипоменорея* — менструации со скудным количеством теряемой крови (менее 40 мл).

**Этиология ГС.** Общие этиологические факторы: неблагоприятные условия жизни, инфантилизм, нарушение функции желез внутренней секреции, острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания, интоксикации, профессиональные вредности.

Причины первичного ГС: аномалии развития половых органов, связанные с недостаточной половой дифференцировкой, с явлениями вирилизации, гипоплазия половых органов, инфантилизм, астения.

Причины вторичного ГС: нарушение функции желез внутренней секреции, инфекционные и длительные истощающие заболевания, заболевания сердечно-сосудистой и кроветворной систем, воспалительные заболевания половых органов, травма матки и/или яичников.

Причины опсо- или спаниоменореи: нарушение корреляции в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—ткани-мишени, атрезия фолликулов, длительная персистенция фолликулов.

Причинами скудных (гипоменорея) и коротких (олигоменорея) менструаций является сниженная пролиферативная активность эндометрия вследствие недостаточной локальной рецепторной восприимчивости органов-мишеней, гипоплазии половых органов, перенесенных воспалительных процессов и оперативных вмешательств, уменьшающих площадь эндометрия (дефундация матки) или разрушающих его (чрезмерное выскабливание).

**Клиническая картина ГС**

*Гипоменорея. Олигоменорея.* Менструации носят характер «следов» или капель крови. Менструальный цикл может быть двухфазным с неполноценностью 1-й и/или 2-й фаз, что и обусловливает олигоменорею (1–2 дня). Гипо- и олигоменорея часто предшествуют аменорее.

*Опсоменорея.* Формы:

- двухфазный менструальный цикл с удлиненной фолликулярной и нормальной лютеиновой фазами; фазы созревания фолликула замедленные, овуляция наступает между 17-м и 30-м днем;

- двухфазный менструальный цикл с удлиненной фолликулярной и лютеиновой фазами; овуляция поздняя, желтое тело неполноценное, с выраженной лютеиновой недостаточностью; в эндометрии возможно развитие железисто-кистозной гиперплазии;
- двухфазный менструальный цикл с нормальной фолликулярной и удлиненной лютеиновой фазами; встречается редко.

**Аменорея** — отсутствие менструации в течение 6 мес. и более у женщин в возрасте 16–45 лет. Аменорея не самостоятельное заболевание, а симптом не только нарушения регуляции репродуктивной функции на различных уровнях, но и других нейроэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований.

Выделяют *первичную аменорею* — состояние, при котором отсутствие спонтанных менструаций продолжается весь период жизни женщины (менструаций никогда не было) и *вторичную аменорею* — когда прекращение менструаций на 6 мес. и более произошло после предшествующего наличия менструальной функции.

**Классификация аменореи**

**I. *По этиологии:***

- физиологическая (наблюдается в норме до периода полового созревания, во время беременности, лактации, в постменопаузе);
- патологическая (является симптомом гинекологических и экстрагенитальных заболеваний): первичная, вторичная.

**II. *По механизму развития:***

- истинная (отсутствие менструаций, вызванное наличием изменений в системе органов, регулирующих менструальный цикл);
- ложная — криптоменорея (отсутствие выделения менструальной крови из-за механического препятствия оттоку при наличии циклических изменений в яичниках, эндометрии и других органах);
- фармакологическая аменорея, индуцированная приемом препаратов различных групп, которая является ожидаемой и, как правило, обратимой.

**III. *По уровню поражения репродуктивной системы***

*Первичная аменорея*

1. Гипоталамического генеза — гипоталамический гипогонадизм:
   - синдром Колмена;
   - синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха (адипозогенитальная дистрофия);
   - болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена;
   - синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля.
2. Гипофизарного генеза — гипогонадотропный гипогонадизм:
   - гипофизарный нанизм;
   - гигантизм;
   - гипофизарный евнухоидизм.
3. Яичникового генеза:
   - дисгенезия гонад:
     – типичная форма (синдром Шерешевского–Тернера);
     – чистая форма (синдром Свайера);
     – смешанная форма;
   - синдром тестикулярной феминизации (синдром Мориса).
4. Маточная форма аменореи:
   - синдром Рокитанского–Кюстнера;
   - агенезия матки.
5. Ложная аменорея — врожденные пороки развития наружных и внутренних половых органов.
6. Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы:
   - врожденный адреногенитальный синдром;
   - врожденный гипотиреоз.

*Вторичная аменорея*

1. Гипоталамического генеза:
   - психогенная;
   - при нервной анорексии;
   - при дефиците массы тела;
   - при ложной беременности;
   - при чрезмерных физических нагрузках;
   - нейрообменно-эндокринный синдром;

- синдром Морганьи–Стюарта–Мореля.

2. Гипофизарного генеза:
   - гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм:
     – синдром «пустого» турецкого седла;
     – синдром Симмондса;
     – синдром Шихана;
     – синдром Марфана;
   - гипофизарный гиперпролактинемический гипогонадизм:
     – функциональная гиперпролактинемия;
     – синдром Киари–Фроммеля;
     – синдром Аргонса–дель Кастильо;
     – синдром Форбса–Альбрихта;
   - аменорея при опухолях гипофиза, не вырабатывающих пролактин:
     – акромегалия;
     – болезнь Иценко–Кушинга;
   - синдром гипертормождения гонадотропной функции гипофиза.
3. Яичникового генеза:
   - синдром истощения яичников;
   - синдром резистентных яичников;
   - болезнь поликистозных яичников;
   - андрогенпродуцирующая опухоль яичника;
   - двустороннее гнойное расплавление ткани яичников;
   - ятрогенная форма.
4. Маточная форма аменореи:
   - синдром Ашермана;
   - генитальный туберкулез;
   - ятрогенная аменорея.
5. Ложная аменорея — атрезия канала шейки матки.
6. Аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы:
   - синдром Иценко—Кушинга;
   - гипотиреоз;
   - постпубертатный адреногенитальный синдром.
7. Аменорея при тяжело протекающих соматических заболеваниях.

### 3.2.1. Общие принципы обследования больных с гипоменструальным синдромом и аменореей

**I. Жалобы.**

**II. Анамнез** (общий, гинекологический, генеалогический).

**III. Общий осмотр** с акцентом на следующих типобиологических особенностях: рост, масса тела, характер отложения жировой ткани в случаях ожирения, тип телосложения, наличие или отсутствие соматических аномалий и стигм, состояние молочных желез, состояние кожи и ее придатков.

**IV. Стандартный гинекологический осмотр.**

**V. Исключение беременности** (при аменорее): гинекологический осмотр, УЗИ, иммунологические тесты, контрольный осмотр через 2–3 нед.

**VI. Клинико-лабораторные исследования**

1. Общеклинические анализы (общий анализ мочи, крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, уровень глюкозы в крови).
2. Анализ выделений на флору.
3. Мазок на онкоцитологию.
4. Тесты функциональной диагностики деятельности яичников (пар. 1.3.3):
   - измерение базальной температуры;
   - гормональная кольпоцитология;
   - исследование феномена арборизации слизи и др.
5. Определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона, тестостерона, пролактина, кортизола и ТТГ в крови.
6. Анализ мочи на уровень 17-КС.

**VII. Инструментальные методы обследования**

1. Исследование турецкого седла (рентгенография, КТ, МРТ).
2. Определение полей зрения.
3. УЗИ женских половых органов.
4. Диагностическое выскабливание полости матки.
5. Гистероскопия.
6. Лапароскопия.

**VIII. Диагностика уровня гормональных нарушений** — поэтапное проведение гормональных проб (пар. 1.3.4).

### 3.2.2. Общие принципы лечения больных с гипоменструальным синдромом и аменореей

**I. Диетотерапия** — полноценное белковое питание, богатое витаминами и микроэлементами.

**II. Гормонотерапия**

***А. Гормонотерапия при аменорее и гипоменструальном синдроме при нормальном развитии женских половых органов, нормальном уровне пролактина, андрогенов и исключении эндометриоза.*** Гормонотерапия в данной клинической ситуации должна назначаться дифференцированно с учетом возраста женщины, ее репродуктивных планов, состояния эндометрия и уровня ФСГ и ЛГ.

1. В ювенильном возрасте — лечение см. «II. Гормонотерапия», п. Б.

2. У пациенток среднего и старшего репродуктивного возраста, не планирующих беременность:

- *при толщине эндометрия < 6 мм* (по данным УЗИ):
  - сначала назначают только *прогинову* (эстрадиола валерат) по 2 мг/сут в течение 20 дней с 7-дневным перерывом до появления менструальноподобной реакции (в случае появления менструальноподобной реакции во время приема препарата его отменяют и со следующего дня назначается *фемостон 2/10*);
  - затем — *фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг 17β–эстрадиола; в следующих 14 таб. — по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона) в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус–гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день непрерывно длительно (3–6 мес.);
  - после этого назначается один из низкодозированных монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (*фемоден*, *логест*, *регулон*, *ригевидон*);
- *при толщине эндометрия > 6 мм* (по данным УЗИ):
  - сначала вызывается менструальноподобная реакция (медикаментозный кюретаж) назначением прогестинов в течение 10 дней: *дуфастон* по 10 мг 2 раза в день, или

*утрожестан* по 100 мг 3 раза в день, или *люте*нил 5 мг 1 раз в день, или *лютеины* по 50 мг 3 раза в день;
— после появления менструальноподобной реакции — назначение современных монофазных КОК (*фемоден*, *логест*, *регулон*, *ригевидон*, *микрогинон*, *микрогинон*, *минизистон*) в течение 3 нед. с 7-дневным перерывом длительно.

3. У пациенток, планирующих беременность (при нормальном уровне гонадотропных гормонов):

- *сначала вызывается менструальноподобная реакция:*
  — при толщине эндометрия < 6 мм — *прогинова* по 2 мг/сут 20 дней с 7-дневным перерывом;
  — при толщине эндометрия > 6 мм — прогестины по 10 дней (*дуфастон* по 10 мг 2 раза в день, *утрожестан* по 100 мг 3 раза в день, *лютенил* по 5 мг 1 раз в день);
- *после появления менструальноподобной реакции:*
  — поддержать двухфазную реакцию эндометрия *фемостоном 2/10* в непрерывном режиме в течение 3 мес.;
- затем — *стимуляция созревания фолликулов и овуляции* кломифеном, ХГ, с поддержкой лютеиновой фазы гестагенами. С 5-го дня цикла назначают *кломифен* по 50 мг (1 таб. на ночь) в течение 5 дней. В средине цикла — *хорионический гонадотропин*: по 5000–10 000 МЕ *профази* или *хорагона*, или *прегнила*. При отсутствии эффекта дозу кломифена можно увеличить в 2 раза (во 2-м цикле) и в 3 раза (в 3-м цикле) под контролем размеров яичников. При наступлении овуляции применяют гестагены с 16-го по 25-й день цикла на протяжении 10 дней:
  — *прогестерон* — 1 мл 2,5% р-ра в/м через день, 5 раз;
  — *17-ОПК* — 1 мл 12,5% р-ра в/м однократно;
  — *дуфастон* — по 10–20 мг (1–2 таб.) в сутки;
  — *утрожестан* — по 200–400 мг/сут в 2 приема (2 капс. утром и 1–2 капс. вечером) вагинально или *per os*;
  — *лютеина* (микронизированный прогестерон) — по 2–3 влагалищные таблетки (150 мг препарата) 2 раза в день;
  — *лютенил* по 5 мг 1 раз в сутки.

Курс лечения 6 мес. Контроль гиперстимуляции яичников!

4. У пациенток, планирующих беременность (со сниженным уровнем гонадотропных гормонов):

- стимуляция созревания фолликула и овуляции с помощью ФСГ (гонал-Ф — α-фоллитропин — 75 МЕ, 150 МЕ; пурегон — β-фоллитропин — 50, 100, 150 МЕ) и ХГ (хорагон, профази, прегнил).

В первые 7 дней от начала менструальноподобной реакции назначают по 75–100 МЕ ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) на протяжении 7–12 дней до созревания фолликула под контролем УЗИ. При отсутствии реакции дозу можно увеличить до 150–225 МЕ (опасность гиперстимуляции яичников). При созревании фолликула стимулируют овуляцию и образование желтого тела хорионическим гонадотропином: 5000–10 000 МЕ *профази*, или *хорагона*, или *прегнила*. Во 2-й фазе МЦ — гестагены в течение 10 дней.

- *стимуляция созревания фолликула и овуляции препаратами ФСГ и ЛГ*:
  - *пергонал* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — с 1-го дня менструации, 14 дней;
  - *меногон* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — с 1-го дня менструации, 14 дней;
  - *менопур* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — так же, как пергонал.

Во второй фазе МЦ — профилактика недостаточности лютеиновой фазы препаратами прогестерона.

***Б. Гормонотерапия при аменорее и гипоменструальном синдроме в случае гипогонадизма и полового инфантилизма***

1. Для созревания внутренних половых органов на протяжении 6–8 мес. — *циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами* (в случае если толщина эндометрия > 6 мм):
   - в 1-й фазе МЦ с 1-го по 8-й день — *прогинова* (эстрадиола валерат) — по 1 таб. (2 мг) в день; с 9-го по 15-й день МЦ — по 2 таб. (4 мг) в день (или *микрофоллин* — этинилэстрадиол — по 0,05 и 0,1 мг соответственно);
   - во 2-й фазе цикла с 16-го по 25-й день — гестагены (*прогестерон*, *17-ОПК*, *дуфастон*, *утрожестан*, *лю-*

*теина*, *лютенил*) в дозах, указанных в разделе «II. Гормонотерапия», п. А;

— как альтернатива последовательному назначению эстрогенов и гестагенов можно применить двухфазный препарат *фемостон 2/10* в непрерывном режиме (при этом сохраняется менструальноподобная реакция) в течение 6 мес. В последующие 3 мес. — *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день.

2. *Если толщина эндометрия по данным УЗИ < 6 мм:*
   — сначала назначают только *прогинову* (содержащую эстрадиола валерат) по 2 мг/сут в течение 20 дней с 7-дневным перерывом до появления менструальноподобной реакции (в случае появления менструальноподобной реакции во время приема прогиновы этот препарат отменяют и переходят к следующему этапу лечения);
   — затем — *фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг *17*β-*эстрадиола*; в следующих 14 таб. — по 1 мг *17*β-*эстрадиола* + 10 мг *дидрогестерона*) в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус–гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день непрерывно длительно (3–6 мес.);
   — после истечения 3–6 мес. продолжается формирование 2-й фазы МЦ с помощью прогестинов (*дуфастон* по 10 мг 2 раза в день или *утрожестан* по 100 мг 2–3 раза в день) с продолжающимся непрерывным приемом *мастодинона* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день на протяжении еще 3–6 мес.
3. Через 6–8 мес. циклической гормональной терапии — *стимуляция созревания фолликула и овуляции* (см. «II. Гормонотерапия», п. А).

***В. Гормонотерапия при аменорее в случае гиперандрогении яичникового и надпочечникового генеза***

Классической формой *надпочечниковой гиперандрогении* является выраженная дисфункция коры надпочечников — адреногенитальный синдром, который обусловлен недостаточностью

ферментных систем, осуществляющих синтез глюкокортикоидов. У таких пациенток наблюдаются признаки вирилизации: высокий рост, широкие плечи, узкие бедра и др. Нередко сохраняется двухфазный МЦ в сочетании с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ).

*Яичниковая гиперандрогения* характеризуется повышенным образованием андрогенов яичниками, чаще всего при их склерополикистозе. У пациенток имеются признаки вирилизации за счет высокого уровня тестостерона и определяется повышенное содержание ЛГ и ФСГ. В анамнезе — позднее начало менструации, нарушение МЦ, вторичная аменорея, монофазная базальная температура. Часто женщины страдают бесплодием.

*Смешанная форма гиперандрогении*. Клиника зависит от места преобладания нарушений метаболизма гормонов (надпочечники или яичники).

Дифференцированная гормонотерапия назначается после проведения малой дексаметазоновой пробы (см. пар. 1.3.4), которая позволяет установить генез гиперандрогении:

1. При *гиперандрогении яичникового генеза* назначают:
   - монофазные КОК, содержащие прогестины-антиандрогены: ципротерона ацетат (*диане-35*, *джинет-35*), диеногест (*жанин*, *клайра*), дроспиренон (*ярина*, *джаз*, *мидиана*), хлормадинон (*белара*), дезогестрел (*марвелон*, *мерсилон*, *регулон*). Лечение должно проводиться длительно — 6–12 циклов;
   - чистый прогестин-антиандроген *андрокур-50*, содержащий 50 мг ципротерона ацетата (по 2 таб. 1 раз в день с 1-го по 10-й день цикла) в комбинации с диане-35 (с 1-го по 21-й день цикла);
   - по истечении 6 мес. лечения — контроль уровня андрогенов; в случае их нормализации женщинам, планирующим беременность, — отмена КОК с поддержкой 2-й фазы менструального цикла прогестинами (в расчете, что проявит себя ребаунд-эффект); при ненаступлении беременности показана терапия, направленная на стимуляцию созревания фолликула и овуляции (см. п. А).

2. При *гиперандрогении надпочечникового генеза* применяют *дексаметазон* — по 0,25–0,125 мг ($^1/_2$–$^1/_4$ таб.) ежедневно дли-

тельный период (до 6 мес.). Лечение начинают после положительной дексаметазоновой пробы. Проводят непрерывное наблюдение, измерение базальной температуры, кольпоцитологию, ежемесячный контроль 17-КС.

3. При отсутствии беременности в течение 6 мес. показана *стимуляция созревания фолликула и овуляции* (см. п. А).

***Г. Гормонотерапия при аменорее в случае гиперпролактинемии, при исключенной аденоме гипофиза***

Основные причины патологической гиперпролактинемии:

- дисфункция дофаминергических структур гипоталамуса и уменьшение образования дофамина — основного ингибитора пролактина;
- гипотиреоз, вследствие которого усиливается образование и выделение тиреотропного гормона — стимулятора синтеза пролактина;
- применение некоторых лекарственных препаратов (психотропные, нейролептики, контрацептивы и др.);
- при острых и хронических стрессах, после операций, длительной лактации и абортов;
- развитие пролактиномы (пролактинсекретирующей опухоли).

Для подавления секреции пролактина используют агонисты дофамина, которые стимулируют рецепторы дофамина, увеличивая его концентрацию, чем блокируют повышенную выработку пролактина и тем самым восстанавливают циклическую секрецию гонадотропинов и эстрогенов.

Существует три поколения агонистов дофамина.

I п о к о л е н и е — эргот и его производные (бромкриптин, парлодел, лизурид, перголид, лисенил).

*Бромкриптин* (*парлодел*) — назначают с любого дня цикла по $^1/_4$–$^1/_2$ таб. (1 таб. — 2,5 мг), увеличивая дозу на $^1/_2$ таб. каждые 2–3 дня до 2,5–5 мг/сут. Курс лечения 28–30 дней. Препарат принимают даже во время менструальноподобной реакции, возникающей в период лечения. Проводится постоянный контроль эффективности лечения: гинекологический осмотр (на 5–8-й и 23–25-й день лечения), тесты функциональной диагностики [55].

При отсутствии эффекта после первого курса лечения (отсутствие овуляции, неполноценная 2-я фаза) увеличивают дозу

на 2,5 мг/сут на каждый курс, но не более 10–12,5 мг/сут. Курс лечения 6–8 мес. При непереносимости бромкриптина назначают другие стимуляторы дофаминовых рецепторов.

II поколение — неэрготсодержащие дофаминомиметики (норпролак).

*Квинаголид* (*норпролак*) — доза препарата при лечении неопухолевой формы гиперпролактинемии и микропролактиномах составляет примерно 0,075–0,150 мг/сут, а при макропролактиноме применяют более высокие дозы квинаголида — до 1,3 мг/сут. В первые дни лечения препарат вызывает побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, ощущения голода, головокружения и т.д. Как правило, побочные эффекты выражены слабо и не требуют отмены препарата.

III поколение — дофаминергический дериват эрголина (каберголин).

*Каберголин* (*достинекс*, *алактин*) — дофаминомиметик продленного действия, по своей химической структуре близок к бромкриптину. Назначается в дозе 0,25–0,5 мг/нед. в 1–2 приема. Доза может быть увеличена до 1,0–2,0 мг/нед., хотя применяются и более высокие дозы — до 4,5 мг/нед.

***Примечание к «II. Гормонотерапия»:***

- тиреодин в дозе 0,025–0,05 г/сут повышает чувствительность тканей организма к эстрогенам;
- малые дозы инсулина (6–8 ЕД/сут) на протяжении 20–30 дней стимулируют функцию яичников.

**III. Улучшение функции печени** (в течение 1–2 мес.):

- *эссенциале* (300 мг) — по 2 капс. 3 раза в сутки;
- *гептрал* (*адеметионин*) — по 400 мг 2–4 раза в сутки, 3–4 нед;
- *хофитол* — по 2 таб. 3 раза в сутки за 15 мин до еды;
- *карсил* (35 мг) — по 1–2 капс. 3 раза в сутки;
- *гепабене* — по 1–2 капс. 3 раза в сутки.

**IV. Витаминотерапия** (2–3 мес.): витаминные препараты, разработанные для женщин (*витрум-бьюти*, *витрум-бьюти-элит*; *менопейс* — для старшего репродуктивного возраста).

**V. Физиотерапия**

1. Электрофорез органов малого таза с солями меди (1–14-й дни МЦ, ежедневно) и цинка (15–25-й дни МЦ).

2. Электрофорез с витамином $B_1$ эндоназально с 5-го по 14-й день лечения ежедневно, № 10.
3. Амплипульстерапия — по 10–15 мин. Курс 8–10 процедур.
4. Лазеротерапия. Наружное облучение подвздошных областей гелий-неоновым лазером (4–8 мВт) по 300–600 с ежедневно, 10–20 процедур.

**VI. Гинекологический массаж** проводится после горячего продолжительного спринцевания. Курс 30–45 процедур.

**VII. Санаторно-курортное лечение**

- Курорты с лечебными грязями (Саки, Куяльник) с использованием ванн, гидропроцедур, пелоидотерапии и теплолечения.
- Курорты с радоновыми водами: Пятигорск, Хмельник, Молоковка, Урчуган, Цхалтубо.
- При гипоменструальном синдроме рекомендуются курорты с железистыми и азотсодержащими водами: Железноводск, Камчатка, Приморский край, Марциальные воды.

## 3.2.3. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения первичной аменореи

**Первичная аменорея** — состояние, при котором отсутствие спонтанных менструаций продолжается весь период жизни женщины (менструаций никогда не было).

### Первичная аменорея гипоталамического генеза — гипоталамический гипогонадизм

**Синдром Колмена.** Развитие этого синдрома обусловлено мутацией гена *Kall*. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Врожденные или спорадически возникающие дефекты гена приводят к изолированной гипоталамической недостаточности ГнРГ и повреждению обонятельного центра. Проявления синдрома обусловлены выпадением функции ГнРГ: задержка созревания скелета, отсутствие вторичных половых признаков, гипоплазия внутренних половых органов, первичное бесплодие. Наблюдается аносмия.

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод (выявление дефекта гена *Kall*); гормональные исследования (снижение

уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона; гонадотропиновая проба положительная).

*Лечение* проводится гонадотропинами, комбинированными оральными контрацептивами.

**Синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха (адипозогенитальная дистрофия).** Развивается в результате травматического или опухолевого поражения гипоталамуса в препубертатном периоде. Происходит поражение вентромедиальных и парабазальных ядер гипоталамуса. Наблюдается задержка роста и полового развития, гипоталамическое ожирение. Отложение жира в области живота, лица, молочных желез, что придает девочке женский облик. При тяжелых формах к 18 годам ожирение не исчезает, обнаруживается недоразвитие внутренних половых органов (узкое влагалище, маленькая матка), слабо выражены вторичные половые признаки.

*Диагностика*: гормональные исследования — снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ; гонадотропиновая проба положительная.

*Лечение* проводится гонадотропинами, циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами, коррекция нарушений липидного обмена.

**Болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена.** Генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе развития которого лежит поражение гипоталамо-гипофизарной области [19].

Проявляется нанизмом, половым инфантилизмом, экзофтальмом, несахарным диабетом, ксантоматозом, увеличением лимфоузлов, изменениями со стороны скелета.

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод, гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ, соматотропного гормона — СТГ, ТТГ; гонадотропиновая проба положительная).

В качестве *лечения* назначается диета с ограничением липидов, заместительная гормонотерапия (ЗГТ).

**Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля.** Наследственная диэнцефально-ретикулярная дегенерация, обусловленая множественными дефектами гена, часто бывает семейной. Частота 1:60 000. Ядра гипоталамуса подвергаются дегенеративным из-

менениям, уменьшается количество ганглиозных клеток и на их месте происходит разрастание глии.

*Клиническая картина*: гипогонадизм, пигментный ретинит, ожирение, умственная отсталость, множественные врожденные пороки развития, задержка роста, олигофрения, снижение зрения, тугоухость.

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод, гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ, ТТГ; гонадотропиновая проба положительная).

*Лечение*: диета с ограничением жиров и углеводов, ЛФК, гормонотерапия: *тиреоидин* 0,05–0,2 г/сут в течение 5 дней с перерывами в 2–3 дня, гонадотропные гормоны, циклическая гормонотерапия половыми стероидами с 12–13 лет.

### Первичная аменорея гипофизарного генеза — гипогонадотропный гипогонадизм

**Гипофизарный нанизм.** Поражение аденогипофиза в детстве. Характеризуется недостаточной продукцией всех тропных гормонов гипофиза с преимущественым дефицитом СТГ.

Наблюдается задержка роста и полового развития. Рост у взрослой женщины не превышает 120 см, пропорции тела сохранены, психическое развитие не нарушено, половые органы резко недоразвиты.

*Диагностика*: гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ, СТГ; гонадотропиновая проба положительная).

С целью *лечения* назначают аналоги СТГ, проводят циклическую гормонотерапию эстрогенами и гестагенами.

**Гигантизм.** Заболевание обусловлено гиперпродукцией СТГ гипофизом и относительной недостаточностью гонадотропных гормонов. К усиленной продукции СТГ приводит ацидофильная аденома гипофиза или (реже) инфекционный процесс, которые развиваются в детстве, до пубертата.

Проявляется высоким ростом, сохраненными пропорциями тела, вторичные половые признаки развиты недостаточно.

*Диагностика*: гормональные исследования (относительное снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ, содержание СТГ резко повышено), рентгенография гипофиза (расшире-

ние входа, углубление дна, увеличение размеров и деструкция турецкого седла), определение полей зрения.

*Лечение*: рентгеноблучение области гипофиза, при отсутствии эффекта — оперативное лечение (удаление опухоли) [61].

**Гипофизарный евнухоидизм.** Гиперостоз спинки турецкого седла с уменьшением объема гипофиза. Снижение уровня гонадотропинов в крови обусловлено уменьшением массы гормонпродуцирующей ткани гипофиза. Евнухоидное телосложение: избыточное отложение жира в области шеи, грудных желез, живота, таза, бедер, ягодиц; недоразвитие молочных желез, половых губ, влагалища, матки, отсутствие оволосения на лобке и в подмышечных впадинах; бледность и сухость кожи.

*Диагностика*: гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, ФСГ, ЛГ; гонадотропиновая проба положительная), рентгенография черепа (гиперостоз спинки турецкого седла). Размеры матки и яичников соответствуют возрасту 2–7 лет.

Для *лечения* применяют гонадотропные препараты, проводят циклическую гормонотерапию эстрогенами и гестагенами.

***Гормонотерапия при гипогонадизме и половом инфантилизме***

*I этап*

1. *Циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами* для созревания внутренних половых органов на протяжении 6–8 мес. (в случае если толщина эндометрия превышает 6 мм):
   - в 1-й фазе МЦ с 1-го по 8-й день — *прогинова* (эстрадиола валерат) — по 1 таб. (2 мг) в день; с 9-го по 15-й день МЦ — по 2 таб. (4 мг) в день или *микрофоллин* (этинилэстрадиол) по 0,05 мг и 0,1 мг соответственно;
   - во 2-й фазе цикла с 16-го по 25-й день — гестагены (*прогестерон*, *17-ОПК*, *дуфастон*, *утрожестан*, *люстеина*, *люстенил*) в дозах, указанных в пар. 3.2.2, «Гормонотерапия», п. А.3.
2. *Если толщина эндометрия по данным УЗИ меньше 6 мм:*
   - сначала назначают только *прогинову* (содержащую эстрадиола валерат) по 2 мг/сут в течение 20 дней с 7-дневным перерывом до появления менструальнопо-

добной реакции (в случае появления менструальноподобной реакции во время приема прогиновы этот препарат отменяют и переходят к следующему этапу лечения);
- затем — *фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг *17*β-*эстрадиола*, в следующих 14 таб. — по 1 мг *17*β-*эстрадиола* + 10 мг *дидрогестерона*) в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус–гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день непрерывно длительно (3–6 мес.);
- после истечения 3–6 мес. продолжается формирование 2-й фазы МЦ с помощью прогестинов (*дуфастон* по 10 мг 2 раза в день или *утрожестан* по 100 мг 2–3 раза в день) с продолжающимся непрерывным приемом *мастодинона* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день на протяжении еще 3–6 мес.

*II этап:* стимуляция созревания фолликула и овуляции по схемам, описанным в пар. 3.2.2.

### Первичная аменорея яичникового генеза

**Дисгенезия гонад**

**Типичная форма дисгенезии гонад (синдром Шерешевского–Тернера)** — хромосомная патология. Кариотип 45,Х. Аномальный набор хромосом препятствует нормальному развитию структурных компонентов гонад.

*Клиническая картина:* сниженная масса тела при рождении, крыловидные складки на шее, отставание в росте, низко посаженные уши, высокое твердое нёбо, низкая линия роста волос на шее; птоз, косоглазие, эпикантус, микрогнатия; вальгусная установка коленных и локтевых суставов, синдактилия; пороки развития сердца, крупных сосудов, почек; множественные нарушения строения скелета, остеопороз; отсутствие вторичных половых признаков; наружные половые органы, влагалище, матка резко недоразвиты [94].

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод (половой хроматин не определяется или резко снижен, кариотип

45,X); гормональное исследование (в крови значительно повышен уровень гонадотропных гормонов и снижена концентрация яичниковых, гонадотропиновая проба отрицательная), УЗИ, лапароскопия (яичники представляют собой соединительнотканные тяжи, фолликулы не образуются).

*Лечение* вначале проводится эстрогенами, затем — циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами.

**Чистая форма дисгенезии гонад (синдром Свайера).** Хромосомная патология. Кариотип 46,XX или 46,XY. Аномальный набор хромосом препятствует нормальному развитию структурных компонентов гонад.

*Клиническая картина:* нормальный или высокий рост, отсутствие или недоразвитие молочных желез, скудное вторичное оволосение. Наружные и внутренние половые органы недоразвиты. Соматических аномалий нет.

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод (половой хроматин отрицательный), гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, высокий уровень гонадотропных гормонов; гонадотропиновая проба отрицательная), УЗИ, лапароскопия (на месте гонад определяются соединительнотканные тяжи).

*Лечение* хирургическое — удаление дисгенетических гонад. Затем проводится лечение эстрогенами и циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами.

**Смешанная форма дисгенезии гонад.** Хромосомная патология. Кариотип 45,X; 46,XY. Аномальный набор хромосом приводит к формированию дисгенетических гонад.

Соматических аномалий нет. Имеются признаки вирилизации: гирсутизм, оволосение тела по мужскому типу, сильно развиты мышцы туловища, огрубение туловища, гипоплазия и атрофия молочных желез, яичников, матки, увеличение клитора.

*Диагностика:* молекулярно-цитогенетический метод (половой хроматин отсутствует), гормональные исследования (снижение уровня эстрогенов, прогестерона, высокий уровень ФСГ, ЛГ; гонадотропиновая проба отрицательная), УЗИ, лапароскопия (на месте яичников с одной стороны — соединительнотканные тяжи, с другой — дисгенетическое яичко).

*Лечение* хирургическое — удаление дисгенетичесих гонад с последующей циклической гормонотерапией.

1. Лечение начинают с применения эстрогенов: *прогинова* (2 мг) 1–2 раза в сутки или *эстрофем* (1–2 мг) 1–2 раза в сутки. Курс лечения 20 дней. Проводят 2–3 цикла лечения.
2. Затем переходят к циклической гормонотерапии эстрогенами и гестагенами (см. пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия», п. Б): с 1-го по 15-й день цикла назначаются эстрогены, с 16-го по 25-й день — гестагены или двухфазные препараты ЗГТ (*фемостон 2/10*, *климонорм*, *климен*) в непрерывном режиме — до возраста естественной менопаузы.
3. При достижении возраста менопаузы рекомендуется перейти на ЗГТ монофазными препаратами (*фемостон 1/5*, *климодиен*, *анжелик*, *клиане*, *клиогест*) — пар. 4.4.1 «Заместительная гормонотерапия».

**Синдром тестикулярной феминизации — синдром Мориса**

Наследственная форма ложного мужского гермафродитизма. Кариотип 46,XY. Заболевание наследуется по рецессивному типу, сцепленное с полом. Пол больных — мужской, половые железы — яички. Генетически детерминированный дефект рецепции андрогенов (отсутствие фермента 5α-редуктазы, который превращает тестостерон в более активный дигидротестостерон) ведет к нарушению андрогензависимого формирования наружных половых органов плода [49].

**Клинические формы**

1. *Полная форма синдрома тестикулярной феминизации* с женским фенотипом: наружные половые органы сформированы по женскому типу (но имеется увеличение клитора): наличие урогенитального синуса, высокая промежность, недоразвитые большие и малые половые губы, молочные железы развиты хорошо, оволосения нет. Сначала рост детей ускорен, а после 12 лет — замедлен.
2. *Неполная форма синдрома тестикулярной феминизации* с интерсексуальным фенотипом: выраженная гипертрофия клитора и урогенитального синуса, неполное закрытие шва мошонки, оволосение по мужскому типу. В обоих

случаях влагалище недоразвито, слепое, нет матки и маточных труб, яички у 50% больных находятся в паховых каналах или больших половых губах. Психосексуальная ориентация женская. Бесплодие.

*Диагностика:* молекулярно-цитогенетический метод — кариотипирование; УЗИ, лапароскопия (отсутствие яичников/наличие яичек).

*Лечение:* хирургическое — удаление яичек, выполнение пластических операций (клиторэктомия, рассечение урогенитального синуса). После оперативного лечения — циклическая гормонотерапия, ЗГТ.

### Маточная форма первичной аменореи

**Синдром Рокитанского–Кюстнера.** Это врожденное заболевание — порок развития внутренних половых органов (отсутствие матки и влагалища при нормальном развитии гонад), обусловленный нарушением органогенеза внутренних половых органов во время внутриутробного развития. Фенотип — женский. Половое развитие нормальное, вторичные половые признаки формируются правильно и своевременно.

*Диагностика:* гинекологический осмотр (отсутствие влагалища и матки), УЗИ, лапароскопия (отсутствие матки).

Половая функция может быть восстановлена после выполнения пластических операций — формирование влагалища из кожного лоскута, кишечника или брюшины дугласова пространства. Репродуктивную функцию восстановить невозможно. Обретение ребенка возможно при суррогатном материнстве.

### Ложная аменорея

Возникает из-за врожденных пороков развития наружных и внутренних половых органов: аплазии влагалища (врожденной непроходимости влагалища из-за отсутствия части или всего органа), атрезии влагалища (наличия перегородки во влагалище протяженностью менее 2 см), атрезии гимен (заращения девственной плевы).

*Клиническая картина* проявляется с началом менструальной функции и характеризуется формированием гематокольпоса

и гематометры. С началом менархе появляются острые, циклические боли в животе, при гематокольпосе — ноющие, при гематометре — спастические.

*Диагностика:* зондирование влагалища — определение глубины нижнего отдела; УЗИ мочеполовой системы.

*Лечение:* крестообразное рассечение девственной плевы при ее атрезии; выполнение пластических операций при аплазии и атрезии влагалища.

### Первичная аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы

**Врожденный адреногенитальный синдром.** Адреногенитальный синдром — результат генетически обусловленного нарушения синтеза андрогенов в коре надпочечников. Кариотип — 46,XX.

Развитие заболевания связано с врожденной дистрофией коры надпочечников. Дефицит фермента 21-гидроксилазы приводит к снижению синтеза кортизола и увеличению выделения АКТГ. Это ведет к двусторонней гиперплазии коры надпочечников и к увеличению синтеза андрогенов.

*Клиническая картина:* увеличение клитора, наличие урогенитального синуса, углубление преддверия влагалища, высокая промежность, недоразвитие больших и малых половых губ, молочных желез; размеры матки отстают от возрастной нормы. Половое созревание начинается в 4–6 лет и протекает по мужскому типу — гирсутизм. Широкие плечи, узкий таз, длинное туловище, короткие конечности. Сначала рост детей ускорен, а к 12 годам — замедлен.

*Диагностика:* гормональные исследования: увеличение концентрации 17-кортикостероидов (после пробы с глюкокортикоидами — нормализуется), тестостерона и его предшественников; молекулярно-цитогенетический метод (половой хроматин положительный).

*Лечение:* назначают преднизолон, дексаметазон. Доза подбирается индивидуально, в зависимости от степени гиперандрогении, возраста, массы тела. Выполняются корригирующие пластические операции — клиторэктомия, рассечение урогенитального синуса и формирование влагалища.

**Врожденный гипотиреоз.** Наследственные дефекты в биосинтезе тиреоидных гормонов. Гормоны щитовидной железы секретируются в недостаточном количестве. Имеет место недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков, нарушение роста и развития костной системы.

*Диагностика:* гормональные пробы: высокий уровень ТТГ, уменьшение уровня трийодтиронина и тироксина. Снижение показателей основного обмена.

*Лечение:* проводится заместительная терапия гормонами щитовидной железы: тиреоидином, трийодтиронином, тиреокомбом. На фоне проводимого лечения менструальная функция восстанавливается.

### 3.2.4. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения вторичной аменореи

**Вторичная аменорея** — прекращение спонтанных менструаций после установления менструальной функции в пубертатном периоде (когда менструации отсутствуют в течение 6 мес. и более).

#### Вторичная аменорея гипоталамического генеза — гипоталамический гипогонадизм

**Психогенная аменорея (стресс-аменорея).** Возникает после эмоционально-психических травм (острых и хронических). При этом происходит выброс больших доз АКТГ, эндорфинов и нейротрансмиттеров, что приводит к уменьшению синтеза и выделения гонадолиберинов и, соответственно, гонадотропинов.

*Клиническая картина:* наблюдаются астеноневротический, астенодепрессивный и астеноипохондрический синдромы.

*Астеноневротический синдром* — состояние, характеризующееся повышенной утомляемостью, слабостью, истощением психических процессов, вегетативными нарушениями, расстройствами сна, быстрой физической утомляемостью.

*Астенодепрессивный синдром* — состояние психического расстройства. Характеризуется сниженным и подавленным настроением, утратой прежних интересов и способности получать удовлетворение от того, что раньше его приносило (ангедония); снижение активности, энергичности, способности к деятельности; двигательная заторможенность; замедление мышления; низ-

кая самооценка, идея собственной никчемности и виноватости, отсутствие уверенности в себе; трудности в принятии решений; пессимистическая оценка внешнего мира, своего прошлого и будущего; мысли о смерти.

*Астеноипохондрический синдром* — постоянная, стойкая убежденность пациента в наличии у него одного или нескольких тяжелых соматических заболеваний или фиксация на предполагаемом телесном дефекте, несмотря на то что при обследовании его не выявлено. Нарушаются вегетативные функции (анорексия, снижение массы тела, расстройства сна в виде ранних утренних пробуждений, снижение либидо, боли в сердце, тахикардия, колебания артериального давления (АД), запоры, сухость кожи и слизистых оболочек).

*Диагностика*: консультация психоневролога, гормональные исследования (снижение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола в крови, проба с гонадотропином положительная).

*Лечение* заключается в нормализации режима труда и отдыха, устранении нервно-психических перегрузок, стрессов. Применяют седативные препараты и транквилизаторы по назначению психоневролога.

**Нервная анорексия.** Наблюдается у молодых женщин и девушек-подростков с неустойчивой нервной системой после тяжелых психических травм, умственного перенапряжения, вследствие самолечения голодом, при бесконтрольном применении лекарственных средств, снижающих аппетит. Происходит торможение циклической секреции ГнРГ.

*Клиническая картина*: возникает отвращение к пище, слабость, истощение, снижение основного обмена. Наблюдается гипотензия, гипотермия.

*Лечение:* высококалорийное, дробное питание; витаминотерапия (витамины А, С, группы В); нейротропные лекарственные средства (седуксен); психотерапия. Если через 3–4 мес. менструации не восстанавливаются, назначают циклическую гормонотерапию (пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия», п. Б).

**Аменорея при дефиците массы тела.** Развивается у девушек и молодых женщин, соблюдающих диету, бедную белками. Резкое снижение массы тела на 10–15% приводит к аменорее, так

как жировая ткань является местом внегонадного синтеза эстрогенов. При снижении массы тела до 46 кг резко уменьшается или исчезает реакция гипофиза на введение рилизинг-гормонов.

*Лечение:* нормализация питания, применение ферментных препаратов (креон, мезим, юниэнзим, фестал), витаминотерапия (витамины группы В, С, Е), настойка валерианы, психотерапия.

**Аменорея при чрезмерных физических нагрузках.** Чаще развивается у девушек, активно занимающихся спортом. При значительных физических нагрузках происходит выброс больших доз АКТГ, эндорфинов и нейротрансмиттеров, что приводит к уменьшению синтеза и выделения гонадолиберинов и, соответственно, гонадотропинов. Вначале развивается гипоменструальный синдром, затем — аменорея.

*Лечение* заключается в снижении интенсивности и частоты физических нагрузок.

**Нейрообменно-эндокринный синдром.** Патологический симптомокомплекс, возникающий после родов, стрессов, травм, инфекций. Механизм развития заболевания обусловлен метаболическими сдвигами, изменением функции эндокринных желез и нарушением гипоталамической регуляции выброса ЛГ, ФСГ гипофизом. Наблюдается ожирение, гирсутизм, стрии, пигментные пятна, головные боли, гипертермия, жажда, полиурия.

*Диагностика:* гормональные исследования (повышение уровней АКТГ, кортизола, тестостерона, 17-КС), определение толерантности к глюкозе (толерантность снижена), ЭЭГ, рентгенография турецкого седла и МРТ черепа (выявление признаков повышенного внутричерепного давления).

*Лечение:* редукционная диета, применение КОК по общепринятой схеме.

**Синдром Морганьи–Стюарта–Мореля.** Генетически обусловленное заболевание, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Происходит поражение гипоталамо-гипофизарной области в результате обызвествления диафрагмы турецкого седла.

Заболевание начинается в возрасте 35–40 лет. Наблюдается ожирение по типу адипозогенитальной дистрофии, гипертрихоз, судорожные припадки.

*Лечение* симптоматическое.

### Вторичная аменорея гипофизарного генеза

#### Гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм

**Синдром Симмондса.** Повреждение аденогипофиза в результате травмы, воспаления, опухолевого процесса. Происходит выпадение функции аденогипофиза, приводящее к развитию клинических проявлений недостаточности щитовидной и половых желез, надпочечников [20].

*Клиническая картина:* резкое истощение (кахексия), анорексия, рвота, запоры, обезвоживание, апатия, гипотония, дистрофия органов и тканей.

*Диагностика:* гормональные исследования (снижение уровня тропных гормонов гипофиза, гонадотропиновая проба положительная), КТ (исключение опухоли).

*Лечение:* при наличии опухоли — оперативное. Диета, богатая белками, углеводами, солями. Анаболические стероиды — *неробол* (5 мг) 2 раза в сутки в течение 40–60 дней. Гормоны надпочечников и щитовидной железы: *кортизол* 12,5–50,0 мг/сут длительно; *тиреоидин* 0,1–0,2 г/сут длительно. Заместительная гормонотерапия эстроген-гестагенными препаратами либо стимуляция созревания фолликула: с 5-го по 9-й день цикла *кломифен* (по 50 мг/сут) или малые дозы *L-допа* (0,25–0,5 г/сут) с последующей поддержкой 2-й фазы МЦ (с 16-й по 25-й день) *дуфастоном* (10–20 мг/сут) или *утрожестаном* (300 мг/сут).

**Синдром Шихана.** Возникает после перенесенных кровотечений и/или септических состояний.

*Патогенез:* возникновение некротических изменений в аденогипофизе на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в его артериолах и капиллярах после массивных кровотечений или бактериального шока при родах или абортах. При этом снижается выработка тропных гормонов гипофизом.

Предрасполагающие факторы: применение утеротонических средств при родах, гестозы, физиологическое снижение синтеза АКТГ после родов, частые роды (с интервалом до 2 лет).

*Клиническая картина*: наблюдается гипофункция эндокринных желез (щитовидной, надпочечников, половых). В зависимости от степени недостаточности тропных гормонов гипофиза выделяют: *глобальную форму* (недостаток ТТГ, АКТГ, СТГ, всех

гонадотропинов), *частичную форму* (недостаток ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ), *комбинированную форму* (недостаток ТТГ и гонадотропинов или АКТГ и гонадотропинов).

Выделяют три степени тяжести синдрома.

*Легкая степень*: головная боль, легкая утомляемость, зябкость, гипотензия. Снижена функция щитовидной железы.

*Средняя степень*: отеки, ломкость ногтей, сухость кожи, утомляемость, гипотензия, обмороки, олигоменорея, ановуляция, бесплодие. Снижена функция щитовидной железы и яичников.

*Тяжелая степень*: тотальная гипофункция гипофиза с выраженной недостаточностью гонадотропинов (аменорея, гипотрофия половых органов и молочных желез), ТТГ (микседема, сонливость, снижение памяти, алопеция), АКТГ (гипотензия, адинамия, слабость, усиленная пигментация кожи). Резкое снижение массы тела, анемия.

*Диагностика:* гормональные исследования: снижение уровня АКТГ, ТТГ, эстрадиола, кортизола, трийодтиронина и тироксина ($T_3$, $T_4$) в крови (при введении тропных гормонов уровень их в крови повышается). Гипогликемия и гипогликемическая кривая при нагрузке глюкозой.

*Лечение*. Заместительная терапия глюкокортикоидными и тиреоидными гормонами в соответствии с клиническими проявлениями гипофункции эндокринных желез:

- *тиреокомб*, *тироксин* — дозу подбирает эндокринолог;
- *преднизолон* — по 5 мг 2 раза в сутки, курс 2–3 нед. 1 раз в 2–3 мес.

Женщинам с данной патологией при желании иметь менструальноподобную реакцию назначают циклическую гормонотерапию (см. пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия») или двухфазные препараты ЗГТ (*климонорм*, *климен*, *фемостон 1/10*, *фемостон 2/10*) до возраста естественной менопаузы. После достижения этого возраста рекомендуется перейти на ЗГТ монофазными препаратами (*фемостон 1/5*, *климодиен*, *анжелик*, *клиане*, *клиогест*).

*Профилактика синдрома Шихана*: рациональная терапия в тактике ведения беременности и родов при гестозах; профилактика акушерских кровотечений; своевременное и адекватное восполнение кровопотери в родах; полноценные реанимацион-

ные мероприятия (в случае необходимости) при родах, абортах, септическом шоке.

**Синдром Марфана.** Наследственное заболевание, передается по аутосомно-доминантному типу. Клинически проявляется высоким ростом, врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, вывихом хрусталика, мышечной дистрофией, «паукообразными» пальцами.

*Диагностика*: молекулярно-цитогенетический метод.

*Лечение:* циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами.

**Гипофизарный гиперпролактинемический гипогонадизм**

Гиперпролактинемия возникает при функциональных нарушениях в системе регуляции и синтеза пролактина: при гипоталамических расстройствах (снижается образование дофамина — основного ингибитора синтеза пролактина); при гипотиреозе (снижение биосинтеза ФСГ и ЛГ, угнетение функции яичников); при длительной терапии психотропными лекарственными средствами, а также гормонами, КОК; при стрессах; при гиперандрогенемии; после длительной лактации и абортов. В результате увеличения уровня пролактина снижается синтез ЛГ и гонадотропинов, что приводит к нарушению роста и созревания фолликулов и уменьшению образования эстрогенов.

Кроме функциональной гиперпролактинемии, она встречается также при следующих заболеваниях:

- наличии пролактиномы (пролактинсекретирующей опухоли гипофиза);
- миоматозно измененной матке;
- синдроме Киари–Фроммеля (в послеродовом периоде; проявляется длительной лактореей, гипертрофией молочных желез, атрофией внутренних половых органов);
- синдроме Аргонса-дель Кастильо (у рожавших женщин с наличием опухоли гипофиза, краниофарингеомой, менингеомой);
- синдроме Форбса–Альбрихта (у нерожавших женщин после психотравмы, приема нейротропных препаратов).

*Клиническая картина*: галакторея, бесплодие, снижение либидо, умеренная гипоплазия матки, гиперплазия молочных

желез. Если гиперпролактинемия обусловлена гипотиреозом, то возникают слабость, утомляемость, зябкость, сонливость, сухость кожи, ломкость ногтей, запоры.

*Диагностика гиперпролактинемий*

1. Рентгенография черепа и турецкого седла.
2. Компьютерная томография головного мозга, МРТ.
3. Определение уровня пролактина в крови на 5–7-й день МЦ (при неопухолевом генезе — не более 3000 мЕД/л, при опухолях — более 4000 мЕД/л).
4. Функциональные пробы:
   - с тиролиберином (стимулирует секрецию пролактина). Вводят внутривенно 200–500 мкг. Нормальная реакция — увеличение уровня пролактина в 2 раза от исходного через 15 мин после введения тиролиберина. При функциональной гиперпролактинемии концентрация пролактина повышается незначительно, при органической — не изменяется;
   - с церукалом (стимулирует образование пролактина), вводят в/в 10 мг. В норме через 1–2 ч уровень пролактина в крови увеличивается в 7–10 раз, при пролактиноме не изменяется, при функциональной гиперпролактинемии увеличивается в 1,5–2 раза;
   - с парлоделом (бромкриптином) — синтез пролактина снижается. Применяют внутрь 2,5–5 мг натощак и исследуют уровень пролактина в крови в первые 2–4 ч. В норме он резко снижается, при опухоли — реакция отсутствует, при функциональной патологии — снижается до верхней границы нормы.

*Лечение аменореи при гиперпролактинемии*

1. При аденомах гипофиза — хирургическое или лучевое лечение.

2. Гормонотерапия (при исключении аденомы гипофиза): при галакторее, аменорее, олигоменорее, а также регулярном МЦ применяют *бромкриптин* (парлодел), *квинаголид* (норпролак) и *каберголин* (достинекс, алактин).

*Бромкриптин* стимулирует рецепторы дофамина, увеличивая его концентрацию, чем блокирует повышенную выработку пролактина и тем самым восстанавливает циклическую секрецию гонадотропинов и эстрогенов. Лечение начинают в любой

день с $^1/_4$–$^1/_2$ таб. (1 таб. — 2,5 мг), увеличивая дозу на $^1/_2$ таб. каждые 2–3 дня, доводя ее до 2,5–5 мг/сут. Курс лечения 28–30 дней. Прием препарата не прекращают в период менструальноподобной реакции, возникающей во время лечения. Проводят контроль эффективности лечения: тесты функциональной диагностики (изменение базальной температуры, кольпоцитология, УЗИ), осмотр на 5–8, 23–25-й день лечения.

При отсутствии эффекта во время первого курса лечения (не наступила овуляция, неполноценная 2-я фаза) дозу увеличивают на 2,5 мг/сут в каждом курсе, но не более 10–12,5 мг/сут. Курс лечения 6–8 мес.

*Квинаголид* (*норпролак*) — неэрготсодержащий дофаминомиметик. Назначают по 0,075–0,150 мг/сут.

*Каберголин* (*достинекс*, *алактин*) — дофаминомиметик продленного действия (дериват эрголина), по химической структуре близок к бромкриптину. Назначают длительно по 0,25–0,5 мг/нед. в 1–2 приема.

3. При гипотиреозе применяют также *тиреоидин*, *трийодтиронин*, *тиреокон*.

**Аменорея при опухолях гипофиза, не секретирующих пролактин**

**Акромегалия.** Развивается после 25 лет. Заболевание обусловлено гиперпродукцией СТГ гипофизом, причиной которой является ацидофильная аденома гипофиза или, реже, инфекционный процесс.

*Клиническая картина*: крупные черты лица, макроглоссия, увеличение костей стоп и кистей; низкий голос из-за утолщения голосовых связок.

*Диагностика*: рентгенография опухоли гипофиза — расширение входа, углубление дна, увеличение размеров и деструкция турецкого седла. Определение полей зрения.

Терапия проводится большими дозами эстрогенов, вызывающими угнетение выработки СТГ.

**Болезнь Иценко–Кушинга.** Избыточная продукция АКТГ гипофизом (при базофильной аденоме гипофиза, черепно-мозговой травме, энцефалите), что вызывает повышенную продукцию гормонов коры надпочечников.

*Клиническая картина:* ожирение с преимущественным отложением жира в области лица (лунообразное багрово-красное

лицо), шеи, верхней половины туловища и живота; непропорционально худые конечности. На коже живота, молочных желез, внутренней поверхности бедер заметны розово-пурпурные стрии, гиперпигментация половых органов и внутренней поверхности бедер, скудное оволосение на лобке; усиленный рост волос на лице, туловище, конечностях; артериальная гипертензия, полиурия, мышечная слабость, остеопороз, патологические переломы позвоночника и конечностей; головная боль, нарушение сна, повышенная раздражительность.

*Диагностика*

1. Рентгенография, КТ или МРТ турецкого седла (для исключения опухоли гипофиза).
2. Определение полей зрения.
3. Исследование экскреции 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и 17-КС в моче; кортизола, тестостерона в сыворотки крови.
4. Малая и большая дексаметазоновые пробы (для исключения опухоли коркового вещества надпочечников).

Пробы основаны на способности дексаметазона подавлять выделение АКТГ передней долей гипофиза, вследствие чего тормозятся образование и выделение андрогенов надпочечниками (см. пар. 1.3.4 «Гормональные исследования»).

*Лечение:* препараты, блокирующие выработку АКТГ: *хлоракон* — 0,5 г 4 раза в сутки, *дифенин* — 0,05–0,2 г/сут.

**Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза**

Наблюдается в течение 3–6 мес. после отмены оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) и прогестинов первых поколений (*овидон*, *нон-овлон*, *ановлар*, *гиновлар*). Развивается избирательная гипоталамо-гипофизарная недостаточность под влиянием длительного непрерывного торможения секреции гонадотропинов этими КОК).

*Клиническая картина:* галакторея, ановуляция, бесплодие.

*Диагностика:* снижение эстрогенов, гонадотропинов.

*Лечение:* проводится стимуляция созревания фолликула и овуляции *кломифеном* и ХГ (*хорагон*, *профази*, *прегнил*), или с помощью ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) и ХГ, или с использованием комплексных препаратов, содержащих ФСГ и ЛГ (*пергонал*, *меногон*, *менопур*). Подробнее — см. пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия».

### Вторичная аменорея яичникового генеза

**Синдром «истощения» яичников. Преждевременный климакс.** Это комплекс патологических симптомов, возникающий у женщин моложе 40 лет и характеризующийся приливами, потливостью, вегетативными нарушениями.

*Этиологические факторы:* наследственные, производственные (химические), инфекционно-токсические, негативное влияние окружающей среды в детстве и в период полового созревания, гестозы, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве. Начало заболевания может быть связанно со стрессом, действием рентгеновских лучей и химических веществ.

*Клиническая картина*. Заболевание начинается с олигоменореи с последующей стойкой аменореей. Через 1–2 мес. после прекращения менструаций присоединяются приливы и другие вегетативные нарушения, слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности.

*Диагностика*

1. Функциональные пробы: симптом «зрачка» отрицательный; базальная температура монофазная; кариопикнотический индекс (КПИ) — 0–10%. Концентрация гонадотропных гормонов повышена в 5–10 раз, а эстрогенов — резко снижена.
2. Гормональные пробы с прогестероном, гонадотропинами, кломифеном отрицательные. Проба с эстроген-гестагенными препаратами в циклическом режиме положительная.
3. УЗИ: уменьшение размеров матки и яичников.
4. Лапароскопия: маленькие морщинистые яичники, нет желтого тела, фолликулы не определяются (не обнаруживаются и при гистологическом исследовании ткани яичника при биопсии).

*Лечение*. Гормональные оральные контрацептивы многофазного действия (*клайра*) или двухфазные препараты, применяемые для ЗГТ климактерического синдрома (*циклопрогинова*, *климен*, *климонорм*, *фемоностон 1/10*, *фемостон 2/10*). Терапия проводится циклами: 3–6 мес. приема и 1–2 мес. перерыва до возраста естественной менопаузы. Восстановление генеративной

функции возможно путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донацией яйцеклетки.

**Синдром резистентных яичников.** Наблюдается у женщин моложе 35 лет вследствие действия радиорентгенотерапии, цитотоксических лекарственных препаратов, иммунодепрессантов, оперативных вмешательств на яичниках; туберкулеза, паротита, саркоидоза, актиномикоза.

*Патогенез.* Иммунная теория: рефрактерность нормально сформированных яичников к действию эндо- и экзогенных гонадотропинов обусловлена наличием антител, блокирующих рецепторы гонадотропинов в яичниках [21].

*Клиническая картина:* молочные железы, наружные и внутренние половые органы развиты нормально. Характерны вегетативные нарушения, слабость.

*Диагностика*

1. Лапароскопия и УЗИ: нормальные размеры матки и яичников.
2. Функциональные пробы с гонадотропинами, гонадолиберинами, кломифеном, прогестероном — положительные. Уровень гонадотропинов повышен умеренно, уровень эстрадиола — на нижней границе нормы. КПИ = 20–30%. Синтез эстрогенов в яичниках снижен, нет пролиферативных изменений в эндометрии; уровень эстрогенов достаточный, чтобы не проявился климактерический синдром.

*Лечение* предусматривает применение двухфазных препаратов заместительной гормональной терапии (*фемостон 1/10*, *2/10*). Терапия направлена на профилактику эстрогендефицитных состояний и нормализацию менструального цикла, а также на подавление уровня гонадотропинов. При положительной гестаген-кломифеновой пробе продолжать лечение кломифеном по общепринятой схеме, при положительной пробе с гестагенами и отрицательной с кломифеном — стимуляция овуляции кломифеном в сочетании с хорионическим гонадотропином. Восстановление генеративной функции возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий путем ЭКО с донацией яйцеклетки.

**Болезнь поликистозных яичников** (подробно описана в гл. 5).

**Андрогенпродуцирующая опухоль яичников.** Возникает при наличии опухоли яичника — андробластомы. Эта опухоль синтезирует тестостерон в большом количестве, что блокирует гонадотропную функцию гипофиза.

В *клинической картине* выделяют период дефеминизации с последующим развитием явлений вирилизации.

*Диагностика:* УЗИ, лапароскопия (одностороннее опухолевидное образование плотной консистенции, исходящее из яичника); гормональные исследования (высокий уровень 17-КС, тестостерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона). При проведении дексаметазон-гестагенной пробы снижение уровня 17-КС происходит на 10-й день.

*Лечение* хирургическое — удаление опухоли.

**Ятрогенная форма аменореи яичникового генеза.** Возникает при хирургическом удалении и/или рентген-радиологическом облучении гонад.

*Патогенез:* отсутствие яичниковой ткани, чувствительной к воздействию гонадотропинов и способной к синтезу половых стероидов. Имеют место клинические проявления посткастрационного синдрома:

- *вегетососудистые нарушения* — приливы, потливость, тахикардия, боли в сердце, гипертонические кризы;
- *обменно-эндокринные нарушения* — ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия;
- *психоэмоциональные расстройства* — раздражительность, плаксивость, плохой сон, нарушение концентрации внимания, агрессивно-депрессивные состояния.

*Лечение*: женщинам с данной патологией при желании иметь менструальноподобную реакцию назначают циклическую гормонотерапию (см. пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия») или двухфазные препараты ЗГТ (*климонорм*, *климен*, *фемостон 1/10*, *фемостон 2/10*) до достижения возраста естественной менопаузы. После достижения этого возраста рекомендуется ЗГТ монофазными препаратами (*фемостон 1/5*, *климодиен*, *анжелик*, *клиане*, *клиогест*).

Кроме гормонотерапии проводится симптоматическое лечение: седативные препараты, транквилизаторы, витамины, гепатопротекторы, дезагреганты (аспирин, дипиридамол, пентоксифиллин).

### Маточная форма вторичной аменореи

**Синдром Ашермана.** Эндометрий разрушается вследствие введения прижигающих веществ, чрезмерного или многократного выскабливания эндометрия с повреждением базального слоя. При повреждении базального слоя эндометрия на слизистой оболочке матки появляются синехии (спаечные изменения), что уменьшает полость матки, вплоть до ее полной облитерации.

Имеет место нормальное соматическое и половое развитие. В анамнезе — кюретаж матки, внутриматочное вливание раствора йода или других прижигающих веществ, патологические роды или аборты.

*Диагностика:* функциональные пробы (двухфазная базальная температура, положительный симптом «зрачка» и «папоротника», уровень гормонов в крови в норме), гормональные пробы с прогестероном отрицательные.

*Лечение.* Эта форма аменореи плохо поддается лечению.

1. При синехиях в области цервикального канала — зондирование и разрушение рубцов.
2. При синехиях в полости матки:
   - предварительное введение *лидазы* в полость матки (64 ЕД) и сеанс УЗ-терапии на область проекции матки;
   - разрушение синехий (под контролем гистероскопии) и введение внутриматочного контрацептива на 2–3 мес.;
   - одновременно проводят антибактериальную терапию и в течение 3–6 мес. ЗГТ двухфазными препаратами — *фемостон 1/10*, *2/10* (препараты КОК применять не следует, так как они препятствуют пролиферации эндометрия, способствуя развитию в нем атрофических процессов).

При тотальной облитерации полости матки лечение бесперспективное. Менструальную функцию восстановить, как правило, не удается.

### Вторичная аменорея при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы

**Синдром Иценко–Кушинга.** Характеризуется избыточной продукцией глюкокортикоидов коры надпочечников при наличии ее опухоли.

*Клиническая картина:* гипоменструальный синдром, переходящий в аменорею; ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, шеи, верхней половины туловища и живота; непропорционально худые конечности; гипертрихоз; розово-пурпурные стрии на коже живота, молочных желез, внутренней поверхности бедер; артериальная гипертензия; полиурия; мышечная слабость; остеопороз.

*Диагностика:* выявление повышенной экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой, гормональные пробы с дексаметазоном положительные (см. пар. 1.3.4).

*Лечение:* полная или частичная адреналэктомия.

**Гипотиреоз.** Инфекционно-воспалительные, аутоиммунные процессы в щитовидной железе, недостаток поступления йода в организм, приводящие к снижению синтеза тиреоидных гормонов.

Наблюдается сухость кожных покровов, истончение волос, ломкость ногтей, нарушение сна, ожирение, плохая переносимость холода, отеки.

*Диагностика:* гормональные исследования — высокий уровень ТТГ, низкий — тироксина, трийодтиронина. Гиперхолестеринемия. Снижение показателей основного обмена.

Проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами.

## 3.3. ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

**Дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК)** — это аномальное (обильное, частое или пролонгированное) кровотечение из матки, возникающее вследствие функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и не связанное с органической патологией органов малого таза, системными заболеваниями или осложнениями беременности [103]. Выделяют понятия меноррагия и метроррагия:

*Меноррагия* — обильные менструальные кровотечения при сохранении регулярности менструального цикла.

*Метроррагия* — обильные или длительные маточные кровотечения, не связанные с менструальным циклом.

Поставить диагноз ДМК можно лишь после исключения других причин кровотечений: патологии тазовых органов (субмукозная миома матки, аденомиоз, полип или рак эндометрия, наличие внутриматочного контрацептива (ВМК), эндометрита и др.), системных заболеваний (болезнь Виллебранда, системная красная волчанка, гипотиреоз, хронические заболевания сердца и печени) или прерывания беременности.

**Этиология ДМК:**

- сильные эмоциональные потрясения и психические или нервные заболевания (органические или функциональные);
- нарушения питания (количественные и качественные), авитаминозы, ожирение;
- профессиональные вредности (воздействие некоторых химических веществ, физических факторов, радиации);
- инфекционные и септические заболевания;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой, кроветворной систем, печени;
- перенесенные гинекологические заболевания;
- травмы мочеполовых органов;
- хромосомные аномалии;
- врожденное недоразвитие половых органов;
- инволютивная перестройка гипоталамических центров в климактерическом периоде.

**Патогенез ДМК.** В основе развития ДМК лежат патологические изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы, контролирующие нейротрансмиттерные механизмы, с последующим дисхронозом гормональной функции яичников. Эндометрий почти не имеет стромы, поэтому при обильной васкуляризации склонен к кровоточивости, если нарушается цикличность его пролиферативно-секреторных процессов. Наиболее частая причина ДМК — гиперэстрогения при ановуляторном менструальном цикле с персистенцией зрелого фолликула. Избыточная и продолжительная стимуляция эстрогенами за счет увеличения митотической активности клеток способствует чрезмерному утолщению эндометрия с развитием его гипоксии (из-за спазма артериол) и повышением сократительной активности матки, что обусловливает непрерывное повреждение одного участка эндометрия за другим с неодновременным его отторжением и сопро-

вождается продолжительными и обильными маточными кровотечениями [112].

Механизмы овуляторных ДМК не вполне ясны, так как при этом не происходит нарушения секреции гонадотропных гормонов гипофиза и половых стероидов. Однако возникновение менструального кровотечения зависит как от уровня половых стероидных гормонов, так и от локальной продукции биологически активных клеточных регуляторов. Простагландины (ПГ) представляют собой мощные вазоактивные вещества местного воздействия, которые активно участвуют в контроле потерь крови во время менструации: ПГ $E_2$ и простациклин — вазодилататоры и антиагреганты, а ПГ $F_{2\alpha}$ и тромбоксан — вазоконстрикторы и стимуляторы агрегации тромбоцитов. Во время фазы пролиферации в эндометрии синтезируется примерно одинаковое количество этих групп ПГ, тогда как в фазу секреции уровень ПГ $F_{2\alpha}$ прогрессивно увеличивается. В норме соотношение ПГ $F_{2\alpha}$ к ПГ $E_2$ равно 2:1, т.е. преобладают вазоконстрикторное действие и повышение агрегационных свойств крови, позволяющие избежать длительной менструации. Предполагается, что одной из причин овуляторных ДМК может служить нарушение соотношения простагландинов в эндометрии в сторону ПГ $E_2$ и простациклина.

При овуляторных ДМК усиленная кровопотеря во время менструации может быть связана также с активацией фибринолиза в эндометрии. Эстрогены стимулируют фибринолиз, а прогестерон ингибирует этот процесс за счет увеличения концентрации ингибиторов фибринолиза. Избыточная активация фибринолитической системы может нарушить баланс системы гемостаза, вызывая раннее разрушение тромбов в сосудах эндометрия и усиление потери крови. В целом продолжительность кровотечения и величина кровопотери при ДМК могут быть обусловлены [142]:

- недостаточной вазоконстрикцией сосудов;
- нарушениями в свертывающей системе крови;
- нарушениями процессов регенерации эндометрия;
- неполноценной десквамацией морфологически неизменного эндометрия.

**Классификация ДМК**

*I. По характеру нарушений МЦ и морфофункциональным изменениям* [103]

1. Ановуляторные ДМК (однофазные):
   — эстрогенные кровотечения прорыва (персистенция фолликула);
   — эстрогенные кровотечения отмены;
   — прогестероновые кровотечения прорыва;
   — прогестероновые кровотечения отмены.
2. Овуляторные ДМК (двухфазные):
   — гипофункция желтого тела (недостаточность лютеиновой фазы);
   — гиперфункция желтого тела;
   — гипофункция зреющего фолликула;
   — гиперфункция зреющего фолликула.

*II. По возрасту*:
   — подросткового возраста (ювенильные маточные кровотечения);
   — репродуктивного возраста;
   — климактерического периода;
   — постменопаузального периода.

### 3.3.1. Клинико-патофизиологическая характеристика ДМК

#### Дисфункциональное маточное кровотечение при ановуляторных менструальных циклах

**Ановуляторные ДМК** — это кровотечения при ановуляторном МЦ, которые опосредованы нарушениями циклического функционирования системы гипоталамус–гипофиз–яичники. Основа ановуляторных ДМК — отсутствие овуляции и второй фазы цикла. Ановуляторный МЦ при отсутствии обильных маточных кровотечений может не считаться патологическим явлением в период становления половой функции (до 1–2 лет после менархе), при лактации и сразу после ее окончания, а также в пременопаузальный период. Во всех остальных случаях при обильных кровотечениях с нарушением самочувствия или работоспособности ановуляторный МЦ является патологическим состоянием.

**Ановуляторные менструальные кровотечения прорыва (персистенция фолликула)** — это кровотечения, связанные с дисбалансом эстрогенов (гиперэстрогенией): несинхронная

продукция ГнРГ, ФСГ и ЛГ приводит к нарушению созревания фолликулов и продлению их гормональной функции. Овуляции не происходит, фолликул персистирует, желтое тело не образуется. Под влиянием избытка эстрогенов и длительного их воздействия эндометрий совершает только фазу пролиферации, разрастаясь до патологических пределов с дистрофическими изменениями вследствие нарушения его трофики (тромбирование сосудов, некроз и отторжение). Отторжение эндометрия с повреждением сосудов происходит отдельными участками, что сопровождается продолжительными обильными кровотечениями. Раньше данная патология носила название *геморрагической метропатии Шредера*.

*Клиническая картина:* обильные, продолжительные маточные кровотечения, повторяющиеся через 6–8 нед. и более. Вторичная анемия.

*Диагностика:*

- гормональные исследования: выявление отсутствия 2-й фазы МЦ (сохранение во второй половине МЦ высокого уровня эстрогенов и низкий уровень прогестерона в крови, снижение экскреции прегнандиола с мочой), высокий уровень гонадотропинов и нарушение их соотношения (преобладание ФСГ), отсутствие правильного ритма секреции всех гормонов;
- УЗИ и лапароскопия: увеличение матки и яичников с поликистозной их дегенерацией;
- гистероскопия и гистологическое исследование эндометрия: различные варианты гиперплазии эндометрия (железисто-кистозная, полипозная, аденоматозная, атипичная);
- кольпоскопия: изменения шейки матки (гипертрофия с гиперпластическими процессами, псевдоэрозии, цервицит и эндоцервицит, лейкоплакии, дисплазии).

**Ановуляторные эстрогенные кровотечения отмены** — обусловлены резким падением уровня этих гормонов в крови. Чаще всего это ятрогенные кровотечения, возникающие после овариэктомии, удаления фолликулярной кисты, резекции значительной части яичника, отмены приема эстрогенных препаратов (*прогинова*, *микрофоллин*) или КОК с высоким содержанием этинилэстрадиола (*нон-овлон*, *овидон*, *норинил*, *ановлар*).

Реже эстрогенные кровотечения отмены возникают вследствие атрезии фолликула, приводящей к гипоэстрогении. Это обусловлено отсутствием цирхорального ритма ГнРГ и ациклическим выделением гонадотропных гормонов гипофиза. Нарушение стероидогенеза в яичниках характеризуется отсутствием его цикличности при резком снижении уровня прогестерона. Продолжительное стимулирующее влияние низких концентраций эстрогенов приводит к гиперплазии и железисто-кистозным изменениям эндометрия. Малый уровень прогестерона не может вызвать секреторную трансформацию эндометрия.

*Клиническая картина:* метроррагия; кровотечения начинаются без каких-то определенных интервалов через 10–15 дней, затем следуют 1–2 месячные перерывы. Кровотечения продолжаются длительное время без массивных и острых кровопотерь, сопровождаясь анемией.

**Ановуляторные прогестероновые кровотечения прорыва** возникают в результате патологически высокого соотношения прогестерон/эстрогены. В частности, при приеме пролонгированных гестагенных препаратов или оральных контрацептивов, содержащих малое количество эстрогенов и гестагенный компонент с выраженной прогестероновой активностью (*джаз*, *логест*, *линдинет-20*, *мерсилон*, *новинет*), а также при персистенции желтого тела. Клинически прогестероновые кровотечения прорыва проявляются в виде кровомазаний, но иногда случаются и массивные кровотечения.

**Ановуляторные прогестероновые кровотечения отмены** клинически проявляются умеренным или обильным менструальноподобным кровотечением, возникающим в результате резкого снижения уровня прогестерона. Такой фармакологический эффект может быть достигнут путем назначения, а затем прекращения применения прогестерона или синтетических гестагенов, следствием чего является менструальноподобное кровотечение (прогестероновая проба). Следует отметить, что прогестероновое кровотечение отмены встречается лишь в тех случаях, когда в эндометрии предварительно наступили пролиферативные изменения под предшествующим воздействием достаточного количества экзогенных или эндогенных эстрогенов.

## Дисфункциональное маточное кровотечение при овуляторных менструальных циклах

**Овуляторные ДМК** — это кровотечения при овуляторном менструальном цикле, возникающие в результате нарушений на уровне эндометриальных факторов регуляции (нарушения метаболизма простагландинов, расстройства местных систем коагуляции и фибринолиза, нарушения активности цитокинов, матричных металлопротеиназ и т.д.), а также вследствие неполноценности зреющего фолликула (гипо- или гиперфункция) или желтого тела, нарушения синтеза простагландинов, ФСГ или ЛГ. Причиной овуляторных кровотечений часто являются воспалительные процессы гениталий, вегетоневрозы, дисфункция щитовидной железы и др.

**Гипофункция желтого тела** (НЛФ). В структуре этиологических факторов НЛФ выделяют, помимо первичной или вторичной недостаточности гонад, нарушения фолликуло- и гормоногенеза, а также несостоятельность рецепторного аппарата эндометрия. Подобные нарушения эндометриального ответа могут иметь как функциональный, так и органический характер. Возникновению данной патологии способствуют медицинские аборты, диагностические выскабливания полости матки, хронические воспалительные процессы, использование ВМК. При НЛФ высвобождаются разнообразные эндометриальные метаболиты — цитокины, простагландины, эндотелин и другие факторы агрессии, которые расщепляют компоненты экстраклеточного матрикса и базальной мембраны [103]. НЛФ связана с коротким сроком функционирования желтого тела. Менструальный цикл укорочен (менее 21 дня) или неполноценный. Характерно наличие мажущихся кровянистых выделений в течение 4–5 дней перед менструацией. Фолликул созревает нормально, а желтое тело функционирует недолго или в период его жизни выделяется недостаточно прогестерона.

*Диагностика:*

- УЗИ органов малого таза;
- гистероскопия позволяет выявить полипы, субмукозные миоматозные узлы, гиперплазию эндометрия;
- снижение соотношения уровня прогестерона в крови во 2-й и 1-й фазах МЦ (< 10);
- гистологическое исследование эндометрия: преждевременное его отторжение или неполноценность децидуальной

муфты с лейкоцитарной инфильтрацией и недостаточным формированием 2-й фазы;
- тесты функциональной диагностики: 2-я фаза начинается на 2–3 дня раньше по сравнению с началом секреторной трансформации эндометрия.

**Гиперфункция желтого тела.** В основе лежит персистенция желтого тела. Менструация задерживается на несколько дней или недель и сопровождается обильным кровотечением: прогестерона выделяется недостаточно для полноценной секреторной фазы, но он препятствует быстрому интенсивному отторжению эндометрия.

*Диагностика*. Гистологическое исследование: децидуальные изменения стромы эндометрия, синдром неполного отторжения эндометрия.

**Гипофункция зреющего фолликула.** Снижение уровня эстрогенов в середине цикла приводит к появлению коротких менструальных циклов (каждые 2 нед.). Кровотечения бывают разной интенсивности — от мажущих до обильных. Для этого синдрома характерны затяжные менструации (обильные в первые 2–3 дня и мажущиеся в последующем до 6–7 дней) из-за замедления регенерации и пролиферации эндометрия [112].

**Гиперфункция зреющего фолликула** характеризуется чрезмерной менструальной кровопотерей, чаще без нарушения регулярности цикла. Возникает на фоне гиперэстрогенемии.

### 3.3.2. Общие принципы обследования больных с ДМК

1. *Изучение общего и гинекологического анамнеза* (в целях объективизации количества теряемой крови применяют визуальную оценку кровотечения с подсчетом количества использованных прокладок и тампонов в разные дни менструации).
2. *Общее объективное обследование*.
3. *Гинекологическое обследование* (исключение патологии органов малого таза).
4. *Лабораторная диагностика:*
   — общий анализ крови (для определения степени анемизации женщины), общий анализ мочи;
   — анализ крови на группу и резус-фактор, на RW, HBs, ВИЧ;

— коагулограмма, биохимический анализ крови с определением уровня сывороточного железа.

5. *Гормональные исследования:* определение в динамике уровней ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона и других гормонов (табл. 3.1).
6. *Дополнительные методы обследования* для исключения фиброматозных узлов, эндометриоза, полипов эндометрия (проводят при отсутствии кровотечения):
   — УЗИ (оценка толщины эндометрия, структуры миометрия позволяет выявить миоматоз и очаги аденоматоза, визуализировать яичники с оценкой их размеров и структуры);
   — метросальпингография (с водорастворимыми контрастными растворами через 5–6 дней после выскабливания);
   — гистероскопия (для выявления внутриматочной патологии).
7. *Тесты функциональной диагностики* (проводят при отсутствии кровотечения или после его остановки):
   — измерение базальной температуры;
   — гормональная кольпоцитология;
   — исследование феномена арборизации слизи, симптома «зрачка».
8. *Определение наличия хорионического гонадотропина* в моче (для исключения беременности).
9. *Диагностическое выскабливание* цервикального канала и стенок полости матки с последующим гистологическим исследованием — обязательно для всех пациенток пери- и постменопаузального возраста, а также для молодых пациенток при наличии у них ультразвуковых признаков патологии эндометрия.
10. *Консультации смежных специалистов* (эндокринолог, гематолог, невропатолог).

### 3.3.3. Общие принципы лечения больных с ДМК

**Лечение ДМК состоит из трех этапов:**

1) достижение гемостаза;
2) регуляция менструальной функции и профилактика рецидивов;
3) восстановление репродуктивной функции.

*Таблица 3.1*

**Гормональные исследования при нарушениях менструального цикла**

| Гормон | Рекомендуемый день для исследований | | | Основная характеристика нормального МЦ | Примечание |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7-й день цикла: середина фолликулиновой фазы | 14-день цикла: середина МЦ | 21-й день цикла: середина лютеиновой фазы | | |
| ФСГ | + | | + | $ФСГ_7 = 2–3$<br>$ФСГ_{21}$ | Свидетельствует об адекватной центральной регуляции фолликулогенеза |
| ЛГ | + | + | | $ЛГ_{14}$<br>$ЛГ_7 = 8–10$ | Свидетельствует об адекватной центральной стимуляции овуляции |
| Эстрадиол | + | + | | $Эстрадиол_{14}$<br>$Эстрадиол_7 = 5–6$ | Указывает на нормальное развитие фолликула |
| Прогестерон | | + | + | $Прогестерон_{21}$<br>$Прогестерон_{14} = 4–5$ | Указывает на нормальное созревание желтого тела |
| Пролактин | + | | + | | Необходим для синтеза желтым телом прогестерона, тогда как повышенное содержание пролактина подавляет стероидогенез и является одной из причин ановуляторного цикла |
| Тестостерон | + | | | | Образуется в коре надпочечников и яичниках в соотношении 1:1. Андрогены в женском организме служат субстратом для образования эстрогенов, а также стимулируют предовуляторный выброс ЛГ |

| Гормон | Рекомендуемый день для исследований | | | Основная характеристика нормального МЦ | Примечание |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7-й день цикла: середина фолликулиновой фазы | 14-день цикла: середина МЦ | 21-й день цикла: середина лютеиновой фазы | | |
| ДГЭА-С | + | | | | Является очень важным показателем для оценки андрогенной надпочечниковой секреции |
| Кортизол | + | | | | Основные показания к определению: НМЦ, СПКЯ, эндокринные формы бесплодия, диагностика болезней Аддисона и Иценко–Кушинга |
| 17α-гидроксипрогестерон | + | | | | Образуется в яичниках и надпочечниках. Используется в диагностике гиперплазии коркового вещества надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы |

*Примечание*. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат; МЦ — ментруальный цикл ;НМЦ — нерегулярный менструальный цикл; СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

**1-й этап. Гемостаз**

**1. *Симптоматическая гемостатическая терапия*** — проводят до 7 дней:

- средства, сокращающие мускулатуру матки (в настоящее время, по данным Кохрановского центра — L. Speroff и соавт. (2005), их назначение при лечении ДМК является малоэффективным):
  - *окситоцин* — 5–10 ЕД в 500 мл физраствора в/в капельно;
  - *метилэргометрин* — 1 мл 0,02% р-ра в/м 2 раза в сутки;
  - *эрготамин* — 1 мл 0,05% р-ра в/м 3 раза в сутки;
- антигеморрагические и гемостатические средства:
  - *транексамовоя кислота* (*транексам*, *тугина*) — ингибитор фибринолиза, блокирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин, что препятствует раннему фибринолизу (разрушению образовавшегося в поврежденном сосуде сгустка крови). По активности превосходит аминокапроновую кислоту в 10–20 раз. Назначают *транексам* по 500–1000 мг 3 раза в сутки до полной остановки кровотечения (обычно курс 3–5 дней); средняя суточная доза — 3 г; *тугина* вводится по 10 мг/кг (по 5–10 мл тугины — 500–1000 мг — разводят в 200 мл физраствора и вводят в/в капельно 3–4 раза в день, в течение 3–5 дней в зависимости от клинической ситуации);
  - препараты кальция: *кальция хлорид* 10 мл 10% р-ра в/в медленно, *глюконат кальция* 10 мл 10% р-ра в/в или в/м или по 0,5 г 3 раза в сутки внутрь;
  - *дицинон* (*этамзилат*) — стимулирует образование первичного тромба за счет повышения выработки тканевого тромбопластина. Назначают по 2–4 мл 12,5% р-ра в/м или в/в 1–4 раза в день с последующим приемом 0,25 г 3–4 раза в сутки (курс до 7 дней).

**2. *Гормональная гемостатическая терапия*.** Гормональный гемостаз проводят только молодым пациенткам (18–30 лет) с умеренной интенсивностью кровянистых выделений, при отсутствии признаков постгеморрагической анемии и после исключения других причин маточного кровотечения (по данным осмотра и УЗИ).

*Комбинированные оральные контрацептивы.* Для гормонального гемостаза применяют монофазные КОК с содержанием эстрогенного компонента 0,03–0,05 мг и гестагенами группы 19-норстероидов с выраженным эндометрий-супрессивным действием (*ригевидон*, *микрогинон*, *марвелон*, *фемоден*, *жанин*, *нон-овлон*). Препараты назначают в дозе 4–6 таб. в первые сутки в зависимости от интенсивности кровотечения, снижая дозу по 1 таб. каждые 1–3 дня до прекращения кровянистых выделений, после чего продолжают прием КОК по 1 таб. до 21-го дня. После отмены препарата менструальная реакция может быть обильной, поэтому назначают симптоматические и утеротонические средства. Далее рекомендуется продолжить прием КОК для профилактики рецидива дисфункционального маточного кровотечения.

*Гестагенный гемостаз* — его применение патогенетически обосновано при ановуляторных гиперэстрогенных кровотечениях прорыва. При этом следует отметить, что такой гемостаз достигается медленнее, чем при применении КОК, и может быть рекомендован только пациенткам, у которых не наблюдается выраженная анемия.

С целью гестагенного гемостаза применяют таблетированные формы препаратов: *дидрогестерон* (10,0 мг), *норэтистерон* (5,0 мг), *линестренол* (10,0 мг) — по 3–5 таб./сут до достижения гемостаза с последующим снижением дозы на 1 таб. каждые 2–3 дня, но не меньше чем 2 таб./сут. Длительность применения гестагенов 10–15 дней, с последующим формирование двухфазного менструального цикла.

*Эстрогенный гемостаз.* Эстрогены ускоряют регенерацию поврежденных участков эндометрия: *эстрадиола дипропионат* — 0,1% 1 мл в/м каждые 1–2 ч до остановки кровотечения.

**2-й этап. Регуляция менструальной функции и профилактика рецидивов** (см. пар. 3.3.4, «Дисфункциональные маточные кровотечения у женщина репродуктивного возраста»).

**3-й этап. Восстановление репродуктивной функции** (см. пар. 3.3.4, «Дисфункциональные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста»).

***Общеукрепляющая терапия:***

- диета с повышенным содержанием белков, микроэлементов, витаминов;

- витаминотерапия — комплексные поливитаминные препараты; *аскорутин* — по 0,25 мг 3 раза в сутки, 7–10 дней;
- ингибиторы синтеза простагландинов (в первые 2–3 дня месячных):
  — *мефенаминовая кислота* — по 0,5 г 3 раза в сутки;
  — *нимесулид* — по 100 мг 2 раза в сутки;
- антианемическая терапия:
  — *фолиевая кислота* — по 0,001 г 2–3 раза в сутки;
- препараты железа:
  — *тардиферон-ретард* — по 1 таб. 1 раз в сутки;
  — *сорбифер* — по 1 таб. 2–3 раза в сутки;
  — *ферроплекс* — по 2 драже 3 раза в сутки;
  — *тотема* — 1–5 ампул ежедневно внутрь перед едой;
  — *ферковен* — в/в 1–2-й дни по 2 мл; с 3-го дня — по 5 мл.

***Физиотерапия*** в межменструальный период:

- электрофорез с сульфатом меди ежедневно в 1-й фазе цикла; с сульфатом цинка — во 2-й фазе цикла;
- шейно-лицевая гальванизация или эндоназальный электрофорез с витамином $B_1$ или новокаином.

## 3.3.4. Особенности клинического течения и лечения ДМК в разные возрастные периоды

### Ювенильные кровотечения

**Ювенильные кровотечения (ЮК)** — это ДМК периода полового созревания (от возраста менархе до 18 лет), обусловленные нарушением регуляции менструальной функции и не связанные с органическими заболеваниями половой системы или других систем организма (опухоли, аномалии развития, врожденные и приобретенные тромбофилии и др.).

**Этиопатогенез.** *Предрасполагающие факторы:* конституция (астенический, интерсексуальный, инфантильный типы); повышенная аллергизация; неблагоприятные материально-бытовые, климатогеографические факторы; влияние повреждающих воздействий в анте- и интранатальном периодах (недоношенность, резус-конфликт, гестозы, осложненные роды); частые инфекционные заболевания в детском возрасте (грипп, тонзиллит, ревматизм); хронические соматические заболевания.

*Разрешающие факторы:* психические потрясения, стрессы, физическая нагрузка, черепно-мозговая травма, частые ОРВИ, недостаток или избыток массы тела.

В основе развития ЮК лежит незрелость гипофизиотропных структур гипоталамуса в пубертатном возрасте, которая находит свое выражение в отсутствии еще не сформировавшегося цирхорального ритма выделения ГнРГ. Это приводит к нарушению циклического образования и выделения ФСГ и ЛГ, что, в свою очередь, нарушает процессы фолликулогенеза в яичниках и приводит к ановуляции [94]. Для ЮК характерен особый тип ановуляции, при котором происходит атрезия фолликулов, не достигших овуляторной стадии зрелости. При этом нарушается стероидогенез в яичниках, продукция эстрогенов имеет относительно монотонный, но длительный характер, прогестерон образуется в очень незначительных количествах. Стимулирующее действие эстрадиола вызывает пролиферацию эндометрия; при дефиците прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации, а гиперплазируется и претерпевает железисто-кистозные изменения.

Маточное кровотечение возникает вследствие расширения капилляров, развития участков некроза и неравномерного отторжения эндометрия. Длительному кровотечению, кроме дистрофических процессов в гиперплазированном эндометрии, способствует и недостаточная сократительная активность матки, не достигшей окончательного развития.

**Клиническая картина.** ЮК бывают чаще в первые 2 года после менархе, но могут начинаться уже с момента менархе. Они различны по интенсивности и продолжительности, безболезненны, быстро приводят к анемии и вторичным нарушениям свертывающей системы крови (тромбоцитопения, замедление свертывания и ретракции кровяного сгустка). В конце пубертатного и в постпубертатный период возникают овуляторные кровотечения по типу полименореи (из-за недостаточной продукции ЛГ, неполноценности желтого тела).

Симптомы ЮК:

- длительные (> 7–8 сут) кровянистые выделения из половых путей;

- кровотечения с интервалом менее 21 дня;
- кровопотеря более чем 100–120 мл/сут.

Тяжесть заболевания определяется характером кровопотери (интенсивность, длительность) и степенью вторичной постгеморрагической анемии. Различают три степени тяжести анемии у подростков (рекомендации ВОЗ):

- легкая — уровень Hb 119–90 г/л;
- средняя — уровень Hb 89–70 г/л;
- тяжелая — уровень Hb 69 г/л и ниже.

**Диагностика**

1. Оценка соматического статуса (общее состояние, окраска кожи и слизистых оболочек, пульс, АД, рост, масса тела, общее физическое развитие, осмотр и пальпация живота для исключения опухоли брюшной полости).
2. Оценивают степень развития вторичных половых признаков (молочные железы, оволосение наружных половых органов и лобка), внешние признаки гиперандрогении.
3. Гинекологический осмотр в присутствии матери или близких родственников женского пола: осмотр наружных половых органов (степень развития, наличие аномалий развития, характер кровотечения); ректоабдоминальное исследование (оценка развития и состояния внутренних половых органов); бимануальное исследование и осмотр в зеркалах проводится у сексуально-активных подростков.
4. Клинический анализ крови (количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрит, тромбоциты, начало и конец кровотечения). Биохимический анализ крови с определением сывороточного железа. Коагулограмма. Определение уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ, ПРЛ) и половых гормонов крови.
5. Тесты функциональной диагностики:
   — монофазная базальная температура;
   — низкие показатели КПИ (5–40%);
   — невыраженные симптомы «зрачка», «папоротника».
6. УЗИ органов малого таза (размеры и структура матки, размеры и состояние фолликулярного аппарата яичников, наличие гиперплазии эндометрия).

7. Для гистологического исследования состояния эндометрия применяют цитологическое исследование аспирата из полости матки.

Обследование девочек с ЮК осуществляется совместно с педиатром, гематологом, отоларингологом, эндокринологом, невропатологом.

**Дифференциальный диагноз** проводится с заболеваниями крови, сопровождающимися повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы, врожденные дефекты гемостаза — тромбоцитопеническая пурпура), нарушениями функции печени, заболеваниями коры надпочечников, щитовидной железы, диэнцефальной патологией, гормонопродуцирующими опухолями яичника, саркомой матки, патологией шейки матки (полипы, эрозия, рак), нарушенной беременностью, инородными телами и опухолями влагалища.

**Лечение ЮК** состоит из двух этапов: собственно гемостаз и регуляция менструальной функции с профилактикой рецидивов заболевания [69, 146].

***I этап. Собственно гемостаз***

1. *Симптоматическая гемостатическая терапия* с общеукрепляющим лечением (пар. 3.3.3).
2. *Гормональный гемостаз.* Показания:
   - длительное и обильное кровотечение с наличием вторичной анемии;
   - отсутствие эффекта от проводимой симптоматической терапии;
   - длительное кровотечение и наличие гиперплазии эндометрия (М-эхо более 10 мм).

*Гестагены: дидрогестерон* (*дуфастон*) — 10 мг 2–4 раза в сутки, *утрожестан* — по 100–200 мг 2 раза в сутки, *люténил* — по 5 мг 1–2 раза в сутки. Препараты назначаются до достижения гемостаза, с последующим снижением дозы до 1 таб./сут. Общая продолжительность лечения 15–21 день.

*Комбинированные монофазные оральные контрацептивы* с содержанием этинилэстрадиола 0,03–0,05 мг и гестагенами группы 19-норстероидов, которые обладают выраженным эндометрий-супрессивным действием (*нон-овлон*, *ригевидон*, *микрогинон*, *марвелон*, *фемоден*, *жанин*), — по 2–5 таб./сут с постепен-

ным снижением дозы до 1 таб./сут. Общая продолжительность лечения 21 день.

3. *Хирургический гемостаз*

Лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки у подростков проводится по следующим показаниям:

- профузное маточное кровотечение, угрожающее жизни пациентки;
- выраженная вторичная анемия (гемоглобин 70 г/л и ниже, гематокрит ниже 25,0%, бледность, тахикардия, гипотония) при продолжающемся кровотечении;
- подозрение на патологические изменения структуры эндометрия (например, полип эндометрия по данным УЗИ).

Условия для проведения выскабливания полости матки:

- письменное согласие родителей несовершеннолетней больной;
- проведение обезболивания;
- наличие специального инструментария для сохранения целости девственной плевы;
- обязательное последующее патогистологическое исследование полученного материала.

***II этап. Регуляция менструальной функции и профилактика рецидивов заболевания***

Противорецидивное лечение проводится на протяжении 3–6 менструальных циклов амбулаторно. Оно включает психотерапию, создание физического и психического покоя, правильный режим труда и отдыха, рациональное питание, гормональную регуляцию цикла. Цель лечения заключается в формировании овуляторных менструальных циклов.

Циклическая витаминотерапия

В 1-й фазе менструального цикла (5–15-й день МЦ):

- фолиевая кислота — 3–5 мг/сут.

Во 2-й фазе менструального цикла (16–28-й день МЦ):

- *аскорбиновая кислота* — 50 мг 3 раза в сутки;
- *витамин Е* — по 1 капс. (100 мг) 1–2 раза в сутки.

Курс витаминотерапии продолжается 3–6 мес.

Гормональная терапия

1. *Комбинированные эстроген-гестагенные препараты*. Применяют монофазные низкодозированные препараты: *логест*,

*линдинет*, *мерсилон*, *новинет*, *фемоден*, *минизистон*, *марвелон*. Назначают по 1 таб. в 5–25-й день первого менструального цикла, а в течение трех последующих циклов — с 1-го по 21-й день с 7-дневным перерывом.

2. *Чистые гестагены* (назначают с 16-го по 25-й день цикла в течение 4–6 мес.): *дуфастон* (*дидрогестерон*) — 10 мг 2 раза в сутки, *утрожестан* (микродозированный прогестерон) — 200–300 мг/сут, *оргаметрил* (*линестренол*) — 5 мг 1 раз в сутки.

Для регуляции гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений параллельно с формированием 2-й фазы МЦ гестагенами целесообразно назначать *мастодинон* (по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день в непрерывном режиме).

При обнаружении гиперпластических процессов в эндометрии (по данным патогистологического исследования его соскоба) гестагены назначаются с 5-го дня после проведенного выскабливания по 25-й день МЦ на протяжении 3 мес. с обязательным УЗИ малого таза в динамике лечения. По истечении 3 мес. решается вопрос о необходимости дальнейшей гормонотерапии.

Девушкам старше 16 лет с рецидивирующими кровотечениями назначают стимуляторы овуляции (*кломифена цитрат*, *клостильбегит*) по 50 мг с 5-го по 9-й день цикла на протяжении 3 мес. или гонадотропины (*хорагон* 5000 МЕ на 13-й и 15-й дни цикла в/м, или *профази* 10 000 МЕ на 14-й день цикла в/м, или *прегнин* по 5000 МЕ на 13-й и 15-й день цикла). Для восстановления овуляции в период полового созревания также назначают рефлексотерапию в виде электростимуляции рецепторов шейки матки или электропунктуры.

Период реабилитации продолжается 3–6 мес. после окончания лечения. Повторные курсы гормонотерапии (при необходимости) проводятся не ранее чем через 6 мес.

Физиотерапевтическое лечение при ЮК:

- гальванизация молочных желез;
- вибрационный массаж сосков;
- грязевой «бюстгальтер» (для девушек старше 15 лет);
- эндоназальный электрофорез кальция (для больных с высоким инфекционным индексом);
- вибрационный массаж паравертебральных зон (при частых рецидивах кровотечения).

## Дисфункциональные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста

Это аномальные маточные кровотечения (черезмерные, частые или пролонгированные) у женщин репродуктивного возраста, не связанные с органической патологией органов малого таза, с системными заболеваниями или осложнениями беременности.

**Этиопатогенез.** Причины нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы: аборты, эндокринные болезни, стрессы, инфекции, интоксикации, прием некоторых лекарственных средств (нейролептики).

ДМК у женщин репродуктивного возраста возникают как при ановуляторных менструальных циклах, так и при овуляторных. Клинико-патогенетическая характеристика всех возможных вариантов этих состояний подробно дана в пар. 3.3.1.

Чаще всего ДМК возникают вследствие ановуляторных кровотечений на фоне персистенции фолликулов с избыточной продукцией эстрогенов. Дефицит прогестерона при этом способствует развитию в эндометрии железисто-кистозной гиперплазии. Интенсивность кровотечения зависит от степени гиперплазии, выраженности сосудистых нарушений в эндометрии, местных изменений гемостаза. Во время кровотечения в эндометрии повышается фибринолитическая активность, снижается образование и содержание ПГ $F_{2\alpha}$, который вызывает вазоконстрикцию, увеличивается содержание ПГ $E_2$ (вазодилататор) и простациклина (снижает агрегацию тромбоцитов) [15].

Реже такие ДМК связаны с недостаточностью лютеиновой фазы МЦ. Кровотечения при этом менее интенсивные и длительные, чем при ановуляторных ДМК.

Причиной аномальных кровотечений также может быть применение противозачаточных средств — КОК, чистые гестагены, ВМК (методы остановки и профилактики межменструальных кровянистых выделений, связанных с применением контрацептивов, описаны в гл. 14, пар. 14.4.3), дисфункция щитовидной железы, функционально-активные кисты яичников.

Дифференциальную диагностику проводят с задержкой частей плодного яйца, плацентарным полипом, миомой матки, полипами эндометрия, аденомиозом, внематочной беременностью, аденокарциномой эндометрия, травмой эндометрия ВМК.

**Диагностика** (см. пар. 3.3.2).

**Лечение** состоит из трех этапов [69, 146].

***I этап. Остановка кровотечения***

1. *Симптоматические средства*, сокращающие мускулатуру матки, антигеморрагические и гемостатические препараты, витаминотерапия, препараты железа (см. пар. 3.3.3).

2. *Хирургический гемостаз* заключается в выскабливании слизистой оболочки канала шейки и полости матки с последующим гистологическим исследованием соскоба. Выскабливание — главный метод остановки кровотечения у женщин репродуктивного возраста, имеющий также диагностическое значение (выявление гиперпластических или злокачественных процессов эндометрия, субмукозных миоматозных узлов, исключение нарушенной маточной беременности). В климактерический период фракционное диагностическое выскабливание полости матки является обязательным, учитывая возрастание частоты рака эндометрия в популяции.

3. *Гормональный гемостаз.* Консервативный гормональный гемостаз у женщин репродуктивного возраста показан только молодым нерожавшим пациенткам (при исключении возможности беременности), которые не относятся к группе риска по развитию гиперпролиферативных процессов эндометрия, или если диагностическое выскабливание было проведено не более 3 мес. назад, и при этом не было выявлено патологических изменений эндометрия.

Для гормонального гемостаза у женщин репродуктивного возраста используют следующие группы препаратов:

- однофазные КОК;
- гестагены;
- эстрогены.

*Комбинированные оральные контрацептивы.* Распространенным и эффективным методом гормонального гемостаза является применение монофазных КОК (*микрогинон*, *марвелон*, *ригевидон*, *фемоден*, *жанин*, *нон-овлон*, *овидон*), оказывающих выраженное супрессивное действие на эндометрий за счет наличия в них гестагенов группы 19-норстероидов (*левоноргестрел*, *дезогестрел*, *диеногест*, *гестоден*, *норэтистерон*). Препараты назначают в дозе 3–6 таб./сут, постепенно снижая дозу на 1 таб.

каждые 1–3 дня после достижения гемостаза. В дальнейшем прием продолжают по 1 таб./сут (общий период приема 21 день). Количество курсов индивидуально, но не менее 3–6 мес.

*Гестагены* применяют при ановуляторных гиперэстрогенных кровотечениях прорыва (блокируют пролиферацию и переводят эндометрий в секреторную фазу): *17-оксипрогестерона капронат* — 12,5% р-р 2 мл в/м 1 раз в сутки, 5–8 дней; *дуфастон* (*дидрогестерон*) — 10 мг 3–5 раз в сутки, *люténил* — по 5 мг 2–3 раза в день; *норколут* (*норэтистерон*) — 5 мг 4–5 раз в сутки; *линестренол* — по 10 мг 3–5 раз в сутки.

Пероральные гестагены применяются до достижения гемостаза с последующим снижением дозы на 1 таб. каждые 2–3 дня. Общий период приема препаратов не менее 10 дней с дальнейшим формированием следующего менструального цикла.

При введении гестагенов быстрой остановки кровотечения не наблюдается (возможно уменьшение кровопотери или остановка кровотечения с последующим повторением, но с меньшей интенсивностью), поэтому гестагенный гемостаз может быть применен лишь у пациенток без выраженной анемии.

*Эстрогены* ускоряют регенерацию поврежденных участков эндометрия: *эстрадиола дипропионат* — 0,1% р-р 1 мл в/м или *синестрол* — 1% р-р 1 мл в/м каждые 1–2 ч до остановки кровотечения. После остановки кровотечения назначают регулирующую гормонотерапию.

***II этап. Регуляция менструальной функции и профилактика рецидивов***

1. *Ингибиторы синтеза простагландинов:*
   - в первые 1–2 дня менструации: *мефенаминовая кислота* — 0,5 г 3 раза в сутки, *нимесулид* — 100 мг 2 раза в сутки.
2. *Витаминотерапия:*
   - *токоферола ацетат* — 100 мг 1 раз в сутки, 2 мес.;
   - *фолиевая кислота* — 1 мг 1 раз в сутки с 5-го дня цикла, 10 дней;
   - *аскорутин* — 0,25 г 3 раза в день с 16-го дня цикла, 10 дней;
   - *поливитаминные* и минеральные препараты с *железом* и *цинком*.

3. *Фитонаринговые препараты, регулирующие МЦ:*
   — *ременс* — 15–20 кап. 3 раза в сутки за 20–30 мин до еды;
   — *мастодинон* (спиртовой раствор с вытяжками из цикламена, чилибухи, ириса, тигровой лилии) по 30 кап. или 1 таб. утром и вечером не менее 3 мес., без перерыва вне зависимости от МЦ;
   — *дисменорм* — 1–2 таб. 3 раза в день за 30 мин до еды;
   — *циклодинон* — по 40 кап. или 1 таб. 1 раз в день утром. Принимают длительно без перерыва в период менструации.

4. *Гормональная терапия* назначается дифференцированно, в зависимости от патогенетического варианта ДМК.

При овуляторных кровотечениях

- Гестагены в лютеиновую фазу менструального цикла (16–25-й дни МЦ) на протяжении 3–6 мес.:
  — *утрожестан* (микродозированный прогестерон) — 200–300 мг/сут за 2 приема (1 капс. утром и 1–2 капс. вечером) вагинально или *per os*;
  — *дуфастон* (*дидрогестерон*) — по 10 мг 2 раза в сутки;
  — *люténил* (*номегестерол*) — по 5 мг 1 раз в сутки;
  — *норколут* (*норэтистерон*) — по 5–10 мг;
  — *лютеина* — по 2 таб. (100 мг) 2 раза в день;
  — *17-ОПК* — по 125–250 мг на 14-й и 21-й день после остановки кровотечения.
- ВМК с левоноргестрелом (*Мирена*).

При ановуляторных кровотечениях

- Комбинированные монофазные оральные контрацептивы (*ригевидон*, *микрогинон*, *минизистон*, *марвелон*, *фемоден*, *жанин*) назначают с 5-го по 25-й день цикла в течение 6–9 мес.
- Гестагены. При наличии гиперпролиферативных процессов эндометрия гестагены назначают с 5-го по 25-й день цикла на протяжении 3–6 мес.: *дуфастон* (*дидрогестерон*) по 20 мг 1 раз в сутки, *норколут* (*норэтистерон*) по 5–10 мг 1 раз в сутки. При наличии хронической патологии гепатобилиарной системы предпочтительнее назначать формы гестагенов, метаболизм которых происходит в печени однократно, т.е. действующие при вагинальном

и/или сублингвальном введении (*люténил*, *утрожестан*).

- Циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами:
  — с 1-го по 15-й день назначают эстрогены: *прогинова* — 8 дней по 1 таб. (2 мг); на 9–15-й дни — по 2 таб. (4 мг) ежедневно;
  — с 16-го по 25-й день назначают гестагены: *дуфастон* по 10 мг 2 раза в сутки, или *утрожестан* по 200–300 мг/сут, или *люте́ина* по 50–100 мг 2 раза в сутки *per vaginum*;
  — двухфазный препарат для ЗГТ *фемостон 2/10* в непрерывном режиме.
- Циклическая терапия ХГ и гестагенами проводится при повышенной эстрогенной насыщенности организма женщины: *хорагон* по 5000 МЕ на 13, 15-й день цикла или *прегнил* по 5000 МЕ на 13, 15-й день цикла, затем гестагены в 16–25-й день цикла.
- При развитии ДМК на фоне гиперпролиферативных процессов эндометрия назначают агонист ГнРГ (аГнРГ): *гозерелин* (*золадекс*) — 3,76 мг, *депо-декапептил* (*трипторелин*) — 3,74 мг, *лейпрорелин* (*люпрон*) — 3,75 мг, *дифере́лин* — 3,75 мг. Их назначают по 1 инъекции п/к 1 раз в 28 дней на протяжении 3–4 мес. Гестагены с 5-го по 25-й день менструального цикла на протяжении 3–6 мес. (*дуфастон*, *примолют-нор*, *оргаметрил*) по 1–2 таб./сут; после излечения гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) с профилактической целью вводится внутриматочная левоноргестрелсодержащая система *«Мирена»*.

***III этап. Восстановление репродуктивной функции (стимуляция овуляции)*** показано женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность.

*Антиэстрогены*. С 5-го по 9-й день индуцированного или спонтанного МЦ назначают *кломифена цитрат* по 50 мг 1 раз в сутки перед сном. При отсутствии овуляции дозу препарата удваивают, а в 3-й месяц она доводится до 150 мг/сут. Если при этом фолликул созревает, но овуляция не происходит, для стимуляции овуляции показано назначение препаратов хорионического гонадотропина по 5000 ЕД на 14-й и 16-й день МЦ (*хорагон*, *профази*, *прегнил*). Лечение на протяжении 3–6 мес.

*Гонадотропные препараты*. Методика лечения: с 5-го по 14-й день цикла ежедневно вводится ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) по 75 ЕД с увеличением до 150–225 ЕД через 3–4 дня (максимальная доза 450 ЕД); с 13-го по 16-й день цикла одномоментно вводится 5000–10 000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина (*прегнил*, *хорагон*, *профази*).

Возможно сочетанное применение антиэстрогенов с гонадотропными препаратами: в 5–9-й дни цикла назначают *кломифен* по 100 мг/сут, с 10-го по 14-й день — ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) по 75–150 ЕД/сут и вводится *человеческий хорионический гонадотропин* на 15-й день 9000 ЕД, на 16-й день — 3000 ЕД.

**Хирургические методы лечения ДМК репродуктивного возраста.** *Аблация эндометрия* проводится в случаях неэффективности гормонотерапии с применением лазера, или резектоскопа, или петли, или шарикового электрода под контролем гистероскопа, или системы НТА (Hydro Term Ablator). Метод применяется у пациенток, выполнивших репродуктивные планы, или имеющих противопоказания к гистерэктомии, или отказывающихся от оперативного лечения [133].

*Гистерэктомия* — радикальный метод лечения менорргии — она показана пациенткам, которые не отвечают на гормональную терапию (рефрактерная менорргия).

### Дисфункциональные маточные кровотечения в период пременопаузы

Частая гинекологическая патология у женщин 45–55 лет. Эти кровотечения называют также климактерическими.

**Этиопатогенез.** На фоне старение гипоталамуса угасает функция репродуктивной системы, снижается количество фолликулов, возрастает их резистентность к стимулирующему влиянию гормонов гипофиза, ановуляторные циклы преобладают над овуляторными. При сохранении ритма менструаций возрастает уровень ФСГ с неизмененной концентрацией ЛГ и эстрадиола, нарушается секреторная трансформация эндометрия. Кровотечение возникает из гиперплазированного вследствие относительной гиперэстрогении эндометрия.

**Дифференциальный диагноз** проводят с миомой матки, полипами эндометрия, аденомиозом, аденокарциномой эндометрия, гормонопродуцирующими опухолями яичников.

**Дополнительные обследования:**

- УЗИ (скрининг-метод для выявления органических изменений матки и яичников);
- гистероскопия в жидкой среде;
- гистеросальпингография с водорастворимыми контрастными веществами.

**Лечение.** Основным обязательным лечебно-диагностическим мероприятием является раздельное выскабливание слизистой оболочки канала шейки и полости матки с гистологическим исследованием соскоба.

Лечение проводится в два этапа [69, 146].

***I этап. Гемостаз***

Данной категории пациенток обязательно проведение ***хирургического гемостаза*** (выскабливание цервикального канала и полости матки), после чего назначается соответствующая гормонотерапия (в зависимости от результатов патогистологического исследования соскоба эндометрия).

***Гормональный гемостаз.*** У женщин после 45 лет использование эстроген-гестагенных препаратов ограничено из-за повышенного риска возникновения сердечно-сосудистой патологии (инфаркты, тромбозы, эмболии), возможности обострения заболеваний ЖКТ, развития гиперкалиемии, гиперхолестеринемии (особенно у курящих и имеющих превышение массы тела).

Предпочтение следует отдавать гестагенам, которые оказывают местное (торможение пролиферативной активности, атрофия эндометрия) и центральное (торможение выделения гонадотропинов гипофизом) действие.

*Гестагены* назначают с 5-го по 25-й день МЦ. Применяют: *линестренол* (*оргаметрил*) — по 5 мг 1–2 раза в день, *медроксипрогестерон* (*провера*) — по 5–10 мг 2 раза в день, *дуфастон* — по 10 мг 2 раза в день; *17-ОПК* — 12,5% р-р 2 мл (250 мг) в/м 2 раза в неделю, *депо-провера* (*медроксипрогестерона ацетат*) — по 150 мг в/м 1 раз в 12 нед., *депостат* (*гестенорона капроат*) — 200 мг в/м 1 раз в неделю.

Противопоказания к применению гестагенов: тромбоэмболические заболевания в анамнезе; выраженное варикозное расширение вен нижних конечностей и геморроидальных вен; хронические, часто обостряющиеся гепатиты и холециститы.

Женщинам старше 48 лет с целью подавления менструальной функции лучше применять гестагены в непрерывном режиме для формирования атрофических процессов в эндометрии. Помимо гестагенов с этой целью используют *антигонадотропные* препараты: *даназол* — по 400–600 мг ежедневно, *гестринон* — по 2,5 мг 2–3 раза в неделю непрерывно в течение 6 мес. Данные препараты способствуют подавлению функции яичников, вызывают гипоплазию и атрофию эндометрия.

***II этап. Профилактика рецидива кровотечения***

1. *Гестагены* назначаются непрерывно или циклически.

Женщинам в возрасте до 45 лет назначают циклическое введение гестагенов: *17-ОПК* — 12,5% р-р 1 мл (125 мг) на 13-й и 18-й день цикла; *утрожестан* — 200–400 мг/сут с 13–14-го дня цикла в течение 12 дней; *дуфастон* — по 10 мг 2 раза в день с 15-го по 25-й день цикла.

2. *Искусственная остановка МЦ* у женщин в возрасте после 45–50 лет при нерегулярном цикле, повторяющихся кровотечениях, а также после диагностического выскабливания и по желанию женщины.

I схема: *тестостерона пропионат* — 1 мл 2,5% р-ра через день в течение 2 нед., далее по 1 мл в/м 1–2 раза в неделю до 2 мес., на курс 550–650 мг.

II схема: *тестостерона пропионат* 5% р-р в/м: 2 нед. — по 1 мл 3 раза в неделю, 3 нед. — по 1 мл 2 раза в неделю, 3 нед. — по 1 мл 1 раз в неделю. Курс 15 инъекций.

III схема: *омнадрен 250* (пролонгированный препарат тестостерона) по 1 ампуле в/м 1 раз в месяц, 3–4 мес.

IV схема: аГнРГ (*диферилин*, *бусерилин*, *люкрин-депо*) — по 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 4–6 мес.

Оптимальным результатом считается наступление менопаузы после 3–4 мес. непрерывной терапии. Контроль эффективности лечения осуществляется с помощью эхоскопии и гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием через 6 мес. Диспансерное наблюдение проводится в течение 1 года при стойкой менопаузе.

### Маточные кровотечения в постменопаузе

Маточные кровотечения в постменопаузе могут являться симптомом злокачественного новообразования (аденокарциномы

эндометрия или рака шейки матки), гормоноактивных опухолей яичников, полипов эндометрия или сенильных кольпитов. Часто подобные кровотечения возникают после больших физических нагрузок, половых сношений.

**Диагностика.** Выскабливание и гистологическое исследование соскобов эндометрия и слизистой оболочки цервикального канала. Для исключения гормоноактивных опухолей яичников применяют определение уровня половых стероидов в крови, эхоскопию, лапароскопию.

**Лечение** маточных кровотечений в постменопаузе предпочтительнее оперативное: выскабливание слизистой матки и цервикального канала, гистерэктомия (надвлагалищная ампутация или экстирпация матки).

*Абсолютные показания к гистерэктомии:*

- сочетание маточных кровотечений с рецидивирующей аденоматозной или атипической гиперплазией эндометрия;
- узловатая форма эндометриоза матки (аденомиоз) в сочетании с подслизистой миомой матки, опухолями яичников;
- аденокарцинома эндометрия.

*Относительные показания к гистерэктомии:*

- сочетание маточных кровотечений с рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазией эндометрия у женщин с нарушением жирового обмена, нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом, артериальной гипертензией.

При наличии противопоказаний к оперативному и гормональному лечению применяют резекцию (аблацию) эндометрия с помощью резектоскопа под контролем гистероскопии или криодеструкцию эндометрия с использованием жидкого азота с последующим наступлением аменореи через 2–3 мес.

## 3.4. АЛЬГОДИСМЕНОРЕЯ

**Альгодисменорея (альгоменорея, дисменорея)** — циклически повторяющийся патологический процесс, который проявляется болезненными менструациями и сопровождается нарушением общего состояния женщины. По данным различных исследователей, частота дисменореи колеблется в пределах от 8 до 80% [94].

**Классификация**

- Первичная альгодисменорея (эссенциальная, идиопатическая) — носит функциональный характер.
- Вторичная альгодисменорея (приобретенная, органическая) — развивается на фоне органического поражения половых органов.

*Классификация по скорости прогрессирования процесса:*

- компенсированная альгодисменорея — выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении длительного времени не изменяются;
- декомпенсированная альгодисменорея — с каждым годом отмечается нарастание интенсивности боли.

**Этиопатогенез**

***Причины развития первичной альгодисменореи:***

- *эндокринные:* причиной спастических сокращений мышцы матки, вызывающих ее ишемию, является усиление синтеза и ослабление процессов деградации простагландинов;
- *нейропсихогенные:* альгодисменорея часто наблюдается при лабильности нервной системы с понижением порога болевой чувствительности;
- *механические:* приводят к затруднению оттока менструальной крови из матки (например, неправильные положения матки);
- *конституциональные:* при инфантилизме наблюдается гипоплазия матки, слабое развитие мышечных элементов, которые плохо поддаются растяжению при менструальном полнокровии, вследствие чего происходит раздражение нервных окончаний и возникновение болевого синдрома.

***Причины развития вторичной альгодисменореи:***

- *внутренний и наружный генитальный эндометриоз:* при эндометриозе болезненные менструации обусловлены тем, что эндометриоидные гетеротопии претерпевают циклические изменения аналогично эндометрию. При этом в процессе десквамации происходит раздражение большого количества интерецепторов матки, брюшины и других органов, пораженных эндометриозом;
- *миома матки*: при подслизистом расположении узлы могут быть механическим препятствием для оттока менстру-

альной крови, приводящим к усилению маточных сокращений и, следовательно, к болевым ощущениям;

- *воспалительные заболевания внутренних половых органов*, особенно хронические, приводят к развитию спаечного процесса и нарушению правильного расположения матки в малом тазу;
- *наличие ВМК* способствует усиленному синтезу простагландинов;
- *синдром Аллена–Мастерса:* разрывы заднего листка широкой связки и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки матки, возникающие при травматических родах, грубом выполнении искусственного аборта, приводят к развитию альгодисменореи;
- *аномалии развития половых органов:* рудиментарный рог матки с активным эндометрием, удвоение матки с гипоплазией одной из них, атрезия цервикального канала шейки матки приводят к затруднению оттока менструальной крови;
- нарушение оттока менструальной крови вследствие наличия *синехий в полости матки* (возникшие после грубого выскабливания полости матки или после выраженного воспалительного процесса).

**Клиническая картина.** Первичной альгодисменореей страдают девушки и женщины астенического телосложения, с пониженной массой тела, легко возбудимые и эмоционально лабильные. Вторичная дисменорея наблюдается у женщин в возрасте 30–40 лет, имеющих в анамнезе роды, аборты, гинекологические заболевания и оперативные вмешательства, использующих ВМК, а также у пациенток, длительно страдающих бесплодием.

Клинические проявления альгодисменореи можно разделить на несколько групп:

- *болевой синдром*: боль появляется через 1–1,5 года после наступления менархе и совпадает с установлением овуляторных циклов. В первые годы заболевания боли во время менструации бывают обычно терпимыми и не влияют на работоспособность. С течением времени может наблюдаться усиление болей, увеличение их продолжительности, появление новых сопровождающих их симптомов. Боли, как правило, начинаются за 12 ч до начала или

в 1-й день МЦ и продолжаются на протяжении первых 2–42 ч или в течение всей менструации. Обычно имеют схваткообразный характер, но могут быть ноющими, дергающими, распирающими, иррадиируют в прямую кишку, область придатков, мочевой пузырь, поясничную область, внутреннюю поверхность бедер;

- *эмоционально-психические нарушения:* раздражительность, анорексия, булимия, депрессия, сонливость, непереносимость запахов, извращение вкуса;
- *вегетативные расстройства:* тошнота, отрыжка, икота, озноб, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, вздутие живота;
- *вегетососудистые проявления:* головокружения, обмороки, головная боль, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боли в сердце, похолодание и чувство онемения верхних и нижних конечностей, отеки век, лица;
- *обменно-эндокринные нарушения*: рвота, ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия.

При вторичной альгодисменорее перечисленные выше симптомы развиваются на фоне клинических проявлений основного заболевания.

При *компенсированной форме* альгодисменореи выраженность и характер патологического процесса в дни менструаций на протяжении времени не изменяются, при *декомпенсированной* — интенсивность боли и нарушения общего состояния с каждым годом нарастают.

Критерии тяжести клинических проявлений альгодисменореи приведены в табл. 3.2.

**Диагностика альгодисменореи.** Диагностические мероприятия направлены на исключение органической патологии половых органов, которая может приводить к развитию вторичной альгодисменореи.

1. Анамнез жизни и болезни.
2. Объективное обследование, особенно оценка изменений кожных покровов, скелетных аномалий, симптомов магниевого дефицита.
3. Гинекологическое обследование.

4. УЗИ (для исключения аденомиоза, аномалий развития матки и влагалища).
5. Определение содержания эстрогенов и прогестерона в дни, предшествующие ожидаемой менструации (23–25-й дни при 28-дневном менструальном цикле).
6. Гистероскопия (при подозрении на внутренний эндометриоз тела матки, субмукозные миоматозные узлы).
7. Лапароскопия в предменструальный период (для исключения «малых» форм наружного эндометриоза, варикозного расширения тазовых вен, разрыва широких связок).
8. Диагностическое выскабливание стенок полости матки.
9. Изучение вегетативного статуса (симпатический, парасимпатический, смешанный) и психоэмоциональных особенностей пациентки — помогает определить различные типы реагирования на боль.

*Таблица 3.2*

**Критерии тяжести клинических проявлений альгодисменореи**

| Степень тяжести | Работоспособность пациентки | Системные симптомы | Эффективность анальгетиков |
|---|---|---|---|
| 0 — менструации безболезненные, не влияют на повседневную активность | Не снижена | Отсутствуют | Анальгетики не требуются |
| I — слабовыраженные боли во время менструации, редко приводящие к снижению активности женщины | Снижена редко | » | Анальгетики требуются редко |
| II — боли выраженные, повседневная активность снижена | Умеренно снижена | Единичные | Прием анальгетиков необходим и дает хороший эффект |
| III — повседневная активность резко снижена, наличие вегетативных симптомов (головная боль, быстрая утомляемость, тошнота, диарея и т.д.) | Резко снижена | Возникают часто | Анальгетики малоэффективны |

**Дифференциальную диагностику** следует проводить с острым аппендицитом, перекрутом кисты яичника, апоплексией яичника, различной патологией толстого кишечника. Дисменорея может быть одним из самых ранних симптомов пороков развития матки и влагалища, варикозного расширения тазовых вен, эндометриоза, синдрома Аллена–Мастерса.

**Лечение альгодисменореи**

**I. *Угнетение синтеза простагландинов*** в течение 3–4 МЦ: *рофекоксиб* (*денебол*, *рофика*) — по 12,5–25 мг 1 раз в сутки, *нимесулид* (*нимесил*, *найз*, *нимегезик*) — по 100 мг 2 раза в сутки, *напроксен* — по 250 мг 2–3 раза в сутки, *индометацин* — 25 мг (1 таб.) 3 раза в сутки, *диклофенак* — 1 ректр. свеча (100–50 мг) на ночь, *пироксикам* — по 20 мг внутрь или 1 ректр. свеча (20 мг) на ночь.

**II. *Анальгетики и спазмолитики***: *анальгин* — по 2 мл 50% р-ра в/м, *аспирин* — по 200 мг 4–6 раз в сутки, *парацетамол* — по 200–400 мг 2–3 раза в сутки, *но-шпа* — по 40–80 мг 3 раза в сутки или 2 мл 2% р-ра в/м, *баралгин* — по 5 мл в/м, *спазмалгон* — по 2 мл в/м или 5 мл в/в 2–3 раза в сутки. Принимать, начиная за 3–5 дней до менструации, во время менструации и 3–5 дней после нее.

**III. *Вазоактивные препараты:*** *тербуталин* — по 2,5–5 мг (1–2 таб.) 3 раза в сутки, *пентоксифиллин* (*трентал*) — по 100 мг 2–3 раза в сутки.

**IV. *Транквилизаторы*:** *тазепам* — по 0,01 г 1–3 раза в сутки, *френол*– по 2,5 мг 1–2 раза в сутки, *персен* — по 1 драже 2–3 раза в сутки.

**V. *Гормонотерапия***

1. *Оральные контрацептивы*: низкодозированные КОК (*логест*, *фемоден*, *жанин*, *ярина*, *белара*, *джаз*) — по контрацептивной схеме 6–9 мес.
2. *Чистые гестагены*: *дуфастон* — по 10 мг 2 раза в сутки, *утрожестан* — по 100–200 мг 2 раза в сутки, *люténил* — по 5 мг/сут. Назначаются с 5-го по 25-й день цикла в течение 3–6 мес.
3. *Циклическая гормонотерапия:*
   а) 4–6–8–10–12-й дни цикла — эстрогены (*эстрадиола дипропионат* 0,1% р-р 1 мл, *прогинова* 2 мг, *микрофол-*

*лин* 0,01 г, *эстриол* 0, 001 г) 1 раз в день в/м или внутрь; 14–16-й дни цикла — эстрогены (в тех же дозах) + гестагены (*прогестерон* 1% р-р 1 мл, *утрожестан* 200 мг, *дуфастон* 20 мг, *люетеина* — по 100 мг вагинально) 1 — 2 раза в день; 17–25-й дни цикла — гестагены (в тех же дозах);

б) двухфазный препарат для ЗГТ *фемостон 2/10* в непрерывном режиме длительно (при этом сохраняется менструальноподобная реакция).

**VI. *Фитонаринговые препараты:*** *ременс* — по 10–20 кап., разведенных водой, или в чистом виде 3 раза в сутки длительно; *климадинон* — по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в сутки длительно; *дисменорм* — по 1–2 таб. 3 раза в день; *циклодинон* — по 40 кап. или 1 таб. 1 раз в день утром длительно без перерыва в период менструации; *фемизол* — по 1–2 таб. 4–6 раз в сутки в предменструальном периоде.

**VII. *Физиотерапия:***

- электрофорез с новокаином на область сонного сплетения № 8–10 через день;
- ультразвук с гидрокортизоновой мазью на область тела матки ежедневно № 3–5 в предменструальном периоде;
- магнитотерапия, амплипульстерапия, диадинамотерапия.

**VIII. *Соблюдение режима питания, труда и бодрствования*:** регуляция пищевого рациона с увеличением потребления в предменструальные дни легкоусвояемых и богатых витаминами продуктов, исключение продуктов на основе молока и кофе; повышение общего тонуса занятиями лечебно-оздоровительной гимнастикой.

## 3.5. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

**Предменструальный синдром (ПМС)** — комплекс симптомов, возникающих с приближением менструаций и исчезающих с началом кровотечения; проявляется нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

**Этиология ПМС** точно не установлена. Считается, что симптомокомплекс ПМС обусловлен дисбалансом уровней прогестерона, эстрогенов, пролактина, альдостерона и минералокор-

тикоидов, а также изменением активности моноаминооксидазы. Ключевой характеристикой ПМС является его возникновение в последнюю неделю лютеиновой фазы и исчезновение после начала менструации.

К факторам, способствующим возникновению ПМС, относят стрессовые ситуации, нейроинфекции, осложненные роды и аборты, различные травмы и оперативные вмешательства. Определенную роль играет преморбидный фон, отягощенный различной гинекологической и экстрагенитальной патологией.

**Патогенез ПМС** изучен недостаточно. Однако основная роль в появлении ПМС отводится циклическим гормональным нарушениям, происходящим в организме женщины.

**Клиническая картина ПМС** характеризуется большим разнообразием симптоматики. В зависимости от превалирования тех или иных симптомов выделяют четыре формы ПМС: нейропсихическую, отечную, цефалгическую и кризовую.

*Нейропсихическая форма* ПМС характеризуется эмоциональной лабильностью, раздражительностью, плаксивостью, бессонницей, агрессивностью, апатией к окружающему, депрессивным состоянием, слабостью, быстрой утомляемостью. Возможны также головные боли, головокружение, нарушение аппетита, вздутие живота.

*Отечная форма* отличается превалированием в клинической картине отеков лица, голеней, пальцев рук; нагрубанием и болезненностью молочных желез, кожным зудом, потливостью, жаждой.

*Цефалгическая форма* характеризуется превалированием вегетативно-сосудистой и неврологической симптоматики: головные боли по типу мигрени с тошнотой, рвотой и поносами, головокружение, сердцебиение, повышенная чувствительность к запахам, агрессивность. В анамнезе у этих женщин часто отмечаются нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, психические стрессы.

При *кризовой форме* ПМС в клинической картине преобладают симпатоадреналовые кризы, сопровождающиеся повышением АД, тахикардией, болями в сердце без изменений на ЭКГ, чувством страха. Приступы нередко заканчиваются обильным мочеотделением.

К *атипичным формам* ПМС относятся вегетативно-дизовариальная миокардиопатия, гипертермическая офтальмоплеги-

ческая форма мигрени, «циклические» аллергические реакции (псевдокрапивница, отек Квинке).

В зависимости от длительности и выраженности симптомов выделяют легкую и тяжелую форму ПМС:

- *легкая форма* ПМС — появление 3–4 симптомов за 2–10 дней до менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов;
- *тяжелая форма* ПМС — появление 5–12 симптомов за 3–14 дней до менструации, из них 2–5 или все значительно выражены.

Нарушение трудоспособности независимо от количества и длительности симптомов свидетельствует о тяжелом течении ПМС и часто сочетается с нейропсихической формой.

Стадии ПМС:

- *компенсированная*: появление симптомов в предменструальном периоде, с началом менструации симптомы проходят; с годами проявления ПМС не прогрессируют;
- *субкомпенсированная*: с годами тяжесть течения ПМС прогрессирует, увеличивается длительность, количество и выраженность симптомов;
- *декомпенсированная*: тяжелое течение ПМС, со временем проявления заболевания нарастают, а «светлые» промежутки постепенно сокращаются.

**Диагностика** заболевания представляет определенные трудности, так как больные часто обращаются к другим специалистам в зависимости от формы проявления ПМС. Поэтому выявлению ПМС способствует активный опрос пациентки, при котором выявляется циклический характер патологических симптомов, возникающих в предменструальные дни. Желательно вести дневник в течение не менее 2–3 менструальных циклов, в котором пациенткой отмечаются все симптомы.

Гормональные исследования включают определение уровня пролактина, прогестерона и эстрадиола во второй фазе цикла. При отечной форме отмечено достоверное уменьшение уровня прогестерона во второй фазе цикла. При нейропсихической, цефалгической и кризовой формах — повышение уровня пролактина в крови.

Обязательна консультация смежных специалистов: невропатолога, психиатра, терапевта, эндокринолога.

**Лечение ПМС**

1. Психотерапия с объяснением сущности заболевания. Нормализация режима труда и отдыха. Соблюдение диеты во второй фазе цикла, исключающей кофе, шоколад, острые и соленые блюда; ограничение жидкости.
2. Учитывая наличие нейропсихических проявлений при любой форме ПМС, используют седативные и анксиолитические (противотревожные) препараты (*оксазепам*, *медазепам*, *феназепам*, *рудотель*, *амитриптилин*), антидепрессанты (*ципрамин*, *коаксил*, *гелариум*). Препараты назначают во 2-й фазе цикла за 2–3 дня до появления симптомов.
3. Гормональная терапия:
   — при недостаточности второй фазы цикла — гестагены с 16-го по 25-й день цикла — *дуфастон* по 10–20 мг/сут; *лютеина* — по 50 мг 2 раза в день во влагалище; *лютенил* — по 5 мг 1 раз в день; *утрожестан* — по 300 мг/сут в 2 приема;
   — наиболее распространенный метод лечения ПМС — применение КОК, подавляющих овуляцию и уменьшающих колебания секреции гонадотропинов и половых стероидов. Эффективными для лечения ПМС являются препараты, содержащие дроспиренон (*ярина*, *мидиана*, *джаз*). Препараты, в состав которых входят прогестины, обладающие эстрогенной и андрогенной активностью (левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат, гестоден), могут вызвать побочные эффекты, напоминающие симптомы ПМС;
   — в случае тяжелого течения ПМС показано применение агонистов ГнРГ (*диферелин*, *бусерилин*, *люкрин и др.*) в течение 3 мес.;
   — при выраженных формах ПМС, особенно при тяжелой масталгии, показаны антигонадотропные препараты: *даназол* — по 200–400 мг/сут или *гестринон* — по 2,5 мг 2 раза в неделю на протяжении 3–6 мес.;
   — при циклической масталгии возможно применение антиэстрогенных препаратов: *тамоксифен* — по 20–

40 мг/сут или *фарестон* — по 10–20 мг 2–3 раза в сутки; длительность приема — 6 мес.

4. При повышении уровня пролактина эффективно назначение *бромкриптина* по 1,25–2,5 мг/сут или *циклодинона* (допаминергические эффекты препарата способствуют снижению продукции пролактина), в непрерывном режиме по 1 таб. или 40 кап. 1 раз в день длительно (не менее 3 мес.).
5. Препараты антигистаминного действия эффективны при отечной форме ПМС, аллергических проявлениях. Назначают *лоратадин*, *дезлоратадин* во 2-й фазе цикла.
6. При отечной форме ПМС показано назначение *спиронолактона* по 25 мг 2–3 раза в день во 2-й фазе цикла за 3–4 дня до проявления клинических симптомов.
7. Фитонаринговые препараты: *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день, курс — 3 мес.; *дисменорм* по 1 таб. 3 раза в день; *ременс* по 20 кап. 3 раза в день.
8. Учитывая важную роль простагландинов в патогенезе ПМС, рекомендуют ингибиторы синтеза простагландинов — *ибупрофен*, *диклофенак*, *нимесулид* во 2-й фазе цикла, особенно при отечной и цефалгической формах.
9. Разработан специальный комплекс для лечения ПМС — *фемизол*, включающий парацетамол, памабром и пириламина малеат. Препарат обладает болеутоляющим, спазмолитическим, мочегонным и антигистаминным действием. Назначают во 2-й фазе МЦ по 1–2 таб. 4–6 раз в сутки, но не более 8 таб. за 24 ч. Общая длительность приема препарата — до 10 дней.

# Глава 4

# КЛИМАКТЕРИЙ

**Климактерий** — переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы с регулярными овуляторными менструальными циклами и соответствующими циклическими изменениями в репродуктивной системе к состоянию после прекращения менструаций (постменопаузе и старости). Вначале снижается и прекращается фертильность, затем — гормональная функция яичников.

В течении климактерического периода выделяют следующие фазы:

- *менопаузальный переход* (*пременопауза*) — угасание репродуктивной функции в период от 41 года до менопаузы;
- *менопауза* — последняя спонтанная менструация;
- *перименопауза* — объединяет менопаузальный переход и 1 год после последней самостоятельной менструации;
- *постменопауза* — длится от менопаузы до 65–70 лет, после чего наступает старость.

**Менопаузальный переход (пременопауза)** — период жизни женщины от момента окончания репродуктивного периода до наступления менопаузы. Он начинается после 40 лет (чаще — после 45 лет) и длится от 2 до 10 лет. В пременопаузе угасает функция репродуктивной системы, снижается количество фол-

ликулов, возрастает их резистентность к стимулирующему влиянию гормонов гипофиза, ановуляторные циклы преобладают над овуляторными. Процесс фолликулогенеза нарушается, наблюдается атрезия и запрограммированная гибель стероидопродуцирующих клеток. По этой причине еще задолго до менопаузы снижается секреция прогестерона. Затем наблюдается уменьшение синтеза иммунореактивного ингибина *B* и эстрадиола. В зависимости от клинических особенностей можно выделить два варианта течения периода пременопаузы: физиологический и патологический.

*Физиологическое течение пременопаузы* наблюдается у 65% женщин. При этом нарушения менструальной функции проявляются в постепенном увеличении интервалов между менструациями до 40–90 дней и более, вплоть до менопаузы. Реже наблюдаются скудные менструации, характеризующиеся постепенным уменьшением количества крови, вплоть до полного прекращения кровянистых выделений.

Клинически в период перехода к менопаузе выделяют четыре типа менструальных циклов:

1) регулярные;
2) чередование регулярных циклов с задержками менструаций от нескольких дней/недель до нескольких месяцев;
3) наличие олигоменореи (коротких менструаций);
4) чередование периодов олигоменореи с дисфункциональными маточными кровотечениями.

В пременопаузе у здоровых женщин выраженных гипотрофических изменений половых органов не отмечается, но наблюдается постепенно прогрессирующая недостаточность гормональной функции яичников.

При физиологическом климактерии у 45–50% женщин вначале возникают жалобы только на нарушения менструальной функции. Детородная функция угасает еще до стойкого прекращения менструации, однако в редких случаях беременность может наступить и в период пременопаузы [51].

*Патологический пременопаузальный период* отличается от физиологического тем, что в половых органах выявляются признаки гиперэстрогении, которые имеют место в течение длитель-

ного времени. Наблюдается выраженная складчатость слизистой оболочки влагалища, из канала шейки матки практически постоянно выделяется слизь. Размеры матки не уменьшаются, а иногда даже увеличиваются, она плотная, может быть округлой формы. У части больных увеличиваются молочные железы. Как правило, возникают маточные кровотечения, обнаруживаются миома матки, гиперпластические процессы эндометрия и мастопатия.

**Менопауза** — это последняя самостоятельная менструация в жизни женщины. Факт наступления менопаузы устанавливается ретроспективно — после 12 мес. отсутствия менструации. Раннему или преждевременному наступлению менопаузы способствуют радиация, голодание, аутоиммунные процессы, курение и злоупотребление алкоголем. Наоборот, длительный прием гормональных контрацептивов, блокирующих созревание фолликулов, и тем самым сохраняющих фолликулярный аппарат, способствует более поздней менопаузе. И практически никакого влияния на возраст наступления менопаузы не имеют раса, география, число родов и абортов.

*Хирургическая менопауза* возникает у женщин вследствие оперативного удаления яичников.

**Постменопауза** длится от менопаузы до 65–70 лет и предшествует наступлению старости. Примерно третью часть своей жизни женщина проводит в постменопаузе, т.е. в гипоэстрогенном состоянии. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. в мире в периоде постменопаузы будет жить 1,2 млрд женщин, что составит $^1/_6$ часть населения Земли.

За время постменопаузы флюктуация гормонов яичников прекращается, уровень эстрогенов стабильно низкий (< 80 пмоль/л), концентрация ФСГ стабильно повышена, причем индекс ФСГ/ЛГ меньше единицы. Прекращается выработка андростендиола в яичниках, его уровень в климактерическом периоде составляет 50% от такового в репродуктивном возрасте.

В органах, имеющих рецепторы, чувствительные к половым гормонам, постепенно прогрессируют гипотрофические изменения. Волосы на лобке редеют, кожа больших половых губ становится дряблой, стенки влагалища — гладкими, бледно-розовыми, а затем белесоватыми. Размеры матки уменьшаются, влагалищ-

ные своды уплощаются. Количество слизистого отделяемого из канала шейки матки уменьшается и со временем исчезает. Форма молочных желез в период постменопаузы изменяется вследствие гипотрофических изменений альвеол и молочных ходов. Соски бледнеют и несколько уплощаются. При пальпации отмечается «дряблость» молочных желез.

В целом инволюционные возрастные изменения происходят постепенно и зависят от возраста наступления менопаузы, функционального состояния яичников, интенсивности и характера возрастных изменений репродуктивной системы. У практически здоровых женщин изменения половых органов наступают обычно через 3–5 лет после менопаузы — в 53–55 лет и постепенно прогрессируют.

## 4.1. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

**Эндокринные изменения в климактерии.** Яичники — основной источник женских половых гормонов и частично мужских. ФСГ и ЛГ контролируют синтез половых гормонов. Различные типы гормонов синтезируются в отдельных морфологических структурах яичников: гранулезные клетки фолликулов продуцируют эстрадиол и эстрон, клетки желтого тела — прогестерон, клетки внутренней теки — андростерон и тестостерон. В норме происходит также циклическое выделение эстрадиола ($E_2$), прогестерона и регуляторных внутрияичниковых протеинов — ингибина и активина, а также гонадотропных гормонов. Подробно характеристика половых гормонов дана в пар. 3.1.1.

Возраст наступления менопаузы зависит от количества и функциональных возможностей примордиальных фолликулов. Снижение способности к зачатию у женщины связано с возрастным снижением этого резерва. Механизм селекции доминантного фолликула из группы растущих фолликулов контролируется яичниковыми факторами посредством ауто- и паракринных механизмов. ФСГ является триггером активации митоза и дифференциации гранулярных клеток, что повышает синтез ими $E_2$ и ингибина, аккумулирующихся в фолликулярной жидкости.

Под действием ФСГ повышается также количество ЛГ-рецепторов в доминантном фолликуле. Фолликулогенез контролируется факторами роста: инсулиноподобным типа 1 и 2 (ИПФР-1 и ИПФР-2), трансформирующим (ТФР) α и β, фибробластов, а также цитокинами.

В перименопаузальном периоде при сохранении ритма менструаций повышается содержание ФСГ при неизменной концентрации ЛГ и $E_2$, сниженном уровне прогестерона, ингибинов В и А.

В первые 2–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживаются единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают. Уровень эстрадиола снижен (< 80 пмоль/л), концентрация ФСГ и ЛГ повышена, причем содержание ФСГ значительно превалирует над ЛГ. Прекращается синтез эстрадиола, основным эстрогеном становится эстрон ($E_1$), поэтому величина отношения $E_2/E_1$ после менопаузы составляет менее единицы. Уменьшение содержания $E_2$ ведет к снижению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в печени. Более выраженное снижение концентрации $E_2$ по сравнению с андрогенами проявляется повышением индекса андрогены/эстрогены.

Уровень антимюллерова гормона (АМГ) достоверно коррелирует с числом антральных фолликулов, и уменьшение его концентрации в процессе старения яичника происходит значительно раньше, чем изменения других параметров. Поэтому падение уровня АМГ является маркером овариального возраста женщины, который не всегда совпадает с хронологическим.

По характеру изменений гормонального состояния организма женщины выделяют четыре фазы климактерия:

1-я фаза — *гиполютеиновая* — при этом еще сохраняется овуляция, но уже отмечается недостаточная функция желтого тела;

2-я фаза — *гиперфолликулярная* — ановуляторные менструальные циклы с повышенной продукцией эстрогенов;

3-я фаза — *гипергонадотропная* — когда снижается количество и чувствительность эстрогенчувствительных рецепторов, фолликулы теряют способность созревать и рано атрофируются; уменьшается продукция эстрогенов, усиливается выработка гонадотропных гормонов;

4-я фаза — *афолликулярная* — полностью прекращается функция яичников, до минимума снижается уровень эстрогенов и гонадотропинов.

*Эндокринные критерии наступления климактерия:*

- увеличение уровня ФСГ (> 20–30 мМЕ/л), индекс ФСГ/ЛГ меньше единицы;
- увеличение соотношения андрогены/эстрогены;
- снижение уровня эстрадиола (< 80 пмоль/л) и прогестерона;
- уменьшение содержания ингибина В и антимюллерова гормона;
- индекс $E_2/E_1 < 1$.

При дефиците половых гормонов могут возникать *менопаузальные нарушения*.

- 1-я группа — ранние симптомы. Возникают еще до прекращения менструации в период перехода к менопаузе. *Вазомоторные:* приливы жара, потливость, сердцебиение, гипертензия. *Психоэмоциональные*: бессонница, депрессия, раздражительность, ослабление памяти, головные боли, снижение либидо.
- 2-я группа — средневременные симптомы, возникают через 2–4 года после менопаузы. *Урогенитальные нарушения*: сухость, зуд и жжение во влагалище, боли при половом сношении, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи. *Трофические изменения кожи*: сухость, морщины, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос.
- 3-я группа — поздние симптомы, возникают через несколько лет после менопаузы. *Обменные нарушения:* сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

**Функция эндометрия в перименопаузе.** Эндометрий имеет мезенхимальное происхождение. Хотя эта ткань гормонозависима, она обладает определенной автономией, сохраняющейся после менопаузы. Эстрогены, прогестерон и пролактин инициируют биохимические процессы паракринной и аутокринной систем, способствующих росту железистого эпителия эндометрия и стромальных клеток слизистой тела матки.

Таким образом, эндометрий, обладая пластичностью и регенеративными свойствами, является мишенью для яичниковых гормонов. Он может автономно регулировать работу своего ферментного аппарата и локальной иммунной системы, способен к стероидогенезу, вырабатывая не только эстрадиол и эстрон, но и андрогены, простагландины, маркерные протеины, факторы роста (эпидермальный фактор роста (ЭФР) фибробластов, трансформирующие факторы роста 1α, 1β, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 — ИПФР-1, ИПФР-2). ИПФР-1 обеспечивает митотический эффект эстрогенов в эндометрии. Наоборот, действие прогестерона, который подавляет митотический эффект эстрогенов и вызывает дифференциацию эндометрия, зависит от действия ИПФР-2.

В постменопаузе функциональный слой эндометрия атрофируется, хотя его базальный слой остается и сохраняет гормональные рецепторы. Уровень эстрадиола и эстрона в эндометрии намного превышает их концентрацию в венозной крови матки и периферической крови.

Кровеносные сосуды эндометрия и миометрия также имеют гормональные рецепторы, причем скорость кровотока в сосудах матки зависит от уровня эстрогенов, снижающих индекс сопротивления этих сосудов. В постменопаузе васкуляризация матки снижается в связи с гипоэстрогенией и склерозом сосудов.

**Обменные процессы в перименопаузе.** Система гемостаза в перименопаузе характеризуется повышением уровня фибриногена и активности плазменных белков системы свертывания. Развивается гиперкоагуляция со снижением противосвертывающего потенциала, прогрессирует дисфункция эндотелия, в результате чего повышается АД, развивается атеросклероз.

Наиболее выраженные изменения показателей липидного обмена начинаются за 3 года до менопаузы и продолжаются в течение 1 года после ее наступления. В период постменопаузы отмечается увеличение общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), активация процессов окисления липидов, снижается концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). При уменьшении концентрации эстрогенов снижается активность липазы печени [86].

Эстрогены оказывают протективное действие на обмен липидов (замедляя развитие атеросклероза сосудов): увеличивают количество печеночных рецепторов к ЛПНП, что приводит к снижению их способности к окислению; уменьшают содержание холестерина в крови; повышают скорость удаления липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и др. Поэтому гипоэстрогенемия в постменопаузе, уменьшая протективное действие эстрогенов на сосудистую стенку и липидный обмен, способствует стремительному развитию атеросклероза сосудов.

Менопаузальный метаболический синдром включает: инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипидемию (липидная триада), артериальную гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гиперурикемию и подагру, микроальбуминурию, гиперандрогению.

Одним из проявлений метаболического синдрома является повышение уровня гомоцистеина (на фоне дефицита витаминов $B_6$, $B_{12}$, фолатов). Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению стенок сосудов, десквамации эндотелия, пролиферации гладких миоцитов и утолщению интимы сосудов, усилению агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции с повышением частоты артериальных и венозных тромбозов.

## 4.2. ПАТОЛОГИЯ ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

Дефицит эстрогенов приводит к уменьшению синтеза катехоламинов мозга, которые конкурируют с катехоламинами надпочечников (гормонами стресса) за связывание с рецепторами гипоталамуса. Поэтому на фоне гиперэстрогении нарушается синтез β-эндорфинов в мозге. Первичное нарушение стероидогенеза или первичная патология в гипоталамусе и/или в гипофизе приводят к диссинхронозу продукции и выброса факторов роста с повышением уровня выработки гонадотропных гормонов. Нарушается взаимодействие и активность лимбико-ретикулярного комплекса по координации деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, эмоционально-поведенческих реакций и механизмов терморегуляции. Нарушается работа пери-

ферических эндокринных органов: повышен уровень кортизола, альдостерона, тестостерона, тироксина.

Выделяют следующие этапы течения патологического климакса и постменопаузального периода:

- психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения;
- урогенитальные расстройства и трофические изменения кожи;
- сердечно-сосудистые расстройства, остеопороз и болезнь Альцгеймера.

Кроме этого, отдельно рассматривается хирургическая менопауза, возникающая вследствие удаления яичников.

### 4.2.1. Психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения

**Климактерический синдром (патологический климакс)** — клинический симптомокомплекс, объединяющий вазомоторные, эндокринные и нервно-психические нарушения: приливы жара, повышенную потливость, сердцебиение, ознобы, головные боли, гипо- или гипертензию, раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессию, забывчивость, невнимательность, снижение либидо, стойкий красный дермографизм с красными пятнами на шее и груди («сосудистое ожерелье»). Отмечается также мелькание искр перед глазами, затрудненное дыхание, чувство страха, головокружение.

Наиболее ранними и специфическими симптомами являются приливы:

- *1-й тип* — преобладание активации симпатико-адреналового отдела вегетативной нервной системы (ВНС);
- *2-й тип* — преобладание вагоинсулярного отдела ВНС;
- *3-й тип* — дисфункция обоих отделов ВНС.

Приливы являются результатом разбалансирования деятельности эрго- и трофотропного отделов ВНС. При этом происходят нарушения в центральных механизмах, контролирующих синтез и пульсирующее высвобождение люлиберина, тиролиберина, кортиколиберина и других нейропептидов и нейромедиаторов ЦНС, которые участвуют как в регуляции секреции тропных гормонов, так и в регуляции важнейших функций — кардиоваскулярной, дыхательной, терморегуляторной и психоэмоциональной.

При активации симпатико-адреналового отдела ВНС характерны артериальная гипертензия, учащение пульса и дыхания в покое, преобладание клинической картины приливов, сердцебиение, боль в области сердца. При функциональном преобладании парасимпатического отдела ВНС отмечаются гипотензия, вагоинсулярные кризы по типу обморочных состояний в душных помещениях, разнообразные аллергические проявления, брадикардия и урежение дыхания в покое. Клиническая картина прилива характеризуется ощущением замирания сердца, нехватки воздуха, появлением пота, тошноты, головокружением, резкой слабостью.

По количеству приливов выделяют следующие степени тяжести:

- легкая форма (до 10 приливов в сутки без нарушений общего состояния и работоспособности);
- средняя степень тяжести (10–20 приливов в сутки, головная боль, головокружение, боль в области сердца, ухудшение общего состояния, снижение работоспособности);
- тяжелая форма (более 20 приливов в сутки и другие симптомы, приводящие к значительной или почти полной потере трудоспособности).

Первостепенное место в клинической картине заболевания занимают различные психоэмоциональные расстройства, которые появляются перед менопаузой или в ближайшие месяцы после нее, тогда как вазомоторные расстройства чаще возникают через год после менопаузы и продолжаются затем в среднем до 5 лет.

У 13% больных отмечается астеноневротический синдром, проявляющийся плаксивостью, приступами раздражительности, ощущением страха, тревоги, непереносимостью звуковых и обонятельных раздражителей [134]. Астенизация нервной системы — одно из наиболее частых проявлений гипоталамических нарушений, в основе которых лежит нарушение адаптационных и компенсаторных механизмов.

**Гипервентиляционный синдром** — патологическое состояние перименопаузального периода, проявляющееся полисистемными психическими, вегетативными, мышечно-тоническими нарушениями, расстройствами сознания, связанными с первичной дисфункцией нервной системы, приводящей к формированию

устойчивого патологического типа дыхания. Гипервентиляционный синдром имеет психогенную природу и проявляется увеличением легочной вентиляции неадекватно уровню газообмена в организме в условиях снижения уровней эстрогенов, кальция и магния, что приводит к дисбалансу систем дыхательных ферментов.

*Клиника:* ощущение нехватки воздуха, затруднение дыхания, чувство сдавления грудной клетки, кома в горле. Отмечается учащенное или глубокое дыхание, нарушение ритма и размерности дыхания. Часты жалобы на головную боль различных типов: мигрень, головная боль напряжения, смешанная головная боль и др. Больные плохо переносят жару, духоту, испытывают неприятные ощущения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В последние годы выделена группа синдромов, объединяющихся под общим названием «синдром сонных апноэ», которые проявляются нарушением нормальной функции дыхания во время сна (частые апноэ). Косвенные признаки этого состояния: постоянный сильный храп во сне, ночной сон с частыми пробуждениями, дневная сонливость, повышение АД по утрам.

**Тревожно-депрессивные состояния.** Женщины по сравнению с мужчинами в 3 раза чаще страдают депрессиями и в 2 раза чаще — тревожными нарушениями. Колебания гормонального фона влияют на настроение, самочувствие женщин, депрессивные состояния у них.

Нейровегетативная регуляция настроения обусловлена индивидуальным балансом овариальных стероидов. В гипоталамической области сконцентрированы центральные системы (рецепторы), чувствительные к стероидам. Нормальное функционирование гипоталамической области характеризуется определенным соотношением дофамина, серотонина и ацетилхолина. Нарушение метаболизма серотонина, в свою очередь, является важным фактором в развитии патологических форм поведения. Полагают также, что причиной депрессии является нарушение обмена нейротрансмиттеров в лимбической области [126], которая находится под модулирующим влиянием опиатных рецепторов, так как имеются данные, что активация специальных центральных опиатных рецепторов оказывает лечебный эффект при депрессии [61].

Прогестерон и его метаболиты связываются с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты — природным медиатором мозговой ткани — и оказывают психотропное действие на организм женщины, снижая уровень эндогенного серотонина и провоцируя тем самым депрессивные расстройства.

Эстрогены влияют на активность моноаминооксидазы, которая участвует в окислении биогенных аминов: норэпинефрина, эпинефрина, серотонина, дофамина. При эстрогенной стимуляции образуется много серотонина, норэпинефрина и эпинефрина, что способствует повышению настроения и улучшению сна, является существенным фактором для редукции депрессии.

Поэтому у женщин в постменопаузе, на фоне значительного дефицита эстрогенов, часто развиваются тревожно-депрессивные состояния, которые устраняются правильно подобранной ЗГТ, фитопрепаратами с антидепрессивным действием (*гелариум*, *деприм*), транквилизаторами (*грандаксин*, *адаптол*) или, в случае тяжелых депрессий, — эффективными антидепрессантами (*леривон*, *ципрамил*, *флюоксетин*, *пароксетин*, *сертрамин*). Лечение тревожно-депрессивных состояний подробно описано в пар. 4.4.

### 4.2.2. Урогенитальные расстройства и трофические изменения кожи

**Урогенитальные расстройства** — симптоматические вторичные осложнения, связанные с развитием атрофических и дистрофических процессов в структурах нижней трети мочеполового тракта: мочевом пузыре, уретре, влагалище, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Эти осложнения объединяют в два симптомокомплекса:

- атрофического вагинита;
- расстройств мочеиспускания (включая атрофический цистоуретрит и различные виды недержания мочи).

#### Атрофический вагинит

Эстрогенный дефицит, возникающий в климактерии, — главная причина атрофических процессов в эстрогензависимых структурах влагалища. Рецепторы к эстрогенам располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях и практически отсут-

ствуют в поверхностном. Дефицит эстрогенов прекращает митотическую активность парабазального эпителия, а следовательно и трансформацию влагалищного эпителия. Вследствие этого из влагалищного биотопа исчезает гликоген и частично или полностью элиминируется его основной компонент — лактобациллы, что ведет к возникновению инфекционных заболеваний влагалища и развитию восходящей урологической инфекции. Эстрогенный дефицит в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии. Диаметр артерий влагалища уменьшается, снижается количество мелких сосудов, их стенки истончаются, что вместе с атрофией эпителия является причиной изменения цвета влагалищной стенки и снижения транссудации. Именно этот фактор объясняет развитие сухости влагалища и диспареунию. Изменения происходят и в венах влагалища. Важным вазодилататором, контролирующим состояние сосудистых венозных сплетений, является вазоактивный интестинальный полипептид, синтез которого во влагалищной стенке является также эстрогензависимым.

Наиболее частыми симптомами атрофического вагинита являются:

- сухость, зуд, жжение во влагалище;
- диспареуния (болезненность при половом акте), уменьшение влагалищной чувствительности, снижение либидо и трудности в достижении оргазма;
- рецидивирующие выделения из влагалища;
- контактные кровянистые выделения;
- опущение передний и задней стенки влагалища.

Для определения степени выраженности атрофии влагалища у женщин в постменопаузе можно использовать балльную оценку (табл. 4.1), при которой 5 баллов — нормальное состояние влагалища, а 1 балл — крайняя степень атрофии.

### Атрофический цистоуретрит и различные виды недержания мочи

Удержание мочи как в состоянии покоя, так и при напряжении в норме осуществляется взаимодействием трех механизмов:

1) сопротивлением в покое многофакторного замыкательного аппарата мочевого пузыря;

2) адекватным состоянием мышц тазового дна и мочеполовой диафрагмы, поддерживающих определенное положение мочевого пузыря и сохраняющих неподвижность пузырно-уретрального соединения;
3) выраженностью физического напряжения.

Первые два механизма являются эстрогензависимыми.

*Таблица 4.1*

**Индекс состояния влагалища у женщин в постменопаузе**

| Индекс состояния влагалища | Эластичность стенки влагалища | Транссудат | pH | Состояние стенки влагалища | Влажность эпителия |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 балл — крайняя степень атрофии | Отсутствует | Отсутствует | > 6,1 | Петехии, кровоточивость | Выраженная сухость, поверхность воспалена |
| 2 балла — выраженная атрофия | Слабая | Скудный поверхностный, желтый | 5,6–6 | Кровоточивость при контакте | Выраженная сухость, поверхность не воспалена |
| 3 балла — умеренная атрофия | Средняя | Поверхностный, белый | 5,1–5,5 | Кровоточивость при соскабливании | Минимальная |
| 4 балла — незначительная атрофия | Хорошая | Умеренный, белый | 4,7–5 | Нерыхлый, тонкий эпителий | Умеренная |
| 5 баллов — норма | Отличная | Достаточный, белый | < 4,6 | Нормальный эпителий | Нормальная |

В постменопаузе происходит дислокация уретровезикального сегмента вследствие ослабления связок, обеспечивающих его правильное анатомическое положение (уретротазовая и пубоуретральная связки). Дефицит эстрогенов в климактерии вызывает также образование соединительной ткани, имеющей в 1,6 раза более высокую концентрацию коллагена, что приводит к снижению ее эластичности.

**Атрофический цистоуретрит.** Симптомы: поллакиурия — учащение позывов к мочеиспусканию в течение дня (более 6–8 позывов) с выделением при каждом мочеиспускании небольшого количества мочи; цисталгия — учащенное, болезненное мочеиспускание, сопровождающееся чувством жжения в течение дня, часто — с ощущением боли в области мочевого пузыря и рези в уретре; никтурия — учащение позывов к мочеиспусканию в ночное время (более 1 эпизода мочеиспускания за ночь).

**Недержание мочи** — непроизвольное выделение мочи без позывов на мочеиспускание. Оно может быть истинным и ложным. При истинном недержании мочи нет нарушения анатомической целости мочевых путей, но моча не удерживается вследствие недостаточности сфинктеров мочевого пузыря. Недержание мочи при физическом напряжении, кашле, смехе, наблюдается у женщин при снижении тонуса мышц тазового дна, ослаблении сфинктеров мочевого пузыря, причиной которых могут быть опущение передней стенки влагалища и выпадение матки.

Формы недержания мочи:

- императивное — возникновение сильного неожиданного (внезапного) позыва к мочеиспусканию, который приводит к недержанию мочи;
- стрессовое — непроизвольная потеря мочи при физическом напряжении, чихании, кашле; при этом моча выделяется без позыва на мочеиспускание и потеря ее зависит от ослабления сфинктерного аппарата;
- смешанное.

В климактерии и постменопаузе недержание мочи у женщин бывает обусловлено нарушением функции детрузора мочевого пузыря и дискоординации деятельности сфинктеров. Гиперактивная функция детрузора (приводящая к сокращению стенки мочевого пузыря) — неправильное сокращение детрузора во время фазы заполнения мочевого пузыря, которое может быть как спонтанным, так и спровоцированным (при изменении позы, кашле, ходьбе, прыжке). Гиперактивная функция детрузора подразделяется на:

- нестабильность детрузора — состояние, при котором происходит непроизвольное сокращение детрузора в фазу

наполнения мочевого пузыря (при этом пациентка старается предотвратить подтекание мочи);
- гиперрефлексия детрузора — избыточная активность, связанная с неврологическими нарушениями различного генеза (атеросклероз сосудов головного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, тяжелая форма сахарного диабета).

Выделяют три степени недержания мочи. *Легкая степень*: непроизвольное выделение мочи отмечается только во время резкого и внезапного повышения внутрибрюшного давления (сильный кашель, ходьба). При этом потеря мочи может исчисляться всего несколькими каплями. *Средняя степень*: клинические признаки проявляются во время спокойной ходьбы, при легкой физической нагрузке. *Тяжелая степень*: больные полностью теряют контроль над мочеиспусканием.

#### Трофические изменения кожи

В постменопаузальном периоде процесс старения распространяется на все ткани организма, в том числе и на кожу. Она истончается, теряет свою эластичность, становится сухой, дряблой и морщинистой. Появляются небольшие кожные разрастания, нередко пигментированные. Редеют и истончаются волосы на голове и в подмышечных впадинах; в то же время на лице рост волос усиливается.

### 4.2.3. Сердечно-сосудистые расстройства, остеопороз и болезнь Альцгеймера

#### Сердечно-сосудистые расстройства

Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в пери- и постменопаузальном периоде могут стать одним из основных факторов, влияющих на состояние здоровья и продолжительность жизни женщины. Происходят возрастные изменения метаболизма в сосудистой стенке и возникают уязвимые звенья в цепи обменных процессов, что способствует прогрессированию атеросклероза. Организм женщины, функционировавший в течение 20–25 лет в определенном циклическом ритме, должен приспособиться к новым условиям существования. В частности, по-

вышение чувствительности сердца к действию ряда медиаторов (особенно к адреналину), является одним из важных факторов, обусловливающих патологическое течение перименопаузального периода у женщин [82].

Клиническими критериями нарушения функции сердечно-сосудистой системы являются субъективные ощущения (приступообразные давящие, сжимающие или жгучие боли за грудиной, сердцебиение, перебои), изменение артериального давления и пульса. Развитию артериальной гипертензии в пери- и постменопаузе способствуют индуцируемые эстрогенным дефицитом метаболические и неметаболические изменения. Наиболее значимыми из них являются: атерогенные повреждения эндотелия и его дисфункция, снижение эластичности сосудов, повышение содержания эндотелина-1 и тромбоксана $A_2$, уменьшение синтеза NO и уровня простациклина, повышение прессорной активности ангиотензина II, ренина и альдостерона, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, рост активности свертывающей системы крови, избыточная масса тела и андроидное ожирение.

### Постменопаузальный остеопороз

**Постменопаузальный остеопороз** — заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей костной ткани, начинается после естественной или хирургической менопаузы и приводит к развитию переломов костей через 10–15 лет после прекращения функционирования яичников. Остеопороз — наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, которое занимает 4-е место в мире как причина инвалидности и смертности среди неинфекционных патологий. Постменопаузальный остеопороз — наиболее распространенная форма этого заболевания, пусковым механизмом которого является эстрогенная недостаточность, вызывающая резкое ускорение потери костной массы. Максимальная потеря костной массы происходит в первые 5 лет после менопаузы.

Выделяют первичный и вторичный остеопороз.

*Первичный остеопороз:*

- постменопаузальный (1-го типа);
- сенильный (2-го типа);

- ювенильный;
- идиопатический.

*Вторичный остеопороз* возникает на фоне различных экстрагенитальных заболеваний, ятрогенных воздействий и вредных привычек.

Для ***первичного остеопороза 1-го типа***, к которому относится постменопаузальный остеопороз, характерна большая потеря массы губчатой кости, что способствует возникновению компрессионных переломов позвонков, переломов Коллиса, лодыжек, а также нарастанию частоты эдентуализма (отсутствия зубов) из-за избыточного снижения количества периальвеолярной кости.

*Факторы риска развития остеопороза 1-го типа в постменопаузе:*

- возраст старше 45 лет;
- хрупкое телосложение, невысокий рост;
- раса (Северная Европа и Азия);
- переломы в семейном анамнезе;
- позднее менархе (после 15 лет), ранняя менопауза (до 50 лет);
- хроническая ановуляция и бесплодие, овариэктомия в молодом возрасте;
- более трех беременностей и родов, лактация более 6 мес.;
- злоупотребление алкоголем, кофе, курением;
- недостаточное потребление кальция с пищей;
- сниженная или чрезмерная физическая активность.

Ведущее значение в развитии остеопороза 1-го типа отводится гипоэстрогенемии, особенно снижению количества эстрадиола. Непосредственные участники костного ремоделирования — остеобласты и остеокласты — имеют рецепторы к эстрадиолу. Остеобласты отвечают на воздействие эстрадиола увеличением продукции костного матрикса. Одновременно эстрадиол тормозит активность остеокластов, вызывающих резорбцию кости.

Ускорение резорбции костной ткани происходит еще в пременопаузе в связи с нередко наблюдаемой ановуляцией и приводит к потере трабекулярной костной массы позвонков. С началом менопаузы нарушается баланс процессов, обеспечивающих костное ремоделирование.

Цикл костного ремоделирования включает активацию, резорбцию, реверсию, формирование и покой.

В *фазе активации* циркулирующие мононуклеарные клетки гемопоэтического происхождения начинают образовывать скопления с последующим формированием дифференцированных остеокластов, ассоциирующихся с костной резорбцией.

Вслед за миграцией и прикреплением остеокластов следует *резорбция*. В этой стадии остеокласты растворяют минеральный компонент и гидролизуют органический матрикс костной ткани.

Далее наступает переходный период *реверсии* — перехода стадии резорбции в стадию формирования костной ткани, которую осуществляют остеобласты.

Последней фазой цикла ремоделирования является *формирование*. Остеобласты претерпевают дифференцировку с образованием базисной структурной единицы костной ткани и отложением неминерализованного матрикса (остеоида). Впоследствии происходит его минерализация, которая в организме здоровой женщины занимает 95 дней (*фаза покоя*).

Гипофункция яичников в пери- и постменопаузе приводит к увеличению частоты активаций новых единиц ремоделирования, при этом процесс резорбции (разрушения) преобладает над формированием кости. Характерный морфологический признак остеопороза в постменопаузе — появление свободных трабекул, утративших связь с соседними, что ведет к значительному снижению прочности кости.

*Клиника первичного остеопороза* развивается длительно и максимально проявляется через 10–15 лет от начала менопаузы следующими симптомами:

- боли в крестце и поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке, ходьбе или при длительном пребывании в одном положении. Особенностью болевого синдрома является отсутствие эффекта от приема антипростагландиновых препаратов;
- сутулость и уменьшение роста за счет снижения высоты позвонков;
- частые переломы костей.

***Вторичный остеопороз*** обусловлен следующими заболеваниями:

- патологией эндокринной системы: гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный

диабет 1-го типа, гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность;
- системными заболеваниями соединительной ткани;
- патологией ЖКТ: болезнь резецированного желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени;
- болезнями почек: хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони;
- болезнями крови: миеломная болезнь, системный мастоцитоз, талассемия, лейкозы, лимфомы;
- генетическими нарушениями: несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Эндерса, гомоцистеинурия и лизинурия;
- другими заболеваниями и состояниями: длительная иммобилизация, овариэктомия, хронические заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, дефицит питания, трансплантация органов;
- приемом медикаментозных средств, снижающих прочность костной ткани: кортикостероиды, антиконвульсанты, фуросемид, аГнРГ, иммунодепрессанты, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны, тетрациклины.

### Болезнь Альцгеймера

**Болезнь Альцгеймера (БА)** — частая причина деменции. Первые симптомы: снижение памяти на текущие события, невозможность запоминать и воспроизводить новую информацию, нарушение разговорной речи, пространственной ориентации, снижение способности к логическим рассуждениям. При БА в паренхиме головного мозга (преимущественно в области гиппокампа и базальных ядер Мейнерта) между телами нейронов образуются участки, состоящие из ядра, представленного β-амилоидным пептидом, окруженного отростками нервных клеток (с явлениями выраженной дегенерации).

Эстрогены способствуют сохранению и регенерации нервных элементов в местах наиболее заметных дегенеративных изменений при БА; оказывают выраженное нейротрофическое действие на область гиппокампа, которая наиболее страдает при БА; влияют на астроциты и глиациты, улучшающие функцию нейронов; обладают антиоксидантным и противовоспалительным действи-

ем; улучшают мозговое кровообращение и усиливают транспорт и метаболизм глюкозы, что способствует улучшению когнитивной функции; снижают повышенный уровень глюкокортикоидов, вызванный стрессом, при котором возможно повреждение нейронов гиппокампа.

Поэтому гипоэстрогения способствует увеличению частоты болезни Альцгеймера у женщин в позднем постменопаузальном периоде.

### 4.2.4. Хирургическая менопауза

**Хирургическая менопауза** — искусственное преждевременное выключение из системы репродукции эндокринно-активных периферических звеньев (тотальная овариэктомия), что сопровождается тотальным дефицитом половых стероидов (прогестерона, эстрогенов, андрогенов, а также ингибина) и является для организма женщины сильным биологическим стрессом. В ответ на выключение активности яичников в гипофизе увеличивается выброс гонадотропинов, преимущественно ФСГ; в патологический процесс вовлекаются гипоталамические и экстрагипоталамические структуры, что приводит к развитию вазомоторных, вегетоневротических нарушений, психоэмоциональных расстройств, обменно-эндокринных метаболических нарушений. В отличие от естественного течения климактерия внезапный прогрессирующий дефицит эстрогенов способствует раннему формированию остеопороза, появлению симптомов урогенитальной атрофии, преждевременному развитию метаболического синдрома и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт), иных экстрагенитальных проявлений (атрофические изменения кожи, конъюнктивиты, глаукома), значительно снижающих качество жизни женщин. Лечение хирургической менопаузы подробно описано в пар. 4.4.8.

## 4.3. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

Диагностика климактерического синдрома основана на оценке выраженности, частоты и интенсивности следующих симптомов.

*А. Вегетативные и психоэмоциональные:*
- внезапные приступы жара — приливы;
- усиление потовыделения и/или гиперемии кожи;
- раздражительность, плаксивость;
- плохое настроение, депрессия, неудовлетворенность жизнью, работой, окружающими людьми;
- парестезии, зуд, метеоризм, запор;
- страх, беспокойство;
- быстрая утомляемость, забывчивость;
- головные боли, головокружение, шум в ушах;
- ухудшение сна (бессонница).

*Б. Соматические:*
- нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (боли в области сердца, сердцебиение, повышение АД, ИБС, стенокардия, миокардиодистрофия); атеросклероз, гиперхолестеринемия; боли ревматического характера;
- увеличение массы тела;
- остеопороз;
- изменения кожи (снижение эластичности, морщинистость);
- избыточное оволосение (рост волос на лице), себорея, алопеция.

*В. Урогенитальные:*
- нарушения менструального цикла, возрастная аменорея;
- снижение либидо;
- сухость влагалища, зуд в области вульвы и/или промежности;
- рецидивирующие инфекции влагалища;
- диспареуния (болезненность при половом акте вследствие бактериального вагиноза, атрофического вагинита, урогенитального вагиноза и др.);
- хронический цистит, цисталгии;
- выворот слизистой оболочки уретры;
- частое мочеиспускание — поллакиурия;
- прогрессирующее недержание мочи;
- опущение или выпадение влагалища и матки.

**Алгоритм обследования женщин в пери- и постменопаузе**

1. *Сбор анамнеза* (выяснить наследственные и семейные факторы риска, перенесенные онкологические, соматические, гинекологические заболевания, акушерский анамнез).

2. *Гинекологический осмотр* (обязательно включает в себя онкоцитологию и кольпоскопию).

3. *Соматический осмотр* (обязательно определять гемодинамические параметры — АД, пульс; желательно ЭКГ, УЗИ печени, почек, щитовидной железы).

4. *Исследование крови:*

- общий анализ крови;
- биохимические показатели (глюкоза, липидный спектр);
- исследование системы гемостаза.

5. *Определение уровня гормонов:* ФСГ, ЛГ, эстрогенов, прогестерона и др.

Угасающая функция репродуктивной системы сопровождается снижением выработки половых стероидов в гонадах, задолго до менопаузы уменьшается секреция прогестерона, а затем антимюллерова гормона, эстрадиола и ингибина. Снижение уровня ингибина В стимулирует синтез ФСГ.

В качестве диагностического критерия климактерического синдрома наиболее важным и значимым является определение повышенного уровня ФСГ. Для этого можно использовать струйный экспресс-тест — *менотест*, позволяющий за 10 мин в условиях женской консультации определить в моче женщины наличие избытка ФСГ (т.е. его количества, превышающего пороговое значение данного гормона — 25 мМЕ/мл).

Для аргументированного назначения гормональной терапии на этапе пре- и постменопаузы, определения ранней и преждевременной менопаузы важным является выяснение *овариального резерва*, истощение которого характеризуется:

- снижением уровня антимюллерова гормона;
- уменьшением выработки ингибина В;
- повышением в крови количества ФСГ.

В целом *критериями наступления климактерия* являются:

- увеличение уровня ФСГ (> 20–30 мМЕ/л), индекс ФСГ/ЛГ меньше единицы;
- увеличение соотношения андрогены/эстрогены;

- снижение уровня эстрадиола (< 80 пмоль/л) и прогестерона;
- уменьшение содержания ингибина В и антимюллерова гормона;
- снижение индекса эстрадиол/эстрон (< 1).

6. *Маммография.*

7. *УЗИ внутренних половых органов с оценкой толщины эндометрия:*

- толщина эндометрия до 5 мм — назначение ЗГТ не противопоказано;
- толщина эндометрия 6–8 мм — необходимо назначение гестагенов с последующим определением толщины эндометрия на 5-й день МЦ, после чего будет решаться вопрос о возможности использования ЗГТ;
- толщина эндометрия 8 мм и более — показана гистероскопия и/или фракционное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

8. *Консультации:* невропатолога, кардиолога, эндокринолога, уролога, ортопеда.

9. *Диагностика остеопороза:*

- *рентгенография:* остеопороз в позвонках проявляется изменением трабекулярного рисунка, истончением замыкательных пластинок суставных впадин и повышеной их контрастностью. Патологическая перестройка трабекулярного рисунка: уменьшение количества костных балок, утолщение вертикальных и исчезновение горизонтальных костных балок. Оценивают количество и толщину вертикальных и горизонтальных трабекул в 1 $см^2$, степень их связанности, объемную плотность губчатого вещества и характер межтрабекулярных пространств;
- *денситометрия* — неинвазивный метод оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Для ее проведения используют одно- и двухэнергетические фотонные денситометры (источник — радиоизотоп), одно- и двухэнергетические рентгеновские денситометры, компьютерный томограф, ультразвуковой денситометр. Одноэнергетиче-

ские денситометры позволяют оценивать МПКТ в одном участке скелета — чаще в дистальном отделе передплечья. Двухэнергетическая абсорбциометрия используется для измерения МПКТ осевого скелета (поясничные позвонки, проксимальный отдел бедренной кости) и периферических участков. В рентгеновской денситометрии при сканировании производится измерение площади проекции исследуемого участка ($см^2$) и содержание минерала (г), из которых далее вычисляют МПКТ ($г/см^2$);

- *количественная компьютерная томография* — количественный анализ губчатой ткани поясничных позвонков в единицах объемной МПКТ ($г/см^3$);
- *маркеры костного ремоделирования:* прямой показатель — гистоморфометрическое исследование биоптатов костной ткани; непрямые показатели — ферменты, участвующие в ремоделировании и выделяемые в кровь в период резорбции и формирования кости. Маркеры резорбции кости (гидроксипролин, пиридинолин, дезоксипиридинолин, кислая тартратустойчивая фосфатаза, N-терминальный перекрестно связанный пептид коллагена 1-го типа) определяются в моче, маркеры формирования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, проколлагеновые пропептиды) — в крови.

Определяют также ионизированный $Ca^{2+}$ и фосфор в крови и экскрецию кальция с мочой (при постменопаузальном остеопорозе отмечается повышенная его экскреция).

## 4.4. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИИ ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

Включает негормональную и гормональную медикаментозную терапию. До начала медикаментозного лечения назначают диету, массаж, гидропроцедуры. При отсутствии эффекта от этих мероприятий переходят к фармакотерапии.

Диета заключается в ограничении углеводов, свинины, жирной пищи, соли, сахара. Не рекомендуется употреблять пирожные и торты, шоколад, острые приправы, крепкий кофе, спиртные напитки. В пищевой рацион должны входить в достаточном

количестве овощи, фрукты, нежирная отварная говядина, кисломолочные продукты, изделия из овсяной и гречневой круп.

Лечебные мероприятия включают оздоровительную гимнастику (утреннюю в течение 15–20 мин и лечебную в группах здоровья 2–3 раза в неделю), прогулки перед сном; общий массаж. Гидропроцедуры: в домашних условиях — обливания, обмывания, душ, ванны (хвойные, шалфейные, горячие ножные); в санатории — ванны жемчужные, кислородные, азотные, радоновые, йодобромные; циркулярный душ.

### Негормональная медикаментозная терапия

Проводится для нормализации функционального состояния ЦНС и вегетативной нервной системы.

1. Препараты, оказывающие тормозящее действие на вегетативную и эмоциональную возбудимость: *беллоид* или *беллатаминал* по 1 драже 2–3 раза в сутки; длительное время.
2. Витамины:
   — *витамин* $B_1$ по 1 мл 6% р-ра в/м 1 раз в сутки, № 30;
   — *витамин* $B_6$ по 1 мл 5% р-ра в/м 1 раз в сутки, № 30;
   — *витамин Е* по 1 кап. (100 мг) 2 раза в сутки, № 30;
   — *менопейс* — комплексный витаминный препарат, ослабляющий симптомы климактерических расстройств (приливы, потоотделение, эмоциональная лабильность, нарушение сна, сухость влагалища и др). Назначают по 1 капс./сут, длительно.
3. Вазоактивные препараты:
   • β-аланин (*абьюфен*, *клималанин*) — блокирует кожную периферическую вазодилатацию, предупреждает вегетативные приливы. Назначают по 400 мг 2–3 раза в день, 10 дней.
4. Нейротропные средства (при психоэмоциональных расстройствах):
   • фитопрепараты:
     – препараты из травы зверобоя (*гелариум*, *гиперикум*, *деприм*) — по 1 таб. 3 раза в день;
     – препараты *валерианы*, *боярышника*, *календулы*, *бузины*, *аниса* — по 15–30 кап. 3 раза в день;

- малые транквилизаторы:
  - *тазепам* по 0,01 г 1–3 раза в сутки;
  - *грандаксин* (группа бензодиазепинов) по 1 таб. 1–3 раза в сутки;
  - *адаптол* по 0,3–0,5 г 2–3 раза в день;
- транквилизаторы и нейролептики при выраженных психоэмоциональных расстройствах (депрессия, ипохондрия): *френолон* по 2,5 мг 1–2 раза в сутки;
- антидепрессанты:
  - *леривон* (1 таб. — 30 мг миансерина гидрохлорида) — четырехциклический антидепрессант; по 7,5 мг ($^1/_4$ таб.) утром и днем, 15 мг ($^1/_2$ таб.) — на ночь; курс 1–1,5 мес.;
  - *ципрамил* — селективный ингибитор обратного захвата серотонина — по 1 таб. 1 раз в день. Аналоги — *флюоксетин* (по 20 мг/сут), *пароксетин* (по 10–20 мг/сут), *сертралин*.

5. Ноотропные средства:
   — *ноофен* — гидрохлорид γ-амино-β-фенилмасляной кислоты, оказывает антигипоксическое и метаболическое действие, улучшает нейромедиаторные передачи и функцию нейронов. Назначают по 0,25–0,5 г 3 раза в день, курс 4–6 нед.;
   — *ноотропил* — по 1 капс. (0,4 г) 3 раза в сутки;
   — *глицин*, *глицисед* — кислота аминоуксусная, регулятор метаболических процессов в ЦНС, оказывает нейропротекторное, седативное действие — по 1–2 таб. 3 раза в день;
   — *аминалон* — по 1 таб. (0,25 г) 3 раза в сутки.
6. Гомеопатические препараты:
   — *климактоплан* — снижает концентрацию в крови ЛГ. Содержит: высушенное содержимое пузыря каракатицы; стрихнин (увеличивает мышечный тонус); канадский кровяной корень (алкалоиды, действующие на ЦНС и ВНС); лахезис (яд змеи); энзимы (обладают протеолитическими, коагулирующими и гемолитическими свойствами). Назначают по 1–2 таб. 3 раза в сутки, длительно;

- *климадинон* — содержит 20 мг сухого экстракта корневища цимицифуги (обладает эстрогеноподобным действием, что приводит к уменьшению выделения рилизинг-гормона, ЛГ). Назначают по 1–2 таб. 2 раза в сутки длительно;
- *иноклим* — содержит 40–80 мг изофлавонов сои, эффективно избавляет от приливов жара и ночных потоотделений, улучшает настроение и качество сна. Назначают по 1–2 капс./сут — 3 мес.;
- *фитосоя* — содержит экстракт сои, обогащенный изофлавонами (17,5 мг), по 1 таб. 2 раза в день;
- *лайфемин* — содержит экстракт корня пуэрарии лопастной и дудника китайского, жемчужный порошок, экстракт Lifenol (устраняет приливы, раздражительность, депрессии, нарушения сна, улучшает состояние кожи и др.). Назначают по 1 капс./сут длительно;
- *клеверол* — содержит изофлавоноиды красного клевера (устраняет вегетососудистые и психоэмоциональные проявления в перименопаузальном периоде); прием по 1–2 капс./сут длительно.

7. Негормональные средства для коррекции атрофических изменений влагалища:
   - *репленс* — содержит концентрат ионов водорода и натуральные масла в форме геля. Восстанавливает и длительно (до 72 ч) поддерживает увлажнение влагалища. Ввести во влагалище 1 аппликатор в 1–3 дня, курс 9 процедур;
   - *рефреш* — во влагалище 1 аппликатор в день, курс 3–6 дней.
8. При синдроме гиперактивного мочевого пузыря:
   - *везикар* (солифенацина сукцинат) — 5–10 мг/сут; снижает частоту эпизодов ургентного недержания мочи и никтурию;
   - *дриптан* (оксибутинина гидрохлорид) — спазмолитик антихолинергического типа, снижает сократительную способность детрузора мочевого пузыря. Назначают по 2,5 мг 3 раза в сутки; максимальная доза 5 мг — 4 раза в сутки.

### Гормональная медикаментозная терапия

**I. Заместительная гормонотерапия**

1. Монотерапия эстрогенами или последовательная эстроген-гестагенная терапия:
   - чистыми эстрогенами (конъюгированные эстрогены, 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, эстриол) — *прогинова*, *эстрафем*, *премарин*, *климара*, *дивигель*, *овестин* (прерывистые курсы и непрерывный режим);
   - прогестагенами (для оказания протективного действия на эндометрий) — *утрожестан*, *дуфастон*, *медроксипрогестерона ацетат* (*МПА*), *«Мирена»* (местная заместительная терапия).
2. Комбинированная эстроген-гестагенная терапия:
   - Циклический режим (двухфазная или трехфазная дозировка эстрогенов и прогестагенов):
     – двухфазные препараты — прерывистый циклический режим (*дивина*, *климен*, *климонорм*, *циклопрогинова*);
     – двухфазные препараты — непрерывный режим (*фемостон* 1/10 и 2/10);
     – двухфазные препараты с пролонгированной эстрогеновой фазой — непрерывный режим (*дивитрен*);
     – трехфазные препараты — непрерывный режим (*трисеквенс*).
   - Непрерывный режим (монофазная дозировка эстрогенов и прогестагенов) — *клиогест*, *климодиен*, *фемостон* 1/5, *анжелик*.
3. Комбинированная эстроген-андрогенная терапия: *гинодиан-депо*, *амбоикс*.

**II. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов** — SERM (антиэстрогены):

- первое поколение — трифенилэтилены: тамоксифен и его производные — дралоксифен, торемифен, гедоксифен и ТАТ-59;
- второе поколение — ралоксифен.

**III. Тканеселективный регулятор эстрогенной активности** — STEAR (*тиболон*, *ливиал*).

**IV. Фитоэстрогены и фитогормоны:**

- фитоэстрогены:
  - изофлавины: *гемистеин*, *дайдзеи*,
  - лигманы: *энтеролактон*, *энтеродиол*,
  - куместаны: *куместран*;
- фитогормоны: *ременс*, *климадинон*, *мастодинон*.

**V. Андрогены** — *метилтестостерон*, *сустанон 250*, *тестэнат*.

### 4.4.1. Заместительная гормонотерапия

«Золотым стандартом» в профилактике и лечении нарушений климактерического периода и посткастрационного синдрома во всем мире признана ЗГТ.

Доказано синергическое действие эстрадиола и гестагенов на соматические и психоэмоциональные расстройства. Поскольку кожа и мышечная ткань эстрогензависимы, у женщины в постменопаузе наблюдаются атрофия, сухость кожи, появление морщин, а также потеря мышечной массы. Положительное влияние ЗГТ на кожу дает косметический эффект и повышает самооценку женщины. Доказано положительное влияние ЗГТ на устранение недержания мочи и прочих симптомов со стороны мочевыделительной системы. Лечение 17β-эстрадиолом в комбинации с прогестинами оздоравливает эпителий влагалища и улучшает половую жизнь. ЗГТ замедляет или даже приостанавливает перераспределение жировой ткани по типу абдоминального ожирения.

Основная идея ЗГТ: оптимальная доза эстрогена при минимальном количестве гестагена.

**Показания к назначению ЗГТ:**

- ранняя (40–45 лет) и преждевременная (до 40 лет) менопауза;
- первичная (кроме синдрома Рокитанского–Кюстнера) и вторичная аменорея в репродуктивном возрасте;
- искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;
- нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства;
- урогенитальные расстройства;

- атрофические изменения эпителия полости рта, кожи, конъюнктивы;
- наличие факторов риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

**Противопоказания к назначению ЗГТ**

- *Абсолютные:*
  - беременность;
  - кровотечения из половых путей неясного генеза;
  - острый гепатит;
  - острый тромбоз глубоких вен, в том числе острые тромбоэмболические заболевания;
  - нелеченные эстрогензависимые опухоли половых органов и молочных желез;
  - менингеома.
- *Относительные:*
  - венозный тромбоз и эмболия в анамнезе;
  - семейная триглицеридемия;
  - желчнокаменная болезнь;
  - эпилепсия, мигрень;
  - повышенный риск развития рака молочной железы;
  - рак молочной железы, яичников, шейки матки (в анамнезе).

**Принципы и продолжительность ЗГТ.** Оптимальным временем для назначения ЗГТ является перименопауза. Именно этот период соответствует понятию «окно терапевтических возможностей», когда профилактическое воздействие препаратов ЗГТ на сердечно-сосудистую, нервную и костную системы наиболее целесообразно, безопасно и эффективно.

Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе, начинать ЗГТ нужно как можно раньше — с появлением первых симптомов климактерических расстройств. Цель раннего назначения ЗГТ — первичная профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза и болезни Альцгеймера. Именно профилактика, а не терапия уже имеющихся состояний, является наиболее достижимой целью ЗГТ. На сегодняшний день нет доказательной базы благоприятного влияния такой терапии при уже развившихся тяжелых заболеваниях.

Для ЗГТ используют только натуральные эстрогены и применяют дозы, соответствующие уровню эндогенного эстрадиола в ранней фолликулярной фазе менструального цикла у молодых женщин. Стандартные суточные дозы пероральных эстрогенов составляют: для 17β-эстрадиола и эстрадиола валерата — 2 мг; для конъюгированных эстрогенов — 0,625 мг; для трансдермальной формы 17β-эстрадиола — 0,05 мг. После 60-летнего возраста дозу эстрогенов снижают.

У женщин с интактной маткой с целью профилактики гиперпластических процессов эндометрия эстрогены обязательно должны дополняться гестагенами в циклическом или непрерывном режиме.

Гормонотерапия климактерического синдрома продолжается от нескольких месяцев до 1,5–2 лет. Гормонопрофилактика остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера должна проводиться длительное время (минимально 5–8 лет) препаратами эстрадиола или конъюгированными эстрогенами. Терапия урогенитальных расстройств пожизненная, проводится препаратами эстриола.

Обязательным условием прекращения ЗГТ является постепенное снижение дозы эстрогена.

**Выбор режима ЗГТ.** ЗГТ проводится в виде монотерапии (только эстрогенами или прогестагенами), последовательного или комбинированного их назначения. Комбинированный режим может быть циклическим (прогестаген добавляется по 10–14 дней в конце каждого цикла) или непрерывным (прогестаген добавляется ежедневно).

Общепризнанной на сегодняшний день является эстроген-гестагенная терапия, обеспечивающая защиту эндометрия. Монотерапия эстрогенами возможна только у женщин, которые перенесли гистерэктомию.

Важное значение имеет путь введения гормонов:

- внутрь (таблетированные формы);
- трансдермально (пластыри, гели);
- интравагинально;
- в полость матки (левоноргестрелвыделяющая система).

ЗГТ может быть назначена в циклическом режиме, обеспечивающем менструальноподобную реакцию. Такой режим

назначения препаратов показан в период менопаузального перехода. При достижении женщиной возраста менопаузы (около 50 лет) желательно перейти на непрерывный режим ЗГТ. По желанию женщины циклическую терапию можно использовать в течение 3–5 лет после наступления менопаузы, однако надо учитывать, что при увеличении сроков использования циклической терапии несколько возрастает риск развития рака эндометрия.

### Монотерапия эстрогенами

Монотерапия эстрогенами возможна только у женщин, перенесших гистерэктомию!

«Натуральные» эстрогены — это препараты эстрогенов, по химической структуре идентичные гормонам, синтезируемым в организме женщины. Используемые препараты содержат по 2 мг действующего вещества:

1) синтетический натуральный 17β-эстрадиол (*прогинова*, *эстрафем*, *эстрадурин*);
2) эстрадиола валерат (в печени подвергается биотрансформации в эстрадиол);
3) эстриол (*овестин*, *орто-гинест*, *эстриола сукцинат*).

Конъюгированные эстрогены — «натуральные» эстрогены, которые получают из мочи жеребых кобыл (*премарин*, *пресомен*, *эстратаб*), содержат по 0,625 мг действующего вещества. В их состав входит около 10 компонентов, обладающих эстрогенным эффектом (эстрона сульфат, 17α-эстрадиола сульфат, 17β-эстрадиола сульфат, эквилина сульфат, 17α-дегидроэквилина сульфат, 17β-дегидроэквилина сульфат и др.).

*Показания для терапии эстрогенами:*

- приливы жара и повышенная потливость;
- трофический вагинит, уретрит, цистит, цисталгии;
- недержание мочи в постменопаузе;
- дисфория, депрессия;
- диспареуния;
- «сухой» конъюнктивит;
- «сухой» стоматит, ларингит;
- профилактика остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера.

*Противопоказания к применению эстрогенов*

- *Абсолютные:*
  - рак матки или молочной железы;
  - опухоли и нарушения функции печени;
  - острый гепатит;
  - острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт;
  - меланома, менингеома;
  - маточное кровотечение неясного происхождения.
- *Относительные:*
  - выраженная артериальная гипертония, тромбофлебит;
  - эндометриоз, лейомиома матки;
  - фиброкистоз молочных желез;
  - желчнокаменная болезнь.

***Оральный путь введения эстрогенов:***

- *прогинова* — таблетки, в составе которых 2 мг эстрадиола валерата (21 таб. в упаковке);
- *эстримакс* — таблетки с 2 мг эстрадиола (28 и 84 таб. в упаковке);
- *овестин* — таблетки, содержащие 2 мг эстриола (30 таб. в упаковке).

***Влагалищный путь введения эстрогенов.*** Используется для устранения проблем, связанных с атрофией мочеполового тракта вследствие эстрогенной недостаточности. Не решает проблем профилактики и лечения других менопаузальных симптомов. Системного влияния на организм не оказывают:

- *овестин*, лекарственное средство, содержащее эстриол:
  - вагинальные суппозитории — 0,5 мг эстриола (15 шт. в упаковке);
  - вагинальный крем (1 г крема — 1 мг эстрадиола) — 30 доз/упак.;
- *эстриол М*, *эстрокад* — суппозитории вагинальные с 0,5 мг эстрадиола (1, 5 и 10 шт./упак.);
- *кольпотрофин* — лекарственное средство, содержащее проместриен:
  - 1% вагинальный крем (15 г в тубе);
  - мягкие вагинальные капсулы — 10 мг проместриена (10 шт./упак.).

***Трансдермальный путь введения эстрогенов*** позволяет:

- избежать прохождения эстрогенов через печень;

- поддерживать стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при оральном приеме;
- сохранить величину соотношения эстрадиол/эстрон более единицы.

*Дивигель* — 0,1% гель, содержащий эстрадиол, — по 0,5–1,5 мл (1–3 дозы) наносят на кожу в области нижней стенки живота, внутренней поверхности бедер или ягодиц.

*Эстрожель* — по 1 дозе (2,5 г геля, содержащего 1,5 мг 17β-эстрадиола) с 1-го по 25-й день цикла, можно использовать вместе с *утрожестаном* (интравагинально по 200 мг (2 капс.) ежедневно с 16-го по 25-й день цикла, или по 1 капс. с 1-го по 25-й день цикла); гель наносят на кожу плеча/предплечья с обеих сторон.

Оба геля содержат 17β-эстрадиол и обеспечивают постоянный его уровень в плазме крови в пределах физиологического (60–80 пг/мл). Трансдермально введенный эстрадиол обеспечивает физиологическое соотношение эстрадиол/эстрон, которое соответствует фолликулярной фазе менструального цикла. Этот путь введения снижает риск развития артериальной гипертензии, холелитиаза, нарушения карбогидратного метаболизма, триглицеридемии.

*Пластыри с эстрогенами:*

- I поколение — пластырь резервуарного типа, в котором эстрадиол содержится в растворе этанола, а выделение вещества контролируется мембраной: *эстрадерм* (3-дневный), *эстрамон* (4 мг эстрадиола) наклеивают на кожу 2 раза в неделю;
- II поколение — эстрадиол растворен в адгезивном матриксе: *дерместрил-50* (матричный, 7-дневный) и *климара-100*, позволяющие попадать в кровоток 50 или 100 мкг/сут эстрогенов. Пластырь меняют 1 раз в неделю.

***Назальный путь введения эстрогенов*:** 17β-эстрадиол в виде спрея (*аэродиал*).

### Протекторное действие гестагенов

Прогестагены применяются в перименопаузальном периоде (в виде монотерапии, последовательного применения после

эстрогенов или в комбинации с ними) для защиты эндометрия от гиперпластических процессов (табл. 4.2).

*Таблица 4.2*

**Суточная доза гестагенов, необходимая для протекторного действия на эндометрий при ЗГТ**

| Вид гестагена | Суточная доза, мг | |
|---|---|---|
| | при циклическом применении 10–14 дней/1–3 мес. | при постоянном применении |
| Прогестерон натуральный микронизированный | 200 | 100 |
| Медроксипрогестерона ацетат | 5–10 | 2,5 |
| Медрогестон | 5 | – |
| Дидрогестерон | 10–20 | 10 |
| Ципротерона ацетат | 1 | 1 |
| Норэтистерона ацетат | 1,0–2,5 | 0,35 |
| Норгестрел | 0,15 | – |
| Левоноргестрел | 0,08 | – |
| Дезогестрел | 0,15 | – |
| Норэтистерона ацетат | 0,25 | – |

Гестагенные препараты:

- *утрожестан* — капсулы, содержащие натуральный микронизированный прогестерон (100 и 200 мг). Могут использоваться как для приема внутрь, так и интравагинально. Препарат не задерживает жидкость в организме, не влияет на массу тела, обеспечивает полноценные секреторные изменения в эндометрии;
- *дуфастон* — таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона. Не оказывает влияния на липидный обмен, что имеет особое значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний;
- *кринон* — вагинальный гель прогестерона 8% (эквивалент 600 мг микронизированого прогестерона в капсулах). Выпускается в одноразовых аппликаторах (по 1,25 г геля в каждом). Носитель лекарственного вещества (поликар-

бофил) не вымывается из влагалища, так как не растворяется в воде;

- *лютеина* — таблетки вагинальные, 1 таб. содержит 50 мг микронизированного прогестерона. Не создает дополнительной нагрузки на печень, но влияет на скорость психомоторных реакций;
- *левоноргестрелсодержащая внутриматочная система «Мирена»* — в течение 5 лет выделяет по 20 мкг левоноргестрела в сутки в полость матки. Особенность данного внутриматочного контрацептива — высвобождение препарата непосредственно в полость матки при отсутствии его системного влияния на организм женщины. Учитывая, что прогестаген необходим в комплексе ЗГТ только для защиты эндометрия от гиперпластических процессов, использование системы «Мирена» (изначально предназначенной именно для профилактики гиперплазии эндометрия!) в комбинации с эстрогенами является перспективным. При возникновении климактерических расстройств к данному надежному методу контрацепции достаточно добавить эстрогенный компонент и одновременно решить проблемы ЗГТ в менопаузальном периоде.

### Циклическая комбинированная эстроген-гестагенная терапия в перименопаузе

*Период использования*: в перименопаузе после определения показаний к ЗГТ и обследования.

*Режим приема:* циклический.

*Правила приема:*

- прерывистый циклический режим: в упаковке 21 таб., по стрелке по 1 таб./сут, желательно в одно и то же время в течение 21 дня, перерыв на 7 дней, затем начать прием таблеток из новой упаковки;
- непрерывный циклический режим: в упаковке 28 таб., по стрелке по 1 таб./сут, желательно в одно и то же время в течение 28 дней, затем без перерыва начать прием таблеток из новой упаковки.

*Менструальноподобная реакция*: регулярная.

*Препараты*: приведены в табл. 4.3.

*Таблица 4.3*

**Двухфазные эстроген-гестагенные препараты ЗГТ для использования в перименопаузе** [140]

| Состав | Особенности препарата | Торговое название |
|---|---|---|
| 9 желтых драже — по 2 мг эстрадиола валерата, 12 фиолетовых драже — по 2 мг эстрадиола валерата + 0,15 мг левоноргнестрела. Упаковка — 21 драже | Препарат первого выбора в перименопаузе у женщин с интактной маткой. Может быть использован при: лейомиоме матки, диффузном внутреннем эндометриозе I–II степени, наличии в анамнезе гиперплазии эндометрия, воспалительных опухолей яичников. Обладает наиболее мощным прогестагенным действием на эндометрий по сравнению с другими прогестагенами | Климонорм |
| 11 драже — по 2 мг эстрадиола валерата, 10 драже — по 2 мг эстрадиола валерата + 1 мг ципротерона ацетата. Упаковка — 21 драже | Препарат обладает ярко выраженным антиандрогенным эффектом | Климен |
| 14 белых таблеток — по 1 мг 17β-эстрадиола, 14 серых таблеток — по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона. Упаковка — 28 таб. | Низкодозированный препарат для начальной клинической терапии. Не влияет на липидный обмен, что особенно важно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний | Фемостон 1/10 |
| 14 кирпично-красных таблеток — по 2 мг 17β-эстрадиола; 14 желтых таблеток— по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона. Упаковка — 28 таб. | Рекомендуется женщинам с преждевременной или ранней менопаузой, а также при сохранении симптомов климактерического периода после 3 мес. приема фемостона 1/10 | Фемостон 2/10 |
| 11 белых драже— по 2 мг эстрадиола валерата, 10 голубых драже — по 2 мг эстрадиола валерата + 10 мг медроксипрогестерона ацетата. Упаковка — 21 драже | В настоящее время используется относительно редко из-за несовершенства прогестагенового компонента | Дивина |

| Состав | Особенности препарата | Торговое название |
|---|---|---|
| 70 белых таблеток — по 2 мг эстрадиола валерата; 14 голубых таблеток — по 2 мг эстрадиола валерата и 20 мг медроксипрогестерона ацетата; 7 желтых таблеток — плацебо.<br>Упаковка — 91 таб. | Препарат для длительной ЗГТ непрерывного действия с пролонгированной эстрогеновой фазой: 70-дневная эстрогенная фаза сменяется 14-дневной фазой комбинированного приема эстрогена и прогестерона, после чего следует 7-дневное менструальноподобное кровотечение | Дивитрен |

### Непрерывная комбинированная эстроген-гестагенная терапия в постменопаузе

*Период использования:* в постменопаузе (спустя год после последней менструации или позже) или при переходе с циклической терапии на непрерывную.

*Режим приема:* непрерывный.

*Правила приема*: 1 таб./сут, желательно в одно и то же время в течение 28 дней, затем начать прием таблеток из новой упаковки (без перерыва!).

*Менструальноподобная реакция*: отсутствует.

*Препараты*: приведены в табл. 4.4.

*Таблица 4.4*

**Монофазные эстроген-гестагенные препараты ЗГТ для использования в постменопаузе** [140]

| Состав | Особенности препарата | Торговое название |
|---|---|---|
| В упаковке 28 таб., содержащих по 1 мг 17β-эстрадиола + 2 мг дроспиренона | Препарат содержит уникальный прогестин, который предупреждает задержку жидкости и увеличение массы тела, положительно влияет на АД, липидный спектр крови, сексуальную функцию. Обладает антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием | Анжелик |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 4.4*

| Состав | Особенности препарата | Торговое название |
|---|---|---|
| В упаковке 28 таб., содержащих по 2 мг эстрадиола валерата + 2 мг диеногеста | Обладает выраженным антипролиферативным эффектом на эндометрий. Может быть использован при наличии в анамнезе эндометриоза. Антиандрогенное действие препарата наиболее мощное среди препаратов для ЗГТ в постменопаузе. Эффективен при лечении андрогенной аллопеции | Климодиен |
| В упаковке 28 таб., содержащих по 1 мг 17β-эстрадиола + 5 мг дидрогестерона | Низкодозированный монофазный препарат, приводящий к атрофии эндометрия в постменопаузе. Обеспечивает мягкий переход от циклического режима терапии (фемостоном 1/10 и 2/10) к непрерывному | Фемостон конти 1/5 |
| В упаковке 28 таб., содержащих по 2 мг эстрадиола валерата + 1 мг норэтистерона ацетата | Препарат приводит к атрофии эндометрия в постменопаузе. Особо показан для профилактики остеопороза, так как норэтистерон усиливает положительное влияние эстрогена на костную ткань | Клиане |
| В упаковке 28 таб., содержащих по 2,07 мг эстрадиола гемигидрата + 1 мг норэтистерона ацетата | Препарат приводит к атрофии эндометрия в постменопаузе. Особо показан для профилактики остеопороза. Дополнительное преимущество — низкая ценовая категория | Паузогест |
| В упаковке 28 таб., каждая из которых содержит:<br>1 мг эстрадиола валерата + 2,5 (или 5) мг медроксипрогестерона ацетата;<br>или 2 мг эстрадиола валерата + 5 мг медроксипрогестерона ацетата | Лечение начинают с дозировки 1/2,5. При недостаточном эффекте переходят на схему 1/5 или 2/5. Часто на фоне лечения имеет место напряжение молочных желез | Индивина 1/2,5<br>Индивина 1/5<br>Индивина 2/5 |
| В упаковке 28 таб., содержащих 2 мг эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата | Препарат приводит к атрофии эндометрия в постменопаузе. Особо показан для профилактики остеопороза | Клиогест |

### Комбинированная эстроген-андрогенная терапия

*Гинодиан-депо* (в 1 мл масляного р-ра 0,004 г эстрадиола валерата и 0,2 г прастерона энантата (андроген)) — по 1 мл в/м каждые 4 нед. Через 6 мес. делают перерыв для выявления симптомов гормональной недостаточности и целесообразности продолжения терапии. Препарат устраняет приливы, потливость, раздражительность, расстройства сна, атрофические процессы на коже и слизистых.

*Амбоикс* (в 1 мл масляного р-ра 20 мг тестостерона пропионата, 40 мг тестостерона фенилпропионата, 40 мг тестостерона изокапроната, 4 мг эстрадиола фенилпропионата, 1 мг эстрадиола бензоата; соотношение эстрогенов и андрогенов 1:20) — по 1 мл в/м 1 раз в месяц.

Возможно введение в одном шприце андрогенов и эстрогенов в соотношении 1:50 (1 мг эстрадиола дипропионата и 50 мг тестостерона пропионата), на курс 5 инъекций с интервалом 5–7 дней.

## 4.4.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM)

При наличии противопоказаний к ЗГТ назначают антиэстрогены.

*Тамоксифен* по 10–20 мг 2 раза в сутки используется как антиэстроген у женщин, больных раком молочной железы. Свойства препарата: эстрогеноподобное действие, защита от развития остеопороза, снижает уровень ЛПНП.

*Ралоксифен* по 600 мг/сут. Действие препарата: предотвращает снижение минеральной плотности костной ткани; снижает уровень холестерина, ЛПНП без изменения содержания триглицеридов; тормозит пролиферацию эндометрия.

## 4.4.3. Тканеселективный регулятор эстрогенной активности (STEAR)

*Тиболон* (*ливиал*) — синтетический стероид, не содержит гормонов, входящих в состав традиционной ЗГТ, но обладающий гестагенными и эстрогенными свойствами. Препарат проявляет тканеселективное действие на костную ткань, ткани ЦНС,

сердечно-сосудистую, мочевую системы и влагалище; оказывает эстрогенный эффект; в эндометрии проявляет гестагенное действие; в головном мозге и печени — андрогенный эффект; в молочной железе вызывает мощное угнетение сульфатазы и ингибирование образования эстрадиола. Таким образом, в тканях эндометрия и молочной железы эстрогенная стимуляция отсутствует.

Используется в постменопаузе в терапии климактерического синдрома. Эффективен при лечении приливов, повышенной утомляемости, головных болей, бессонницы, психологической нестабильности. Под влиянием тиболона повышается уровень β-эндорфинов, нормализуется созревание клеток влагалища, уменьшается его сухость и диспареуния у женщин в менопаузе, повышается сексуальность. Применяют в дозе 2,5 мг/сут в непрерывном режиме длительно.

**Влияние тиболона на различные органы и системы:**

- *нервно-психическое состояние* — улучшает настроение;
- *сердечно-сосудистая система:*
  - снижает уровень холестерина, ЛПВП, триглицеридов, ЛПНП, свободных жирных кислот;
  - уменьшает концентрацию тромбоксана $B_2$;
  - стимулирует фибринолитическую активность крови;
  - повышает уровень антитромбина III, плазминогена;
- *костная ткань* — повышает минерализацию костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра;
- *эндометрий:* протективный эффект (метаболитом тиболона в эндометрии является 4δ-изомер, связывающийся с рецептором прогестерона, защищающий эндометрий от агонистических эффектов двух метаболитов с эстрогенной активностью);
- *ткань молочной железы*: ингибирующее влияние на ферменты, способствующее локальному синтезу эстрадиола и активирующее влияние на ферменты, преобразующие активный эстрадиол в неактивные сульфатированные формы, которые выводятся из организма с мочой;
- *при сахарном диабете* — повышает чувствительность к инсулину.

### 4.4.4. Фитоэстрогены и фитогормоны

**Фитоэстрогены** — природные вещества, входящие в состав растений и обладающие эстрогенным и антиэстрогенным действием.

Основными источниками протективных фитоэстрогенов являются соевые бобы и их производные. Фитоэстрогены имеют структурную общность с 17β-эстрадиолом и связываются с рецепторами эстрогенов.

*Биологические эффекты фитоэстрогенов:*

- повышают синтез белка, связывающего эстрогены, что ведет к снижению уровня свободного эстрадиола и прогестерона;
- связываясь с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), вытесняют эстрадиол из связи с рецепторами;
- ингибируют ферменты, участвующие в функции рецепторов, контролирующих факторы роста;
- тормозят активность свободных радикалов, способствуют снижению окисления ЛПНП и снижают их концентрацию;
- ингибируют синтез холестерина.

Представителем данной группы является *гемистеин*, тормозящий эстрогенпротеинкиназу (контролирует ЭФР, ТФР-α, ИПФР-1 и -2, которые влияют на рост опухоли). Обладает антиоксидантным действием.

**Фитогормоны** — лекарственные растения, не обладающие эстрогенным эффектом, но оказывающие положительное влияние на симптомы климактерического и предменструального синдромов, альгодисменорею, меноррагию.

Содержатся в таких растениях, как цимицифуга, раконтицин, мальброзия. Препараты, в состав которых входит цимицифуга:

- *климадинон* — по 1 таб. (20 мг экстракта цимицифуги) 2 раза в сутки;
- *ременс* — состоит из 5 натуральных ингредиентов (Cimicifuga, Sanguinaria, Aristolochia, Sepia, Lachesis) — по 30 кап. 2 раза в сутки;
- *мастодинон* — по 30 кап. 2 раза в сутки, 3 мес. В состав препарата входят цимицифуга, стеблелист василистниковидный, фиалка альпийская, груданник горький, касатик разноцветный, лилия тигровая.

### 4.4.5. Андрогены

Применяются у женщин старше 48 лет для прекращения менструаций и облегчения явлений климактерического синдрома:

- *метилтестостерон* — 0,005 г 3 раза в день под язык, на курс 0,5–1,0 мг;
- *тестостерона пропионат 5%* — 1 мл в/м 3 раза в неделю — 2 нед.; 2 раза в неделю — 3 нед. и еще 1 раз в неделю, на курс 650 мг — 13 инъекций;
- *сустанон 250* — 1 мл в/м 1 раз в месяц, курс 3–4 мес.;
- *тестэнат 10%* — 1 мл 1 раз в 2–3 нед.

### 4.4.6. Системная и местная ЗГТ при урогенитальных расстройствах

Заместительная гормонотерапия урогенитальных расстройств (УГР) может осуществляться препаратами как с системным, так и с местным воздействием. К *системной ЗГТ* относятся все препараты, содержащие эстрогены: эстрадиола валерат, 17β-эстрадиол или конъюгированные эстрогены, эстриол. К *местной ЗГТ* относятся препараты, в состав которых входит эстриол (эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта): *овестин*.

**После гистерэктомии** применяют монотерапию натуральными эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме *per os* или трансдермально (*эстрафем*, *прогинова*, *климара*, *дивигель*).

**При наличии интактной матки** используют:

- комбинированные средства, содержащие эстрогены и гестагены, к которым относятся двухфазные (*дивина*, *климонорм*, *климен*, *цикло-прогинова*) или трехфазные (*трисеквенс*) препараты;
- непрерывную комбинированную терапию эстроген-гестагенными (*клиогест*) или эстроген-андрогенными препаратами (*гинодиан-депо*).

**Местная ЗГТ при УГР** применяется в следующих случаях:

- при наличии изолированных УГР;
- при абсолютных противопоказаниях к назначению системных ЗГТ;
- при неполном купировании симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита после системной терапии;

- при нежелании пациентки принимать системную ЗГТ;
- при первом обращении к гинекологу по поводу УГР в возрасте старше 65 лет.

Наиболее используемые формы эстрогенов для влагалищного применения:

- *овестин* в свечах (по 0,5 мг эстриола). При усилении зуда и появлении дискомфорта во влагалище лучше использовать эстриол *per os* в таблетированной форме (овестин по 2 мг 1 раз в сутки);
- *эстрокад* — влагалищные свечи (0,5 мг эстрадиола);
- *колпотрофин* — вагинальные капсулы (10 мг прометриена) или 1% вагинальный крем.

**Лечение при легкой степени УГР.** Принимают препарат эстрадиола (*прогинова*, *эстримакс*) ежедневно или 3 раз в неделю (через день). При недостаточном уменьшении выраженности симптомов к системной терапии могут быть добавлены местные препараты эстриола (*овестин*, *эстрокад*, *колпотрофин* в свечах, крем) 3 раза в неделю.

**Лечение при средней степени УГР.** Проводят сочетанное назначение системной и местной эстрогенной терапии 2–3 раза в неделю. Применяют комбинацию ЗГТ и агонистов α-адренорецепторов (*гутрон* по 2 мг 1–2 раза в сутки).

**Лечение при тяжелой степени УГР.** Сочетают ЗГТ и конкурентный антагонист мускариновых рецепторов (*детрузитол*, *толтеродин* 2 мг 2 раза в сутки) или ингибитор антихолинэстеразы (*убретид*, *дистигмина бромид* по 0,5–1 мг/сут).

При синдроме гиперактивного мочевого пузыря также назначают:

- *везикар* (*солифенацина сукцинат*) — по 5–10 мг/сут; уменьшает частоту эпизодов недержания мочи и никтурию;
- *дриптан* (*оксибутинина гидрохлорид*) — по 2,5 мг 3 раза в сутки; снижает сократительную способность детрузора мочевого пузыря.

### 4.4.7. Профилактика и лечение остеопороза

Цель лечения остеопороза — нормализация костного ремоделирования за счет подавления костной резорбции и стимуляции костеобразования (механизм описан в пар. 4.2.3). В результате

увеличивается или стабилизируется минеральная плотность костной ткани [64].

В арсенал патогенетических средств, применяемых для лечения остеопороза, входят препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, модуляторы эстрогеновых рецепторов); средства, усиливающие процессы костеобразования (паратгормон, андрогены, анаболические стероиды, фториды), а также препараты кальция, витамина D и соли стронция, положительное влияние которых на костную ткань является опосредованным (табл. 4.5).

*Таблица 4.5*

**Общая схема лечения остеопороза**

| Принцип терапии | Метод воздействия |
|---|---|
| *Симптоматическая терапия* | |
| Купирование болевого синдрома | Анальгетики, местная аналгезирующая терапия |
| Снятие мышечного спазма | Миорелаксанты |
| Лечебная физкультура | Индивидуальный режим |
| Физиотерапия. Ношение корсетов | Через 3–4 мес. после начала фармакотерапии |
| *Патогенетическая терапия* | |
| Препараты, замедляющие костную резорбцию | Кальцитонин<br>Бисфосфонаты<br>Эстрогены<br>Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов |
| Препараты, стимулирующие костеобразование | Паратиреоидный гормон<br>Анаболические стероиды<br>Гормон роста<br>Андрогены<br>Фториды |
| *Соли кальция в соответствии с возрастными рекомендациями* | |
| *Препараты многопланового действия* | |
| *Витамин D и его активные метаболиты* | |
| *Стронция ранелат* | |

**Профилактика остеопороза.** Средствами первичной и вторичной профилактики остеопороза являются эстрогенные и ге-

стагенные препараты. Эстрогены угнетают активность остеокластов и стимулируют остеобласты, а гестагены снижают частоту побочных эффектов эстрогенов: гиперплазию и рак эндометрия за счет снижения количества рецепторов к эстрогенам в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, а также блокады вызываемого эстрогенами синтеза ДНК.

Общими направлениями профилактики остеопороза также являются:

- прием кальция в дозе 1200 мг/сут;
- прием витамина D в дозе 400–800 МЕ/сут;
- повышение физической активности;
- уменьшение степени влияния других факторов риска (для женщины — снижение воздействия на организм всех гипогонадных состояний).

Эстрогены назначаются курсами по 3–4 нед. с 5–7-дневными перерывами. Используют эстрадиола валерат, 17β-эстрадиол и эстриол. Возможно назначение пероральных и трансдермальных препаратов.

Женщинам с интактной маткой во 2-й фазе МЦ при циклической гормонотерапии назначают также гестагенный препарат в течение 10–14 дней по 10 мг/сут; при непрерывной гормонотерапии — по 2,5 мг/сут.

**Лечение остеопороза**

***Физическая нагрузка*** должна включать упражнения на укрепление мышц спины (упражнения на растяжение мышц спины вместе с упражнениями, уменьшающими поясничный лордоз и укрепляющими брюшную стенку). С этой целью наиболее рационально сочетание ходьбы и плавания.

***Рациональное питание*** — рекомендуемое потребление кальция с пищей составляет не менее 800 мг/сут.

***Лекарственная терапия остеопороза***

*Ралоксифен* — модулятор эстрогеновых рецепторов II поколения, действует как агонист на продуктивные ткани и как антагонист на репродуктивные ткани. Ралоксифен избирательно действует на эстрогенчувствительные мембраны. Назначается в дозе 60 мг/сут.

*Кальцитонин* — содержит миакальцик (назальный спрей), снижает резорбцию, количество перфораций и микропереломов,

уменьшает болевой и астеноневротический синдромы в течение 1 мес. применения за счет стимуляции синтеза β-эндорфинов в ЦНС. Оптимальная доза 200 МЕ/сут.

*Бисфосфонаты* — активные аналоги пирофосфатов, относящиеся к ингибиторам резорбции костей, снижают активность остеокластов:

- I поколение — клодронат (бонефос), этидронат;
- II поколение — алендронат (раленост), памидронат, тинудронат;
- III поколение — ибандронат, ризендронат, золендронат.

*Этидронат* — 400 мг/сут ежедневно 2 нед., затем 10-недельный перерыв, во время которого назначают препараты кальция и витамина D.

*Алендронат* (*раленост*, *осталон*) — по 10 мг/сут или по 70 мг/нед.

*Памидронат и бандронат* — в/в введение с интервалом 3 мес.

*Золендронат* (*акласта*) — разрушает активные остеокласты, тормозит образование новых остеокластов и угнетает миграцию их предшественников в костную ткань. Вводится в/в капельно 1 раз в год.

*Соли фтора* — стимуляторы формирования кости, увеличивают количество остеобластов. *Оссин* (пролонгированная форма фторида натрия) — по 40 мг 2 раза в сутки через 12 ч в течение 3 мес.

*Стронция ранелат* (*бивалос*) — регенерирует костную ткань, профилактирует переломы, боли в спине, снижение роста. Назначают по 2 г 1 раз в день длительно.

*Препараты кальция и витамин D* — угнетают костную резорбцию и усиливают репарацию костей. Для лечения остеопороза рекомендуют по 800 МЕ витамина D и 1200 мг элементарного кальция в сутки. Можно применять комплексные препараты: *кальций $D_3$ никомед форте* — по 1–2 таб./сут, *кальцемин* — по 2–3 таб./сут.

***Препараты многопланового действия***

*Остеоинон* — производится из костей быков. Содержит органические (коллаген и неколлагеновые пептиды) и неорганические (гидроксилапатит) компоненты. Обладает анаболическими

(активация остеобластов) и антикатаболическими (снижение активности остеокластов) эффектами. Принимают по 1600 мг препарата (2 капс.) 2 раза в сутки.

*Остеокин* (*иприфлавин*) — производное флавоноидов. Подавляет активность и дифференцировку остеокластов, стимулирует пролиферацию остеобластов и секрецию кальцитонина. Назначается в дозе 600 мг/сут.

*Остеогенон* (оссеин-гидроксиапатитовый комплекс) — 1 таб. в пленочной оболочке содержит 830 мг оссеин-гидроксиапатитового комплекса, в том числе 75 мг неколлагеновых пептидов/белков, 216 мг коллагена (что составляет 291 мг оссеина), 178 мг кальция, 82 мг фосфора. Препарат оказывает двойное действие на метаболизм костной ткани: анаболическое (активация остеобластов) и антикатаболическое (угнетение остеобластов), способствует выработке коллагена. Лечение системного остеопороза — 2–4 таб. 2 раза в сутки. Профилактика остеопороза — 1 таб. 2 раза в сутки.

### 4.4.8. Лечение хирургической менопаузы

Согласно обновленным практическим рекомендациям по применению ЗГТ в пери- и постменопаузе Международного общества по менопаузе, у женщин с хирургической менопаузой гормонотерапию следует начинать как можно раньше, с появлением первых симптомов климактерических расстройств. У пациенток, преждевременно лишившихся яичников как источника половых стероидов, особенно важно, чтобы необходимый лечебно-профилактический эффект достигался путем применения максимально низких доз стероидов, имеющих оптимальное соотношение польза/риск (фемостон 1/10, фемостон 1/5), поскольку наличие экстренно возникшего эстрогенного дефицита предполагает длительную терапию, призванную полноценно восполнять утраченную гормональную активность яичников до возраста естественной менопаузы. При хирургической менопаузе необходимо соблюдать ряд правил, принципиально отличающих гормонотерапию естественной и искусственной менопаузы:

- назначение ЗГТ только после получения гистологического заключения операционного макропрепарата;

- при сохранении одного яичника гормонотерапия должна начинаться только после появления симптомов эстрогенного дефицита;
- лечение пациенток с хирургической менопаузой следует проводить минимум до 51 года — возраста естественной менопаузы в соответствии с международными нормами; при желании женщины — ЗГТ продолжить;
- у женщин с развившимся андрогендефицитом предпочтителен трансдермальный путь введения;
- молодым женщинам в первые годы после операции могут потребоваться более высокие дозы эстрогенов (более 2 мг/сут);
- у пациенток активного репродуктивного возраста при отсутствии противопоказаний, вплоть до перименопаузального возраста, допускается использование микродозированных КОК с гестагенами последнего поколения (дезогестрел, гестоден);
- после 40–45 лет рекомендуется снижение дозы стероидов, а после 50 лет предусматривается переход с циклического на непрерывный комбинированный режим терапии. При выборе режима гормонотерапии при хирургической менопаузе следует учитывать объем произведенного оперативного вмешательства и данные гистологического заключения (табл. 4.6).

## 4.5. ФИЗИОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИИ ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

**При вегетососудистых нарушениях**

1. Лечебный массаж воротниковой зоны.
2. Электрофорез воротниковой зоны. Ежедневно или через день, № 12.
3. Аэротерапия — воздушные ванны при температуре воздуха не ниже 18 °С со скоростью ветра не более 5 м/с.
4. Гидротерапия: обливание, обтирание, дождевой душ.
5. Бальнеотерапия: ванны углекислые, «жемчужные», кислородные, радоновые, пенистые, йодобромные.

*Таблица 4.6*

**Выбор схемы и режима гормонотерапии при хирургической менопаузе** [139]

| Объем оперативного вмешательства | Режим гормонотерапии | Препарат |
|---|---|---|
| Овариэктомия + гистерэктомия | Монотерапия эстрогенами | *Эстрадиол:*<br>*17β-эстрадиол* 2 мг/сут внутрь непрерывно<br>*Эстрадиола гемигидрат* 2 мг/сут внутрь непрерывно<br>*Эстрадиола валерат* 2 мг/сут внутрь 21 день приема/7 дней перерыв<br>0,75–1,5 мг 1 раз в сутки на низ живота трансдермально (гель) непрерывно (*дивигель, эстрожель*)<br>0,05–0,1 мг/сут трансдермально (пластырь) 1 раз в неделю непрерывно (*дерметрил — 50, климара — 100*) |
| Овариэктомия при сохраненной матке у пациенток моложе 51 года | Этроген + прогестаген в циклическом режиме | *Непрерывный циклический режим*<br>(28 таб. в упаковке, принимать без перерыва):<br>Эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг (*фемостон 1/10*)<br>Эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг (*фемостон 2/10*)<br>*Прерывистый циклический режим*<br>(21 день прием внутрь/7 дней перерыв):<br>Эстрадиол 2 мг + ципротерон 1 мг (*климен*)<br>Эстрадиол 2 мг + левоноргестрел 0,15 (*климонорм*)<br>Эстрадиол 2 мг + медроксипрогестерон 10 мг (*дивина*) |
| Овариэктомия при сохраненной матке у пациенток в возрасте 51 год и старше | Эстроген + прогестаген, монофазный непрерывный режим | Эстрадиол 1 мг + дидростерон 5 мг (*фемостон 1/5*)<br>Эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг (*анжелик*)<br>Эстрадиол 2 мг + норэтистерон 1 мг (*клиогест, клиане*)<br>Эстрадиол 2 мг + медроксипрогестерон 5 мг (*индивина 2/5*)<br>Эстрадиол 2 мг + диеногест 2 мг (*климодиен*) |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 4.6*

| **Объем оперативного вмешательства** | **Режим гормонотерапии** | **Препарат** |
|---|---|---|
| Высокая надвлагалищная ампутация матки с придатками | 1-й вариант: Эстроген + прогестаген, монофазный непрерывный режим | Эстрадиол 1 мг + дидростерон 5 мг (*фемостон 1/5*)<br>Эстрадиол 1 мг + дроспиренон 2 мг (*анжелик*)<br>Эстрадиол 2 мг + норэтистерон 1 мг (*паузогест*)<br>Эстрадиол 2 мг + медроксипрогестерон 5 мг (*индивина 2/5*)<br>Эстрадиол 2 мг + диеногест 2 мг (*климодиен*) |
| | 2-й вариант: STEAR-терапия | Тиболон 2,5 мг/сут (*ливиал*) |
| Операция по поводу эндометриоза, риск рецидива которого определяет необходимость комбинированной терапии | Эстроген + прогестаген, монофазный непрерывный режим | Эстрадиол 1 мг + дидростерон 5 мг (*фемостон 1/5*)<br>Эстрадиол 2 мг + диеногест 2 мг (*климодиен*) |
| | 2-й вариант: STEAR-терапия | Тиболон 2,5 мг/сут (*ливиал*) |

**При нервно-психической форме**

1. Кальций-электрофорез воротниковой зоны по Щербаку, 6–16 мА по 6–16 мин ежедневно или через день, № 12.
2. Эндоназальный электрофорез магния, лития, амитриптилина, брома.
3. Общая франклинизация воротниковой зоны.
4. Гидро-, аэроионо- и гидроаэроионотерапия.
5. Бальнеотерапия: «жемчужные», кислородные, пенистые, азотные, радоновые ванны.

**При обменно-дистрофической форме**

1. Электрическое поле УВЧ трансцеребрально по 10 мин ежедневно, № 10.
2. Эндоназальный электрофорез витамина $B_1$, новокаина.
3. Трансорбитальный электрофорез брома.
4. Циркулярный душ, душ Шарко, кислородные ванны.
5. Курортное лечение в санаториях с радоновыми водами (Пятигорск, Хмельник, Белокуриха, Увильды, Гагры, Цхалтубо).

# Глава 5

# ПОЛИКИСТОЗНЫЕ ЯИЧНИКИ

**Поликистозные яичники (ПКЯ)** — патология структуры и функции яичников на фоне нейрообменных нарушений, характеризующаяся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функции, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Выделяют болезнь ПКЯ и синдром ПКЯ.

## 5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

### 5.1.1. Болезнь поликистозных яичников

**Болезнь поликистозных яичников** называют также первичными ПКЯ, склерокистозными яичниками, синдромом Штейна–Левенталя.

Этиопатогенез до конца не изучен, несмотря на большое число предложенных теорий. Вместе с тем большинство исследователей считают болезнь ПКЯ гетерогенным заболеванием, наследственно обусловленным, характеризующимся нарушениями менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров яичников в 2–6 раз и особенностями их морфологической структуры: гиперплазией стромы и те-

ка-клеток, множеством кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром 5–8 мм, утолщением капсулы яичников.

Кардинальный признак болезни ПКЯ — овариальная гиперандрогения, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

**Патогенез.** Выделяют *две патологические формы болезни ПКЯ*

1. *Ожирение и болезнь ПКЯ*. В основе ожирения — генетически обусловленная резистентность к инсулину с повышением его уровня в крови. В результате этого увеличивается концентрация ИПФР-1, который стимулирует образование тестостерона тека-интестинальными и стромальными клетками яичника, а также повышает активность 5α-редуктазы — фермента, превращающего тестостерон в дигидротестостерон, активность которого в 2 раза превышает таковую у тестостерона.
2. *Болезнь ПКЯ при нормальной массе тела*. В период полового созревания нарушается цирхоральный ритм выделения ГнРГ в гипоталамусе, что вызывает повышенную секрецию ЛГ при уменьшении выделения ФСГ гипофизом. Кроме того, в клетках гранулезы незрелых фолликулов синтезируется ингибин, который тормозит выделение ФСГ. Повышается выработка гормона роста, под влиянием которого усиливается синтез андрогенов в яичниках.

Таким образом, активация синтеза андрогенов характерна для обеих форм болезни ПКЯ. Андрогены способствуют атрезии фолликулов и гиперплазии стромы яичников. Конечным результатом является яичниковая гиперандрогения, начинающаяся в пубертатном возрасте и создающая порочный круг. При недостатке ФСГ (и избытке ЛГ) подавляется образование ароматаз, в результате уменьшается синтез эстрогенов в яичниках. А именно эстрогены регулируют митотическое деление клеток гранулезы, обеспечивая рост фолликула. Поэтому вместо формирования доминантного фолликула в яичниках выявляется кистозная атрезия антральных фолликулов.

К тому же при болезни ПКЯ увеличивается экстрагландулярная выработка эстрогенов адипоцитами подкожно-жировой ткани. Из андростендиола образуется эстрон, из тестостерона эстриол. Вместе с тем эстриол стимулирует образование адипо-

цитов. Возникает порочный круг: эстрогены вызывают ожирение, а жировая ткань является местом синтеза эстрогенов [21].

**Клинические симптомы:** увеличение яичников (двустороннее); олигоаменорея (менструальная функция нарушается с менархе), регулярный менструальный цикл не устанавливается, ациклические маточные кровотечения; ановуляция и отсутствие секреторной трансформации эндометрия приводит к его пролиферации и гиперплазии (железисто-кистозной, аденоматозной, аденоматозным полипам); первичное бесплодие — кардинальный признак первичных ПКЯ; ожирение (равномерное распределение жировой ткани); гипертрихоз выражен нерезко — стержневые волосы расположены на голенях, задней поверхности бедер, промежности, реже — по белой линии живота, на лице — в виде «усиков».

*Макроскопия ПКЯ:*

- двустороннее увеличение яичников;
- сглаженная поверхность яичников;
- капсула плотная, белесоватая, перламутрового цвета, утолщенная, с мелкими древовидно ветвящимися сосудами;
- наличие фолликулярных кист.

*Микроскопия ПКЯ:*

- склероз белочной оболочки (капсулы) яичников;
- гиперплазия стромы яичников;
- кистозная атрезия фолликулов;
- гиперплазия клеток внутренней оболочки (тека-клеток) кистозно-атрезированных фолликулов.

## 5.1.2. Синдром поликистозных яичников

### Общие представления об этиопатогенезе синдрома поликистозных яичников

**Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)** — метаболический синдром, характеризующийся наличием эндокринных метаболических нарушений, развитием гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними инсулинзависимого сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе СПКЯ лежит гиперандрогения.

Существуют две разновидности СПКЯ: с ожирением и без ожирения. Нарушается цирхоральная секреция ГнРГ гипота-

ламуса в пубертатном возрасте в результате действия генетических (полиморфизм генов, увеличивающих синтез энзима $P_{450}$ 17α-гидроксилазы и уменьшающих синтез $P_{450}$ ароматазы) или инфекционно-токсических факторов. Увеличивается образование и выделение ЛГ. Эти изменения носят временный характер, но при неблагоприятных условиях могут персистировать и участвовать в формировании СПКЯ.

У 40–70% пациенток с СПКЯ отмечается гиперинсулинемия, что связано с возникновением резистентности к инсулину [111]. Механизм развития этого нарушения — дефект на пострецепторном уровне (нарушение аутофосфорилирования инсулинового рецептора). Инсулинорезистентность особенно часто встречается у женщин с СПКЯ и ожирением. Гиперинсулинемия вызывает развитие гиперандрогении. Обнаружено, что при повышении соотношения талия/бедра > 0,8 возрастает уровень общего тестостерона и снижается содержание ГСПС, в результате чего увеличивается концентрация свободного тестостерона. Кроме того, повышение уровня тканевых факторов роста (ИПФР-1, ЭФР и ТФР-α) стимулирует продукцию тестостерона тека-интестинальными и стромальными клетками яичника [21].

В целом гиперандрогения как основной фактор возникновения СПКЯ является результатом воздействия следующих факторов [93]:

- *эндокринных:* увеличение уровня ЛГ и инсулина;
- *тканевых факторов роста:* ИПФР-1, ЭФР и ТФР-α;
- *генетических:* полиморфизм генов, увеличивающих синтез $P_{450}$ 17α-редуктазы и уменьшающих синтез $P_{450}$ ароматазы;
- *уменьшение уровня ГСПС.*

Так как обе эти разновидности СПКЯ формируются с началом функционирования яичников и клинически проявляются в пубертатном возрасте, их называют *первичными ПКЯ.*

*Вторичные ПКЯ* формируются после периода нормальной менструальной и генеративной функции. Причинами данной патологии могут быть: осложнения беременности и родов, аборты, эмоционально-психологические травмы, стрессы, травмы головного мозга, инфекции, интоксикации, начало половой жизни. Этот синдром характеризуется нарастающим ожирением висцерального типа, вторичным бесплодием, нарушением МЦ,

ановуляцией, гирсутизмом, а также «гипоталамическими» симптомами (головные боли, транзиторная гипертензия, нарушение сна и аппетита, жажда). Гиперинсулинемия при вторичных ПКЯ связана с ожирением. Гормональные изменения характеризуются увеличением уровня кортизола, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и их предшественника — 17-гидроксипрогестерона.

### Формы СПКЯ

Выделяют три формы СПКЯ: типичную (яичниковую), надпочечниковую и центрального генеза (гипоталамическую).

**Типичная (яичниковая) форма СПКЯ** характеризуется нарушением менструального цикла различного характера: *аменореей* (первичной и вторичной), гипоменструальным синдромом, ациклическими маточными кровотечениями. Эти нарушения могут проявляться как с периода менархе, так и после нескольких лет нормального менструального цикла. При данной форме заболевания первая менструация обычно наступает своевременно, в 12–14 лет. Второй симптом заболевания — *бесплодие*, чаще первичное, реже вторичное. Бесплодие обусловлено кардинальным признаком СПКЯ — стойкой ановуляцией. Ановуляция при СПКЯ является следствием:

- дефицита ФСГ;
- нарушения селекции и преимущественного развития доминантного фолликула;
- нарушения процессов апоптоза и атрезии недозревших фолликулов.

Характерно отсутствие прогрессирования или незначительное прогрессирование *гирсутизма*. Вторичные половые признаки развиты нормально. Основным симптомом служит двустороннее увеличение яичников (в 2–6 раз), выявляемое при гинекологическом, рентгенологическом и ультразвуковом исследованиях. Обследование больных по тестам функциональной диагностики позволяет выявить ановуляцию и различные степени гипоэстрогении. Значительно реже, чем гипоэстрогения, встречается гиперэстрогения. Функциональная проба с прогестероном положительная, с дексаметазоном отрицательная. На рентгенограмме черепа и турецкого седла патологические изменения не выявляются.

**Синдром поликистозных яичников на фоне надпочечниковой гиперандрогении**

***Этиология.*** Причинами надпочечниковой гиперандрогении могут быть нарушения на любом этапе обмена андрогенов: на этапе синтеза андрогенов в стероидпродуцирующих органах вследствие как нарушения центральной регуляции синтеза, так и внутриорганных причин; на этапе транспорта — снижение концентрации тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина при заболевании печени, ожирении, гиперинсулинемии; на этапе периферического действия — усиление активности 5α-редуктазы и повышение чувствительности рецепторов к нормальным концентрациям андрогенов.

***Патогенез.*** При увеличении секреции андрогенов в надпочечниках нарушается образование фолликулов (антральных и предовуляторных) и синтез эстрогенов в яичниках. Развивается кистозная атрезия фолликулов. Кроме снижения концентрации эстрогенов, увеличивается продукция ингибина, который блокирует выделение ФСГ и активирует синтез ЛГ, что, в свою очередь, вызывает развитие ПКЯ.

***Клиническая картина.*** *Вирилизация женщин*: уменьшение размеров таза (за счет *distantia trochanterica*), увеличение ширины плеч (за счет межакромиального размера), молочные железы гипопластичны; гипертрихоз (стержневые волосы расположены на внутренней поверхности бедер, промежности, внизу живота, над верхней губой, на щеках и подбородке); акне, жировая себорея. Менструальный цикл — по типу *олигоменореи*; может быть ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы. Беременность наступает редко и, как правило, заканчивается *самопроизвольным абортом* в ранние сроки.

**Синдром поликистозных яичников при нейроэндокринном синдроме (ПКЯ центрального генеза)**

***Этиология:*** нейроэндокринный синдром, послеродовое ожирение, гипоталамический синдром, диэнцефальный синдром, инфекция, интоксикация, эмоциональный и психологический стресс, беременность.

***Патогенез.*** В передних медиобазальных структурах гипоталамуса уменьшается синтез и секреция дофамина и эндорфинов, что приводит к нарушению ритма выделения ГнРГ и, соответ-

ственно, повышению выработки ЛГ в аденогипофизе. В результате этого в яичниках нарушается фолликулогенез, что приводит к ановуляции. Параллельно отмечается увеличение синтеза андрогенов в клетках внутренней оболочки фолликулов и стромы яичников, вторичный дефицит ароматазы, увеличение уровня ингибина. Данные процессы нарушают соотношение ЛГ и ФСГ, как результат — гиперплазия стромы и кистозная атрезия фолликулов.

Нарушение синтеза дофамина может также вызвать гиперпролактинемию. Избыток пролактина, в свою очередь, приводит к дисфункции яичникового и надпочечникового стероидогенеза, но не является первичной причиной развития ПКЯ.

***Клинические признаки:***

- *диэнцефальные* (*гипоталамические*) *нарушения*: нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, повышение аппетита, полидипсия, нарушение сна, раздражительность, плаксивость;
- *ожирение III–IV степени*. Повышение массы тела имеет специфический характер: отложение жира на плечевом поясе (климактерический горбик), молочных железах, внизу живота. На коже появляются полосы растяжения, усиливается пигментация кожных складок;
- *нарушения менструального цикла*. Менархе появляется в 12–15 лет. В пубертатном периоде менструальный цикл неустойчивый (21–36 дней). В дальнейшем развивается олигоменорея, отмечаются дисфункциональные маточные кровотечения на фоне гиперпластических процессов эндометрия;
- *вторичное бесплодие* (ановуляторное);
- *гипертрихоз* имеет умеренный характер и развивается на фоне ожирения и олигоменореи.

## 5.2. ДИАГНОСТИКА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

**Анамнез** (у пациенток с нормальной массой тела частота перенесенных заболеваний невысокая; при ожирении — в анамнезе часто имеют место перенесенные нейроинфекции, экстрагенитальная патология, отягощенная наследственность по инсулин-

зависимому сахарному диабету, избыточной массе тела, артериальной гипертонии).

**Гинекологический анамнез** (нарушения МЦ и ановуляция, позднее менархе).

**Жалобы:** головные боли, бессонница, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, склонность к депрессии, снижение памяти и либидо, неопределенные боли в брюшной полости — все это проявление астеноневротических, вегетососудистых и трофико-обменных нарушений.

**Общее обследование.** Гирсутизм различной выраженности, симптомы вирилизации отмечаются редко, *acanthosis nigricans* — шероховатые гиперпигментированные участки кожи в местах повышенного ее трения и в складках (характерный признак инсулинорезистентности). Женский фенотип сохранен. Ожирение наблюдается в $^1/_3$–$^1/_2$ случаев, возможны стрии белого цвета на коже бедер и молочных желез. Молочные железы развиты умеренно, редко выявляется их гиперплазия или увеличение, часто лактореи.

**Гинекологическое обследование.** Наружные половые органы сформированы по женскому типу, характерны нормальные размеры малых половых губ и клитора. При влагалищном исследовании матка обычных размеров, иногда несколько увеличена. У $^2/_3$ женщин определяется двустороннее увеличение яичников (5 × 6 см); они плотной консистенции, чаще шаровидной формы.

**Лабораторная диагностика:** общий анализ крови, анализ крови на RW, HBs, ВИЧ, биохимический анализ крови, коагулограмма, глюкоза крови.

*Определение уровня гормонов крови.* Повышение содержания связанного и свободного тестостерона, что косвенно свидетельствует об увеличении уровня инсулина и наличии инсулинорезистентности. Характерно повышения уровня ЛГ > 10 МЕ/л при сниженном или нормальном уровне ФСГ, что обусловливает возрастание соотношения ЛГ/ФСГ > 2,5. Увеличение концентрации ДГЭА (норма 17,4–19,07 мкмоль/л) и ДГЭА-С (норма 2,1–8,8 мкмоль/л).

*Определение уровня гормонов в моче:* 17-оксикортикостероидов (норма 11–28 мкмоль/л) и 17-кетостероидов (норма 20–

41 мкмоль/л). При СПКЯ имеет место умеренное повышение их уровня.

*Исследование чувствительности к инсулину* (тест на толерантность к глюкозе: определение уровня глюкозы до и через 2 ч после дачи внутрь 75 г глюкозы); согласно критериям ВОЗ, уровень глюкозы выше 7,6 ммоль/л указывает на нарушение толерантности к глюкозе, если выше 11 ммоль/л — о наличии диабета 2-го типа. Для СПКЯ характерно снижение чувствительности к инсулину.

*Изучение липидного профиля крови*. Факторы риска развития СПКЯ: повышение индекса массы тела, гиперинсулинемия, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП и ЛПОНП, увеличение индекса талия/бедра, повышение уровня триглицеридов, увеличение общего холестерина.

**УЗИ органов малого таза** (определение размеров и структуры яичников). Критериями ПКЯ считают двустороннее увеличение размеров и объема яичников ($> 9$ см$^3$), а также визуализацию в паренхиме при сканировании вдоль длинной оси более 10 эхонегативных включений диаметром 2–8 мм. Строму при ПКЯ описывают как утолщенную с повышенной эхогенностью. В зависимости от характера локализации фолликулов выделяют периферический (субкапсулярный) и генерализованный (диффузный) тип ПКЯ.

**Компьютерная томография яичников:** четко выраженная капсула, гомогенная внутренняя структура, при наличии пограничных опухолей яичников по внутренней поверхности капсулы определяются участки уплотнения размером до $4 \times 5$ см.

**Магнитно-резонансная томография половых органов:** оба яичника с множественными периферически расположенными кистами; в центральном отделе яичников — зона снижения магнитного резонанса, что соответствует избыточному развитию стромы.

**Обзорный снимок черепа:** проводится для исключения пролактиномы и других органических процессов в головном мозге. На краниограммах при ПКЯ выявляются признаки эндокраниоза, эндокринопатии, внутричерепной гипертензии.

**Лапароскопия** позволяет определить размеры яичников и плотность капсулы (табл. 5.1).

*Таблица 5.1*

**Дифференциальная диагностика первичных и вторичных ПКЯ**

| Признак | Первичные ПКЯ | Вторичные ПКЯ | |
|---|---|---|---|
| | | на фоне надпочечниковой гиперандрогении | на фоне нейроэндокринного синдрома |
| Менархе | 13–14 лет | 14–15 лет | 12–13 лет |
| Менструальный цикл | Олигоменорея | Вторичное бесплодие или невынашивание беременности в ранние сроки | Вторичное бесплодие |
| Ожирение | Универсальное | Отсутствует | Специфическое |
| Телосложение | Женского типа | Мужского типа | Женского типа |
| Гипертрихоз | С менархе | До менархе | Развивается на фоне олигоменореи и ожирения |
| Другие признаки | — | — | Нейроциркуляторная дистония, обменно-эндокринные нарушения |
| Гиперплазия эндометрия | Определяется даже при отсутствии маточных кровотечений | Редко, характерна пролиферация и нерезко выраженная атрофия | Присутствует всегда |
| Уровень андрогенов в крови | Повышен | Повышен | Повышен |
| Экскреция 17-ОКС и 17-КС | Нормальная | Увеличена | Нормальная |
| Лапароскопия яичников | Сглаженная белесоватая капсула с древовидно расположенными сосудами; увеличены размеры яичников (5–6 × 4 см). На поверхности фолликула отсутствует просвечивание мелких фолликулярных кист | Яичники увеличены в размерах меньше, чем при первичных ПКЯ; капсула яичников несколько утолщена (просвечивание множества мелких фолликулярных кист) | Яичники увеличены в размерах за счет стромы. Фолликулы различной степени зрелости |
| Эхоскопия матки | Норма | Гипоплазия | Норма |
| Проба с дексаметазоном | Отрицательная | Положительная | Отрицательная |

**Установление источника гиперандрогении (дексаметазоновые пробы).** *Малая дексаметазоновая проба:* пациентке назначают дексаметазон по 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг/сут) в течение 3 сут, общая доза препарата для проведения пробы составляет 6 мг. За два дня до пробы и после пробы собирают суточную мочу для определения в ней 17-КС. При снижении содержания 17-КС по сравнению с исходными показателями более чем на 50–75% проба считается положительной, что указывает на надпочечниковый источник андрогенов. Снижение уровня 17-КС после пробы менее чем на 30–25% указывает на яичниковое происхождение андрогенов (содержание метаболитов андрогенов снижается при этом за счет исключения надпочечниковой фракции). При отрицательной пробе, т.е. отсутствии падения 17-КС, проводят *большую дексаметазоновую пробу:* прием дексаметазона по 2 мг (4 таб. по 0,5 мг) каждые 6 ч (8 мг/сут) в течение 3 сут (общая доза 24 мг). Контроль содержания 17-КС производится так же, как и при малой дексаметазоновой пробе. Отрицательный результат пробы (полное отсутствие снижения 17-КС) с определенностью указывает на наличие вирилизирующей опухоли надпочечников, поскольку секреция андрогенов в такой опухоли имеет автономный характер и не снижается при блокаде АКТГ гипофиза дексаметазоном.

## 5.3. ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

### 5.3.1. Консервативные методы лечения

**Снижение массы тела** — первостепенная задача для пациенток с ПКЯ и ожирением. Это естественный метод повышения чувствительности к инсулину. Уже при снижении массы тела всего на 5% в 60–80% случаев у пациенток с гиперандрогенией и ановуляцией восстанавливается регулярный менструальный цикл в результате уменьшения концентрации инсулина, ИПФР-1 и свободного тестостерона [93].

Эта цель может быть достигнута настойчивой диетотерапией и применением средств, угнетающих центральные механизмы аппетита.

*Диетотерапия*. Ограничение калорийности до 1200–1800 ккал/сут; резкое ограничение легкоусвояемых углеводов

(сахар заменить ксилитом или сорбитом); уменьшение количества жиров до 80 г (преимущественно растительного происхождения); повышение в рационе содержания белка; ограничение поваренной соли до 5 г/сут; исключение пряностей, крепких бульонов, копченостей и солений; исключение алкогольных напитков; 5–6-разовый режим питания; разгрузочные дни 2–3 раза в неделю.

*Цефамадар* — гомеопатический препарат, содержит экстракт из коры корня *Calotropis gigantea* (произрастает в Юго-Восточной Азии), угнетающе воздействует на центр насыщения и аппетита в промежуточном мозгу. Принимают за 15 мин до приема низкокалорийной пищи по 1 таб. 3 раза в сутки.

**Регуляция менструального цикла.** Применяют оральные комбинированные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов и гестагенами, которые обладают антиандрогенной активностью (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, диеногест, дроспиренон) — *диане-35*, *джинет-35*, *белара*, *жанин*, *ярина*, *мидиана*. Эти препараты, помимо указанных эффектов, также защищают эндометрий (так как в условиях ановуляции и относительной гиперэстрогении велика вероятность развития гиперплазии эндометрия). Назначают по 1 таб. с 5-го по 25-й день цикла длительно.

После прекращения терапии эстроген-гестагенными препаратами часто возникает эффект отмены, в результате которого происходит спонтанное восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, регулируется менструальный цикл и происходит овуляция, уменьшается риск злокачественного превращения эндометрия и прогрессирования гирсутизма, а также нормализуются размеры яичников. При этом ректальная температура становится двухфазной, нормализуются и функциональные тесты.

При яичниковой форме ПКЯ и невыраженном гирсутизме рекомендуется циклическая гормонотерапия (с 1-го по 8-й день МЦ — *прогинова* (эстрадиола валерат) — по 2 мг (1 таб.) в день; с 9-го по 15-й день МЦ — по 4 мг (2 таб.) в день; во 2-й фазе цикла (с 16-го по 25-й день) — гестагены, предпочтительнее *дуфастон* по 10 мг 2 раза в день, или *утрожестан* по 300 мг/сут, или *люténил* по 5 мг/сут).

При надпочечниковой форме ПКЯ в 1-й фазе цикла — *дексаметазон* по 0,5 мг 2 раза в день, во 2-й фазе — *дуфастон* или *утрожестан*.

При наличии гиперпролактинемии рекомендуются дофаминомиметики — *парлодел*, *норпролак*, *достинекс*, *алактин* (см. пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия», п. Г). Они приводят к снижению уровней пролактина, ЛГ, тестостерона и к уменьшению соотношения ЛГ/ФСГ.

При ПКЯ с гиперпролактинемией в сочетании со стертой формой адреногенитального синдрома рекомендуется *дексаметазон* в сочетании *с парлоделом* по короткой схеме в 1-й фазе цикла — с 5-го по 14-й день.

При ПКЯ с маточными кровотечениями показаны гестагены во 2-й фазе цикла (*дуфастон*, *утрожестан*, *люте*ина, *лютенил* и др.) в сочетании с *дексаметазоном* в 1-й фазе. Обязателен гистологический контроль состояния эндометрия.

**Стимуляция созревания фолликула и овуляции.** Подробные схемы стимуляции созревания фолликула и овуляции с учетом возраста женщины, ее репродуктивных планов, состояния эндометрия и уровней ФСГ и ЛГ приведены в пар. 3.2.2, «II. Гормонотерапия», п. А.

У пациенток с ПКЯ и высоким уровнем ЛГ для стимуляции овуляции применяют также последовательное назначение аГнРГ и ФСГ. Предварительная десенситизация гипофиза под влиянием аГнРГ повышает частоту овуляции после введения препаратов ФСГ [93]:

- *гозерелин* (*золадекс*) — 3,6 мг гозерелина ацетата вводят п/к в переднюю стенку живота 1 раз в месяц на протяжении 2–4 мес.;
- *трипторелин* (*декапептил*, *диферелин*) — вводят по 3,75 мг п/к 1 раз в 28 дней;
- *декапептил-депо* (3,75 мг трипторелина и полимерный депонирующий наполнитель) — вводят п/к или в/м по 1-й инъекции каждые 28 дней;
- *бусерелин* — вводят п/к по 3,75 мг 1 раз в 28 дней;
- *нафарелин* (*синарел*) — спрей для эндоназального введения в дозе 400 мг/сут, в 2 приема;
- *лейпрорелин* (*люкрин-депо*, *люпрон*) — в/м 3,75 мг 1 раз в месяц.

После назначения аГнРГ в течение 1–3 мес. проводят стимуляцию овуляции с помощью препаратов ФСГ (гонал-Ф, пурегон).

**Лечение гиперандрогении и гирсутизма.** Терапия гиперандрогении проводится препаратами антиандрогенного действия, которые блокируют рецепторы в тканях-мишенях. При этом всегда достигается ожидаемый эффект независимо от причины гиперандрогении — будь то повышенная выработка андрогенов или нарушение их тканевой рецепции и метаболизма. С этой целью применяют стероидные и нестероидные антиандрогены:

- стероидные антиандрогены — *ципротерона ацетат*, *диеногест*, *дроспиренон* — обладают также выраженной гестагенной активностью;
- нестероидные антиандрогены — *флутафарм* — оказывают высокую избирательность антиандрогенного действия без сопутствующей гормональной активности.

Препаратами выбора для пациенток с СПКЯ являются *диане-35* и *джинет-35*, содержащие 2 мг ципротерона ацетата в комбинации с эстрогеном (35 мкг этинилэстрадиола). *Ципротерона ацетат* (ЦПА), входящий в состав этих препаратов, обладает высокой антиандрогенной активностью. Механизм действия ЦПА заключается в его конкуренции с эндогенными активными андрогенами за места связывания со специфическими рецепторами, блокада которых препятствует действию андрогенов на клеточном уровне.

При выраженном гирсутизме рекомендуется комбинированная терапия *андрокуром* (чистым ЦПА) в дозе 10–25 мг в 1–15-й день цикла с одновременным применением *диане-35* или *джинет-35* в течение 21 дня. При достижении желаемого контроля роста волос андрокур отменяют и в качестве поддерживающей терапии продолжают лечение только *диане-35* или *джинет-35*.

*Флутафарм* высокоэффективен в лечении гиперандрогении и гирсутизма у больных с СПКЯ, что подтверждается достоверным снижением свободного тестостерона и восстановлением менструального цикла у таких больных. Назначают по 250 мг ($^1/_2$ таб.) 3 раза в день на протяжении 3 мес.

Для снижения гирсутизма рекомендуют также терапию *верошпироном* в дозе 50–100 мг/сут. В этой дозе верошпирон

блокирует рецепторы андрогенов, подавляет синтез андрогенов в яичниках, усиливает периферическое превращение андрогенов в эстрогены. Эффект наблюдается через 6 мес. — 1,5 года.

**Лечение метаболического синдрома.** Цель лечения больных с метаболическим синдромом — максимальное снижение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Гипогликемизирующий эффект при применении *метформина* связан с замедлением всасывания глюкозы в пищеварительном тракте, потенцированием периферического действия эндо- или экзогенного инсулина вследствие повышения его связывания с инсулиновыми рецепторами, торможения синтеза глюкозы в печени, а также усилением анаэробного гликолиза в периферических тканях. Таким образом, препарат позволяет корригировать инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. У больных с СПКЯ метформин способствует снижению массы тела, нормализации менструального цикла, уменьшению уровня тестостерона в крови [93]. Метформин также увеличивает частоту овуляций в комбинации с последующей терапией кломифеном.

*Метформин* (*сиофор*) — внутрь во время еды начиная с 500 мг/сут (в 1-ю неделю) до 2000 мг/сут (на 4-ю неделю лечения) в течение 4–6 мес.

**Антиоксиданты и витамины:**

- *липоевая кислота* — по 25 мг 2–3 раза в сутки после еды, 20 дней;
- *аскорбиновая кислота* — по 200 мг (4 таб.) в день;
- *токоферола ацетат* — по 1 капс. (100 мг) 2 раза в сутки;
- *фолиевая кислота* — по 1 мг 2–3 раза в сутки, 3 нед.;
- *никотинамид* — по 25 мг 2 раза в сутки или по 15 мг на день, 2–3 нед.

### 5.3.2. Хирургические методы лечения

**Клиновидная резекция яичника.** Показанием к операции является отсутствие эффекта от консервативной терапии. *Техника:* после выведения яичника в рану он удерживается марлевой полоской вокруг ворот яичника. Клиновидно иссекают ткани яичника почти до его ворот. Удаляют $^{2}/_{3}$ объема яичника. Целость его восстанавливают путем наложения тонких кетгутовых швов круглой крутой иглой. Первый вкол производят с захватом дна

раны, второй — поверхностно. При завязывании шва края яичника хорошо сопоставляют.

**Декортикация (декапсуляция) яичника.** При наличии склерокистозной оболочки производят так называемую *декортикацию плотной поверхностной оболочки*. С этой целью скальпелем или ножницами удаляют измененную белочную оболочку яичников, фолликулы прокалывают иглой, края ушивают кетгутовыми лигатурами.

**Эндохирургическая стимуляция овуляции при синдроме Штейна–Левенталя.** При лечении синдрома Штейна–Левенталя применяется лапароскопический метод двустороннего иглового аспирационного дренирования кистозных фолликулов в сочетании с двусторонней клиновидной резекцией $^1/_2$ части яичников с использованием биполярного тока в режиме резания и коагуляции. Производится игловая пункция и аспирационное дренирование всех кистозных включений электроотсосом под контролем трансвагинального УЗИ. Затем осуществляется двусторонняя резекция части яичника коагулятором типа «двойной крючок» с последующим гемостазом раневой поверхности яичника.

**Лапароскопическая эндотермокоагуляция в лечении СПКЯ.** Перед эндотермокоагуляцией проводится расширенная биопсия яичников. Для гистологического исследования из каждого яичника иссекают кусочки ткани в виде клина размером 2 × 1 × 1 см. Раневая поверхность коагулируется точечным электродом. Затем электрод вводится радиально на глубину 7–10 мм. Первые две пункции производятся в области полюсов яичника, в направлении его длинника на глубину 15 мм. Температура рабочей поверхности электрода 120 °С, длительность каждой коагуляции 10–15 с, в среднем проводится 8–12 коагуляций. По окончании процедуры на одном яичнике те же манипуляции выполняются на втором.

### 5.3.3. Физиотерапия

При **первичном СПКЯ** применяют *гальванофорез лидазы* (активирует ферментативную систему гонад). Электроды размещают в надлобковой области. Процедуру проводят ежедневно в течение 15 дней.

При **СПКЯ центрального генеза** рекомендуют

1. *Эндоназальный гальванофорез витамина* $B_1$, *магнитотерапию на воротниковую зону*, *водолечение*, *душ* дождевой, струйный, веерообразный, циркулярный.

**При всех видах СПКЯ**

1. *СМТ-электрофорез области придатков матки* для улучшения кровообращения, лимфоотока, проницаемости тканей.
2. *Массаж* (улучшает трофику, нервную проводимость, процессы регенерации). Применяют общий массаж, массаж конечностей, зон роста, воротниковой зоны и мышц спины.

### 5.3.4. Дальнейшее ведение и прогноз

Несмотря на достаточно высокую суммарную эффективность различных методов стимуляции созревания фолликула и овуляции в восстановлении фертильности у пациенток с СПКЯ, у большинства из них отмечается рецидив симптоматики. В основном рецидив наблюдают у пациенток, которые реализовали генеративную функцию при использовании консервативных методов лечения, а также после каутеризации ПКЯ. Поэтому после родов необходима профилактика рецидива СПКЯ, как и риска развития гиперпластических процессов эндометрия и отдаленных последствий инсулинорезистентности — сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинозависимого сахарного диабета. С этой целью целесообразно назначение КОК, содержащих гестагены, обладающие антиандрогенным действием (*диане-35*, *джинет-35*, *белара*, *ярина*, *джаз*, *мидиана*, *жанин*, *марвелон*). Пациенткам с ожирением показано введение интравагинальной гормональной системы *НоваРинг*, которая не дает прибавки массы тела. При плохой переносимости КОК можно рекомендовать гестагены во 2-й фазе цикла.

Девочки, родившиеся от матерей, страдавших СПКЯ, наследуют предрасположенность к нарушениям репродуктивной системы. Доказано, что заболевание может наследоваться не только по женской линии, но и по мужской. У девочек, родившихся у женщин после клиновидной резекции поликистозных яичников, часто отмечаются гипоталамический синдром периода полового созревания, поликистозные яичники. Такие девочки нуждаются в наблюдении детского гинеколога с целью раннего выявления и своевременной коррекции нарушений репродуктивной системы в период полового созревания.

# Глава 6

# ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

**Бесплодие** — это отсутствие беременности у супругов детородного возраста в течение 12 мес. при регулярной половой жизни без применения каких-либо контрацептивных средств.

В структуре бесплодия в браке частота мужского и женского факторов примерно одинакова и составляет по 40%; в 15% случаев причина бесплодия обусловлена обоими партнерами, в 5–10% случаев она остается неустановленной.

*Женское бесплодие* — неспособность женщины репродуктивного возраста к зачатию, сохраняющаяся в течение 1 года регулярной половой жизни.

*Бесплодие мужчин* — неспособность половых клеток зрелого мужчины к оплодотворению. Это предмет исследования специалистов-андрологов. Но гинекологам следует знать показатели фертильной спермы, чтобы правильно оценить причину бесплодия в браке (табл. 6.1).

**Терминология, принятая при оценке анализа спермы:**

- нормоспермия — нормальные показатели;
- олигоспермия — концентрация сперматозоидов не превышает $20{,}0 \times 10^6$/мл;
- тератозооспермия — морфологические дефекты сперматозоидов, вследствие которых в сперме обнаруживает-

ся < 30% сперматозоидов с нормальной морфологией при нормальных показателях числа и подвижных форм;
- астенозооспермия — снижение подвижности сперматозоидов (подвижны < 50% сперматозоидов при нормальных показателях числа и морфологических форм);
- олигоастенозооспермия — сочетание трех вариантов патозооспермии;
- азооспермия — сперматозоидов в сперме нет;
- аспермия — нет эякулята.

*Таблица 6.1*

**Нормальные показатели фертильности спермы**

(по Рук-ву по алгор. диагн. и леч. бесплодия, 2004; ВОЗ, 2007)

| | |
|---|---|
| **Концентрация** | ≥ $20{,}0 \times 10^6$/мл |
| **Подвижность** | ≥ 50% |
| **Морфология** | ≥ 30% нормальных форм |
| **Жизнеспособность** | ≥ 75% живых сперматозоидов |
| **Агглютинация** | Отсутствует |
| **MAR-тест** | ≥ 50% подвижных сперматозоидов, покрытых антителами |
| **Объем** | ≥ 2 мл |
| **PH** | 7,2–7,8 |
| **Вид и вязкость** | Нормальные |
| **Разжижение** | < 60 мин |
| **Лейкоциты** | < $1{,}0 \times 10^6$/мл |
| **Флора** | Отсутствует или < $10^3$ КОЕ/мл |

Основные причины мужского бесплодия [8]: инфекции гениталий, варикоцеле, иммунологический фактор (до 22%), эндокринные причины, приобретенные повреждения яичек (травмы), системные заболевания, идиопатическая астено-, олиго-, тератозооспермия как причина бесплодия в совокупности составляют около 15%.

**Классификация женского бесплодия**

**I.** ***По наличию беременностей в анамнезе****:* первичное и вторичное.

**II.** ***По возможности наступления беременности****:* абсолютное и относительное.

**III.** ***По механизму развития****:* врожденное и приобретенное.

**IV.** ***По длительности****:* временное, постоянное, физиологическое.

**V.** ***По этиопатогенезу***

1. *Эндокринное бесплодие:*
   — ановуляция;
   — недостаточность лютеиновой фазы МЦ, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, гиперандрогения, гиперпролактинемия, хронические воспалительные процессы придатков матки, гипо- или гипертиреоз;
   — синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула.
2. *Трубное и перитонеальное бесплодие:* нарушение функции маточных труб, органическое поражение маточных труб, перитонеальная форма бесплодия.
3. *Маточная и шеечная формы бесплодия:* гинекологические заболевания с нарушением анатомо-функционального состояния эндометрия и шейки матки, не сопровождающиеся ановуляцией, непроходимостью маточных труб и образованием антиспермальных антител:
   — внутренний эндометриоз;
   — подслизистая миома матки;
   — полипы эндометрия;
   — гиперплазия эндометрия;
   — наружный эндометриоз с образованием антиэндометриальных антител;
   — повторные диагностические выскабливания слизистой оболочки матки;
   — послеродовые и послеоперационные осложнения;
   — действие химических и прижигающих веществ;
   — эндометриты различной этиологии.
4. *Иммунологическое бесплодие* — образование антиспермальных антител.
5. *Психогенное бесплодие.*
6. *Бесплодие неясного генеза.*

**Первичное бесплодие** — бесплодие у женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности.

**Вторичное бесплодие** — беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения.

**Абсолютное бесплодие** — возможность беременности полностью исключена (врожденное или приобретенное отсутствие матки, яичников и другие аномалии развития половых органов).

**Относительное бесплодие** — возможность беременности полностью не исключена.

**Врожденное бесплодие** — обусловлено наследственной и врожденной патологией (эндокринные заболевания, пороки развития половых органов).

**Приобретенное бесплодие** — чаще всего вторичное, связанное с перенесенными заболеваниями после рождения ребенка.

**Физиологическое бесплодие** — обусловлено преходящими факторами и наблюдается у женщин в препубертатный, лактационный, постменопаузальный периоды.

**Постоянное бесплодие** — присутствует постоянно (например, отсутствие маточных труб).

Отдельно выделяют:

**Добровольно осознанное бесплодие** — такой вид бесплодия, когда в силу социально-экономических или других факторов женщина сознательно не хочет беременеть и рожать не только второго, но и первого ребенка.

**Вынужденное бесплодие** — связано с определенными мерами по предупреждению деторождения.

## 6.1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫХ ФОРМ БЕСПЛОДИЯ

### 6.1.1. Эндокринное бесплодие

Эндокринное бесплодие объединяет все состояния, связанные с нарушением процесса овуляции, что может выражаться син-

дромом хронической ановуляции, недостаточностью лютеиновой фазы и синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула.

**Факторы риска развития эндокринного бесплодия**

1. *Медико-биологические:*
   — раннее и позднее менархе, нарушения МЦ;
   — возраст более 25 лет;
   — кисты яичников, опухоли матки;
   — искусственное прерывание 1-й беременности;
   — наследственный фактор;
   — сопутствующая эндокринная патология (болезни щитовидной железы, надпочечников, сахарный диабет, ожирение);
   — перенесенные урогенитальные заболевания;
   — нерациональный прием КОК.
2. *Социально-гигиенические:*
   — алкоголизм и курение;
   — сочетание учебы и работы;
   — профессиональные вредности;
   — проживание вблизи промышленных предприятий.

### Формы эндокринного бесплодия

**Синдром хронической ановуляции** — гетерогенная группа патологических состояний, характеризующихся нарушением процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

*Этиологические факторы:*

- гипоталамо-гипофизарная дисфункция;
- синдром поликистозных яичников;
- синдром истощения яичников;
- синдром резистентных яичников;
- гиперпролактинемия;
- надпочечниковая гиперандрогения.

Хроническая ановуляция сопровождается дисфункциональными маточными кровотечениями, олигоменореей, аменореей (кроме маточной формы).

Гиперпролактинемия составляет 40% в структуре эндокринного бесплодия. Ее диагноз подтверждается повышением концентрации пролактина более 500 нг/л в двух последовательных анализах (при аменорее — через 2 нед., при нормальном МЦ — 5–7-й

день следующего цикла). Органическая гиперпролактинемия (микро- и макропролактиномы гипофиза) проявляется аменореей, галактореей, хронической ановуляцией на фоне гипоэстрогении. Больные обычно имеют регулярный МЦ или олигоменорею.

**Недостаточность лютеиновой фазы цикла.** Бесплодие при этом развивается в связи с неполноценной секреторной трансформацией эндометрия, снижением перистальтической активности маточных труб вследствие дефицита прогестерона.

*Этиологические факторы:*

- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, возникшая после физического или психического стресса, травм, нейроинфекции;
- гиперандрогения яичникового, надпочечникового или смешанного генеза;
- функциональная гиперпролактинемия;
- воспаление придатков матки;
- гипо- или гипертиреоз.

*Клинически* при НЛФ иногда отмечаются скудные предменструальные кровянистые выделения за 4–7 дней до очередной менструации. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция проявляется нарушением МЦ по типу олигоменореи или вторичной аменореи. НЛФ возникает после родов, выкидышей, абортов, перенесенных инфекций, интоксикаций, травм. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность проявляется снижением базального уровня секреции ЛГ и ФСГ, эстрадиола, на фоне чего возникает гипогонадотропная аменорея, чаще первичная. Выявляется гипоплазия молочных желез, наружных и внутренних половых органов, малое турецкое седло.

**Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула** — преждевременная лютеинизация фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и запоздалой секреторной трансформацией эндометрия.

*Этиология:* стресс, гиперандрогения, гиперпролактинемия, воспалительные процессы в яичниках.

### Диагностика эндокринного бесплодия

#### Установление характера менструальной функции

1. *Регулярный менструальный цикл* — менструации наступают через 21–35 дней, длятся 3–7 дней, количество те-

ряемой крови 50–150 мл. При этом часто регистрируется неполноценность лютеиновой фазы.

2. *Первичная аменорея* — отсутствие хотя бы одной спонтанной менструации в жизни, что свидетельствует о выраженном угнетении функции яичников.
   *Вторичная аменорея* — отсутствие спонтанной менструации в течение 6 мес. и более; в ее основе лежит хроническая ановуляция.
   Наличие двухфазных циклов при первичной аменорее указывает на пороки развития матки и влагалища; при вторичной — на атрезию цервикального канала или внутриматочные синехии после повторных выскабливаний, воспалительных процессов.
3. *Опсоменорея* — редкие менструации с интервалом от 36 дней до 6 мес., при этом НЛФ и аменорея встречаются одинаково часто.
   *Пройоменорея* — частые менструации с интервалом менее 21 дня.
4. *Гипоменорея* — скудные менструации вследствие нарушений в эндометрии или снижения функции яичников (переходное состояние к аменорее).
   *Гиперменорея* — обильные менструации.
5. *Олигоменорея* — короткие менструации (менее 2 дней).
   *Полименорея* — затяжные менструации (7–12 дней и более).
6. *Метроррагия* — беспорядочные кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности, свидетельствующие об отсутствии циклических изменений в эндометрии.

**Оценка гормональной функции яичников и наличия овуляции** с помощью тестов функциональной диагностики (пар. 1.3.3)

1. Измерение базальной температуры. Недостаточность лютеиновой фазы цикла характеризуется укорочением 2-й фазы цикла и разница температуры в обе фазы цикла составляет менее 0,4–0,6 °С.
2. Гормональная кольпоцитология.
3. Оценка уровня прогестерона в крови, определение экскреции прегнандиола с мочой. Начинают исследование не ранее 4–5-го дня после подъема ректальной температуры,

так как пик прогестерона приходится на 7–8-й день после овуляции. При НЛФ уровень прогестерона снижен. В норме уровень прогестерона в плазме крови 9–80 нмоль/л и прегнандиола в моче более 3 мг/сут.

4. При биопсии эндометрия, проводимой за 2–3 дня до начала менструации, выявляется недостаточность секреторной трансформации эндометрия.
5. Подсчет цервикального числа — количество слизи, ее вязкость, кристаллизация.
6. УЗИ роста фолликулов и толщины эндометрия в динамике МЦ.

**Гормональный скрининг.** Взятие крови для исследования необходимо проводить утром с 9 до 11 ч, после легкого завтрака. При регулярном ритме менструаций определяют следующие гормоны: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, кортизол, ДГЭА-С на 5–7-й день цикла, пролактин и прогестерон в фазу расцвета желтого тела (на 6–8-й день после подъема базальной температуры); уровень 17-КС в суточной моче определяют дважды: на 5–7-й и 21–22-й день цикла.

При олигоменорее и аменорее исследуют в крови концентрацию пролактина, ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С , кортизола, $T_3$ и $T_4$; содержание 17-КС в суточной моче. Определение концентрации прогестерона проводят при наличии двухфазной кривой базальной температуры.

При выявлении повышенного уровня пролактина в плазме крови исследование повторяют через неделю при аменорее, и на 5–7-й день МЦ при регулярном ритме менструаций и олигоменорее.

**Гормональные и функциональные пробы.** Подробное описание методики проведения гормональных проб содержится в гл. 1 «Методы обследования гинекологических больных» (пар. 1.3.4).

*Прогестероновая проба* — определение уровня эстрогенной насыщенности организма при аменорее, адекватной реакции эндометрия на прогестероновое воздействие и особенностей его отторжения при снижении уровня прогестерона.

*Кломифеновая проба* — проводят при нерегулярных менструациях или аменорее после индуцированной менструально-

подобной реакции. Проба указывает на количество синтезируемых стероидных гормонов в фолликуле и сохранение резервных способностей гипофиза.

*Проба с церукалом* — дифференциальная диагностика между функциональной и органической гиперпролактинемией.

*Проба с тиролиберином* — диагностика функции щитовидной железы.

*Дексаметазоновая проба* — показана пациенткам с гирсутизмом, для уточнения генеза гиперандрогении (надпочечникового или яичникового).

Диагноз ановуляции можно поставить на основании следующих тестов функциональной диагностики:

- монофазная базальная температура;
- цервикальное число менее 10 баллов;
- отсутствие секреторной трансформации эндометрия;
- снижение уровня прогестерона в плазме крови менее 15 нмоль/л.

Диагноз НЛФ также основан на тестах гормональной диагностики:

- укорочение 2-й фазы МЦ до 10 дней и менее;
- снижение колебаний базальной температуры между 1-й и 2-й фазами цикла менее чем на 0,4–0,6 °С;
- снижение уровня прогестерона в плазме крови в фазу расцвета желтого тела менее 15 нмоль/л;
- неполноценная фаза секреции в эндометрии по данным гистологического исследования, проведенного на 4–6-й день подъема базальной температуры.

**Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ)** диагностируется с помощью УЗИ и лапароскопии во 2-ю фазу МЦ. Первые УЗ-признаки растущего фолликула выявляются на 9–11-й день МЦ. Перед овуляцией размеры фолликула 20 мм в диаметре, а в стимулированном цикле — до 30 мм. Прирост диаметра фолликула составляет 2–3 мм в день. Эхографический признак овуляции — отсутствие изображения фолликула в середине цикла (если в 1-й фазе цикла визуализировался растущий фолликул); при ЛНФ отмечается постепенное сморщивание фолликула. Лапароскопическая картина ЛНФ характеризуется наличием геморрагического тела без овуляционной стигмы.

## Лечение эндокринного бесплодия

### I. Лечение бесплодия при ановуляторном МЦ, гипоэстрогении, олигоменорее и достаточном развитии женских половых органов

***А. На фоне нормального уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, андрогенов и исключении эндометриоза***

1. *Формирование двухфазного менструального цикла: фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг 17β-эстрадиола; в следующих 14 таб. — по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона) с 1-го дня МЦ в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус–гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день в непрерывном режиме длительно (3–6 мес.).

2. *Стимуляция созревания фолликулов и овуляции* кломифеном, хорионическим гонадотропином, с поддержкой лютеиновой фазы гестагенами. С 5-го дня цикла назначают *кломифен* по 50 мг (1 таб. на ночь) в течение 5 дней. В средине цикла — *хорионический гонадотропин*: по 5000–10 000 МЕ *профази*, или *хорагона*, или *прегнила*. При отсутствии эффекта дозу кломифена можно увеличить в 2 раза (во 2-м цикле) и в 3 раза (в 3-м цикле) под контролем размеров яичников.

При наступлении овуляции применяют гестагены с 16-го по 25-й день цикла на протяжении 10 дней:

- *прогестерон* — 1 мл 2,5% р-ра в/м через день, 5 раз;
- *17-ОПК* — 1 мл 12,5% р-ра в/м однократно;
- *дуфастон* — по 10–20 мг (1–2 таб.) в сутки;
- *утрожестан* — по 200–400 мг/сут в 2 приема (2 капс. утром и 1–2 капс. вечером) вагинально или *per os*;
- *лютеина* (микронизированный прогестерон) — по 2–3 влагалищные таблетки (150 мг препарата) 2 раза в день;
- *лютенил* — по 5 мг 1 раз в сутки.

Курс лечения 6 мес. Контроль гиперстимуляции яичников!

***Б. На фоне сниженного уровня ФСГ, ЛГ, нормального уровня пролактина, андрогенов и исключении эндометриоза***

1. *Формирование двухфазного менструального цикла*: *фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг 17β-эстрадиола;

в следующих 14 таб. — по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона) с 1-го дня МЦ в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус–гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день в непрерывном режиме длительно (3–6 мес.).

2. *Стимуляция созревания фолликула и овуляции* с помощью ФСГ (*гонал-Ф* — α-фоллитропин — 75, 150 МЕ; *пурегон* — β-фоллитропин — 50, 100, 150 МЕ) *и хорионического гонадотропина* (*хорагон*, *профази*, *прегнил*).

В первые 7 дней от начала менструальноподобной реакции назначают по 75–100 МЕ ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) на протяжении 7–12 дней до созревания фолликула под контролем УЗИ. При отсутствии реакции дозу можно увеличить до 150–225 МЕ (**опасность гиперстимуляции яичников!**). При созревании фолликула стимулируют овуляцию и образование желтого тела хорионическим гонадотропином: 5000–10 000 МЕ *профази*, или *хорагона*, или *прегнила*. Во 2-й фазе менструального цикла — гестагены в течение 10 дней.

3. *Стимуляция созревания фолликула и овуляции препаратами ФСГ и ЛГ:*

- *пергонал* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — с 1-го дня менструации, 14 дней;
- *меногон* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — с 1-го дня менструации, 14 дней;
- *менопур* (по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) — так же, как пергонал.

Во 2-й фазе менструального цикла — профилактика недостаточности лютеиновой фазы препаратами прогестерона.

В случае отсутствия созревания фолликула при применении схем А и Б проводится индукция суперовуляции.

*«Длинная» схема стимуляции:* сочетание аГнРГ с человеческим менопаузальным гонадотропином (ЧМГ). аГнРГ (*трипторелин*, *нафарелин*, *декапептил-депо и др.*) вводятся однократно 3,75 мг или ежедневно по 0,1 мг с 20–21-го дня предыдущего менструального цикла, а ЧМГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) — через 14 дней от начала введения аГнРГ. При созревании фолликула (его диаметр по УЗИ не менее 18 мм) — однократное введение

10 000 МЕ ХГ (*прегнил*, *профази*). Через 36–48 ч — коитус или инсеминация спермы.

Агонисты ГнРГ подавляют выработку собственных ФСГ и ЛГ и тем самым предотвращают развитие спонтанной овуляции во время индукции суперовуляции. Кроме того, аГнРГ позволяют получить большее количество яйцеклеток, лучше подготовить эндометрий.

*«Короткая» схема:* аГнРГ вводят со 2-го дня менструального цикла параллельно с ЧМГ с последующим назначением ХГ и через 1,5–2 сут — коитусом или инсеминацией спермы.

***Профилактика побочных эффектов гормонотерапии:***

- диета, богатая витаминами и белками;
- препараты для улучшения пищеварения и функции печени:
  - *фестал*, *мезим*, *креон* — по 1 драже 3 раза в сутки перед едой;
  - *эссенциале* (300 мг) — по 2 капс. 3 раза в сутки;
  - *гептрал* (*адеметионин*) — по 400 мг 2–4 раза в сутки, 3–4 нед.;
  - *хофитол* — по 2 таб. 3 раза в сутки за 15 мин до еды;
  - *карсил* (35 мг) — по 1–2 капс. 3 раза в сутки;
  - *гепабене* — по 1–2 капс. 3 раза в сутки;
- антиоксиданты:
  - *аскорбиновая кислота* — по 200 мг/сут;
  - *токоферола ацетат* — по 1 капс. (100 мг) 2 раза в сутки;
- энзимотерапия:
  - *лидаза* — 64 ЕД в/м, ежедневно, 10–15 дней;
  - *вобензим* — по 5 таб. 3 раза в сутки, 16–30 дней;
  - *серта* — по 10 мг 3 раза в сутки, 15 дней.

**II. Лечение бесплодия при ановуляторном МЦ, олигоменорее и недостаточном развитии внутренних половых органов (половом инфантилизме)**

Для дозревания внутренних половых органов на протяжении 6–8 мес. — ***циклическая гормонотерапия эстрогенами и гестагенами*** (в случае если толщина эндометрия больше 6 мм):

- в 1-й фазе МЦ с 1-го по 8-й день — *прогинова* (эстрадиола валерат) по 1 таб. (2 мг) в день; с 9-го по 15-й день МЦ — по 2 таб. (4 мг) в день или *микрофоллин* (этинилэстрадиол) по 0,05 мг и 0,1 мг соответственно;

- во 2-й фазе цикла с 16-го по 25-й день — гестагены (*прогестерон*, *17-ОПК*, *дуфастон*, *утрожестан*, *лютеина*, *лютенил*) в дозах, указанных в данном разделе выше (схема А);
- как альтернатива последовательному назначению эстрогенов и гестагенов — двухфазный препарат *фемостон 2/10* в непрерывном режиме (при этом сохраняется менструальноподобная реакция) в течение 6 мес. В последующие 3 мес. — *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день.

***Если толщина эндометрия по данным УЗИ меньше 6 мм:***

- сначала назначают только *прогинову* по 2 мг/сут в течение 20 дней с 7-дневным перерывом до появления менструальноподобной реакции (в случае появления менструальноподобной реакции во время приема *прогиновы* этот препарат отменяют и переходят к следующему этапу лечения);
- затем *фемостон 2/10* (содержит в первых 14 таб. по 2 мг 17β-эстрадиола, в следующих 14 таб. — по 1 мг 17β-эстрадиола + 10 мг дидрогестерона) в непрерывном режиме 3–6 мес. (при этом сохраняется менструальноподобная реакция). Одновременно с *фемостоном* для регуляции взаимоотношений гипоталамус—гипофиз целесообразно принимать *мастодинон* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день в непрерывном режиме длительно (3–6 мес.);
- после истечения 3–6 мес. продолжается формирование 2-й фазы МЦ с помощью прогестинов (*дуфастон* по 10 мг 2 раза в день или *утрожестан* по 100 мг 2–3 раза в день) с продолжающимся непрерывным приемом *мастодинона* по 30 кап. или 1 таб. 2 раза в день на протяжении еще 3–6 мес.

***Через 6–8 мес. циклической гормональной терапии*** — стимуляция созревания фолликула и овуляции (в зависимости от уровня гонадотропных гормонов).

**III. Лечение бесплодия, обусловленного аменореей (нормо- и гипергонадотропной)**

**1. *Сначала вызывается менструальноподобная реакция:***

- при толщине эндометрия менее 6 мм — *прогинова* по 2 мг/сут, 20 дней с 7-дневным перерывом;

- при толщине эндометрия более 6 мм — прогестины по 10 дней (*дуфастон* — по 10 мг 2 раза в день, *утрожестан* — по 100 мг 2–3 раза в день, *люténил* — по 5 мг 1 раз в день).

**2. *После появления менструальноподобной реакции:***

- поддержать двухфазную реакцию эндометрия *фемостоном 2/10* в непрерывном режиме в течение 3 мес.

**3. *Стимуляция созревания фолликулов и овуляции*** — см. ранее п. А.2.

**4. *У пациенток со сниженным уровнем гонадотропных гормонов*** — см. ранее п. Б.2 и Б.3.

**IV. Лечение эндокринного бесплодия при гиперандрогении яичникового и надпочечникового происхождения**

Дифференцированная гормонотерапия назначается после проведения малой дексаметазоновой пробы (см. пар. 1.3.4), которая позволяет установить генез гиперандрогении.

**1. *При гиперандрогении яичникового генеза:***

- монофазные КОК, содержащие прогестины-антиандрогены: ципротерона ацетат (*диане-35*, *джинет-35*), диеногест (*жанин*, *клайра*), дроспиренон (*ярина*, *джаз*, *мидиана*), хлормадинон (*белара*), дезогестрел (*марвелон*, *мерсилон*, *регулон*). Лечение должно проводиться длительно — 6–12 циклов;
- чистый прогестин-антиандроген *андрокур-50*, содержащий 50 мг ципротерона ацетата (по 2 таб. 1 раз в день с 1-го по 10-й день цикла) в комбинации с *диане-35* (с 1-го по 21-й день цикла);
- по истечении 6 мес. лечения — контроль уровня андрогенов; в случае их нормализации — отмена КОК с поддержкой 2-й фазы менструального цикла прогестинами (в расчете, что проявит себя ребаунд-эффект); при ненаступлении беременности показана терапия, направленная на стимуляцию созревания фолликула и овуляции.

**2. *При гиперандрогении надпочечникового генеза*** применяют *дексаметазон* — по 0,25–0,125 мг ($^1/_2$–$^1/_4$ таб.) ежедневно длительно (до 6 мес.). Лечение начинают после положительной дексаметазоновой пробы. Проводят непрерывное наблюдение, измерение базальной температуры, кольпоцитологию, ежемесяч-

ный контроль 17-КС. При отсутствии беременности в течение 6 мес. показана стимуляция созревания фолликула и овуляции (в зависимости от уровня гонадотропных гормонов).

**V. Лечение бесплодия при поликистозных яичниках**

***Первый этап лечения*** (длится 6–8 мес., подробно описан в пар. 5.3.1 «Консервативные методы лечения»)

1. Лечение метаболического синдрома, в том числе снижение массы тела.
2. Регуляция менструального цикла.
3. Стимуляция созревания фолликула и овуляции.
4. Лечение гиперандрогении.

***Второй этап лечения*** — оперативное лечение (клиновидная резекция яичников, декапсуляция яичников, лапароскопическое аспирационное дренирование кистозных фолликулов и др. — подробнее в пар. 5.3.2 «Хирургические методы лечения»). Проводится при отсутствии клинического эффекта от консервативной терапии.

**VI. Лечение бесплодия при гиперпролактинемии**

Для подавления секреции пролактина используют агонисты дофамина, которые стимулируют рецепторы дофамина, увеличивая его концентрацию, чем блокируют повышенную выработку пролактина и тем самым восстанавливают циклическую секрецию гонадотропинов и эстрогенов, устраняют ановуляторные циклы, редуцируют выраженность гипоэстрогенных и гиперандрогенных симптомов.

Существует три поколения агонистов дофамина.

I поколение — эргот и его производные (*бромкриптин*, *парлодел*, *лизурид*, *перголид*, *лисенил*).

*Бромкриптин* (*парлодел*) — назначают с любого дня цикла по $^1/_4$–$^1/_2$ таб. (1 таб. — 2,5 мг), увеличивая дозу на $^1/_2$ таб. каждые 2–3 дня до 2,5–5 мг/сут. Курс лечения 28–30 дней. Препарат принимают даже во время менструальноподобной реакции, возникающей в период лечения. Проводится постоянный контроль эффективности лечения: гинекологический осмотр (на 5–8, 23–25-й день лечения), тесты функциональной диагностики [55].

При отсутствии эффекта после первого курса лечения (отсутствие овуляции, неполноценная 2-я фаза) увеличивают дозу на 2,5 мг/сут на каждый курс, но не более 10–12,5 мг/сут. Курс

лечения 6–8 мес. При непереносимости бромкриптина назначают другие стимуляторы дофаминовых рецепторов.

II поколение — неэрготсодержащие дофаминомиметики (*норпролак*).

*Квинаголид* (*норпролак*) — доза препарата при лечении неопухолевой формы гиперпролактинемии и микропролактиномах составляет примерно 0,075–0,150 мг/сут, а при макропролактиноме применяют более высокие дозы квинаголида — до 1,3 мг/сут. В первые дни лечения препарат вызывает побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, ощущения голода, головокружения и т.д. Как правило, побочные эффекты выражены слабо и не требуют отмены препарата.

III поколение — дофаминергический дериват эрголина (*каберголин*).

*Каберголин* (*достинекс*, *алактин*) — дофаминомиметик продленного действия, по своей химической структуре близок к бромкриптину. Назначается в дозе 0,25–0,5 мг/нед. в 1–2 приема. Доза может быть увеличена до 1,0–2,0 мг/нед., хотя применяются и более высокие дозы — до 4,5 мг/нед.

*Мастодинон* — гомеопатический препарат, вызывающий снижение продукции пролактина. При регулярном приеме препарата происходит ритмическая выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов, 2-й фазы менструального цикла, ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном. Применяют внутрь по 30 кап. 2 раза в сутки (утром и вечером) длительно, без перерыва в период менструации. Улучшение наступает, как правило, через 6 мес.

## 6.1.2. Трубное и трубно-перитонеальное бесплодие

### Формы трубного и трубно-перитонеального бесплодия

**Трубное бесплодие** возникает при отсутствии или непроходимости маточных труб или при их функциональной патологии — нарушении сократительной деятельности маточных труб (дискоординация, гипо- и гипертонус).

*Этиология:* воспалительные процессы гениталий; оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза (миомэктомия, резекция яичников, перевязка маточных труб);

послеродовые осложнения (воспалительные и травматические); наружный эндометриоз; генитальные инфекции (хламидийная, гонорейная, микоплазменная, трихомонадная и вирусная — герпетическая, цитомегаловирусная и др.).

Чаще всего органическая непроходимость маточных труб обусловлена инфекциями, передаваемыми половым путем. Урогенитальный *хламидиоз* вызывает воспалительный процесс в трубах и приводит к их окклюзии, что сопровождается деструкцией фимбрий и развитием гидросальпинкса; а воспалительная реакция вокруг труб приводит к уменьшению их подвижности, препятствующему нормальному захвату и продвижению яйцеклетки. *Neisseria gonorrhoeae* вызывает развитие слипчивого процесса и появление спаек в малом тазу. *Микоплазмы* обладают временной способностью адсорбироваться на клетках, прикрепляться к головке или средней части сперматозоида, изменяя его подвижность. *Уреаплазма* может проникать в верхние отделы половой системы с помощью носителей — сперматозоидов, вызывать сужение или облитерацию труб; уреаплазмы также уменьшают подвижность сперматозоидов, ингибируют их пенетрацию в яйцеклетку [38]. Указанные возбудители прикрепляются к клеткам мерцательного эпителия, оказывают на него токсическое действие, нарушая продвижение яйцеклетки в полость матки; *вирусы* вызывают ослабление местного иммунитета с активацией интеркуррентной инфекции.

**Перитонеальное бесплодие** — бесплодие, обусловленное спаечным процессом в области придатков матки, составляет 40% всех случаев женского бесплодия [94]. Перитонеальная форма бесплодия возникает в результате воспалительных заболеваний внутренних половых органов, оперативных вмешательств, наружного эндометриоза. При этом наблюдаются морфологические изменения труб: очаги склерозирования их стенки, чередующиеся с очагами лимфоцитарной инфильтрации диффузного характера; выявляются хронический васкулит, дискомплектация мышечных волокон, редукция капилляров, артериосклероз, варикозное расширение венул; отмечаются дистрофические изменения нервных волокон, деформация просвета трубы с образованием микрокист, дивертикулов, отложением солей извести в слизистой оболочке маточных труб.

У больных с эндометриозом наряду с патологией оогенеза в яичниках и выявлением дегенеративных ооцитов создаются неблагоприятные интраперитонеальные условия для гамет и эмбриона. Перитонеальная жидкость при эндометриозе содержит повышенное количество Т-клеток, продуцирующих γ-интерферон, и активированных макрофагов, что препятствует репродуктивным процессам (нарушается захват яйцеклетки маточной трубой после овуляции и транспорт гамет и эмбриона по маточной трубе).

У больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием на эпителиоцитах эндометрия в позднюю секреторную фазу образуются многочисленные ворсинки и реснички. Сохранение микроворсинчатого покрова отражает недостаточность секреторной трансформации эндометрия вследствие недостаточности лютеиновой фазы при этом заболевании. Микроворсинки и реснички — препятствие для полноценной нидации оплодотворенной яйцеклетки в слизистую полости матки.

**Функциональная патология маточных труб встречается при:**

- психоэмоциональной неустойчивости;
- хроническом стрессе;
- изменении синтеза половых гормонов (особенно их соотношения), нарушении функций коры надпочечников и симпатоадреналовой системы, гиперандрогении;
- уменьшении синтеза простагландинов;
- увеличении метаболизма простациклина и тромбоксана;
- воспалительных процессах и операциях на других органах малого таза.

### Диагностика трубно-перитонеального бесплодия

Для диагностики наличия трубно-перитонеального бесплодия и его причин используют клинико-анамнестический метод, выявление возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), гистеросальпингографию, лапароскопию, сальпингоскопию (гл. 1, 2).

### Лечение трубно-перитонеального бесплодия

Лечение трубно-перитонеального бесплодия проводится консервативным и оперативным путем.

**Консервативное лечение трубно-перитонеального бесплодия**

1. При обнаружении ИППП проводится *комплексная этиопатогенетическая терапия*, направленная на элиминацию возбудителя, вызвавшего воспалительный процесс органов малого таза (пар. 2.2).
2. *Иммунотерапия* (Приложение 3), поскольку при хронических воспалительных процессах придатков матки большое значение имеют иммунологические нарушения.
3. *Рассасывающая терапия*, включающая общее и местное (тампоны, гидротубации) применение ферментов (вобензим, серта, лидаза, трипсин, ронидаза и др.), глюкокортикоидов.

Как разновидность местной терапии используются гидротубации с ферментами, антибактериальными средствами, гидрокортизоном. К сожалению, клинический опыт продемонстрировал как недостаточную эффективность этого метода лечения трубного бесплодия, так и частое возникновение осложнений (обострение воспалительных процессов, гидросальпинксы, нарушение строения и функции клеток эндосальпинкса, снижение способности трубы к перистальтическому перемещению яйцеклетки).

**Оперативное лечение трубно-перитонеального бесплодия.** Методы оперативного лечения трубно-перитонеального бесплодия более эффективны, чем консервативная терапия, и включают в себя: лапароскопию, гистеросальпингоскопию, микрохирургические операции и селективную сальпингографию с чрезкатетерной реканализацией маточных труб.

*Лапароскопия* имеет преимущество перед другими методами оперативного лечения бесплодия, поскольку позволяет не только диагностировать факт и причину непроходимости маточных труб (с помощью осмотра и проведения хромосальпингоскопии), но и сразу же проводить оперативное восстановление их проходимости (сальпинголизис, сальпингостомия и др.).

*Гистеросальпингоскопия* — восстановление проходимости маточных труб в их проксимальном отделе при наличии спаек эндосальпинкса — проводится под контролем зрения с помощью операционного гистеросальпингоскопа.

*Микрохирургические операции:*

- *фимбриолизис* — освобождение фимбрий трубы из сращений;
- *сальпинголизис* — разделение сращений вокруг труб, ликвидация перегибов, искривлений;
- *сальпингостоматопластика* — создание нового отверстия в трубе с запаянным ампулярным концом;
- *сальпинго-сальпингоанастомоз* — резекция части трубы с последующим соединением конец в конец;
- *пересадка трубы* в матку при непроходимости в интерстициальном отделе.

Противопоказания к микрохирургическим операциям

1. Абсолютные:
   - кровотечение из половых путей;
   - активный воспалительный процесс;
   - недавние операции на половых органах;
   - туберкулез гениталий.
2. Относительные:
   - возраст больной старше 35 лет;
   - длительность трубного бесплодия более 5 лет;
   - частые обострения воспалительных процессов придатков матки и острый воспалительный процесс, перенесенный в течение предыдущего года;
   - наличие больших гидросальпинксов;
   - резко выраженный спаечный процесс в малом тазу;
   - пороки развития матки;
   - внутриматочные новообразования.

Недостаточная эффективность микрохирургических операций на маточных трубах связана с частым развитием спаечного процесса в послеоперационном периоде, что приводит к возобновлению непроходимости труб.

*Селективная сальпингография с чрезкатетерной реканализацией* проводится при обструктивных поражениях проксимальных отделов маточных труб, применяется редко из-за высокой частоты осложнений (перфорация трубы во время манипуляции проводником, инфекционные осложнения, эктопическая беременность в ампулярных отделах труб).

### 6.1.3. Маточная и шеечная формы бесплодия

**Маточная форма бесплодия** возникает при анатомических врожденных или приобретенных дефектах матки. *Врожденные дефекты* — пороки развития (отсутствие или недоразвитие матки, ее удвоения, седловидная матка, наличие перегородки в полости матки и т.д.). *Приобретенные пороки* — результат внутриматочных вмешательств, воспалительных заболеваний эндометрия, приводящих к рубцовым деформациям полости матки, внутриматочным сращениям (синехиям); подслизистая миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз и др.

При установлении маточной формы бесплодия необходимо исключить другие возможные причины бесплодия (ановуляцию, непроходимость маточных труб, иммунологическое бесплодие).

*Диагностические признаки, патогномоничные для маточной формы бесплодия:*

- субъективные ощущения циклических изменений в организме при сохраненной функции яичников;
- обследование по тестам функциональной диагностики и определение уровней $E_2$ и прогестерона указывает на сохранение функции яичников;
- гормональные пробы с прогестероном, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом режиме отрицательные;
- при гистеросальпингографии и УЗИ слизистая оболочка матки истончена или имеются внутриматочные синехии;
- гистероскопия позволяет уточнить расположение и характер синехий.

Наиболее частая причина маточной формы бесплодия — внутриматочные синехии (сращения), которые образуются после травматических выскабливаний по поводу абортов, маточных кровотечений, нарушений отделения последа. Бессосудистые тяжи деформируют полость матки и клинически проявляются как синдром Ашермана — аменорея или гипоменорея в сочетании с овуляторным циклом.

*Классификация внутриматочных синехий по степени тяжести процесса* (*по Ch. March, 1983*):

- *легкая форма:* синехии тонкие, нитеобразные, занимают менее четверти полости матки, трубные углы свободны или частично облитерированы;
- *форма средней тяжести*: синехии занимают около четверти полости матки, дно матки облитерировано, трубные углы облитерированы частично;
- *тяжелая форма:* синехии занимают более четверти полости матки, дно матки облитерировано, трубные углы облитерированы.

***Лечение маточных форм бесплодия***

*Синехии в области цервикального канала* — зондирование и разрушение спаек.

*Синехии в полости матки:*

- предварительное введение *лидазы* (64 ЕД) в полость матки и сеанс УЗ-терапии на область проекции матки;
- разрушение спаек (под контролем гистероскопии) и введение внутриматочного контрацептива на 3–6 мес.;
- циклическая гормонотерапия.

При тотальной облитерации полости матки лечение бесперспективно.

**Шеечная форма бесплодия.** Возможна патология анатомического (разрывы и деформации, полипы, атрезии вследствие конизации), воспалительного (эндоцервициты) и гормонального (шеечный фактор) характера.

Эти причины вызывают нарушение выработки и изменение структуры цервикальной слизи (которые, в частности, могут быть обусловлены выраженной гипоэстрогенией); *при этом антитела к сперматозоидам в цервикальной слизи отсутствуют!* При данной форме бесплодия нарушена и геометрия слизи (чаще встречается перекрест нитей слизи).

### 6.1.4. Иммунологическое бесплодие

Встречаются случаи, когда женщина и мужчина вполне здоровы, но беременность не наступает. Это может быть связано с их биологической или иммунологической несовместимостью.

Причина иммунологического бесплодия — образование антиспермальных антител как у мужчин, так и у женщин. У мужчин

аутоантитела к сперматозоидам образуются в семенной плазме, что приводит к их аутоагглютинации. У женщин антитела синтезируются в слизистой оболочке цервикального канала (реже — в эндометрии и трубах) и вызывают полное обездвиживание сперматозоидов, их агглютинацию; антителообразование происходит в результате попадания в секрет женского репродуктивного тракта спермоспецифических антигенов (поверхностные и внутриклеточные антигены сперматозоидов, ферменты сперматозоидов, а также антигены групп крови системы AB0, MNSS, Rh-Hr, антигены системы HLA, содержащиеся в сперме). Также возможно возникновение в организме женщины аутоиммунной или аллергической реакции на антигены собственной фолликулярной жидкости и блестящей оболочки фолликула.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании биологических (посткоитальных) и специальных проб, оценивающих подвижность сперматозоидов в цервикальной слизи:

- *посткоитальный тест Шуварского–Гунера* — через 2–3 ч после *coitus* в середине менструального цикла (овуляция) исследуют под микроскопом содержимое цервикального канала; при этом обращают внимание на «феномен качания сперматозоидов», представляющий собой колебательные движения этих клеток вместо поступательных; данный феномен свидетельствует о наличии в цервикальной слизи антиспермальных антител. Положительный тест — наличие 10 и более подвижных сперматозоидов в поле зрения с активно-поступательными движениями; сомнительный — менее 10 подвижных сперматозоидов в поле зрения с движением вперед; отрицательный — сперматозоидов в слизи нет, или они неподвижны, или совершают маятникообразные движения;
- *проба Курцрока—Миллера* — эта проба изучает особенности проникновения и подвижность сперматозоидов в цервикальной слизи женщины в период овуляции. Забранная слизь цервикального канала помещается на предметное стекло, накрывается покровным стеклышком. Рядом наносится капля спермы, которую соединяют со слизью. Каждый час (в течение 6 ч) проводится микроскопия препара-

та для оценки двигательной активности сперматозоидов. При этом в промежутках между микроскопиями препарат находится в термостате при температуре 37 °С. Оценка результатов теста:
  - А — сперматозоиды не проникают в цервикальную слизь (невосприимчивость цервикальной слизи к сперматозоидам);
  - Б — сперматозоиды быстро теряют подвижность (в цервикальной слизи содержатся антиспермальные антитела);
  - В — сперматозоиды сохраняют подвижность в цервикальной слизи в течение 6 ч от начала пробы (в слизи антиспермальные антитела отсутствуют);
- *проба Изоджима* — определение спермоиммобилизующих антител в сыворотке крови женщины (которые в этом случае находятся и в цервикальной слизи) после часовой инкубации смеси комплемента, разведенного эякулята и сыворотки крови женщины. Если количество подвижных сперматозоидов в контроле (где используется нормальная человеческая сыворотка) в 2 раза превышает количество подвижных сперматозоидов в исследуемом образце, значит, в крови женщины (и, соответственно, в цервикальной слизи) имеются антитела, вызывающие обездвижение сперматозоидов.

Так как многие препараты искажают результаты проб, необходимо прекратить прием гормональных и других лекарственных средств в том цикле, в котором предполагается проведение проб на совместимость сперматозоидов и слизи канала шейки матки.

**Лечение** иммунологического бесплодия малоэффективное:

1) кондом-терапия в течение 6–8 мес. для уменьшения сенсибилизации в организме женщины;
2) иммуносупрессивные методы — назначение небольших доз кортикостероидов на протяжении 2–3 мес. или ударных доз в течение 7 дней перед овуляцией;
3) неспецифическая десенсибилизация антигистаминными препаратами:
   - *тавегил* — 1 таб. (1 мг) 2 раза в сутки;

— *зиртек* (*цетиризин*) — 1 таб. (10 мг) 1 раз в сутки во время ужина;
— *лоратадин* — 10 мг 1 раз в сутки (на ночь);

4) иммуностимуляторы (Приложение 3);
5) внутриматочное введение спермы мужа или донора (после исключения эндоцервицита и кольпита у женщины, простатита и уретрита у мужчины).

### 6.1.5. Психогенное бесплодие

Наблюдается при различных нарушениях психоэмоциональной сферы (чувство неполноценности, одиночества, истерия во время *mensis*), комплекс которых составляет «симптом ожидания беременности». Показана психотерапия.

### 6.1.6. Бесплодие неясного генеза

В том случае когда после обследования пары не удается выявить причины бесплодия или когда проведена полноценная коррекция диагностированных причин бесплодия, а беременность не наступает, может идти речь о бесплодии неясного генеза.

Как правило, с увеличением количества дополнительных обследований снижается частота диагноза необъяснимого бесплодия. Однако, если и дополнительные тесты не выявили причину бесплодия, то наиболее распространенным подходом к решению этой проблемы является проведение эмпирического лечения. Например, комбинация индукции овуляции клостильбегитом с проведением внутриматочной инсеминации спермы мужа или донора. Продолжительность такого лечения колеблется от 3 до 6 мес. Иногда с целью повышения эффективности лечения клостильбегит заменяют прямыми индукторами созревания яйцеклетки и овуляции, например, менопаузальными или рекомбинантными ФСГ, ЛГ (или ХГ).

Если эмпирическое лечение оказалось неэффективным, то единственным вариантом преодоления проблемы бесплодия остаются вспомогательные репродуктивные технологии (пар. 6.4).

## 6.2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ БЕСПЛОДИЯ

1. Сбор соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза.

2. Общий осмотр.
3. Гинекологический осмотр.
4. Спермограмма мужа.
5. Общеклиническое обследование (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, RW, ВИЧ, HBsAg, анализ крови на глюкозу, группа крови и резус-фактор, общий анализ мочи).
6. Обследование на ИППП.
7. УЗИ органов малого таза.
8. Кольпоскопия.
9. Гистеросальпингография.
10. Функциональная диагностика деятельности яичников:
    - базальная температура 2–3 мес.;
    - гормональная кольпоцитология каждую неделю;
    - исследование феномена арборизации слизи ежедневно;
    - УЗИ на 12–14–16-й день цикла (определяют диаметр фолликула);
    - определение уровней эстрогенов, тестостерона, пролактина, ФСГ, ЛГ в плазме крови;
    - уровень прогестерона в крови и прегнандиола в моче на 3–5-й день *mensis*, в средине цикла и во 2-й фазе;
    - уровень 17-КС в моче 2 раза в месяц.
11. Гормональные пробы (пар. 1.3.4).
12. Дополнительные исследования по показаниям:
    - гормональное исследование: кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, инсулин, $T_3$, $T_4$, ТТГ, антитела к тиреоглобулину;
    - иммунологические тесты:
        – посткоитальный тест Шуварского–Гунера (пар. 6.1.4);
        – определение антиспермальных антител у женщин в слизи цервикального канала в преовуляторные дни — уровни Ig G, A, M;
        – проба Курцрока–Миллера — проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь женщины в период овуляции;
        – проба Фриберга — определение антител к сперматозоидам с помощью реакции микроагглютинации;

– проба Кремера — выявление локальных антител у партнера во время контакта спермы с цервикальной слизью;
– иммобилизационный тест Изоджима.

13. Осмотр маммолога, маммография.
14. Рентгенография турецкого седла и черепа.
15. Исследование глазного дна и полей зрения.
16. Гистероскопия.
17. Лапароскопия.

## 6.3. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ БЕСПЛОДИЯ (Табл. 6.2)

*Таблица 6.2*

**Лечение бесплодия** [69, 146]

| Нозологическая форма | Объем лечебной помощи | Срок лечения |
|---|---|---|
| *I. Бесплодие, связанное с нарушением овуляции* | | |
| А. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность:<br>– ЛГ < 5 МЕ/л<br>– ФСГ< 3 МЕ/л<br>– $E_2$ < 70 МЕ/л | 1-й этап — подготовительный, заместительная циклическая терапия эстрогенами и гестагенами | 3–6 мес. |
| | 2-й этап — индукция овуляции с использованием прямых стимуляторов яичников — менопаузальных гонадотропинов и ХГ (пурегон, гонал-Ф, профази, прегнил) | 3–6 мес., зависит от возраста женщины |
| | Если индукция моноовуляции без эффекта — ЭКО с переносом эмбриона (ПЭ) на фоне индукции суперовуляции | До 6 мес. |
| Б. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция: яичниковая форма надпочечниковая форма | Подготовительная терапия синтетическими прогестинами (диане-35, марвелон) | 3–6 мес. |
| | Подготовительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон и др.) по 5–10 мг/сут в зависимости от уровня андрогенов | 3–6 мес. |
| | При нормализации уровня андрогенов — стимуляция овуляции с помощью кломифена цитрата (клостильбегита) под контролем УЗИ и уровня $E_2$ в крови. При наличии фолликула 18–20 мм в диаметре — профази (прегнил) 5–10 тыс. ЕД однократно | 3–6 мес. |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 6.2*

| Нозологическая форма | Объем лечебной помощи | Срок лечения |
|---|---|---|
| | При отсутствии эффекта от использования кломифена цитрата — стимуляция овуляции ЧМГ (гонал-Ф, пурегон). Если гормонотерапия неэффективна — оперативная лапароскопия. При отсутствии эффекта в течение 3–6 мес. — ЭКО с ПЭ | 3–6 мес. |
| В. Гиперпролактинемия | При отсутствии показаний для нейрохирургического лечения — препараты бромкриптина, квинаголида, каберголина в зависимости от уровня пролактина под контролем базальной температуры и УЗИ | 6–24 мес. |
| | При нормализации уровня пролактина — стимуляция овуляции кломифена цитратом | 3 мес. |
| | При отсутствии эффекта — использование ЧМГ или рекомбинантных гонадотропинов | До 6 мес. |
| Г. Яичниковая недостаточность, связанная с гиперфункцией аденогипофиза (гипергонадотропный гипогонадизм): ФСГ > 20 МЕ /л ЛГ > 30 МЕ/л | ЭКО с донацией ооцитов. Усыновление | До 6 мес. |
| *II. Бесплодие трубного генеза* | | |
| | Оперативная лапароскопия для восстановления проходимости маточных труб. Если беременность после операции в течение 6–12 мес. не наступает, показано ЭКО и ПЭ. При отсутствии маточных труб или невозможности восстановления их проходимости — ЭКО с ПЭ | До 6 менструальных циклов |
| *III. Бесплодие маточного генеза* | | |
| А. Отсутствие матки | Суррогатное материнство или усыновление | |
| Б. Аномалии развития матки | Если возможно, оперативное реконструктивное лечение | |
| В. Синехии в полости матки | Рассечение синехий при гистероскопии с последующей терапией эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме | 2–3 мес. |

| Нозологическая форма | Объем лечебной помощи | Срок лечения |
|---|---|---|
| Г. Полипоз эндометрия | Удаление полипов эндометрия с последующей терапией гестагенами | 3 мес. |
| Д. Гипоплазия, аплазия эндометрия | Суррогатное материнство или усыновление | |
| *IV. Бесплодие шеечного генеза* | | |
| | Инсеминация спермой мужа или донора в физиологическом или индуцированном цикле | До 6 мес. |
| | При отсутствии эффекта — ЭКО с ПЭ | До 6 мес. |
| *V. Другие формы бесплодия* | | |
| А. Урогенитальная инфекция | Антибактериальная терапия с учетом возбудителя у мужа и жены | |
| Б. Эндометриоз | Оперативная лапароскопия, гормонотерапия в послеоперационном периоде (данол, даназол, диферелин, золадекс) | До 6 мес. |
| В. Миома матки и бесплодие | В зависимости от размеров и расположения фиброматозных узлов — консервативная миомэктомия или консервативная терапия с использованием агонистов ГнРГ (диферелин, золадекс). Далее — индукция овуляции в зависимости от гормонального фона. При отсутствии эффекта от лечения — суррогатное материнство или усыновление | 3–6 мес. |

## 6.4. СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — это методики лечения бесплодия, при которых отдельные или все этапы зачатия и раннего развития эмбрионов осуществляются в лабораторных условиях. Проведение ВРТ возможно только при наличии письменного добровольного, осознанного и информированного согласия пациентов.

**К ВРТ относятся следующие технологии**

1. Экстракорпоральное оплодотворение и ПЭ.
2. Перенесение гамет, эмбрионов в маточные трубы (ГИФТ, ЗИФТ).

3. Микроманипуляции на гаметах:
   — частичное рассечение зоны блестящей оболочки;
   — субзональное оплодотворение;
   — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).
4. Вспомогательные методы репродукции с помощью донорских ооцитов и эмбрионов.
5. Суррогатное материнство (женщина-донор вынашивает генетического ребенка семьи-заказчика).
6. Криоконсервация сперматозоидов, яйцеклеток и эмбрионов.
7. Искусственная инсеминация спермой мужа или донора.
8. Предимплантационная диагностика наследственных заболеваний.
9. Редукция эмбрионов при многоплодной беременности.

### 6.4.1. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов

Экстракорпоральное оплодотворение — процесс оплодотворения яйцеклетки и культивирование эмбриона *in vitro* с последующей его трансплантацией в матку или дистальный отдел маточной трубы. Используют только по строгим показаниям (при тех формах бесплодия, которые не подлежат лечению известными консервативными и хирургическими методами).

**Показания к ЭКО:**

- абсолютное трубное бесплодие (двусторонняя тубэктомия в анамнезе);
- отсутствие беременности у женщин старше 30 лет с предшествующими пластическими операциями на маточных трубах, если после операции прошло более 1 года или при отсутствии эффекта от длительного (более 5 лет) консервативного лечения непроходимости труб;
- бесплодие неясного генеза после проведенного полного клинического обследования;
- иммунологическое бесплодие при безуспешной инсеминации спермой мужа или донора;
- различные формы мужского бесплодия (олиго-, астено- или тератозооспермии), требующие применения метода ИКСИ;

- СПКЯ;
- эндометриоз.

**Противопоказания к ЭКО:**

- врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения;
- злокачественные новообразования любой локализации (в том числе в анамнезе);
- опухоли яичников;
- острые воспалительные заболевания любой локализации;
- соматические и психические заболевания, при которых вынашивание беременности и роды противопоказаны.

**Протокол выполнения ЭКО**

*I этап. За 2–3 мес. до проведения ЭКО*

1. Полное обследование спермы, включая бактериологическое исследование и посевы на бакфлору.
2. Мазки из влагалища и цервикального канала на гонококки, микоплазмы, грибы, трихомонады, хламидии, вирусы и другие возбудители.
3. Активное лечение инфекционных заболеваний (при наличии кольпита, эндоцервицита, сальпингоофорита у женщины и уретрита, простатита у мужчины) с целью предупреждения заражения культуры и осложнений после переноса эмбриона.
4. Кольпоскопия — для исключения рака шейки матки.

*II этап. Во время менструального цикла, предшествующего тому, во время которого производится забор яйцеклетки*

1. Определяют длительность фолликулиновой фазы (базальная температура, кольпоцитология).
2. В предовуляторную фазу производят забор крови:
   — для приготовления эмбриокультуры;
   — для проведения серологических реакций на токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию, вирус простого герпеса, гепатит, сифилис;
   — для хромосомного анализа (кариотип);
   — для выявления спермоантител и антител к блестящей оболочке.

3. Определение уровня эстрогенов и прогестерона в середине лютеиновой фазы.

*III этап. Стимуляция овуляции*

1. Стимуляция овуляции по «короткому» протоколу:
   — аГнРГ (*декапетил* или *другие* препараты этой группы) со 2-го дня МЦ 3,75 мг однократно или по 0,1 мг п/к ежедневно на протяжении 14 дней;
   — менопаузальный гонадотропин (*меногон*, *гонал-Ф*, *пурегон*) — по 150–300 МЕ ежедневно с 5-го дня МЦ (на фоне аГнРГ); введение менопаузального гонадотропина прекращается при уровне эстрадиола > 300 пг/мл, диаметре фолликула 18 мм и более;
   — хорионический гонадотропин (*прегнил*, *профази*) через 48 ч после прекращения введения менопаузального гонадотропина — 5000–10 000 МЕ.

С 7-го дня — УЗИ-контроль, определение уровня эстрогенов в плазме крови, оценка цервикальной слизи.

2. Стимуляция овуляции по «длинному» протоколу предусматривает введение аГнРГ с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла (для супрессии эндогенных гонадотропинов) с последующей стимуляцией овуляции:
   — трипторелин (*декапептил*) по 500 мкг/сут или *нафарелин* (*синарел*) по 800 мкг/сут с 20–21-го дня предыдущего МЦ; с 1-го дня стимуляции овуляции гонадотропинами дозу аГнРГ уменьшают наполовину;
   — с 1-го дня контролированной стимуляции овуляции начинается введение менопаузальных или рекомбинантных гонадотропинов (по 150–225 МЕ ФСГ — *меногон*, *гонал-Ф*, *пурегон*; или по 150–225 МЕ ФСГ и ЛГ — *менопур*, *меногон*) до достижения уровня эстрадиола в крови женщины 300 пг/мл и диаметра фолликула 18 мм и более. Через 48 ч после прекращения введения гонадотропинов назначают 10 000 МЕ ХГ (*профази*, *прегнил*, *хорагон*);
   — *дексаметазон* — по 250 мкг/сут с началом стимуляции гонадотропинами, с 8-го дня стимуляции применяют *17β-эстрадиол* от 4 до 12 мг/сут ежедневно;

— для поддержки лютеиновой фазы — интравагинально микродозированный прогестерон (*лютеина*, *утрожестан*) по 600 мг/сут.

Оценка реакции яичников на применение указанных препаратов проводится при помощи УЗИ и определения концентрации гормонов в крови. Выделяют три группы реакций яичников в зависимости от числа фолликулов в обоих яичниках: неактивные (< 5 фолликулов), нормальные (5–15 фолликулов), поликистозные (> 15 фолликулов).

*IV этап. Взятие яйцеклетки* с помощью лапароскопии, лапаротомии, трансвагинальной или трансвезикулярной пункции фолликулов под контролем УЗИ.

*V этап. Идентификация полученной яйцеклетки* с помощью микроскопии аспирированной фолликулярной жидкости.

*VI этап. Получение и подготовка сперматозоидов.*

*VII этап. Добавление сперматозоидов* (на одну яйцеклетку 200–300 тыс. сперматозоидов) из предварительно промытой и центрифугированной спермы.

*VIII этап. Инкубация эмбриона* — перед имплантацией эмбрион на 40–50 ч помещается в инкубатор (до стадии 2–4-клеточного деления).

*IX этап. Перенос эмбриона.* Эмбрион в 0,05 мл культуральной среды осторожно с помощью стерильного катетера диаметром 1,4 мм переносят через цервикальный канал в область дна матки.

*X этап. Поддержка периода после переноса эмбриона:* препараты прогестерона (*утрожестан* по 200 мг 3 раза в сутки до 12-недельного срока беременности или *дуфастон* по 20–60 мг со дня трансплантации эмбриона до 20 нед. беременности).

**Проблемные моменты после успешного ЭКО**

1. *Многоплодные беременности.* Многоплодие, включая двойни, тройни и четверни после ЭКО встречаются в половине всех беременностей, что создает высокий риск осложнений для матери и плода.
2. *Редукция лишних эмбрионов.* Разработаны способы удаления «лишних» плодов (больше двух) под УЗ-контролем. На самом деле лишние плоды не удаляют, а путем введения специальных растворов добиваются того, что они перестают развиваться и постепенно рассасываются.

3. *Воспалительные процессы.*
4. *Кровотечения.*
5. *Синдром гиперстимуляции яичников* — ятрогенное состояние, возникающее вследствие стимуляции овуляции и характеризующееся увеличением размеров яичников и формированикм в них кист. Это состояние сопровождается повышением сосудистой проницаемости, гиповолемией, гиперкоагуляцией, асцитом (подробнее в пар. 6.4.3 «Синдром гиперстимуляции яичников»).
6. *Эктопическая* (*внематочная*) *беременность.* Частота возникновения внематочной беременности при использовании ВРТ колеблется от 3 до 5%.

## 6.4.2. Другие репродуктивные технологии

**Инсеминация спермой мужа (ИСМ)** — перенесение: а) во влагалище и шейку матки небольшого количества свежей спермы или б) непосредственно в полость матки спермиев, приготовленных в лабораторных условиях методом флотации или фильтрации через градиент Перколла. ИСМ производится в тех случаях, когда женщина полностью здорова и трубы проходимы.

*Показания к использованию ИСМ:*

- невозможная влагалищная эякуляция (психогенная или органическая импотенция, тяжелая гипоспадия, ретроградная эякуляция, влагалищная дисфункция);
- мужской фактор бесплодия — дефицит количества (олигоспермия), подвижности (астеноспермия) или нарушение структуры (тератоспермия) спермиев;
- неблагоприятный цервикальный фактор, который невозможно преодолеть традиционным лечением;
- использование криоконсервированных спермиев для индукции беременности (сперму получают до начала лечения рака или вазэктомии).

Эффективность процедуры при ИСМ — 20–40%.

**Инсеминация спермой донора (ИСД).** Используют размороженную криоконсервированную сперму донора. ИСД проводится при неэффективности спермы мужа или если не удается преодолеть барьер несовместимости. Техника ИСМ и ИСД одинакова.

Эффективность ИСД — 50% (максимальное число циклов, в которых целесообразно предпринимать попытки — 4).

**Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит** (ИКСИ, *ICSI — intracytoplasmic sperm injection*) применяется при лечении сложных форм мужского бесплодия: азооспермии, тератозооспермии и др.

Принцип метода — введение одиночного сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки. Данная манипуляция требует как наличия специального оборудования (инвертированный микроскоп с комплексом микроманипуляторов) и специальных сред, так и высокого мастерства эмбриолога. Иммобилизированный сперматозоид (лишенный хвостовой части) инъекционной пипеткой вводится в яйцеклетку; при этом с помощью фиксирующей пипетки ооцит удерживается в нужном положении (так, чтобы в процессе инъекции не повредить веретено деления).

Дальнейшие этапы культивирования и переноса эмбриона соответствуют стандартной процедуре ЭКО.

**Перенос яйцеклетки вместе со сперматозоидами в маточные трубы (ГИФТ).** У женщины берут одну или несколько яйцеклеток, у мужа — сперму, смешивают и вводят их в маточную трубу.

**Перенос эмбриона (зиготы) в маточные трубы (ЗИФТ).** При ЗИФТ вероятность наступления беременности существенно выше, чем при ГИФТ. ГИФТ и ЗИФТ могут быть выполнены как во время лапароскопии, так и под УЗ-контролем. В первом случае гаметы или зиготы вводят в трубу со стороны брюшной полости, во втором — через шейку матки. ГИФТ и ЗИФТ совмещают с диагностической лапароскопией и проводят однократно. Эффективность — до 30%.

**Метод ЭКО с использованием донорских эмбрионов.** Применяется у женщин с нефункционирующими яичниками (при «раннем климаксе» или после их удаления). Сущность метода: пациентке переносят эмбрион, образовавшийся в результате оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа. Иногда с этой целью вместо яйцеклеток используют донорские эмбрионы. В последующем проводится ЗГТ, имитирующая состояние женщины при обычной физиологической беременности.

**Суррогатное материнство.** Такой вид ВРТ проводится у женщин без матки. Сущность метода: полученную у женщины яйцеклетку инсеминируют спермой мужа, а затем переносят образовавшийся эмбрион в матку другой женщины — «суррогатной», согласившейся вынашивать ребенка и после родов отдать его «хозяйке» яйцеклеток, т.е. генетической матери.

**Замораживание сперматозоидов и эмбрионов**

*Преимущества метода:*

- возможность использовать сперму в любое время и в любом месте;
- осуществление контроля доноров в отношении зараженности их спермы вирусом СПИДа, что исключает опасность инфицирования как женщины, так и плода;
- возможность использования эмбрионов в циклах, последующих за неудачной попыткой ЭКО, если яйцеклеток и эмбрионов было получено больше, чем необходимо для переноса (обычно — более 3–4).

### 6.4.3. Синдром гиперстимуляции яичников

**Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)** является следствием гормональной стимуляции яичников.

**Этиология.** При стимуляции овуляции кломифеном СГЯ возникает в 4 раза реже и протекает легче, чем при применении аГнРГ и гонадотропных препаратов.

К факторам риска развития СГЯ относятся (табл. 6.3):

- молодой возраст женщины (до 35 лет);
- астенический тип телосложения;
- наличие синдрома поликистозных яичников;
- высокий исходный уровень эстрадиола в крови (более 4000 пмоль/л);
- большое количество фолликулов (больше 35);
- применение аГнРГ;
- поддержка лютеиновой фазы с помощью ХГ;
- наличие беременности.

**Патогенез.** После стимуляции овуляции значительно увеличивается количество фолликулярной жидкости, содержащей вазоактивные вещества (эстрадиол, прогестерон, простагландины, цитокины, гистамин, продукты метаболизма). Именно данным

веществам принадлежит ведущая роль в развитии асцита, гидроторакса, анасарки.

*Таблица 6.3*

**Факторы риска развития СГЯ**

| Высокий риск | Низкий риск |
|---|---|
| Возраст до 35 лет | Возраст старше 36 лет |
| Синдром поликистозных яичников | «Спокойные» яичники |
| Астеническое телосложение | Ожирение |
| Высокий уровень $E_2$ (> 4000 пг/мл) | Низкий уровень $E_2$ (< 4000 пг/мл) |
| Множество фолликулов (> 35) | Несколько зрелых фолликулов |
| Беременность | Бесплодный цикл |
| Поддержка лютеиновой фазы ХГ | Поддержка лютеиновой фазы с помощью прогестинов |
| Стимуляция с помощью агонистов ГнРГ | Стимуляция с помощью кломифена цитрата и/или ЧМГ |

Под влиянием этих биологически активных веществ возникает повышенная проницаемость сосудистой стенки вен яичников, сосудов брюшины, сальника, плевры. Быстрая фильтрация жидкой части крови в брюшную и/или плевральную полости приводит к гиповолемии и гемоконцентрации. Гиповолемия вызывает снижение почечной перфузии с развитием олигурии, нарушением электролитного баланса, гиперкалиемией и азотемией; возникает гипотензия, тахикардия, увеличение гематокрита, гиперкоагуляция. Ангиотензины активизируют вазоконстрикцию, биосинтез альдостерона, простагландинов, усиливают проницаемость сосудов и неоваскуляризацию.

Роль яичниковой иммунной системы в индукции СГЯ очень велика: в фолликулярной жидкости находятся макрофаги, являющиеся источником цитокинов, играющих роль в стероидогенезе, лютеинизации гранулезных клеток, неоваскуляризации развивающихся фолликулов [50].

Патологические нарушения при СГЯ характеризуются значительным увеличением яичников, большим количеством фолликулярных и тека-лютеиновых кист, отеком стромы.

**Клиническая картина.** Выделяют три степени тяжести синдрома (табл. 6.4).

1. *Легкая:* чувство тяжести, напряжения, вздутия живота, тянущие боли в животе. Общее состояние удовлетворительное. Диаметр яичников < 6 см, уровень эстрадиола в крови менее 4000 пг/мл. УЗИ яичников: множество фолликулов и лютеиновых кист.
2. *Средняя:* общее состояние нарушено незначительно. Тошнота, рвота и/или диарея, дискомфорт и вздутие живота. Отмечается прибавка массы тела. Диаметр яичников 6–12 см, в брюшной полости выявляется асцитическая жидкость. Уровень эстрадиола более 4000 пг/мл.
3. *Тяжелая:* общее состояние средней тяжести или тяжелое. Появляется одышка, тахикардия, гипотония. Живот напряжен, увеличен в объеме за счет асцита (до 3 л). Жидкость может появляться в плевральной, перикардиальной полостях, может развиваться анасарка. Возможен отек наружных половых органов. Диаметр яичников больше 6–12 см, они пальпируются через брюшную стенку, может наблюдаться их разрыв или перекрут. В случае разрыва кист в брюшной полости обнаруживается до 1–2,5 л крови.

**Диагностика.** СГЯ ставят на основании клинических данных и УЗИ (гиперплазия стромы, более 10–15 мелких фолликулов диаметром 5–10 мм по периферии яичников) и лапароскопии.

Лабораторное исследование: гиповолемия, гемоконцентрация, гематокрит > 45%, количество лейкоцитов > $15 \times 10^9$/л, повышены уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы, снижена концентрация альбумина. Олигурия, клиренс креатинина < 50 мл/мин, повышенная концентрация тестостерона в крови, соотношения ЛГ/ФСГ > 2 в середине фолликулярной фазы.

**Осложнения СГЯ:**

- тромбоэмболия, коагулопатии;
- острая почечная недостаточность вследствие недостаточной перфузии почек;
- респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

*Таблица 6.4*

**Степени тяжести синдрома гиперстимуляции яичников**

| Степень тяжести | Диаметр яичников, см | Стадия синдрома | Уровень $E_2$, пг/мл | Общее состояние | Симптомы |
|---|---|---|---|---|---|
| Легкая | < 6 | А | 1500–2000 | Удовлетворительное | Абдоминальное напряжение и дискомфорт |
| | | Б | 1500–4000 | » | |
| Средняя | 6–12 | А | > 4000 | » | Как при легкой степени + УЗ-признаки асцита |
| | | Б | 4000–6000 | Средней степени тяжести | Как при легкой степени + рвота, тошнота, диарея |
| Тяжелая | > 12 | А | > 6000 | То же | Как при средней степени + клинические признаки асцита, выпот в плевральной полости, дисфункция печени |
| | | Б | > 6000 | Тяжелое и очень тяжелое | Как при средней степени + напряженный асцит, гемоконцентрация (гематокрит ≥ 45%), увеличение вязкости крови, снижение почечной перфузии, олигурия, тромбоэмболия, РДСВ, гиповолемический шок |

**Лечение СГЯ.** Тактика ведения больных зависит от степени тяжести синдрома.

1. Легкая форма: больные обычно не требуют активного вмешательства. Показано амбулаторное наблюдение, постельный режим; обильное питье минеральной воды (до 3 л/сут); наблюдение за состоянием больной. При наличии дискомфорта в брюшной полости назначают спазмолитические препараты. При легкой степени клинические симптомы исчезают к 10–12-му дню после введения ХГ. В случае подтверждения наступления беременности симптомы могут нарастать, но не более чем на одну степень тяжести.
2. Средняя и тяжелая формы (только в условиях стационара):
   - контроль за функцией сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, электролитным и водным балансом (диурез, динамика массы тела, изменение окружности живота);
   - контроль уровня гематокрита;
   - кристаллоидные и коллоидные растворы в/в капельно (для восстановления и поддержания объема циркулирующей крови (ОЦК)) до 3–4 л в сутки;
   - гемодиализ (при развитии почечной недостаточности);
   - кортикостероидные, антипростагландиновые, антигистаминные препараты (для снижения проницаемости капилляров);
   - при тромбоэмболии — низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, клексан);
   - плазмаферез — 1–4 сеанса с интервалом 1–2 дня (улучшение реологических свойств крови, нормализация кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови, уменьшение размеров яичников);
   - парацентез и трансвагинальная пункция брюшной полости при асците;
   - хирургическое лечение — при симптомах внутреннего кровотечения (из-за разрыва яичника); объем операции — с максимальным сохранением ткани яичника.

***Принципы проведения инфузионной терапии при СГЯ.*** После введения начальной дозы коллоидного раствора дальнейший объем вводимой жидкости определяется показателями диуреза и величиной центрального венозного давления. Диурез менее 30 мл/ч свидетельствует о гиповолемии и неадекватном кровоснабжении жизненно важных органов. Величина центрального венозного давления (ЦВД) является определяющей для кратности и объема инфузионной терапии. Низкое ЦВД обычно указывает на снижение венозного возврата крови к сердцу (особенно в случаях напряженного асцита) и уменьшение сердечного выброса; при этом объем инфузии следует увеличить. В случае же существенного возрастания ЦВД (что свидетельствует о сниженной насосной функции сердца), количество вводимой жидкости должно быть снижено до минимума. Не следует назначать диуретики с целью эвакуации жидкости из брюшной и плевральной полостей, так как эти препараты выводят жидкость из сосудистого русла, снижают ОЦК и могут привести к развитию гиповолемического шока.

***Лечение специфических осложнений***

*Тромбоэмболические осложнения*. Профилактикой тромбоэмболических осложнений является устранение гемоконцентрации. Терапия антикоагулянтами показана при наличии симптомов тромбоэмболических нарушений или при появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции. Применяют гепарин и низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, клексан) в средних терапевтических дозах. Обязателен контроль общего анализа крови и гемостазиограммы.

*Нарушения функции почек*. Возникают вследствие дефицита ОЦК. Клинически проявляются олигурией и электролитным дисбалансом. Устраняются адекватной инфузионной терапией и назначением допамина (2–5 мкг/кг/мин).

*Напряженный асцит*. Формирующийся напряженный асцит требует хирургического вмешательства. Показан трансвагинальный или трансабдоминальный парацентез с целью эвакуации асцитической жидкости, так как возникает угрожающее жизни состояние — уменьшение венозного возврата крови в правое предсердие вследствие увеличения внутрибрюшного давления. Парацентез проводят под контролем УЗИ.

*Гидроторакс*. Показания к торакоцентезу — дыхательные нарушения на фоне прогрессирующего гидроторакса.

*Респираторный дистресс-синдром взрослых*. Первым мероприятием является устранение угрожающей жизни гипоксемии. Наиболее эффективна искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха.

***Хирургическое лечение***

*Показания:* внутрибрюшное кровотечение при разрыве кисты яичника, перекрут яичника, сопутствующая внематочная беременность.

*Принципы* хирургического лечения:

- предпочтителен лапароскопический доступ;
- органосохраняющий подход;
- большие размеры кист не являются основанием для удаления яичников;
- при перекруте яичника желательно ограничиться раскручиванием ножки (в случае перекрута < 270° и отсутствия явлений некроза яичника).

**Профилактика СГЯ:**

- тщательный отбор больных для индукции овуляции с учетом исходного уровня эстрогенов и величины яичников;
- использование индивидуальных доз гонадотропинов, начиная с минимальных;
- укорочение периода гиперстимуляции более ранним назначением ХГ;
- снижение овуляторной дозы ХГ или отказ от его введения; использование вместо ХГ агонистов ГнРГ и кломифена цитрата;
- ежедневное наблюдение за общим состоянием пациенток, размерами яичников в период лечения и в течение 2–3 нед. после его отмены;
- контроль уровня эстрогенов в плазме крови, величины яичников и фолликулов;
- аспирация максимально возможного числа фолликулов и кист, возникающих в процессе стимуляции;
- отмена процедуры переноса эмбриона при появлении симптомов СГЯ, проведение криоконсервации данного эмбриона и выполнение процедуры его переноса лишь в следующем менструальном цикле.

# Глава 7

# ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

## 7.1. ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

У каждой пятой женщины репродуктивного возраста имеет место патология шейки матки (ШМ) [47]. В возрастной группе от 15 до 54 лет рак ШМ — доминирующий среди генитального рака и составляет около 12% от числа всех злокачественных опухолей, выявляемых у женщин [94].

Отмечается определенная этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в развитии канцерогенеза. Выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и инфильтрирующий рак шейки матки.

**Фоновыми** называются такие патологические процессы шейки матки, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, т.е. происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их нормальные дифференцировка, созревание и эксфолиация. К этим заболеваниям относятся дисгормональные, воспалительные и посттравматические состояния шейки матки.

К **предраковым состояниям** относят дисплазию эпителия — патологические процессы, при которых отмечается гиперплазия, пролиферация, нарушение дифференцировки, созревания

и отторжения эпителиальных клеток. В зарубежной литературе в отношении дисплазии используется термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия (*cervical intraepithelial neoplasia — CIN*). Диспластические изменения и преинвазивный рак шейки матки объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (*squamous intraepithelial lesions — SIL*) [144].

### 7.1.1. Этиопатогенез заболеваний шейки матки

Предрак, а в последующем и рак шейки матки формируются на фоне доброкачественных нарушений многослойного плоского эпителия в зоне его трансформации. Это становится возможным благодаря бипотентным свойствам резервных клеток, которые располагаются в зоне стыка двух видов эпителия и могут превращаться как в плоский, так и в призматический эпителий.

**Эктопия** цилиндрического эпителия развивается:

1) образованием из резервных клеток на поверхности шейки матки не плоского, а цилиндрического эпителия (основной путь развития эктопии);
2) замещением эрозии плоского эпителия воспалительного или травматического происхождения однослойным цилиндрическим эпителием, происходящим из цервикального канала (второстепенный путь развития эктопии).

**Метаплазия** — процесс превращения резервных клеток в плоский эпителий. Плоскоклеточная метаплазия связана с пролиферацией резервных клеток, которые являются необходимым фактором для злокачественной трансформации.

**Факторы развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки**

1. *Воспалительные заболевания гениталий* вызывают некробиоз многослойного плоского эпителия шейки матки и его десквамацию с последующим образованием на ней эрозированных участков (истинных эрозий).

Особо большое значение в возникновении патологии шейки матки принадлежит онкогенным инфекциям, в первую очередь — вирусу папилломы человека (ВПЧ). Он проникает в базальные клетки эпителия через микротравмы, образующиеся при половых контактах. ДНК вируса попадает в клетку после сбрасыва-

ния белковой оболочки и поступает в клеточное ядро. Находясь в базальном слое в небольшом количестве копий, ДНК вируса не обнаруживается (латентный период). При дальнейшей экспрессии вируса развивается субклиническая, а затем клиническая стадии заболевания. Характерный цитопатический эффект ВПЧ — *койлоцитоз* — возникает в поверхностных слоях эпителия, при этом ядро принимает неправильную форму и становится гиперхромным из-за скопления в нем вирионов, в цитоплазме появляются вакуоли.

В настоящее время идентифицировано более 120 различных типов ВПЧ, из которых 40 инфицируют генитальный тракт человека, а 15 типов являются онкогенными. Среди типов ВПЧ-инфекции выделяют группы различного онкологического риска. Так, к низкому онкологическому риску относят ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44 и 61 типов; к среднему риску — 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58; к высокому риску — 16, 18 и 31 типы вируса.

В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах: эписомальной (вне хромосом) и интегрированной в клеточный геном. Для доброкачественных поражений характерна эписомальная форма, для карцином — интеграция в геном раковой клетки. Эписомальная фаза нужна для репликации вируса и сборки вириона. Эта фаза гистологически характеризуется как цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени (CIN1). Появление анэуплоидии, клеточной атипии, цитологической активности соответствует средней и тяжелой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2 и CIN3).

Совокупность ВИЧ-инфекции и ВПЧ увеличивает риск малигнизации. Кроме того, возникновению дисплазии шейки матки могут способствовать синергизм хламидий, вируса простого герпеса и цитомегаловируса [84].

2. *Травматические повреждения шейки матки*, возникшие после родов или абортов (предрасполагающим фактором является нарушение трофики и иннервации тканей), а также барьерные средства контрацепции и влагалищные тампоны (типа «Тампакс» и др.).

3. *Гормональные нарушения* (повышение гонадотропной функции, сдвиги в метаболизме эстрогенов с преобладанием

эстрадиола, увеличение оксигенированных форм 17-кетостероидов).

4. *Иммунные нарушения* (увеличение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, уменьшение количества клеток Лангерганса в шейке матки; степень дисплазии пропорциональна уровню иммуносупрессии).

5. *Сексуальная активность* (раннее начало половой жизни и большое число половых партнеров).

6. *Инволютивные* (*возрастные*) *изменения половых органов*, которые сопровождаются снижением резистентности организма, нарушением метаболизма клеток и гормонального фона.

7. *Использование КОК* с повышенным содержанием гестагенов.

8. *Курение* (риск заболевания повышается с увеличением количества сигарет в день и продолжительностью курения).

9. *Наследственный фактор*: риск возникновения рака шейки матки у женщин с отягощенным семейным анамнезом.

## 7.1.2. Классификация заболеваний шейки матки

Фактические данные в отношении патологии шейки матки, накопленные за последние десятилетия, отражены в современных классификациях: клинико-морфологической (МКБ-10, 1995), клинической классификации И.А. Яковлевой (1977), международной классификации кольпоскопических терминов (принятой на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии в Риме, 1990), кольпоскопической классификации Е.В. Коханевич (1997), цитологических классификациях Папаниколау, Bethesda и др. Разнообразная патология шейки матки наиболее полно, с учетом гистогенеза, отражена в гистологической классификации опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2003) [144].

**Гистологическая классификация опухолей шейки матки (ВОЗ, 2003)**

**I. *Плоскоклеточные поражения шейки матки***

1. *Доброкачественные плоскоклеточные поражения:*
   - плоскоклеточная папиллома;
   - остроконечная кондилома;
   - фиброзно-эпителиальный полип;

— плоскоклеточная метаплазия;
— плоскоклеточная метаплазия переходно-клеточного типа (подобна эпителию мочевой системы);
— плоскоклеточная атипия (воспалительного или репаративного характера).

2. *Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL):*
— SIL низкой степени (CIN1 и койлоцитарная дисплазия);
— SIL высокой степени (CIN2 и 3);
— CIN с кератинизацией (лейкоплакия с атипией);
— плоскоклеточный рак *in situ*.

**II. *Железистые поражения шейки матки***

1. *Доброкачественные железистые поражения:*
— эндоцервикальный полип;
— мюллерова папиллома;
— атипия эндоцервикального эпителия (воспалительного или репаративного характера).

2. *Железистая дисплазия шейки матки.*

3. *Аденокарцинома in situ.*

**III. *Мезенхимальные (стромальные) опухоли шейки матки:***

— лейомиома (фибромиома).

**IV. *Смешанные опухоли шейки матки:***

— аденофиброма;
— аденомиома.

**V. *Опухолевидные изменения шейки матки:***

— резервно-клеточная гиперплазия;
— полип шейки матки;
— кисты шейки матки;
— железистая гиперплазия шейки матки;
— гиперплазия мезонефрального протока;
— эндометриоз шейки матки;
— децидуальные изменения шейки матки;
— метаплазия эпителия шейки матки (мерцательно-клеточная, кишечно-клеточная, эпидермальная).

**VI. *Прочие опухоли шейки матки:***

— дермоидная киста.

**VII. *Вторичные опухоли шейки матки.***

Для клиницистов очень удобна кольпоскопическая классификация заболеваний шейки матки Е.В. Коханевич (1997).

**Кольпоскопическая классификация заболеваний шейки матки (Е.В. Коханевич, 1997 с дополнениями и изменениями)**

***I. Доброкачественные фоновые процессы шейки матки***

1. *Дисгормональные процессы:*
   - эктопия цилиндрического эпителия (эндоцервикоз, железистая эрозия, псевдоэрозия): простая, пролиферирующая, эпидермизирующая;
   - полипы (доброкачественные полипоподобные разрастания): простые, пролиферирующие, эпидермизирующие;
   - доброкачественная зона трансформации: незаконченная и законченная;
   - папилломы;
   - субэпителиальный эндометриоз шейки матки.
2. *Посттравматические процессы:*
   - разрывы шейки матки;
   - эктропион;
   - рубцовые изменения шейки матки;
   - шеечно-влагалищные свищи.
3. *Воспалительные процессы:*
   - истинная эрозия шейки матки;
   - цервицит (экзо- и эндоцервицит): острый и хронический.

***II. Предраковые состояния шейки матки***

1. *Дисплазия:*
   - простая лейкоплакия;
   - поля дисплазии:
     - многослойного сквамозного эпителия;
     - метаплазированного призматического эпителия;
   - папиллярная зона трансформации:
     - многослойного сквамозного эпителия;
     - метаплазированного призматического эпителия;
   - предопухолевая зона трансформации;
   - кондиломы шейки матки;
   - предраковые полипы.

2. *Лейкоплакия с атипией клеток.*
3. *Эритроплакия.*
4. *Аденоматоз.*

***III. Рак шейки матки***

1. *Преклинические формы рака:*
   — пролиферирующая лейкоплакия;
   — поля атипического эпителия;
   — папиллярная зона трансформации;
   — зона атипической трансформации;
   — зона атипической васкуляризации;
   — рак *in situ* (внутриэпителиальный, стадия 0);
   — микрокарцинома (стадия IA).
2. *Клинические формы рака:* экзо- и эндофитная, смешанная.

**Гистологическая классификация дисплазии**

1. *Цервикальная интраэпителиальная неоплазия* (*CIN*)*:*
   — CIN1 — слабая дисплазия;
   — CIN2 — умеренная дисплазия;
   — CIN3 — тяжелая дисплазия.
2. *Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения* — объединяют дисплазии и преинвазивный рак шейки матки.

## 7.1.3. Клиника заболеваний шейки матки

### Фоновые процессы

**Псевдоэрозия шейки матки (эндоцервикоз)** — дисгормональная трансформация эпителия влагалищной порции шейки матки (эктоцервикса) на ограниченном участке, которая заключается в гибели многослойного плоского эпителия с одновременным возникновением цилиндрического (цервикального) эпителия из резервных клеток. С точки зрения гисто- и морфогенеза, целесообразно различать прогрессирующие, стационарные и эпидермизирующие псевдоэрозии шейки матки [144]:

*Прогрессирующая псевдоэрозия* характеризуется ростом в шейке матки новых желез. Последовательность изменений при этом можно представить следующим образом: гиперплазия резервных клеток → интраэпителиальные железы → новообра-

зованные трубчатоальвеолярные железы. При прогрессирующей псевдоэрозии рост ее в глубину (за счет образования новых желез) сочетается с увеличением площади поражения шейки матки. Тенденция процесса зависит от соотношения половых гормонов (с преобладанием прогестерона и андрогенов).

*Стационарная псевдоэрозия* свидетельствует о фазе относительного покоя, когда псевдоэрозия не увеличивается в размерах, но еще и не подвергается заживлению. Поверхность такой псевдоэрозии ровная, гладкая, выстлана мономорфным цилиндрическим эпителием. При этой форме псевдоэрозии имеет место относительная стабилизация половых гормонов.

*Эпидермизирующая псевдоэрозия* — это фаза обратного развития процесса, происходящая одним из двух путей:

- плоскоклеточной эпидермизацией, т.е. врастанием многослойного плоского эпителия с краев псевдоэрозии в «устья» желез, подрастанием его под цилиндрический эпителий, который десквамируется и погибает, а также перекрытием многослойным плоским эпителием «устьев» желез и образованием ретенционных кистозных полостей (наботовы кисты диаметром 3–5 мм);
- плоскоклеточной метаплазией, т.е. дифференцировкой резервных клеток в клетки многослойного плоского эпителия, созревание которого проходит 5 последовательных стадий. При этом происходит ороговение зрелого метапластического эпителия в форме кератоза (полное ороговение клеток, без ядер с образованием кератогиалинового слоя), паракератоза (неполное ороговение клеток без кератогиалинового слоя, но с ядрами), гиперкератоза (чрезмерное ороговение эпителия).

**Полипы шейки матки** — разрастания слизистой оболочки канала шейки матки, которые имеют ножки с соединительнотканным стержнем, покрытым многослойным плоским или цилиндрическим эпителием с железистыми структурами в толще. Полипы, как и псевдоэрозии, не являются застывшими с течением времени образованиями. Под влиянием гормонального статуса они видоизменяются, причем изменениям подвержены как покровный эпителий, так и гормонозависимая строма.

*Виды полипов:*

- *простые полипы* — железистые или железисто-фиброзные образования без пролиферативных изменений;
- *аденоматозные* (*пролиферирующие*) *полипы* — железистые структуры с пролиферативной активностью, имеющие очаговый или диффузный характер.

*Макроскопия полипов:* структуры небольших размеров (диаметр 2–40 мм), овальной или округлой формы, с гладкой поверхностью, свисающие во влагалище на тонком основании. Полипы имеют темно-розовый оттенок, мягкой или плотной консистенции (в зависимости от содержания фиброзной ткани). Поверхность полипов может быть покрыта многослойным или цилиндрическим эпителием. В первом случае полип имеет гладкую поверхность с открытыми протоками желез и древовидно ветвящимися сосудами, во втором — сосочковую поверхность.

При пролиферации наблюдается усиленный рост полипа, а при эпидермизации — перекрытие железистых структур многослойным плоским эпителием и остановка роста. Полипы с дисплазией относятся к предраковым состояниям.

*Клиническая картина:* возникновение жалоб и объективные признаки патологического процесса зависят от сопутствующих заболеваний половых органов. В полипах эндоцервикса часто возникает плоскоклеточная метаплазия (непрямая метаплазия резервных клеток цилиндрического эпителия). К вторичным изменениям относятся расстройства кровообращения (без воспалительной реакции), сопровождающиеся отеком стромы и застойными явлениями в сосудах. При наличии вторичных изменений могут быть сукровичные выделения.

**Доброкачественная зона трансформаци (зона доброкачественной метаплазии)** — превращение призматического эпителия в многослойный сквамозный (плоский) эпителий (МСЭ).

Зона трансформации образуется на месте бывшей эктопии призматического эпителия в результате процессов регенерации и эпидермизации. Процесс регенерации происходит только после разрушения эктопии в пределах нормального плоского эпителия. Чаще замещение призматического эпителия осуществляется путем эпидермизации. При этом многослойный плоский

эпителий образуется из резервных клеток, расположенных между базальной мембраной и призматическим эпителием эктопии. Под действием кислой среды во влагалище резервные клетки превращаются в незрелый, а в дальнейшем — в функционально полноценный многослойный плоский эпителий.

При кольпоскопии различают законченную и незаконченную зону трансформации.

*Незаконченная зона трансформации.* При расширенной кольпоцервикоскопии обнаруживаются белые или бело-розовые пятна с гладким рельефом (клетки призматического эпителия в процессе метаплазии приобретают строение клеток МСЭ, сохраняя слизепродуцирующую функцию). Локализация пятен различная — по центру или по периферии эктопии, т.е. на границе ее с МСЭ. Очаги метаплазированного эпителия могут приобретать форму полосок, «языков», «материков». В зоне очагов метаплазированного эпителия часто сохраняются выводные протоки функционирующих желез. Могут наблюдаться древовидно ветвящиеся кровеносные сосуды. По мере прогрессирования метаплазии уменьшаются участки эктопии призматического эпителия, на шейке матки определяется сплошная зона МСЭ. При смазывании раствором Люголя незаконченная зона трансформации слабо и неравномерно окрашивается («мраморный рисунок»).

*Законченная зона трансформации* — это слизистая оболочка шейки матки, покрытая МСЭ и единичными или множественными ретенционными кистами. МСЭ преграждает выход секрету железы и создает напряжение в кисте, в результате поверхностная стенка приподнята над окружающим железу эпителием. Цвет ретенционных кист зависит от характера их содержимого — от голубого до желто-зеленого. Кольпоцервикоскопическая картина до и после воздействия уксусной кислоты не изменяется, так как в покровном эпителии нет слизепродуцирующих клеток, а сосуды ретенционных кист не содержат мышечного слоя, поэтому не реагируют на кислоту. Эпителий при пробе Шиллера окрашивается более равномерно, чем при незаконченной зоне трансформаци. Незаконченная и законченная зоны трансформации могут сочетаться.

**Папиллома плоскоклеточная** — очаговое экзофитное разрастание многослойного плоского эпителия (опухолевая гипер-

плазия) влагалищной части шейки матки вместе с прилегающей соединительной тканью и с явлениями ороговевания. При осмотре с помощью зеркал на влагалищной части ее определяются папилломатозные разрастания в виде розеток, внешне сходные с экзофитной формой рака. Папиллома может быть розового или белесоватого цвета, четко отграничена от окружающей ткани.

При кольпоскопии на ее поверхности определяется большое количество древовидно-ветвящихся сосудов. При нанесении на папиллому 3% раствора уксусной кислоты сосуды спазмируются и сосочки бледнеют. Раствором Люголя не окрашивается. Папилломы сравнительно часто подвергаются злокачественному превращению. Морфологическое исследование позволяет установить правильный диагноз.

**Субэпителиальный эндометриоз шейки матки.** В результате травматизации слизистой оболочки шейки матки во время обследования или лечения возникают условия для имплантации эндометриальных клеток. Они, размножаясь, образуют очаги субэпителиального эндометриоза.

Кольпоскопическая картина: темно-красные или синюшные, ограниченные, несколько возвышающиеся образования различной величины и формы. При гистологическом исследовании выявляются железистые структуры эндометрия, кровоизлияния и мелкоклеточная инфильтрация окружающей соединительной ткани.

**Эрозированный эктропион** — выворот слизистой оболочки шейки матки, характеризующийся наличием псевдоэрозии и рубцовой деформации шейки матки. Этиологическим фактором является расширение цервикального канала и травматизация шейки матки (после родов, абортов).

*Патогенез:* при травматизации боковых стенок шейки матки повреждаются ее циркулярные мышцы, что приводит к выворачиванию стенок и обнажению слизистой оболочки цервикального канала, которая напоминает псевдоэрозию. При этом нарушается граница между многослойным плоским эпителием и цилиндрическим эпителием шейки матки. Происходит метаплазия — замещение цилиндрического эпителия на стенках цервикального канала многослойным плоским. Шейка матки гипертрофируется и подвергается железисто-кистозной дегенерации. Наряду с эти-

ми процессами происходит разрастание соединительной ткани и формирование рубцовой деформации шейки матки.

Больные жалуются в основном на бели, боли в пояснице и в нижних отделах живота, нарушение менструальной функции в виде меноррагий, обусловленных сопутствующим, как правило, хроническим эндоцервицитом и эндомиометритом.

**Цервицит** — воспалительный процесс слизистой оболочки канала шейки матки (пар. 2.3.4), приводящий к гипертрофии ее клеточных элементов, а в отдельных случаях — и к метаплазии.

**Истинная эрозия** — патологический процесс на влагалищной части шейки матки, характеризующийся повреждением и десквамацией плоского многослойного эпителия (изъязвление, эрозия).

***Виды истинной эрозии:***

- *воспалительная* (в результате мацерации и отторжения эпителия), чаще в репродуктивном возрасте;
- *травматическая* (травмирование, например, влагалищными зеркалами), чаще в постменопаузальном возрасте;
- *постожоговая* (после отторжения струпа в результате химио-, электро- или криовоздействия), чаще в репродуктивном возрасте;
- *трофическая* (при выпадении матки, после лучевой терапии), чаще в постменопаузальном возрасте;
- *раковая* (при распаде раковой опухоли шейки матки), чаще в постменопаузальном возрасте;
- *сифилитическая* — чаще в репродуктивном возрасте.

При осмотре в зеркалах невооруженным глазом эрозия имеет ярко-красную окраску, легко кровоточит. Кроме сифилитической, трофической и раковой эрозии все остальные виды быстро подвергаются эпидермизации и через 1–2 нед. покрываются многослойным плоским эпителием (переходят в псевдоэрозию).

При кольпоскопии истинная эрозия определяется как дефект эпителия с обнаженной подэпителиальной стромой, при этом дно ниже уровня многослойного плоского эпителия, края четкие. После применения 3% раствора уксусной кислоты дно истинной эрозии бледнеет, при использовании раствора Люголя дно окраску не воспринимает, окрашивается только окружающий

многослойный плоский эпителий. При гистологическом исследовании выявляется отсутствие эпителиального покрова на границе с истинным многослойным плоским эпителием. На поверхности этого патологического участка видны отложения фибрина и кровь. В подэпителиальной соединительной ткани выраженый воспалительный процесс, лейкоцитарная инфильтрация; выявляются расширенные капилляры, кровоизлияния, отек ткани.

### Предраковые состояния

**Дисплазия** — заболевание, при котором нарушается строение, дифференцировка и созревание клеток многослойного плоского эпителия шейки матки с их выраженной пролиферацией, нарушением «слоистости» эпителиального пласта, полярности клеток, соотношения ядра и цитоплазмы, патологическими митозами без вовлечения в процесс стромы. Дисплазия является самой частой формой морфологического предрака шейки матки. Частота перехода дисплазии в преинвазивные карциномы — 40–64% [130]. У 15% больных на фоне дисплазии происходит развитие микрокарциномы [12].

Для дисплазии характерны акантоз, гиперкератоз, паракератоз, усиление митотической активности, нарушения структуры клеток (ядерный полиморфизм, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения с увеличением первого, вакуолизация). Дисплазия проявляется также интенсивной пролиферацией клеток с появлением в них атипии, особенно ядер. В зависимости от интенсивности пролиферации клеток и выраженности клеточной и структурной атипии в эпителиальном пласте, а именно в нижней трети или в более поверхностных отделах, различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — CIN1, CIN2, CIN3).

При *легкой дисплазии* (CIN1) наблюдается гиперплазия базального и парабазального слоев (до $^1/_3$ толщины эпителиального слоя), клеточный и ядерный полиморфизм, нарушение митотической активности.

*Средняя степень дисплазии* (CIN2) характеризуется поражением $^1/_3$–$^2/_3$ толщины многослойного плоского эпителия. При этом пораженная часть эпителия представлена клетками вытя-

нутыми, овальными, тесно прилегающими друг к другу. Видны митозы, в том числе и патологические. Характерен незначительный ядерно-цитоплазматический сдвиг: ядра крупные, грубая структура хроматина.

При *выраженной дисплазии* (CIN3) гиперплазированные клетки базального и парабазального слоев занимают более $^2/_3$ эпителиального слоя. Ядра крупные, овальные или вытянутые, гиперхромные, имеются митозы. Отмечается выраженный полиморфизм ядра, ядерно-цитоплазматический сдвиг, двуядерные клетки, иногда в мазках можно увидеть гигантские клетки с крупным ядром. Клетки сохраняют четкие границы.

Дисплазия может протекать с прогрессированием изменений (увеличение атипичных клеток в нижних слоях эпителия), стабилизацией процесса или его регрессом (выталкивание патологических клеток за счет роста нормального эпителия).

**Простая лейкоплакия** — патологический процесс ороговения многослойного плоского эпителия. Отмечается развитие гиперкератоза, паракератоза, акантоза, возникает ороговение промежуточных клеток и периваскулярные субэпителиальные инфильтраты из гистиоцитов и плазматических клеток.

При гинекологическом осмотре лейкоплакия определяется в виде плотных бляшек на фоне слизистой оболочки экзоцервикса.

Кольпоскопическая картина: простая лейкоплакия имеет вид белого пятна, спаянного с подлежащей тканью. Поверхность шероховатая, складчатая или чешуйчатая с роговыми наложениями. Поля лейкоплакии плоские, выпуклые, корытообразные, представлены желтоватые или белесоватые участки, разделенные сосудами на многоугольники, что образует рисунок пчелиных сот. Клетки лейкоплакии не содержат гликоген. При бородавчатой форме на поверхности лейкоплакии утолщается эпителий за счет пролиферации и расширения базального слоя (базально-клеточная гиперреактивность); отмечается беспорядочное расположение базальных клеток с явлениями атипии.

**Поля дисплазии** определяются в виде белых полигональных участков, разделенных красными границами. Различают поля гиперплазии многослойного сквамозного эпителия и поля метаплазии призматического эпителия.

*Поля гиперплазии МСЭ* возникают на фоне макроскопически не измененной шейки матки. Очаги имеют четкие границы, не изменяются под действием уксусной кислоты; иногда, при выраженном ороговении, опалесцируют. Проба Шиллера отрицательная. Поля гиперплазии МСЭ не поддаются обычной противовоспалительной терапии, склонны к рецидивам после диатермоэксцизии.

*Поля метаплазии призматического эпителия* определяются только после длительного (в течение 30–40 с) воздействия на эктоцервикс уксусной кислоты; через 1–1,5 мин после прекращения действия кислоты исчезает кольпоскопическая картина метаплазии. Это обусловлено слизепродуцирующей способностью метаплазированного призматического эпителия: под влиянием кислоты внутриклеточная слизь коагулируется, придавая эпителию белую окраску; с продолжением клеточной секреции патологический очаг снова приобретает розовый цвет. Данная патология менее опасна в отношении малигнизации, чем поля гиперплазии МСЭ.

**Папиллярная зона трансформации.** Кольпоцервикоскопическая картина: белые или бледно-розовые пятна с красными мономорфными (имеют одинаковую форму, размеры, уровень расположения) вкраплениями и гладким рельефом. Выделяют два вида папиллярной зоны трансформации:

- *папиллярная зона гиперплазии МСЭ* — макроскопия шейки матки не изменена; определяемые очаги патологии при кольпоскопии не реагируют на уксусную кислоту; проба Шиллера отрицательная;
- *папиллярная зона метаплазии призматического эпителия* — определяется только после длительного воздействия уксусной кислоты; проба Шиллера отрицательная.

**Предопухолевая зона трансформации** имеет вид белых мономорфных гипертрофированных ободков вокруг выводных протоков желез, определяемых после длительного воздействия уксусной кислоты. Проба Шиллера отрицательная. Очаги этой патологии характеризуются гиперплазией и дисплазией метаплазированного эпителия с признаками атипии клеток. Они локализуются на шейке матки и в цервикальном канале, рядом с участками зоны незаконченной доброкачественной

трансформации, полей дисплазии, эктопии призматического эпителия.

**Кондиломы шейки матки** — аномальные разрастания многослойного плоского эпителия по типу акантоза (погружение ороговевающих эпителиальных островков в подлежащую ткань между соединительнотканными сосочками) с удлиненными сосочками.

*Этиология:* вирус герпеса 2-го типа, папилломавирусная инфекция.

Кольпоскопическими признаками плоских кондилом могут быть: ацето-белый эпителий, лейкоплакия, пунктация, мозаика, «жемчужная» поверхность после обработки уксусной кислотой.

*Гистологическая картина:* плоскоклеточная метаплазия с наличием специфических клеток — койлоцитов с измененными ядрами (увеличенными или уменьшенными) и перинуклеарной вакуолизацией или оттеснением плазмы клеток к оболочке. Койлоциты располагаются в средних и поверхностных слоях эпителия. При этом правомочен термин «койлоцитарная дисплазия».

**Предраковые полипы.** При кольпоскопии определяются различные виды эпителиальной дисплазии. Гистологически выявляется очаговая или диффузная пролиферация многослойного сквамозного и/или метаплазированного эпителия.

**Лейкоплакия с явлениями атипии** характеризуется утолщением многослойного плоского эпителия, гипер- и паракератозом, гиперплазией и атипией клеток базального слоя (как при дисплазии).

**Эритроплакия** — патологический процесс слизистой оболочки, при котором происходит значительное истончение эпителиального покрова с явлениями дискератоза. Отмечается атрофия поверхностного и промежуточного слоев плоского многослойного эпителия, которая сопровождается гиперплазией базального и парабазального слоев с атипией клеточных элементов.

Клинически проявляется в виде ярко-красных участков с четкими, но неровными границами, окруженными нормальной слизистой оболочкой.

**Аденоматоз** определяется локальной гиперплазией желез, которые не вырабатывают слизь. Ядра их клеток гиперхромные,

разной величины и формы. Прослойки соединительной ткани тонкие.

### Рак шейки матки

**Пролиферирующая лейкоплакия** локализуется в зоне эктоцервикса.

При кольпоскопии определяются белые бугристые очаги с четкими границами, возвышающиеся над поверхностью эпителия. Характерен признак малигнизации — полиморфизм эпителиальных и сосудистых образований (различная форма, размеры, высота расположения, цвет покровного эпителия — молочно-белый с серым и желтым оттенками или со стекловидной прозрачностью, неоднородное строение соединительнотканных и сосудистых компонентов). Сосудистый рисунок не определяется. Проба Шиллера отрицательная.

**Поля атипического эпителия** — полиморфные эпителиальные очаги, отграниченные извилистыми пересекающимися красными или розовыми линиями, с четкими границами. Эпителиальные участки отличаются вогнутостью рельефа. Локализуются преимущественно на влагалищной части шейки матки.

**Папиллярная зона трансформации** — полиморфные очаги локализуются в области наружного зева цервикального канала. Кольпоскопически атипический эпителий определяюся в виде неравномерно утолщенных эндофитно растущих пластов белого или бело-желтого цвета.

**Зона атипической трансформации** представлена наличием полиморфных эпителиальных «ободков» вокруг отверстий протоков желез. Характерна адаптационная сосудистая гипертрофия — древовидные ветвления сосудов, которые не исчезают под воздействием уксусной кислоты.

**Зона атипической васкуляризации.** Атипические сосудистые разрастания являются единственным проявлением данной патологии. Для них характерно отсутствие видимых анастомозов, неравномерное расширение, отсутствие реакции на сосудосуживающие вещества. Границы этой зоны определяются лишь при проведении пробы Шиллера (эпителий с атипическими сосудами не окрашивается).

**Преинвазивный рак шейки матки** (внутриэпителиальная карцинома, рак *in situ*). Преинвазивная стадия рака характеризуется злокачественной трансформацией эпителия при отсутствии способности к метастазированию и инфильтративному росту.

Преимущественной локализацией является граница между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием (у женщин молодого возраста — область наружного зева; в пре- и постменопаузальном периоде — шеечный канал).

В зависимости от особенностей строения клеток выделяют две формы рака *in situ* — дифференцированную и недифференцированную. При дифференцированной форме рака клетки обладают способностью к созреванию, для недифференцированной формы характерно отсутствие в эпителиальном пласте признаков слоистости.

Больные отмечаются боли в нижних отделах живота, бели, кровянистые выделения из половых путей.

**Микроинвазивный рак шейки матки (микрокарцинома)** — относительно компенсированная и малоагрессивная форма опухоли, которая занимает промежуточное положение между внутриэпителиальным и инвазивным раком. Микрокарцинома является преклинической формой злокачественного процесса, и поэтому не имеет специфических клинических признаков.

**Инвазивный рак шейки матки**. Основные симптомы — боли, кровотечение, бели. Боли локализуются в области крестца, поясницы, прямой кишки и нижних отделах живота. При распространенном раке шейки матки с поражением параметральной клетчатки и тазовых лимфатических узлов боли могут иррадиировать в бедро.

Кровотечение из половых путей возникает в результате повреждения легко травмируемых мелких сосудов опухоли. Бели имеют серозный или кровянистый характер, нередко с неприятным запахом. Появление белей обусловлено вскрытием лимфатических сосудов при распаде опухоли.

При переходе рака на мочевой пузырь наблюдаются частые позывы и учащенное мочеиспускание. Сдавление мочеточника приводит к образованию гидро- и пионефроза, а в дальнейшем и к уремии. При поражении опухолью прямой кишки возникает

запор, в кале появляются слизь и кровь, формируются влагалищно-прямокишечные свищи.

## 7.1.4. Диагностика фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

### Основные методы исследования

**Анамнез и гинекологическое обследование.** При визуальном осмотре обращают внимание на поверхность шейки матки, цвет, рельеф и форму наружного зева, характер секрета цервикального канала и влагалища, различные патологические состояния (разрывы, эктопия, выворот слизистой оболочки цервикального канала, опухоль и т.д.). Проводят бимануальное исследование.

**Клинико-лабораторное исследование:** общий анализ крови, анализ крови на глюкозу, RW, ВИЧ, HBsAg, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма.

**Цитологический метод исследования** (окраска по Романовскому–Гимзе, Паппенгейму, Папаниколау, флюоресцентная микроскопия) — это метод ранней диагностики предраковых состояний и рака шейки матки. Заключается в микроскопическом исследовании мазков, полученных с поверхности шейки матки. Материал получают из трех участков: с поверхности влагалищной части шейки матки, с участка на границе многослойного плоского эпителия со слизистой оболочкой цервикального канала, а также из нижней трети эндоцервикса и раздельно наносят на чистые предметные стекла тонким ровным слоем. Исследуют нативные мазки или изучают окрашенные мазки. При окраске по Папаниколау мазок предварительно фиксируют в смеси Никифорова, состоящей из равных частей 95% этилового спирта и эфира, в течение 30 мин; срок отправления мазка в лабораторию не более 15 сут.

Первоначально цитологический скрининг проводится через 3 года после первого сексуального контакта или по достижении 21 года, в дальнейшем — ежегодно до 65-летнего возраста. Скрининг обеспечивает достаточную защиту, если повторяется регулярно. Количество случаев смерти от рака шейки матки в странах, применяющих этот тест, снизилось в 10 раз [47].

В настоящее время используют две цитологические классификации мазков, полученных из шейки матки: по Папаниколау и Bethesda System.

**Цитологическая классификация шеечных мазков по Папаниколау (Pap-test):**

- 1-й класс — атипичные клетки отсутствуют, нормальная цитологическая картина;
- 2-й класс — клеточные элементы изменяются, что обусловлено воспалительным процессом во влагалище и/или шейке матки;
- 3-й класс — имеются единичные клетки с измененными соотношениями ядра и цитоплазмы;
- 4-й класс — обнаруживаются отдельные клетки с признаками злокачественности (увеличение ядер, базофильная цитоплазма, атипия клеток);
- 5-й класс — в мазке имеются многочисленные атипические клетки.

**Bethesda System.** Используется для классификации цитологических заключений в США и многих других развитых странах с 1988 г. Выделяется две степени сквамозного интраэпителиального повреждения (squamous intraepithelial lesions) — низкая и высокая (LSIL и HSIL). LSIL соответствует легкой дисплазии, HSIL включает в себя умеренную и тяжелую дисплазию, а также преинвазивный рак. Кроме того, выделяют особые категории мазков: ASCUS (atypical squamous cells of undermined significans — атипичные сквамозные клетки неопределенного значения) и AGCUS (atypical glandular cells of undetermined significans — атипичные гландулярные клетки неопределенного значения); это минимальные цитологические изменения, которые трудно поддаются классификации и обычно являются признаками инфицирования вирусом папилломы человека. Однако не менее чем в 30% случаев при данных типах мазков гистологически определяется CIN. Одно из главных усовершенствований Bethesda System по сравнению с другими классификациями — обязательная оценка качества мазка.

***Основные критерии оценки результатов цитологического исследования по Bethesda System*** (вариант, принятый в России [144])

1. *В принятых границах нормы:*
   - цитограмма в пределах нормы для репродуктивного возраста;
   - метаплазия (норма), связанная с возрастными явлениями:
     – атрофический тип мазка;
     – эстрогенный тип мазка.
2. *Доброкачественные изменения клеток* — это, в первую очередь, цитологические маркеры инфекций, а также реактивные изменения, связанные с воспалением, атрофическим воспалением и лучевыми изменениями.
3. *Патология эпителиальных клеток:*
   - неклассифицируемые атипические клетки;
   - низкая степень интраэпителиальных изменений эпителия (CIN1 и койлоцитарная дисплазия или эндофитные кондиломы);
   - высокая степень интраэпителиальных изменений эпителия (CIN2, 3, карцинома *in situ*);
   - плоскоклеточный рак.

Информативность цитологического скрининга, по данным разных авторов, колеблется от 79 до 98%, чувствительность — от 50 до 87%, специфичность — от 69 до 90%. Совпадение цитологического заключения с гистологическим происходит в 52–86% случаев, с кольпоскопическим — в 69%, достоверность при начальных формах рака составляет 60–80%.

При каждом аномальном результате цитологического исследования существует последовательность действий, которую необходимо выполнить для определения последующей тактики ведения женщины (табл. 7.1).

**Кольпоскопия** (осмотр эктоцервикса) и **цервикоскопия** (осмотр эндоцервикса). При кольпоскопии оценивают [45]:

- цвет слизистой оболочки шейки матки;
- состояние сосудистого рисунка;
- поверхность и уровень многослойного эпителия;
- стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия;
- наличие и форму желез;
- реакцию на раствор уксусной кислоты;

- реакцию на раствор Люголя;
- границы образования (четкие, размытые);
- тип эпителия.

*Таблица 7.1*

**Последовательность действий при аномальных результатах цитологического исследования** [144]

| Результат | Значение | Последовательность действий |
|---|---|---|
| ASCUS | Не норма, но и не атипия | Новый Pap-test через 6 мес., или анализ на ВПЧ (тест на вирус папиломы человека, который может вызывать развитие рака шейки матки), или кольпоскопия |
| ASC-H | Не норма, но некоторые признаки атипии | Кольпоскопия с вероятной биопсией |
| LSIL | Атипия, означающая низкий уровень поражения | Новый Pap-test через 4 или 6 мес. или кольпоскопия с биопсией |
| HSIL | Атипия, означающая возможность наличия высокого уровня поражения | Кольпоскопия с биопсией |

*Простая кольпоскопия* — осмотр шейки матки (после удаления отделяемого с ее поверхности) без использования медикаментозных средств. Простая кольпоскопия осуществляется в начале исследования, является ориентировочной, позволяет осмотреть шейку матки при стандартном увеличении в 8–40 раз.

*Расширенная кольпоскопия* проводится после нанесения на влагалищную часть шейки матки 3% раствора уксусной кислоты или 2% раствора Люголя, гематоксилина, адреналина и дает возможность выявить более четкую кольпоскопическую картину.

Нормальная слизистая розового цвета с гладкой блестящей поверхностью. Подэпителиальные сосуды не определяются. После обработки 3% раствором уксусной кислоты неизмененный эпителий приобретает бледную окраску, при нанесении 2% раствора Люголя (проба Шиллера) поверхность влагалищной части шейки матки равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет. Граница между многослойным плоским и однослойным цилиндрическим эпителием представлена в виде ровной отчетливой линии. Проба Шиллера основана на способности нор-

мальной слизистой влагалища изменять под воздействием йода розовую окраску на темно-бурую в зависимости от содержания в клетках эпителия гликогена. В норме отмечается равномерное бурое окрашивание. Йоднегативные участки указывают на резкое снижение гликогена в клетках покровного эпителия шейки матки.

*Эктопия цилиндрического эпителия* определяется в виде гроздевидного скопления ярко-красных шаровидных или продолговатых сосочков. При нанесении на поверхность эктопии 3% уксусной кислоты сосочки бледнеют, приобретают стекловидный вид и напоминают гроздья винограда.

*Зона трансформации:*

- незаконченная — языкообразные участки и/или отдельные островки незрелого плоского эпителия с гладкой поверхностью и устьями выводных протоков открытых желез в виде темных точек и фрагментов эктопии, окружающих наружный зев. При проведении пробы Шиллера незрелый малодифференцированный плоский эпителий не окрашивается в коричневый цвет;
- законченная — поверхность влагалищной части шейки матки полностью покрыта многослойным плоским эпителием на котором выявляются открытые железы и ретенционные кисты в виде пузырьков с желтоватым оттенком. Сосуды сокращаются под действием уксусной кислоты.

*Истинная эрозия* — дно имеет гомогенный красный цвет.

*Полипы*. Для цилиндрического эпителия характерна сосочковая структура, при перекрытии железистых разрастаний полипа плоским эпителием — поверхность его гладкая. Раствором Люголя полипы не окрашиваются.

*Лейкоплакия*. Поверхность белесоватых бляшек (участков ороговения) шероховатая, складчатая или чешуйчатая, контуры их четкие. Под действием 3% раствора уксусной кислоты структура лейкоплакии не изменяется, при проведении пробы Шиллера образуются йоднегативные участки.

*Пунктация* (*точечность*). Соответствует старому термину «основа лейкоплакии». Простая основа лейкоплакии определяется в виде темно-красных мелких мономорфных точек, расположенных на фоне отграниченных белесоватых или светло-желтых

участков, не возвышающихся над уровнем покровного эпителия влагалищной части шейки матки. Папиллярная основа лейкоплакии возвышается над поверхностью шейки матки и имеет сосочковую структуру на фоне белесоватого пролиферирующего эпителия. Идентифицируются полиморфные темно-красные точки. Обе основы лейкоплакии йоднегативны.

*Мозаика* (*поля*). Представлена белесоватыми или желтоватыми участками неправильной многоугольной формы, разделенными тонкими красными границами (нитями капилляров). Мозаика йоднегативна.

*Папиллома* состоит из отдельных сосочков, в которых определяются сосудистые петли. Сосуды распределены равномерно, по форме папиллома напоминает почки. При обработке папилломы 3% раствором уксусной кислоты сосуды сокращаются, слизистая бледнеет. Раствором Люголя не окрашивается.

*Атипическая зона трансформации* — наличие типичной зоны трансформации в сочетании с лейкоплакией, мозаикой, пунктацией и атипическими сосудами.

*Атипические сосуды* — хаотично расположенные сосуды, имеющие причудливую форму, не анастомозирующие друг с другом. После обработки 3% раствором уксусной кислоты атипические сосуды не спазмируются, становятся более очерченными.

*Виды расширенной кольпоскопии, позволяющие проводить углубленное обследование шейки матки:*

- *хромокольпоскопия* — расширенная кольпоскопия с окраской влагалищной части шейки матки различными красителями: метиловым фиолетовым, толуидиновым синим, гематоксилином;
- *флуоресцентная кольпоскопия* — расширенная кольпоскопия с использованием красителей акридинового оранжевого и уранинового фиолетового;
- *кольпоцервикоскопия* — одновременный осмотр эпителия влагалищной порции шейки матки и эндоцервикса с помощью цервикоскопа;
- *кольпомикроскопия* — прижизненное гистологическое исследование влагалищной части шейки матки, при котором ткань шейки матки изучают в падающем свете под увеличением в 160–280 раз с окрашиванием влагалищной части

шейки матки 0,1% водным раствором гематоксилина, что позволяет осмотреть эпителиальный покров и сосуды на глубине 70 мкм.

*Информативность кольпоскопии.* По данным Я.В. Бохмана (1991), совпадение между кольпоскопическими и цитологическими заключениями составляет 69,2%, между кольпоскопическими и гистологическими — 86,1%. По данным П.С. Русакевич (1998), чувствительность метода высокая и составляет 87% при фоновых процессах шейки матки, 90,6% — при предраковых процессах и 93,2% — при преклиническом раке [84].

Вместе с тем, учитывая особенности морфогенеза патологических процессов шейки матки, существуют сомнения в возможности при кольпоскопии точно установить характер патологического процесса и правильно определить участок шейки матки, подлежащий прицельной биопсии в связи с наличием на ней нескольких высокоактивных зон [45]. Кольпоскопические признаки не имеют четкой специфичности и их интерпретация зависит от опыта врача, что вносит большую долю субъективизма.

**Гистологическое исследование.** Забор материала проводится под контролем кольпоскопического исследования в зоне выраженной патологии острым скальпелем.

*Требования к выполнению биопсии шейки матки:*

- забор материала производить прицельно (под контролем кольпоскопа);
- следует захватить патологическую ткань с участком визуально здоровой слизистой и стромой;
- немедленно зафиксировать биоптат в 10% растворе формалина или заморозить в криостате;
- глубина биопсии должна быть не менее 7 мм;
- при необходимости производится соскоб слизистой цервикального канала.

Любые отклонения, обнаруженные при гистологическом исследовании биоптата, оцениваются по степеням дисплазии для определения тактики ведения и лечения женщины (табл. 7.2).

### Дополнительные методы обследования

**Бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и влагалища** (см. пар. 1.3.1).

*Таблица 7.2*

**Последовательность действий врача после получения результатов биопсии шейки матки**

| Результат | Значение | Последовательность действий |
|---|---|---|
| Норма | Аномалий нет | Предложить пройти Pap-test через год |
| CIN1 | Аномалии легкой степени | Обычно проходят самостоятельно, без лечения. Рекомендуется Pap-test через 4–6 мес. или повторная кольпоскопия и биопсия |
| CIN2 или 3 | Умеренная или выраженная аномалия | Лечение в соответствие с видом обнаруженной патологии |

**Молекулярно-биологическая диагностика генитальных инфекций.** *Полимеразная цепная реакция*. Метод основан на избирательном присоединении нуклеотидов к комплементарному участку ДНК-мишени. Особенность ПЦР — энзиматическая (ДНК-полимераза) дупликация ДНК-возбудителя, что приводит к образованию множества копий. В реакционном растворе присутствуют нуклеозидфосфаты, из которых строятся отрезки ДНК, а также ПЦР-буфер. Реакции происходят в термоциклерах с автоматическим изменением температуры. Учет реакции проводится при помощи электрофореза в агаровом геле, помещенном в электрическое поле. В гель вводится раствор флюорофора (бромистого этидия), который окрашивает двухцепочную ДНК. Положительный результат ПЦР учитывается по полосе свечения в ультрафиолетовом свете.

*Лигазная цепная реакция*. Для идентификации ДНК-возбудителя используется лигаза, а учет результатов осуществляется с помощью дополнительной иммунолюминесцентной реакции.

**Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование.** Эффективность цитологической диагностики в значительной мере определяется качеством приготовления препаратов. Качество мазков, полученных традиционным методом забора материала, показывает, что только 6–18% взятых клеток наносится на стекло. В результате высыхания и трения о стекло анализировать их сложно, поэтому в настоящее время используется жидкостная цитология, главная особенность которой

то, что исследуемый материал помещается в стабилизирующий раствор (как при ПЦР). Стабилизатор обеспечивает сохранение всех свойств клеток. После центрифугирования получаются монослойные мазки, пригодные для Pap-test и иммуноцитохимического исследования для выявления специального онкомаркера рака шейки матки — белка p16 ink 4a.

Повышенное содержание (экспрессия) в клетках эпителия ШМ этого белка свидетельствует о том, что цензорными системами снят биохимический контроль за нормальным клеточным циклом, т.е. запущены патологические митозы. Чаще всего это происходит на фоне вирус-индуцированных генных мутаций. Показано, что традиционная цитология дает 34–69% точных ответов, а жидкостная — 60–95% [144]. В совокупности высокочувствительная жидкостная цитология и иммуноцитохимия позволяют достоверно оценить риск развития рака ШМ.

**Гормональное исследование гонадотропных гормонов** гипофиза и половых гормонов (пар. 1.3.4).

**Ультразвуковое исследование органов малого таза.**

**Исследование с радиоактивным фосфором.** Метод основан на свойстве фосфора накапливаться в области интенсивной клеточной пролиферации.

**Оптическая когерентная томография (ОКТ)** — это метод получения изображения внутренней микроструктуры биотканей в поперечном сечении в ближнем инфракрасном диапазоне с высоким уровнем разрешения.

Для ОКТ-исследования шейки матки используют компактный переносной оптический томограф, оснащенный универсальным микрозондом, имеющим внешний диаметр 2,7 мм и совместимым с рабочими каналами стандартных эндоскопов. ОКТ слизистой оболочки шейки матки проводят в ходе стандартного гинекологического осмотра. Оптический зонд томографа под контролем кольпоскопа подводят непосредственно к поверхности слизистой шейки матки. Для ОКТ выбирают участки с различными кольпоскопическими признаками, из каждой точки получают 2–3 повторяемые томограммы, обязательно проводят контрольное сканирование участка здоровой слизистой. Общее время томографического исследования — 10–20 мин.

*ОКТ-признаки неизмененной слизистой оболочки шейки матки:* структурное оптическое изображение с двумя контрольными горизонтально ориентированными слоями и ровной, непрерывной границей между ними. Верхний слой соответствует многослойному плоскому эпителию, нижний — соединительнотканной строме. Граница между верхним и нижним слоями контрастная, четкая, ровная и непрерывная.

*ОКТ-признаки эндоцервицита*: атрофия эпителия в виде уменьшения высоты верхнего слоя на томограммах, гиперваскуляризация стромы — появление в нижнем слое множественных контрастных, округлых и/или продольных оптических структур низкой яркости, лимфоцитарная инфильтрация стромы.

*ОКТ-признаки экзоцервицита:* изображение имеет контрастную двухслойную структуру; снижена высота верхнего слоя; четкая и ровная граница между верхним и нижним слоями; наличие в нижнем слое множественных контрастных, округлых и продольных слаборассеивающихся областей различного размера.

*ОКТ-признаки истинной эрозии:* отсутствие двух контрастных слоев; однородное, лишенное структуры яркое изображение.

*ОКТ-признаки рака шейки матки:* яркое изображение (сильно рассеивающееся), неоднородное; изображение лишено структуры; быстро угасает сигнал; снижена глубина изображения.

### 7.1.5. Лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки

Терапия фоновых и предраковых состояний шейки матки включает:

- лечение причины заболевания и устранение сопутствующих факторов (коррекция нарушений биоценоза влагалища);
- воздействие на очаг поражения либо удаление его с последующей послеоперационной терапией;
- диспансеризация и реабилитация.

**Первый этап — этиопатогенетическое лечение**

- *Антибактериальная и противовирусная терапия* назначается при клинических и лабораторных признаках воспалительного процесса во влагалище и шейке матки. Осо-

бое внимание следует уделить лечению ИППП, которое проводится в зависимости от конкретного выявленного возбудителя (пар. 2.2). Вопросы вакцинации против ВПЧ подробно изложены в пар. 2.2.8.

- *Гормонотерапия* с использованием КОК проводится при обнаружении эктопии цилиндрического эпителия дисгормонального характера. При сопутствующих гормонозависимых гинекологических заболеваниях (эндометриоз, миома матки) лечение проводится соответственно нозологической форме. У женщин репродуктивного возраста *эстроген-гестагенные препараты* (КОК) применяют с 5-й по 25-й день МЦ с последующим семидневным перерывом:
  — *марвелон* (ЭЭ — 30 мкг, дезогестрел — 150 мкг);
  — *мерсилон* (ЭЭ — 20 мкг, дезогестрел — 150 мкг);
  — *логест* (ЭЭ — 20 мкг, гестоден — 75 мкг);
  — *фемоден* (ЭЭ — 30 мкг, гестоден — 75 мкг);
  — *ригевидон* (ЭЭ — 30 мкг, левоноргестрел — 150 мкг).

  Гестагены назначают с 14–16-го по 25-й день МЦ:
  — *17-ОПК* — 2 мл 12,5% р-ра в/м на 14-й и 21-й день МЦ;
  — *дуфастон* (*дидрогестерон*) — по 20 мг/сут;
  — *оргаметрил* (*линестрол*) — по 0,005 г/сут;
  — *утрожестан* — по 200–300 мг/сут (1 капс. утром и 1–2 капс. вечером через час после еды).

  При возрастной дистрофии вульвы используют эстрогены:
  — *прогинова* — по 2 мг 1 раз в сутки в течение 3 нед.;
  — *овестин* — по 4–8 мг (4–8 таб.) в течение 2–3 нед., затем дозу постепенно понижают до 2 мг/сут.

  Эстрогены комбинируют с кортикостероидами в виде мазей: *фторокорт* (триамцинолона ацетат) по 5 г мази тонким слоем нанести на пораженный участок, 3 раза в сутки.
- *Иммуномодуляторы* (Приложение 3).

**Второй этап — коррекция нарушений биоценоза влагалища.** Проводится санация влагалища антибактериальными препаратами с последующим восстановлением его биоценоза (пар. 2.3.3). Для устойчивого эффекта необходимо одновременно восстановить биоценоз не только влагалища, но и кишечника. Для этого используются монопробиотики (*лакто-*

*бактерин*, *пробифор*, *бифидокапс*, *энтерожермина*), полипробиотики (*лактовит*, *вагисан*, *лацидофил*) и комбинированные пробиотики (*бифиформ*, *линекс*, *йогурт Розель и др.*) (табл. 2.9, пар. 2.3.3).

**Третий этап — хирургическое лечение.** Включает следующие методы:

- *подразумевающие удаление тканей* (ножевая, лазерная, радиоволновая или диатермоконизация ШМ, петлевая электроэксцизия, ампутация ШМ, гистерэктомия);
- *подразумевающие локальную деструкцию тканей* (диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация, химиодеструкция).

**1. *Диатермокоагуляция*** — деструкция электрическим током. Может быть моноактивной (с одним электродом), биполярной (с двумя электродами, объединенными в один биполярный) и биоактивной (в растворе электролита). Различают поверхностную и глубокую (послойную) диатермокоагуляцию. На месте воздействия электрического тока развивается язва, которая затем покрывается нормальным эпителием. Таким образом лечится псевдоэрозия и различные деформации ШМ. Операцию проводят в лютеиновую фазу цикла. После операции к ШМ прикладывают антибактериальные мази.

*Показания:* доброкачественные фоновые процессы без выраженной деформации и гипертрофии шейки матки.

*Противопоказания:* острые и подострые воспалительные заболевания женских половых органов; активный генитальный туберкулез; циклические кровянистые выделения из половых путей; доброкачественные фоновые процессы в сочетании с выраженной деформацией и гипертрофией шейки матки, особенно у женщин старше 40 лет.

*Относительные противопоказания*: наличие у пациентки кардиостимулятора, нарушения сердечного ритма органического происхождения. Не рекомендуется применение диатермокоагуляции у нерожавших женщин, женщин, планирующих наступление беременности, а также при аменорее любого происхождения.

*Преимущества метода:* простота, дешевизна, общедоступность, возможность амбулаторного использования.

*Отрицательные стороны:*

- болезненность процедуры;
- кровотечение в момент коагуляции (раннее кровотечение) и при отторжении струпа (отсроченное кровотечение);
- наличие обильных выделений из влагалища в течение длительного времени после вмешательства;
- рубцовые изменения шейки, стенозы и стриктуры цервикального канала;
- имплантационный цервикальный и ретроцервикальный эндометриоз;
- нарушения менструального цикла;
- обострение хронического сальпингоофорита;
- нет материала для гистологического исследования.

**2. *Криодеструкция*** — применение низких температур, вызывающих некроз патологически измененных тканей. Холодовый агент — жидкий азот. Существуют следующие разновидности данного метода:

- криокоагуляция (криоконизация);
- криолазеротерапия — криовоздействие (1-й этап) и действие гелий-неоновым лазером через 3 дня (2-й этап);
- комбинированная криодеструкция (криолазеротерапия и криоультразвукотерапия). Процедура осуществляется в 1-ю фазу цикла. Применяют одно-, двух-, и трехэтапное замораживание с экспозицией от 3 до 8–10 мин.

*Преимущества метода:* атравматичность, бескровность, сравнительно быстрое заживление без грубых рубцов, снижение частоты осложнений, простота использования, безопасность для больной и медперсонала, возможность применения в амбулаторных условиях.

*Показания:* доброкачественные патологические процессы ШМ (эктопия цилиндрического эпителия посттравматического характера, доброкачественная зона трансформации — законченная и незаконченная, субэпителиальный эндометриоз).

*Противопоказания:* сопутствующие острые инфекционные заболевания, острые и подострые воспалительные заболевания внутренних половых органов, чистота влагалищной флоры III–IV степени, венерические заболевания, истинная эрозия ШМ, опухоли женских половых органов с подозрением на малигни-

зацию, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, выраженный эктропион, множественные *ovulae Nabotii*, деформация шейки матки старыми разрывами.

**3. *Лазерная деструкция* (*вапоризация*)** — используют высокоэнергетические лазеры: углекислый, аргоновый, неоновый, рубиновый.

*Показания:* фоновые заболевания шейки матки — псевдоэрозия, эрозированный эктропион, распространенная форма простой лейкоплакии, эндометриоз, кондиломы, полипы, ретенционные кисты.

*Противопоказания:* острые воспалительные заболевания любой локализации, злокачественные заболевания, распространение патологического процесса до $^2/_3$ длины цервикального канала, патологические выделения из половых путей.

*Преимущества метода*: некротизация тканей минимальна, стеноза канала ШМ не наблюдается, выздоровление наступает скорее, чем при других методах физической деструкции ШМ, отсутствие воспалительных осложнений и кровотечений. В отличие от электрокоагуляции и криодеструкции, после лечения дисплазии лазером место стыка между плоским и цилиндрическим эпителием не перемещается в канал ШМ, а остается в области эктоцервикса, что облегчает последующий эндоскопический контроль.

*Недостатки метода*: болевые ощущения при лечении, частота неудач при дисплазии несколько выше, чем при криодеструкции, вероятность рецидивирования процесса достигает 20%. Лечение лазером более сложный и дорогостоящий метод по сравнению с криодеструкцией.

**4. *Химическая деструкция*.** Для лечения доброкачественных процессов на ШМ нерожавшим женщинам с успехом применяют *солковагин* — водный раствор, содержащий азотную, уксусную, щавелевую кислоты и цитрат цинка, которым обрабатывается эрозия; контроль через 3–5 дней. Если не произошло заживление, место эрозии обрабатывается повторно 2 раза с контролем через 4 нед. Противопоказания к применению препарата — наличие аномальных кольпоскопических проявлений. *Ваготил* (поликрезулен) 36% раствор 2–3 раза в неделю, на 3 мин приложить тампон на область эрозии, количество процедур 10–12.

**5. *Радиоволновая хирургия*** — современная электрохирургия, в которой используется электромагнитная волна разных форм с частотой 3–4 МГц (прибор «Сургитрон», работающий на частоте 3,8 МГц). Высокочастотная энергия концентрируется на конце электрода, и хотя сам электрод не нагревается, сильно сконцентрированная энергия стимулирует возрастание молекулярной энергии внутри клеток, которые при этом нагреваются, разрушаются и фактически испаряются. Высокая частота тока обеспечивает отсутствие болезненных сокращений мышц (эффект Фарадея). В зависимости от формы волны (фильтрованная, полностью выпрямленная или частично выпрямленная) может наблюдаться эффект разреза, разреза и коагуляции, гемостаза. Поверхностное прижигание осуществляется искрой переменного тока (фульгурация). Радиохирургический разрез проводится без давления на ткань, повреждение ткани минимальное, сравнимое с лазерным воздействием, зона поражения эпителия — не более 0,5 мм, соединительной ткани — не более 0,3 мм, мышечной ткани — не более 0,07 мм.

*Показания*. Используя различные электроды, можно применять практически при любой патологии шейки матки.

*Противопоказания*. Относительным противопоказанием является наличие у пациентки кардиостимулятора.

*Преимущества метода:*

- сокращение времени операции;
- бескровность операционного поля, отсутствие отторжения струпа и отсроченного кровотечения;
- минимальная боль во время и после воздействия;
- повышение качества гистологической диагностики за счет минимального повреждения тканей в зоне воздействия;
- ускоренное заживление раны;
- исключение электроожога пациентки (так как вместо заземляющей пластины на коже используется антенна, устанавливаемая рядом с операционным полем);
- универсальность (может использоваться в амбулаторных и стационарных условиях, в эндоскопической хирургии).

*Недостатки метода:* задымление в результате разрушения тканей и наличие в отработанном дыме вирусных частиц, что требует применения эвакуаторов для аспирации дыма.

**6. *Диатермоэлектроэксцизия (конизация)*** — электрохирургическое конусовидное иссечение патологически измененной ткани ШМ в виде конуса, вершина которого обращена к внутреннему зеву. Осложнения идентичны таковым при диатермокоагуляции, однако характеризуются большей степенью выраженности. При возникновении кровотечения в момент операции накладывают лигатуры.

*Показания*: сочетание доброкачественных и/или предраковых процессов шейки матки с ее гипертрофией и деформацией; эктропион; лейкоплакия; наличие дисплазии у больных, которым раньше проводилась деструкция ШМ, вызвавшая смещение зоны трансформации в цервикальный канал, или же это смещение обусловлено возрастом женщины (после 40 лет); рецидивы дисплазии после электрокоагуляции, криодеструкции, лазерной вапоризации; интрацервикальная локализация дисплазии; тяжелая форма дисплазии.

*Противопоказания:* воспалительные процессы женских половых органов; повреждения шейки матки, переходящие на свод и стенки влагалища; значительная посттравматическая деформация ШМ, распространяющаяся на свод влагалища; тяжелые соматические заболевания.

*Преимущества метода:* радикальное удаление патологически измененных тканей ШМ в пределах здоровых тканей, возможность тщательного гистологического исследования удаленного препарата.

*Осложнения:* кровотечение, нарушение МЦ, эндометриоз, укорочение ШМ и цервикального канала, метаплазии.

**7. *Ампутация ШМ*** — при тяжелой степени дисплазии.

**8. *Реконструктивно-пластический метод*** — восстанавливает нормальное анатомическое строение ШМ, способствует сохранению МЦ.

**9. *Гистерэктомия.*** *Показания:* CIN3 с локализацией в цервикальном канале, техническая невозможность проведения электроэксцизии в связи с анатомическими особенностями, сочетание с миомой матки или опухолями яичников, рецидивы после криотерапии или лазерной терапии.

При распространении процесса на своды влагалища показана экстирпация матки с верхней трети влагалища.

**Четвертый этап — послеоперационная терапия, коррекция имеющихся нарушений.** На этом этапе выполняется обработка влагалища и шейки матки антисептиками и антибиотиками.

**Пятый этап — диспансеризация и реабилитация.** Проводится оценка общего состояния, менструальной функции, иммунного гомеостаза. Больную снимают с диспансерного учета при доброкачественных (фоновых) патологических процессах через 1–2 года после лечения. Для контроля проводят кольпоцервикоскопию, цитологическое исследование и бактериоскопию.

После радикального лечения предраковых процессов в обязательном порядке проводят бактериоскопический, кольпоцервикоскопический и цитологический контроль (через 1–2–6 мес.; 1 и 2 года). Снимают с учета только после получения соответствующих результатов эндоскопического и цитологического исследований через 2 года после лечения, так как рецидивы дисплазии отмечаются преимущественно в конце 1-го и на 2-м году наблюдения.

### 7.1.6. Клиническая тактика ведения больных с различными формами фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (70)

При эктопии цилиндрического эпителия посттравматического или дисгормонального генеза применяются следующие методы лечения (схема 7.1, 7.2).

*Доброкачественные полиповидные разрастания* являются показанием к диагностическому выскабливанию, полипэктомии. После хирургического лечения — наблюдение 1 раз в 6 мес. на протяжении 2 лет.

При *экзо- и эндоцервицитах* проводится этиотропная терапия (антибактериальная, антипротозойная, антимикотическая, противовирусная) в зависимости от вида возбудителя.

*Доброкачественная зона трансформации* (схема 7.3).

При *дисплазии* метод лечения выбирают с учетом результатов комплексного клинико-эндоскопического, цитологического, бактериоскопического, бактериологического исследований канала ШМ и морфологического исследования материала прицельной биопсии, а также показателей гормонального фона.

**Схема 7.1.** Эктопия цилиндрического эпителия посттравматического генеза

Результаты исследований свидетельствуют о том, что дисплазия метаплазированного эпителия, которая в виде полей, папиллярной зоны и предопухолевой трансформации определяется на фоне эндоцервикозов, обусловлена инфицированием. Поэтому лечение дисплазии метаплазированного эпителия необходимо начинать с санации влагалища и шейки матки. Рекомендуется этиотропная терапия. После санации в значительной части случаев дисплазия не определяется.

При дисплазии эпителия шейки матки (CIN1–2) при отсутствии рубцовой деформации проводят крио- или лазерную деструкцию, при наличии рубцовой деформации — диатермоконизацию.

При *простой лейкоплакии* проводят коррекцию гормональных нарушений; при ее неэффективности показана лазерная или криодеструкция, диатермокоагуляция. Кольпоскопия,

**Схема 7.2.** Эктопия цилиндрического эпителия дисгормонального генеза

цитология — через месяц после лечения, в дальнейшем — 1 раз в 2–3 мес. в течение года.

При *кондиломатозе* обычно выявляют инфекцию вирусного характера (папилломавирус человека), что подтверждается наличием койлоцитарной атипии в цервикальном мазке. Лечение должно быть комбинированным: общим (иммуномодуляторы), этиотропным и местным, направленным на деструкцию очага. Деструкцию очага можно осуществить с помощью *подофилина*

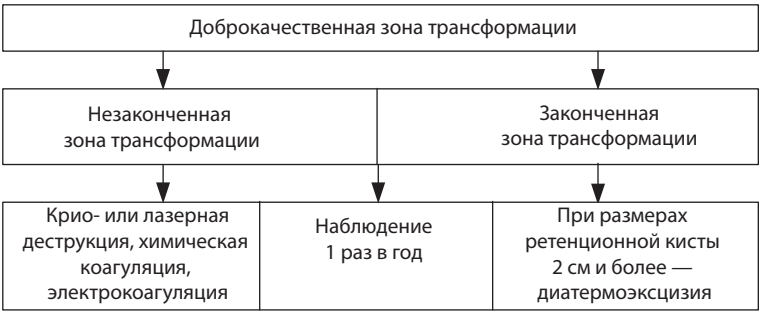



**Схема 7.3.** Доброкачественная зона трансформации

или *солкодерма*, наносимых местно, а также криогенным или лазерным методом, с помощью диатермоэксцизии.

*Дисплазия многослойного плоского эпителия* (лейкоплакия, поля и папиллярная зона) в большинстве случаев развивается на фоне гормональных нарушений (гиперпродукция эстрогенов, ановуляторный менструальный цикл, недостаточность 2-й фазы). Поэтому положительный эффект возможен при сочетании $CO_2$-лазерной деструкции, криодеструкции или электроэксцизии с гормонотерапией. Доза и режим ее зависят от возраста, МЦ, сопутствующих заболеваний больной. После лечения — кольпоскопия, цитология через месяц, в дальнейшем — 1 раз в 3 мес. в течение года и 1 раз в 6 мес. в течение следующего года.

*Преинвазивный рак шейки матки*. Методом выбора является конусовидная электроэксцизия. Показания к экстирпации матки: возраст старше 50 лет; преимущественная локализация опухоли в шеечном канале; распространенный анапластический вариант с врастанием в железы; отсутствие в препарате, удаленном во время предшествующей конизации, участков, свободных от опухолевых клеток; невозможность проведения широкой эксцизии; сочетание преинвазивного рака с другими заболеваниями половых органов, требующими хирургического вмешательства; рецидив опухоли.

*Микроинвазивный рак шейки матки*. Методом выбора в лечении микрокарциномы является экстрафасциальная экстирпация матки, при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству — внутриполостная γ-терапия.

*Инвазивный рак шейки матки*

I стадия — комбинированное лечение в двух вариантах: дистанционное или внутриполостное облучение с последующей расширенной экстирпацией матки с придатками или расширенная экстирпация матки с последующей дистанционной γ-терапией. При наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству — сочетанная лучевая терапия (дистанционное и внутриполостное облучение).

II стадия — в большинстве случаев применяется сочетанный лучевой метод; хирургическое лечение показано тем больным, у которых лучевая терапия не может быть проведена в полном объеме, а степень местного распространения опухоли позволяет произвести радикальное оперативное вмешательство.

III стадия — лучевая терапия в сочетании с общеукрепляющим и дезинтоксикационным лечением.

IV стадия — симптоматическое лечение.

### 7.1.7. Европейские стандарты качества лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (144)

1. Поскольку нет никакой очевидно превосходящей консервативной или хирургической тактики для диагностики и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, эксцизия шейки матки является более предпочтительной в связи с возможностью лучшей гистологической оценки материала.
2. Аблационные методы (локальная деструкция тканей) приемлемы в случаях, когда:
   - вся зона трансформации визуализируется;
   - нет данных о железистой патологии;
   - нет подозрений на инвазивный процесс;
   - нет расхождений между гистологией и цитологией.
3. Криодеструкцию следует использовать для лечения только легких форм CIN. Рекомендуется 2-этапное воздействие во время одной процедуры.
4. При применении метода эксцизии ШМ необходимо удалить патологический очаг одномоментно в пределах здоровых тканей.

5. При поражениях экзоцервикса ткань удаляется на глубину не менее 6 мм.
6. Тактика лечения цервикальной патологии во время первого посещения может быть использована лишь тогда, когда вы уверены в результате патогистологического исследования (CIN обнаруживается гистологически в 90% случаев и более) — чтобы снизить вероятность вмешательств без показаний.
7. CIN, распространяющаяся на края удаленной при эксцизии ткани, приводит к более высокой частоте рецидивов, но не требует повторной эксцизии, если:
   — вся зона трансформации визуализируется;
   — нет данных о железистой патологии;
   — нет подозрений на инвазивный процесс;
   — возраст пациентки до 50 лет.
8. Женщины старше 50 лет с неполной эксцизией участков CIN находятся в группе высокого риска по продолжению заболевания. За ними необходим тщательный цитологический контроль с возможной повторной эксцизией.
9. Женщинам с аденокарциномой *in situ* при их желании сохранить детородную функцию можно ограничиться локальной эксцизией патологического очага. При неполном удалении эндоцервикального края требуется повторная эксцизия в пределах здоровых тканей для исключения скрытого инвазивного процесса.
10. Микроинвазивный сквамозный рак стадии Ia может лечиться методом эксцизии, если:
    — поражение возможно удалить в пределах здоровых тканей (края свободны от CIN и злокачественного процесса);
    — в случае если злокачественное поражение удалено, но CIN распространяется на край удаленного участка, должна быть проведена повторная эксцизия для удаления CIN и исключения злокачественного процесса;
    — патогистологическое исследование удаленной ткани должно быть выполнено опытным специалистом по гинекологической патологии.

## 7.2. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ

**Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ)** — доброкачественная патология эндометрия, заключающаяся в избыточной пролиферации эпителия и реже стромы слизистой оболочки матки. Характеризуется прогрессированием клинико-морфологических проявлений (от простой и комплексной гиперплазии к атипическим предраковым состояниям эндометрия) и возникает на фоне хронической ановуляции, когда имеет место абсолютная или относительная гиперэстрогения при отсутствии или недостаточном антипролиферативном влиянии прогестерона.

Гиперпластические процессы эндометрия в структуре гинекологической заболеваемости составляют 15–40%, при этом 75% всех случаев ГПЭ приходится на перименопаузальный период [142].

### 7.2.1. Этиопатогенез

Причины и механизмы развития ГПЭ рассматривают как варианты отклонения от нормального функционирования эндокринной системы: патология биосинтеза, ритма, цикличности выброса и нарушения соотношений в содержании гормонов; нарушение функции рецепторной системы клеток, особенно органов-мишеней; патология генетически детерминированной системы гормон–рецептор; срыв иммунологического контроля за элиминацией патологически трансформированных клеток; снижение интенсивности метаболизма половых гормонов при патологии гепатобилиарной системы; нарушение функции щитовидной железы.

Формирование ГПЭ протекает в условиях стойкой гиперэстрогении на фоне пониженной продукции прогестерона, из-за чего не происходит секреторная трансформация гиперплазированного эндометрия (возникшего вследствие монотонного воздействия на него эстрогенов).

*Причины гиперэстрогении:* дисфункция яичников (ановуляция, персистенция фолликулов, фолликулярные кисты, стромальная гиперплазия, опухоли тека-клеток); гиперплазия коры

надпочечников; нарушение гонадотропной функции гипофиза; некорректное применение эстрогенов; изменения в метаболизме гормонов (цирроз печени, гипотиреоз); ожирение, приводящее к повышенному превращению андростендиола в эстрон в жировой ткани.

В развитии ГПЭ большую роль играет состояние рецепторного аппарата эндометрия. В норме содержание цитоплазменных рецепторов прогестерона и эстрадиола в эндометрии под влиянием эстрогенов повышается, а под влиянием прогестерона — снижается. При прогрессировании ГПЭ количество прогестероновых рецепторов уменьшается. Отмечается прямая зависимость дифференцировки гиперплазированного эндометрия от состояния его рецепторного аппарата: чем меньше имеется рецепторов эндометрия к эстрогенам, прогестерону и андрогенам, тем ниже степень его дифференцировки.

Среди дисгормональных состояний, обусловливающих формирование ГПЭ, выделяют нарушение физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов.

В регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины, вырабатываемые клетками АПУД-системы. В злокачественных нейроэндокринных опухолях обнаружено многократное увеличение их концентрации.

Ожирение — характерная особенность для больных раком тела матки. Нарушение жирового и углеводного обмена предрасполагают к развитию гиперпластических процессов эндометрия. Отмечается высокая частота сахарного диабета у больных железистой гиперплазией, атипической гиперплазией и особенно раком эндометрия.

В патогенезе предопухолевых процессов эндометрия огромное значение имеет нарушение иммунной системы. Наблюдается снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, периферических В-клеток, отмечается лимфопения.

Имеются убедительные сведения о роли воспалительных процессов эндометрия в генезе ГПЭ. Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки при хроническом эндометрите обусловливают возможность па-

тологической афферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Нарушения в ней ведут к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и, следовательно, ГПЭ.

Проведенные исследования по изучению экспрессии рецепторов апоптоза дают основание предположить, что развитие ГПЭ на фоне хронического эндометрита происходит также за счет нарушения процессов апоптоза и, как следствие, сочетанного патологического процесса в организме.

Велика роль наследственных факторов [102].

*Основные факторы развития ГПЭ:*

- ановуляция (с персистенцией фолликула и гиперэстрогенией) и дефицит прогестерона;
- нарушение процессов пролиферации эндометрия;
- подавление процессов апоптоза в эндометрии;
- нарушение работы рецепторного аппарата эндометрия.

## 7.2.2. Классификация

Основой всех вариантов классификации ГПЭ является их морфофункциональная характеристика.

**Классификация ГПЭ (по Я.В. Бохману, 1989, с доп.)**

I. *Фоновые процессы эндометрия*

1. Железистая гиперплазия эндометрия:
   — гиперплазия с секреторным превращением;
   — гиперплазия базального слоя.
2. Эндометриальные полипы.

II. *Предраковые заболевания эндометрия*

1. Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ):
   — АГЭ функционального и/или базального слоев;
   — очаговый аденоматоз;
   — аденоматозные полипы.

III. *Рак эндометрия*

1. Аденокарцинома.
2. Аденоэндокарцинома.
3. Светлоклеточная мезонефроидная аденокарцинома.
4. Железисто-плоскоклеточный рак.
5. Недифференцированный рак.

По степени дифференцировки рак подразделяется на:

- высокодифференцированный;
- умереннодифференцированный;
- железисто-с лидный;
- низкодифференцированный.

**Классификация ГПЭ по МКБ-10:**

- N84 — полип женского полового органа;
- N84.0 — полип тела матки; полип эндометрия;
- N85 — другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки;
- N85.0 — железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железистокистозная; полипоидная;
- N85.1 — аденоматозная (атипическая) гиперплазия эндометрия.

**Классификация гиперпролиферативных процессов эндометрия (разработанная субкомитетом по телу матки Международного общества гинекологов-патологов, утвержденная ВОЗ, 1994):**

- простая неатипическая гиперплазия эндометрия;
- комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия;
- простая атипическая гиперплазия эндометрия;
- комплексная атипическая гиперплазия эндометрия;
- аденокарцинома (табл. 7.3).

В данной классификации не выделен термин «полип эндометрия», так как эксперты ВОЗ рекомендуют трактовать его как результат продуктивного хронического эндометрита, который требует этиопатогенетической противовоспалительной терапии.

*Таблица 7.3*

**Функциональные категории гиперпролиферативных процессов эндометрия** (ВОЗ, 1994)

| Номенклатура ВОЗ | Функциональная категория |
|---|---|
| Простая неатипическая гиперплазия | Фоновые состояния (эффект относительной или абсолютной гиперэстрогении) |
| Комплексная неатипическая гиперплазия | |
| Простая атипическая гиперплазия | Предраковые состояния |
| Комплексная атипическая гиперплазия | |
| Аденокарцинома | Рак эндометрия |

### Фоновые процессы

**Железистая гиперплазия эндометрия** (по Я.В. Бохману, 1989): эндометрий резко утолщен, железы имеют удлиненную форму, извитые, пило- или штопорообразные. Отсутствует дифференцировка эндометрия на компактный и спонгиозный слой. Наблюдается нечеткое отграничение функционального слоя от базального. Железистый цилиндрический эпителий находится в состоянии активной пролиферации (большое количество митозов). В слизистых железах эпителий кубический или резко утолщенный. Строма его густая, местами отечная, состоящая из округлых клеток с активной пролиферацией и повышенным количеством митозов. Между клетками беспорядочно расположена густая сеть аргентофильных волокон, более плотных, чем в нормальном эндометрии. Часто формируется застойное полнокровие эндометрия с выраженным расширением капилляров, замедлением кровообращения (престаз, стаз), что обусловливает гипоксию и нарушение обмена веществ тканей эндометрия.

При железисто-кистозной гиперплазии строма бедна клетками и состоит из эпителиовидного железистого эпителия; эндометрий сильно утолщен, с большим количеством кистозно-расширенных желез (картина «швейцарского сыра»).

*Гиперплазия эндометрия с секреторным превращением:* в железистом эпителии присутствуют признаки секреторного превращения, наличие в клетках субнуклеарных вакуолей с гликогеном.

*Гиперплазия базального слоя эндометрия:* утолщение базального слоя распространяется на всю слизистую или имеет очаговый характер. Отмечается истончение функционального слоя, затухание в нем циклических процессов. Железы базального слоя узкие, прямые. Строма густая, нередко фиброзная. Резко выделяются сосуды с утолщенными склерозированными стенками, расположенные в виде клубков. Данная форма гиперплазии эндометрия способствует развитию полипов эндометрия.

**Полипы эндометрия** (по Я.В. Бохману, 1989) — возникают из патологически измененного базального слоя слизистой тела матки. Утолщенные очаги этого слоя вытягиваются, удлиняются и принимают форму полипов, которые вначале имеют широкую ножку, а затем, под влиянием сокращения матки —

тонкую. Полипы образуются в результате местного увеличения количества рецепторов эндометрия к эстрогенам, а также патологического состояния сосудов. Полипы состоят из стромального и железистого компонентов, расширенных кровеносных сосудов с утолщенными склерозированными стенками, расположенными в их основании или ножке. Наиболее частая локализация полипов — слизистая дна и углов матки. Полипы всегда имеют ножку, в отличие от полиповидной формы железистой гиперплазии эндометрия.

***Клиническая классификация полипов эндометрия:***

- полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия;
- железистые (железисто-кистозные) полипы;
- фиброзные полипы;
- железисто-фиброзные полипы;
- аденоматозные полипы.

*Полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия*, встречаются лишь у женщин репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным МЦ и располагаются в секреторном эндометрии.

*Железистые полипы* отличаются преобладанием железистого компонента над стромальным. Железы неактивные, располагаются неравномерно, беспорядочно, имеют различную форму и величину; выстланы высокопризматическим эпителием индифферентного или пролиферативного типа.

В *фиброзных полипах* железы отсутствуют или имеются единичные, эпителий нефункционирующий.

В *железисто-фиброзных полипах* преобладает стромальный компонент над железистым, причем для последнего не характерны фазные преобразования.

*Аденоматозные полипы* содержат много желез, эпителий которых интенсивно пролиферирует, обладая высокой митотической активностью. Содержание РНК в цитоплазме повышено, увеличена площадь ядер и концентрация ДНК в них.

*Полипы с очаговым аденоматозом* — эпителий железистого компонента вне аденоматоза нефункционирующий или с признаками слабовыраженной пролиферации.

**Простая неатипичная гиперплазия эндометрия** (по классификации ВОЗ, 1994) — увеличение количества как железистых,

так и стромальных элементов при незначительном превалировании первых. Эндометрий увеличен в объеме, структурно отличается от нормального (железы и строма активны, железы расположены неравномерно, некоторые кистозно расширены), имеет место баланс между пролиферацией желез и стромы, кровеносные сосуды в строме расположены равномерно, атипия ядер отсутствует.

**Комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия** (по классификации ВОЗ, 1994) — наличие тесного расположения желез распространенного или очагового характера, более выражена пролиферация желез, железы структурно неправильной формы, нарушен баланс между пролиферацией желез и стромы, выражена многоядерность эпителия, атипия ядер отсутствует.

### Предраковые заболевания

**Атипическая гиперплазия эндометрия** (по Я.В. Бохману, 1989).

*АГЭ функционального и/или базального слоев:*

- нерезкая форма предраковых изменений;
- выраженная форма предраковых изменений.

*Очаговый аденоматоз* в железистой (железисто-кистозной) и базальной гиперплазии, полипах, диспластическом, гипопластическом, атрофическом и малоизмененном функциональном и/или базальном слоях эндометрия.

*Аденоматозные полипы:*

- нерезкая форма предраковых изменений;
- выраженная форма предраковых изменений.

Гистологическая картина АГЭ: характерна структурная перестройка и интенсивная пролиферация желез. При нерезкой форме предраковых изменений отмечается избыточное разрастание извитых желез с причудливой формой. В железистом эпителии повышена митотическая активность.

Выраженная форма предраковых изменений характеризуется интенсивной пролиферацией желез с выраженной атипией. Эпижелезистый компонент многорядный, полиморфный. Цитоплазма эпителиоцитов увеличена в объеме, эозинофильна; ядра клеток большие, бледные. Идентифицируются глыбки хроматина и крупные ядрышки.

Типичным для всех степеней АГЭ является очень тесное расположение желез с узкими прослойками стромы между ними.

Железы утрачивают нормальное расположение, очень разнообразны по форме и размерам. В просвет желез могут выступать сосочки, имеющие фиброзную ножку, а при более выраженных степенях пролиферации — состоящие из нагромождающихся друг на друга эпителиальных клеток. Иногда вокруг крупной железы располагаются мелкие дочерние железы микрофолликулярного типа. Отдельные железы с выростами, направленными в окружающую строму, приобретают вид листьев клевера.

Морфологический предрак трансформируется в аденокарциному в 10% случаев [108]. Причем вероятность перехода гиперпластических процессов эндометрия, не относящихся к морфологическому предраку, также достаточно высока при соответствующих условиях, к которым относятся: нарушение эндокринной системы (нейрообменно-эндокринный синдром), возраст (пре- и постменопауза), характер течения гиперпластического процесса.

**Простая атипичная гиперплазия эндометрия** (по классификации ВОЗ, 1994) — наличие атипии клеток желез, которая проявляется потерей полярности расположения и необычной конфигурацией ядер (часто округлой формы). Ядра клеток при данном виде гиперплазии полиморфны и в них нередко определяются большие ядрышки. Выделяют следующие признаки клеточной атипии: клеточная дисполярность, неправильная стратификация ядер, анизоцитоз, гиперхроматизм, увеличение ядер, расширение вакуолей, эозинофилия цитоплазмы.

**Комплексная атипичная гиперплазия эндометрия** (по классификации ВОЗ, 1994) характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента (как при комплексной неатипичной гиперплазии), которая сопровождается тканевой и клеточной атипией без инвазии в базальную мембрану железистых структур. Железы теряют обычную для нормального эндометрия регулярность расположения, они разнообразны по форме и размерам. Эпителий, выстилающий железы, состоит из крупных клеток с полиморфными ядрами с нарушенной полярностью и многорядностью их расположения [70].

### Рак эндометрия

**Высокодифференцированная аденокарцинома** — I степень гистологической дифференцировки. Опухоль характеризуется

сохранением железистого строения или формированием сосочковых структур. Клеточный и ядерный полиморфизм слабовыражен. Ядра могут быть гипохромными с пылевидным или мелкозернистым хроматином или гиперхромными с крупноглыбчатым, а иногда гомогенным хроматином. В части желез могут наблюдаться слабовыраженная многорядность ядер и редкие фигуры митоза. Цитоплазма обычно хорошо развита, светлая, прозрачная или эозинофильная.

**Умереннодифференцированная аденокарцинома** — II степень гистологической дифференцировки. Это наиболее частый вариант аденокарциномы эндометрия. Опухоль сохраняет железистое строение или состоит преимущественно из сосочковых разрастаний. Однако в отличие от высокодифференцированных аденокарцином железы значительно варьируют по величине и форме. Клеточный и ядерный полиморфизм умеренный или выраженный. Полярность расположения ядер нарушена. Ядра овальные, круглые или вытянутые, чаще гиперхромные с крупнозернистым или глыбчатым хроматином. Цитоплазма обычно выражена слабо и базофильна.

**Железисто-со́лидная аденокарцинома** — III степень гистологической дифференцировки. Опухоль состоит из со́лидных пластов или тяжей полигональных или вытянутых клеток, чередующихся с участками железистого строения. Ядерный клеточный полиморфизм обычно выражен. Ядра опухолевых клеток овальные или круглые, а иногда неправильной формы, с крупнозернистым или глыбчатым хроматином. Степень развития цитоплазмы может быть разной, а окраска ее варьирует от светлой до базофильной или эозинофильной.

**Со́лидная (низкодифференцированная) аденокарцинома** — IV степень дифференцировки. Опухоль состоит из тяжей или пластов полигональных клеток, реже вытянутых или неправильной формы. Клеточный и ядерный полиморфизм в опухоли выражен. Могут наблюдаться многоядерные клетки. Иногда опухоль приобретает саркомоподобное строение, но в этом случае при тщательном исследовании можно выявить железистые структуры.

В опухолях различной степени дифференцировки могут наблюдаться так называемые псевдоплоскоклеточные узелки, чаще в умереннодифференцированных и высокодифференцированных аденокарциномах. В литературе такие опухоли обычно

называют аденоакантомами, но правильнее обозначать их как аденокарциномы с указанием степени гистологической дифференцировки и очага аденоакантомы.

Редким вариантом злокачественных эпителиальных опухолей тела матки являются светлоклеточные аденокарциномы, состоящие из клеток со светлой, прозрачной цитоплазмой и четкими клеточными границами. Такие аденокарциномы могут быть преимущественно железистого, сосочкового или железисто-с лидного и с лидного строения.

К недифференцированным формам рака эндометрия относят опухоли настолько низкодифференцированные, что их невозможно отнести к какой-либо категории карцином.

### 7.2.3. Клиническая картина

Я.В. Бохман (1989) выделил два клинических варианта ГПЭ.

*Первый* (*гормонозависимый*) *вариант*. Наблюдается у 60–70% больных с АГЭ, характеризуется выраженной гиперэстрогенией и метаболическими нарушениями (особенно жирового и углеводного обменов). У больных отмечаются ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, проявления склерополикистоза яичников (синдром Штейна–Левенталя), миома матки (при ожирении и сахарном диабете). Наряду с АГЭ выявляются полипы, а также увеличенные, дегенеративные яичники за счет гиперплазии тека-клеток.

*Второй* (*автономный*) *вариант*. Встречается у 30–40% больных. Эндокринные нарушения не выражены или отсутствуют. АГЭ в сочетании с полипами развивается на фоне атрофических процессов эндометрия вместе с фиброзом стромы яичников. При этом выражены явления иммуносупрессии. Отмечается гипоэстрогения, повышение уровня кортизола и снижение содержания клеточных рецепторов в эндометрии при выраженной депрессии Т-лимфоцитов.

Жалобы больных с гиперпластическими процессами эндометрия можно разделить на три группы:

1) связанные с нарушением менструальной функции (кровянистые выделения из половых путей);
2) обусловленные болевым синдромом или контактными кровянистыми выделениями;
3) вызванные обменными или эндокринными нарушениями.

Главным клиническим проявлением всех вариантов ГПЭ являются дисфункциональные маточные кровотечения. В репродуктивном возрасте больные жалуются на кровянистые выделение из половых путей в межменструальный период. В период менопаузального перехода (пременопауза) женщин беспокоят нерегулярные менструации с последующими кровомазаньями (при полипозе) или кровотечением (при железистой гиперплазии и аденоматозе). В менопаузе больные отмечают скудные, кратковременные или длительные кровянистые выделения. Иногда больных беспокоят умеренно выраженные боли внизу живота и контактные кровотечения.

Жалобы, обусловленные обменными и эндокринными нарушениями, особенно часто предъявляют больные аденоматозом. Наиболее характерными для них являются жалобы на головные боли, избыточную прибавку массы тела, патологическое оволосение, нарушение сна, периодически возникающую жажду, розовые стрии, пониженную работоспособность, раздражительность.

Из экстрагенитальных заболеваний часто отмечаются ожирение, артериальная гипертензия, болезни печени.

### 7.2.4. Диагностика

**Жалобы больной** (кровянистые выделения из половых путей, болевой синдром, обменные и/или эндокринные нарушения).

**Анамнез жизни** (нарушения жирового и углеводного обмена, гипертензия, болезни печени).

**Гинекологический анамнез** (нарушения МЦ с кровотечениями, бесплодие, миома матки, склерополикистоз яичников, мастопатия).

**Гинекологический осмотр.**

**Бактериологическое и бактериоскопическое исследование** (пар. 1.3.1).

**Гормональное исследование состояния репродуктивной системы** (гонадотропные гормоны, эстрогены, прогестерон, пролактин, гормоны щитовидной железы и надпочечников).

**Гистологическое исследование полного соскоба эндометрия**. Выскабливание эндометрия следует проводить накануне ожидаемой менструации или в ее первые часы. Особенно тщательно необходимо удалить слизистую в области дна матки и ее трубных углов.

**Гистероскопия** проводится как до выскабливания — для уточнения характера патологической трансформации эндометрия, так и после него — с целью контроля за тщательностью выполненной операции.

*Простая гиперплазия:* эндометрий неравномерно утолщен, имеет складчатое строение; основание складок широкое, вершина тонкая с неровными краями, цвет складок от бледно-розового до ярко-красного. Характерен признак «подводных растений» — волнообразные движения слизистой оболочки при изменении давления в полости матки во время ее растяжения жидкими средами. Высота слизистой 10–15 мм. Сосудистый рисунок резко выражен. Выводные протоки трубчатых желез четко визуализируются, расположены равномерно. Устья маточных труб свободны.

*Кистозная форма железистой гиперплазии эндометрия:* наличие множественных кистозных полостей, расположенных в проекции поверхностных кровеносных сосудов слизистой, имеющих различную толщину (феномен «ловушки»). Диаметр кистозных структур 2–3 мм.

*Полиповидная форма гиперплазии эндометрия:* появление множества полиповидных разрастаний (шарообразные структуры на широком основании) бледно-розового или сине-багрового цвета, свисающих в просвет полости матки. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 1–1,5 см. Устья маточных труб не идентифицируются. Выводные протоки желез не определяются. Сосудистый рисунок резко выражен.

*Полипы, покрытые функциональным слоем*, имеют гладкую поверхность и бледно-розовый цвет. Располагаются в области дна и трубных углов матки.

*Железистые и железисто-фиброзные полипы* бледно-розового или бледно-серого цвета располагаются в области дна и углов матки, резко выражен сосудистый рисунок (расширены периферические сосуды).

*Фиброзные полипы:* округлые или овальные образования, бледно-розового или бледно-желтого цвета, с гладкой поверхностью и широким основанием. Сосудистый рисунок не идентифицируется. Размеры полипов 15 мм, как правило, они единичные.

*Полипы с очаговым аденоматозом* имеют такую же эндоскопическую картину, что и железистые или железисто-фиброзные.

*Аденоматозные полипы*: тускло-серые образования величиной 5–30 мм с неровной поверхностью. Иногда поверхность имеет багрово-синюшный цвет (локальное нарушение кровообращения) или выраженный сосудистый рисунок (многочисленные расширенные капилляры).

*Рак эндометрия:* папилломатозные разрастания серого или грязно-серого цвета с участками кровоизлияния и некроза. Сосудистый рисунок усиленный. При увеличении объема вводимой жидкости ткань легко распадается, кровоточит и крошится.

**УЗИ с использованием трансвагинального датчика** (табл. 7.4). При подозрении на гиперпластический процесс и рак тела матки особое внимание уделяется изучению срединного маточного эха (М-эха) — отражение от эндометрия и стенок полости матки. Оценивают его форму, контуры и внутреннее строение. Определяют величину переднезаднего размера М-эха. В репродуктивном периоде максимальное значение переднезаднего размера неизмененного М-эха наблюдается в период расцвета желтого тела (секреторная фаза менструального цикла) и колеблется в пределах 10–16 мм. Основным критерием ГПЭ в репродуктивном периоде является увеличение его толщины во 2-й фазе МЦ более 16–18 мм, а в постменопаузе — более 5 мм.

При гиперплазии эндометрия в зоне расположения М-эха выявляются овальные образования, увеличенные в переднезаднем направлении с однородной структурой и повышенной эхоплотностью (1-й тип эхограмм). Для второго типа эхограмм характерно появление ровных утолщенных (до 4–7 мм) контуров эндометрия с низким уровнем звукопроводимости, отграничивающих гомогенную зону с меньшим волновым импульсом.

УЗИ полипов эндометрия: внутри расширенной полости матки визуализируется округлое или овальное образование с ровными контурами и высокой эхоплотностью. М-эхо отличается выраженным полиморфизмом.

При наличии маточного кровотечения граница между контурами эндометрия и полипом усиливается и определяется на сканограммах в виде эхонегативного ободка — акустической тени, отражающей скопление крови. Дифференциально-диагностический критерий полипов эндометрия — отсутствие деформации М-эха.

*Таблица 7.4*

**УЗ-критерии гиперпластических процессов эндометрия** [70]

| Вид патологии эндометрия | УЗ-признаки | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | структура | включения | звукопроводимость | внешний контур М-эха | рельеф полости |
| Простая гиперплазия эндометрия | Неоднородная (+) | Мелкие множественные эхопозитивные | ↑ | Ровный | Не изменен |
| Аденоматозная гиперплазия эндометрия | Неоднородная (++ ) | Мелкие множественные эхонегативные | Незначительно ↑ | » | » |
| Полипы | Неоднородная (+++) | Разной плотности и размеров | Средняя или резко ↑ | Округлые образования разного диаметра | Деформирован |
| Атипическая гиперплазия эндометрия | Преимущественно однородная или неоднородная (+++) | Мелкие эхопозитивные или эхонегативные | ↑ | Преимущественно неровный, иногда отсутствие границ с миометрием | Не изменен или деформирован |

*УЗИ-показания для морфологического исследования эндометрия*

- В пременопаузе и репродуктивном периоде: увеличение толщины эндометрия более 16 мм; эндометриально-маточный коэфициент (ЭМК) — отношение толщины эндометрия к величине переднезаднего размера матки > 0,33.
- В постменопаузе: увеличение толщины эндометрия более 5 мм; ЭМК > 0,15; обширная сквамозная дифференциация; воспалительные процессы в эндометрии.

**Радиоизотопное исследование матки.** Сущность метода заключается в оценке степени поглощения тканями радиоактивного препарата в зависимости от активности пролиферативных процессов. Интенсивность поглощения радиоактивного препарата тканями при ГПЭ выше, чем при нормальном эндометрии, а при АГЭ выше, чем при железисто-кистозной гиперплазии. Чаще используется радиоактивный фосфор, накопление которого в матке повышается в следующей последовательности: 2-я фаза нормального менструального цикла → доброкачественные формы ГПЭ → аденоматоз → рак.

**Определение активности ферментов нуклеотидного обмена.** В сыворотке крови определяют ферменты нуклеотидного обмена: тимидинфосфорилазу (ТФ), аденозиндезаминазу (АДА). Максимальное увеличение ТФ (в 1,9 раза) и АДА (в 3,5 раза) отмечается при аденоматозной гиперплазии. При железисто-кистозной гиперплазии уровень активности ТФ превышает нормальный в 1,4 раза. Уровень активности АДА наибольший при аденоматозных изменениях эндометрия, при полипах он ниже в 1,4 раза, при железисто-кистозной гиперплазии — в 1,6 раза.

### 7.2.5. Лечение

Лечение ГПЭ состоит из четырех этапов [70]:

1) остановка кровотечения;
2) гормонотерапия, направленная на супрессию эндометрия;
3) оптимизация гормонального статуса с целью предупреждения развития гиперэстрогении;
4) последующее диспансерное наблюдение.

**I этап лечения — остановка кровотечения.** Метод остановки кровотечения в ***ювенильном возрасте*** определяется общим состоянием больной, величиной кровопотери и анемизацией. При удовлетворительном состоянии девушки наиболее часто применяется гормональный гемостаз: эстроген-гестагенные препараты (*логест*, *фемоден*, *жанин*, *ярина* и др.) в гемостатическом режиме (в 1-й день 3–5 таб. с последующим постепенным снижением дозы до 1 таб./сут, общая продолжительность приема 21 день). Девочкам, поступившим в стационар в тяжелом состоянии с обильным кровотечением, постгеморрагической анемией (содержание Hb < 70 г/л и падение гематокрита до 20%), пониженным АД и тахикардией, следует провести выскабливание слизистой оболочки матки с гистероскопическим контролем и предварительной профилактикой разрыва девственной плевы (местное введение 64 ЕД *лидазы* с 0,25% раствором новокаина). Выскабливание проводится с письменного согласия родителей, близких родственников или опекунов.

Остановка маточных кровотечений у ***женщин репродуктивного*** и ***климактерического возраста*** проводится путем выскабливания эндометрия с его последующим гистологическим исследованием.

Используют также:

- *утеротонические средства*: холод на низ живота, окситоцин, настойка водяного перца, отвар крапивы;
- *антианемическую терапию*: переливание крови и эритроцитарной массы, плазмы, применение препаратов железа (ферковен, ферроплекс, тардиферон, ферум-лек);
- *инфузионную терапию* для улучшения реологических свойств крови и нормализации водно-электролитного баланса: стабизол, рефортан, венофундин, гелофузин, солевые изотонические растворы, 10% растворы глюкозы;
- *гемостатики*: антифибринолитик транексамовая кислота по 10 мл на 500 мл физраствора в/в капельно каждые 8 ч в течение 3 дней с последующим переходом на прием *per os* по 500–1000 мг 3 раза в сутки; дицинон по 500 мг в/м 3 раза в сутки в течение 3 дней; 10% р-р кальция глюконата по 10 мл в/в или в таблетках по 0,5 г 3–4 раза в сутки;

- *витамины*: витамин $B_{12}$ по 200 мг/сут в/м; современные поливитаминные препараты (мультитабс, центрум, юникап, витамакс и др.) 1 раз в сутки; аскорутин — по 1 таб. 2–3 раза в сутки.

**II этап лечения — гормонотерапия, направленная на супрессию эндометрия** (табл. 7.5). Длительность данного этапа — 6 мес. с повторным гистологическим исследованием через 3 и 6 мес. У женщин с атипическими формами гиперплазии метод лечения согласуется с онкогинекологом.

Гормонотерапия проводится в репродуктивном периоде, а в пери- и постменопаузе — только при неатипических формах ГПЭ.

***Чистые гестагены*** (патогенетически обоснованная терапия ГПЭ). Высокие дозы гестагенов блокируют процессы гиперплазии эндометрия за счет угнетения чувствительности его рецепторов к эстрогенам и уменьшения количества ИПФР-1 в тканях слизистой матки. Лечение проводят с 16-го по 25-й день МЦ, с 5-го по 25-й день МЦ или в непрерывном режиме в зависимости от структуры эндометрия и возраста женщины (см. табл. 7.4):

- *лютенил* (*номегестрола ацетат*) — 5 мг/сут с 5-го по 25-й день МЦ;
- *17-ОПК* — 250–500 мг (2–4 мл 12,5% р-ра) в/м на 14-й и 21-й день цикла или 2 раза в неделю в непрерывном режиме, курсовая доза от 1500 мг до 24 г;
- *дуфастон* (*дидрогестерон*) — 20–30 мг/сут с 16-го по 25-й день МЦ, или с 5-го по 25-й день МЦ, или в непрерывном режиме;
- *провера* (*медроксипрогестерона ацетат*) — по 10 мг с 16-го по 25-й день цикла, или с 5-го по 25-й день МЦ, или в непрерывном режиме;
- *депо-провера* — 200–400 мг в/м 1–2 раза в неделю;
- *депостат* (*гестонорона капроат*) — 200–400 мг в/м 1 раз в неделю;
- *норколут*, *примолют-нор*, *норлютен* (*норэтистерона ацетат*) — по 10 мг с 16-го по 25-й день МЦ у молодых женщин (до 40 лет) при неатипической гиперплазии.

*Таблица 7.5*

**Гормональное лечение при ГПЭ** [70] (с доп. и измен.)

| Структура эндометрия | Возраст, годы | Препарат | Состав препарата | Суточная доза | Ритм введения | Длительность лечения, мес. | Курсовая доза | Контроль за эффективностью | Диспансерное наблюдение |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Фоновые процессы эндометрия<br><br>Железистая или железисто-кистозная гиперплазия, эндометриальные полипы (по Я.В. Бохману, 1989).<br><br>Простая или комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия (по классификации ВОЗ) | 12–18 | Норколут, примолютнор, норлютен | Норэтистерона ацетат | 10 мг | 16–25-й дни МЦ | 6 | 600 мг | Эхография через 1, 3, 6, 12 мес. | Не менее 1 года после стойкой нормализации МЦ |
| | | 12,5% раствор 17-ОПК | 17α-оксипрогестерона капронат | 125 мг в/м | 14-й и 21-й дни МЦ | 3–6 | 750–1500 мг | | |
| | | Нон-овлон | 0,05 мг этинилэстрадиола + 1 мг норэтистерона | 1 таб. | 16–25-й дни МЦ | 6 | 60 таб. | | |
| | 19–40 | Норколут, примолютнор, норлютен | Норэтистерона ацетат | 10 мг | 16–25-й дни МЦ | 6 | 600 мг | УЗИ через 3, 6, 12 мес., аспирационная цитология через 3 мес., | Не менее 1 года после стойкой нормализации МЦ |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Дуфастон | Дидрогестерон | 20–30 мг | 16–25-й дни МЦ | 3–6 | 600–1200 мг | фракционное диагностическое выскабливание и гистероскопия через 6 мес. | |
| | | Провера | Медроксипрогестерона ацетат | 10 мг | 16–25-й дни МЦ | 3–6 | 300–600 мг | | |
| | | Депо-провера | Медроксипрогестерона ацетат | 200 мг в/м | 1–2 раза в неделю | 3–6 | 2,4–4,8 г | | |
| | | 12,5% раствор 17-ОПК | 17α-ОПК | 500 мг в/м | 14-й и 21-й дни МЦ | 3–6 | 3–6 г | | |
| | | Депостат | Гестонорона капроат | 200–400 мг в/м | 3 раза в неделю | 3–6 | 1,2–2,4 г | | |
| | | Нон-овлон | 0,05 мг этинилэстрадиола + 1 мг норэтистерона | 1 таб. | 5–25-й дни МЦ | 3–6 | 63–126 таб. | | |
| | | Ановлар | 0,05 мг этинилэстрадиола + 1 мг норэтистерона | 1 таб. | 5–25-й дни МЦ | 3–6 | 63–126 таб. | | |

*Продолжение* ↳

*Продолжение табл. 7.5*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Агонисты ГнРГ | Гозерелин Бусерелин Трипторелин | 3,6 мг п/к 3,75 мг в/м 3,75 мг в/м | 1 раз в 28 дней | 3–6 | 11,25–22,5 мг | | |
| | 40–45 | Дуфастон | Дидрогестерон | 20–30 мг | 5–25-й дни МЦ или в непрерывном режиме | 6 | 1200–1800 мг | Эхография через 3, 6, 12 мес., аспирационная цитология через 3 мес., раздельное диагностическое выскабливание и гистероскопия через 6 мес. | Не менее 1 года после нормализации МЦ либо 1 года стойкой постменопаузы |
| | | Провера | Медроксипрогестерона ацетат | 10 мг | 5–25-й дни МЦ или в непрерывном режиме | 6 | 600–1260 мг | | |
| | | 12,5% раствор 17-ОПК | 17α-ОПК | 500 мг | 2–3 раза в неделю | 6 | 12–24 г | | |
| | | Депо-провера | Медроксипрогестерона ацетат | 200 мг в/м | 1 раза в неделю | 6 | 4,8 г | | |
| | | Депостат | Гестонорона капроат | 200–400 мг в/м | 1 раз в неделю | 6 | 4,8 г | | |
| | | Даназол | 17α-этинилтестостерон | 100–600 мг | Ежедневно | 6 | 72–108 г | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Гестринон (неместран) | 19-норстероид | 2,5 мг | 2–3 раза в неделю | 6 | 120–180 мг | | |
| | | Агонисты ГнРГ | Гозерелин Бусерелин Трипторелин | 3,6 мг п/к 3,75 мг в/м 3,75 мг в/м | 1 раз в 28 дней | 3–6 | 11,25–22,5 мг | | |
| Предраковые заболевания эндометрия<br><br>Аденоматозные изменения эндометрия: атипическая гиперплазия эндометрия, аденоматозные полипы (по Я.В. Бохману, 1989) | 19–40 | 12,5% раствор 17-ОПК | 17α-ОПК | 500 мг | 2 раза в неделю | 6 | 24–28 г | УЗИ через 1, 3, 6 и 12 мес., биопсия эндометрия через 3 мес., фракционное диагностическое выскабливание через 6 мес. | Не менее 1 года после стойкой нормализации МЦ |
| | | Дуфастон | Дидрогестерон | 20–30 мг | 5–25-й дни МЦ или в непрерывном режиме | 6 | 1,2–2,4 г | | |
| | | Депостат | Гестонорона капроат | 200–400 мг в/м | 1 раз в неделю | 6 | 4,8–9,6 г | | |
| | | Депо-провера | Медроксипрогестерона ацетат | 200–400 мг в/м | 1 раз в неделю | 6 | 4,8–9,6 г | | |
| | | Даназол | 17α-этинилтестостерон | 600 мг | Ежедневно | 6 | 108 г | | |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 7.5*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Простая или комплексная атипическая гиперплазия эндометрия (по классификации ВОЗ) | | Гестринон (неместран) | 19-норстероид | 2,5 мг | 2–3 раза в неделю | 6 | 120–180 мг | | |
| | | Агонисты ГнРГ | Гозерелин Бусерелин Трипторелин | 3,6 мг п/к 3,75 мг в/м 3,75 мг в/м | 1 раз в 28 дней | 3–6 | 11,25–22,5 мг | | |
| | 41–50 | 12,5% раствор 17-ОПК | 17α-ОПК | 500 мг | 3 раза в неделю | 6 | 24–28 г | УЗИ через 1, 3, 6, 12 мес., фракционное диагностическое выскабливание, гистероскопия через 3 и 6 мес. | Не менее 2 лет стойкой нормализации МЦ либо стойкой постменопаузы |
| | | Дуфастон | Дидрогестерон | 20–30 мг | В непрерывном режиме | 6 | 3,6–4,8 г | | |
| | | Депостат | Гестонорона капроат | 400 мг в/м | 2 раза в неделю | 6 | 9,6 г | | |
| | | Депо-провера | Медроксипрогестерона ацетат | 400 мг в/м | 2 раза в неделю | 6 | 9,6 г | | |
| | | Даназол | 17α-этинилтестостерон | 600 мг | Ежедневно | 6 | 108 г | | |
| | | Гестринон (неместран) | 19-норстероид | 2,5 мг | 2–3 раза в неделю | 6 | 120–180 мг | | |

В репродуктивном возрасте при неатипической гиперплазии эндометрия препаратом выбора является *номегестрола ацетат* (*люténил*), который не оказывает андрогенных, эстрогенных и минералокортикоидных эффектов, не влияет негативно на липидный и углеводный обмены. При атипических формах ГПЭ применяют пролонгированные формы гестагенов (*медроксипрогестерона ацетат*, *гестонорона капроат*, *17-ОПК*).

Женщинам, у которых ГПЭ развились на фоне хронических воспалительных процессов гениталий, наряду с гестагенами следует назначать этиотропную антибактериальную терапию, иммунокоррекцию и НПВП.

***Агонисты ГнРГ*** создают временную медикаментозную менопаузу за счет блокады продукции гонадотропных гормонов гипофиза, снижения синтеза эстрогенов и прогестерона в яичниках и возникновения управляемой гипогормонемии; на фоне эстроген- и прогестеронового дефицита происходит угнетение пролиферативной активности клеток эндометрия. Преимуществом аГнРГ является отсутствие прогестагенных и андрогенных эффектов. Препараты могут использоваться при сопутствующей патологии: мастопатии, дислипидемиях, гиперкоагуляции, поликистозном овариальном синдроме. Однако длительное применение аГнРГ ограничено побочными эстрогендефицитными эффектами (вегетососудистые, психоэмоциональные, метаболические расстройства, остеопороз). Применяют:

- *гозерелин* (*золадекс*) — 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней;
- *бусерелин* (*бусерин*) — 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- *трипторелин* (*диферелин*) — 3,75 мг в/м каждые 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 90 дней;
- *лейпрорелин* (*люкрин-депо*) — по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Особенностью первой стадии действия аГнРГ является временное (в течение 10–14 дней) увеличение концентрации эстрадиола в плазме крови женщины с последующим длительным угнетением его выработки яичниками до уровня, соответствующего постменопаузальному периоду (< 50 пг/мл). Это состояние гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста полностью обратимо и нормальная гормональная деятельность яичников восстанавливается не позже чем через 4 мес.

Показания к применению аГнРГ у женщин с ГПЭ: простая неатипическая гиперплазия в пери- и постменопаузе; рецидивирующее течение простой неатипической гиперплазии в репродуктивном возрасте после монотерапии гестагенами; неатипическая комплексная гиперплазия в репродуктивном возрасте и перименопаузе; простая и комплексная атипическая гиперплазия в репродуктивном возрасте; гиперплазия эндометрия в сочетании с лейомиомой матки или аденомиозом.

Агонисты ГнРГ в сочетании с гестагенами применяют на протяжении 3 мес., а при необходимости (отсутствие атрофии эндометрия во время контрольного гистологического исследования после 3-месячной терапии) — до 6 мес. В случае подтверждения атрофии эндометрия через 3 мес. в дальнейшем проводится монотерапия гестагенами еще 3 мес.

*Add-back терапия* предложена для нивелирования побочных эстрогендефицитных эффектов аГнРГ. Эта терапия заключается в назначении КОК (например, новинета) одновременно с аГнРГ, что позволяет ослабить или исключить вегетососудистые, психоэмоциональные и метаболические расстройства, часто сопровождающие лечение женщин аГнРГ.

***Антагонисты ГнРГ*** блокируют рецепторы ГнРГ на мембране гонадотропных клеток гипофиза. Эти препараты приводят к немедленной блокаде секреции ФСГ и ЛГ гипофизом, что обусловливает значительное снижение выработки яичниками эстрогенов и прогестерона:

- *оргалутран* (*ганиреликс*) — вводят п/к по 0,25 мг/сут;
- *цитротид* (*цитролерикс*) — п/к по 0,25 мг/сут.

***Антигонадотропные препараты*** — производные тестостерона, подавляют продукцию гипофизом гонадотропных гормонов, угнетают активность яичников, тормозят овуляцию, способствуют уменьшению ГПЭ:

- *даназол* — по 200–400 мг/сут в непрерывном режиме 4–6 мес.; применение даназола ограничено из-за выраженного андрогенного воздействия;
- *гестринон* (*неместран*) — обладает антигонадотропным, антиэстрогенным, антигестагенным и антиандрогенным действием; назначают по 2,5 мг 2 раза в неделю, длительно.

Применение данных препаратов имеет значительные побочные эффекты, обусловленные эстрогендефицитом (уменьшение молочных желез, эмоциональная лабильность, диспареуния, прибавка массы тела, гирсутизм, акне и др.). Следует учитывать и тот факт, что лечение даназолом и гестриноном не предупреждает рецидива ГПЭ.

***Антиэстрогены*** — блокируя ЭР, препятствуют воздействию эстрогенов на эндометрий:

- *тамоксифен* — неселективный блокатор ЭР, назначают по 20–40 мг/сут длительно;
- *ралоксифен* — селективный блокатор ЭР, способствует уменьшению проявления ГПЭ. Действуя на матку и молочную железу как антагонист эстрогенов, проявляет эстрогеноподобное действие на костную и липидную системы, предотвращая потерю костной массы и гиперхолестеринемию, поэтому может сочетаться с назначением аГнРГ с целью нивелирования их гипоэстрогенного действия на костную и сердечно-сосудистую системы.

***Левоноргестрелсодержащий внутриматочный контрацептив Мирена*** (ЛНГ-ВМК Мирена) — левоноргестрелу свойственны антиэстрогенный и антигонадотропный эффекты, вследствие чего формируется его антипролиферативное влияние на эндометрий. Поэтому ЛНГ-ВМК Мирена может использоваться после завершения курса системной гормонотерапии для предупреждения рецидивов ГПЭ, особенно у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста.

**III этап лечения — оптимизация гормонального статуса с целью предупреждения развития гиперэстрогении.** Проводится восстановление двухфазного МЦ у женщин репродуктивного возраста или стойкой менопаузы в климактерическом периоде.

***Монофазные низко- и микродозированные КОК***, содержащие прогестагены с максимальным антипролиферативным действием — дезогестрел, гестоген, диеногест, левоноргестрел:

- *новинет* (дезогестрел — 0,15 мг, ЭЭ — 0,02 мг);
- *мерсилон* (дезогестрел — 0,15 мг, ЭЭ — 0,02 мг);
- *марвелон* (дезогестрел — 0,15 мг, ЭЭ — 0,03 мг);
- *ригевидон* (левоноргестрел — 0,15 мг, ЭЭ — 0,03 мг);
- *минизистон* (левоноргестрел — 0,125 мг, ЭЭ — 0,03 мг);

- *фемоден* (гестоден — 0,075 мг, ЭЭ — 0,03 мг);
- *линдинет* (гестоден — 0,075 мг, ЭЭ — 0,02);
- *логест* (гестоден — 0,075 мг, ЭЭ — 0,02 мг);
- *жанин* (диеногест — 2 мг, ЭЭ — 0,03 мг).

При лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде, имеющих избыточную массу тела, следует отдавать предпочтение *ЛНГ-ВМК «Мирена»*, нивелирующей пролиферативный эффект эстрогенов на эндометрий, не оказывающей отрицательного влияния на параметры липидного спектра крови и не способствующей увеличению массы тела женщины.

***У молодых женщин, планирующих беременность, — стимуляция созревания фолликула и овуляции***

1. Стимуляция овуляции кломифеном и хорионическим гонадотропином: *кломифен* — по 1 таб. (50 мг) с 5-го по 9-й день цикла. Под действием кломифена наблюдается одновременное созревание многих фолликулов. Для усиления эффекта назначают хорионический гонадотропин: на 14-й день — 10 000 МЕ *профази*, или *хорагона*, или *прегнила*. При отсутствии эффекта доза кломифена может быть увеличена в 2 раза (во 2-м цикле) и в 3 раза (в 3-м цикле) под контролем размеров яичников (УЗИ). При наступлении овуляции на фоне гипопрогестеронемии допустимо назначение гестагенов во 2-й фазе цикла в течение 10 дней: *дидрогестерон* (*дуфастон*) — по 20 мг/сут, 10 дней; *утрожестан* — по 200–300 мг/сут в два приема (1 капс. утром через час после еды, 1–2 капс. вечером); *лютеина* — по 100–150 мг 2 раза в сутки. Курс лечения 6 циклов. Контроль гиперстимуляции яичников!
2. Стимуляция овуляции *фенобарбиталом* — по 200 мг/сут в течение 6 нед. с последующим переходом на 50 мг/сут.
3. Стимуляция овуляции с помощью ФСГ (*гонал-Ф*, *пурегон*) и хорионического гонадотропина (*хорагон*, *профази*, *прегнил*). *Гонал-Ф* или *пурегон* назначают с первых дней от начала менструальной реакции по 75 МЕ в течение 7–12 дней (контроль УЗИ). При отсутствии эффекта дозу увеличивают до 150–225 МЕ. При дозревании фолликула (диаметр 22–25 мм) стимулируют овуляцию и образова-

ние желтого тела хорионическим гонадотропином: на 14-й день 10 000 МЕ *профази*, или *хорагона*, или *прегнила*.

4. Стимуляция овуляции с помощью ФСГ или ЛГ (*менопур*, *меногон*, содержащие в 1 мл по 75 МЕ ФСГ и ЛГ) и ХГ (*хорагон*, *прегнил*, *профази*).

***В пременопаузе*** возможно прекращение МЦ агонистами ГнРГ в сочетании с гестагенами (6 мес.) или препаратами мужских половых гормонов:

- *метилтестостерон* — по 10–15 мг/сут, 3–4 мес.;
- *тестостерона пропионат* — по 20–25 мг/сут, 3–4 мес.;
- *сустанон-250* (*омнадрен-250*) — по 1 мл 1 раз в месяц, 3–4 мес.

В процессе длительной гормонотерапии целесообразно назначать препараты, улучшающие функцию печени, гипосенсибилизирующие средства, проводить витаминотерапию.

В случае неэффективности консервативной терапии ГПЭ показано ***оперативное лечение***. При неатипических формах ГПЭ, особенно у женщин репродуктивного возраста, используется гистероскопическая резекция или абляция эндометрия, а при атипических формах — экстирпация матки.

*Показания к оперативному лечению больных с ГПЭ*

1. В репродуктивном периоде: комплексная атипическая гиперплазия при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 мес.; простая атипическая и комплексная неатипическая гиперплазия при неэффективности терапии в течение 6 мес.
2. В климактерическом периоде: комплексная атипическая гиперплазия; простая атипическая и комплексная неатипическая гиперплазия при отсутствии эффекта от консервативной терапии через 3 мес.

При рецидивирующих полипах эндометрия показано эндоскопическое хирургическое воздействие на зону роста (ножка полипа), а именно — криодеструкция, лазерная вапоризация или резектоскопия.

*Абляция эндометрия*. Больным без предшествующей гормональной подготовки проводится кюретаж или вакуум-аспирация эндометрия за 3–5 дней до абляции.

Абляция эндометрия производится гистероскопически с помощью токов высокой частоты, используя при этом эффект рассечения, обугливания и высушивания. Рассечение тканей достигается благодаря сочетанию термоэффекта и искрового разреза. За счет обугливания тканей осуществляется гемостаз. На уровне плотного контакта электрода с тканью происходит процесс высушивания тканей с образованием струпа, а в подлежащих слоях ткани — испарение внутриклеточной жидкости.

Методика манипуляции: коагуляция эндометрия начинается с области дна матки по линии, соединяющей устья маточных труб, затем последовательно коагулируют слизистую задней и передней стенки матки, не доходя 1 см до уровня внутреннего зева.

**IV этап лечения — последующее диспансерное наблюдение.** Больная должна наблюдаться на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 мес. после оперативного лечения.

## 7.3. ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ГИПЕРПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: МАСТОПАТИИ

**Мастопатии** — группа дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез с гиперплазией ее ткани (дисгормональных гиперплазий молочных желез — ДГМЖ).

По определению ВОЗ (1984), мастопатия — это фиброзно-кистозная болезнь с широким спектром пролиферативных изменений в ткани молочных желез и патологическим соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Риск развития рака молочной железы на фоне мастопатии увеличивается в 4–37 раз [95], причем частота малигнизации возрастает при кистозных изменениях, кальцификации, а также при пролиферативных процессах в эпителии, выстилающем протоки и стенки кист.

### 7.3.1. Этиопатогенез

Важная роль в патогенезе ДГМЖ отведена относительной или абсолютной гиперэстрогенемии и прогестерондефицитному состоянию.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет *эстрадиол*. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, инициирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

*Прогестерон*, противодействуя этим процессам, предотвращает развитие пролиферации, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы.

*Жировая ткань* молочной железы содержит много рецепторов к эстрогенам и гораздо меньше рецепторов к прогестерону. Адипоциты являются депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом усиливается, что становится одним из факторов увеличения риска развития рака молочной железы.

Особое место в патогенезе гиперпластических процессов в молочных железах отводится *пролактину*, под влиянием которого повышается количество рецепторов эстрадиола в ткани железы. Повышение уровня пролактина, отмечающееся при сочетанной патологии матки и молочных желез, ингибирует также продукцию прогестерона, тем самым усугубляя патологические процессы.

*Тиреоидные гормоны*, являющиеся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию, в частности, гиперпластических процессов молочных желез.

В патогенезе заболевания играет роль повышение уровня *кортизола*, что способствует развитию гиперпластических изменений в молочных железах как непосредственно через кортикостероидные рецепторы в молочной железе, так и путем увеличения количества пролактиновых рецепторов в этом органе.

Под влиянием избытка *простагландинов* изменяется просвет сосудов железы, проницаемость сосудистых стенок, нарушается гемодинамика и водно-солевые соотношения, что приводит к тканевой гипоксии. Уровень ПГ $E_2$ в крови больных ДГМЖ в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин [94].

К внутренним факторам риска, способствующим возникновению и развитию ДГМЖ и рака молочной железы, относится ожирение, особенно сочетающееся с диабетом и артериальной гипертензией. Заболевания гепатобилиарного комплекса инициируют развитие хронической гиперэстрогении в результате замедленной утилизации эстрогенов из печени. Установлено, что ДГМЖ имеет также связь с нарушением деятельности кишечника, хроническими запорами, измененной кишечной микрофлорой и недостаточным количеством клетчатки в ежедневном рационе, возможно, что при этом происходит реабсорбция в кишечнике уже выведенных желчью эстрогенов.

*Основные причины возникновения ДГМЖ*

1. Наследственная (генетическая) предрасположенность.
2. Факторы репродуктивного характера (начало менструаций до 12 и после 15 лет, большое количество беременностей, родов, абортов, возраст при беременности и родах — до 20 и после 30 лет, рождение крупного плода, большая длительность лактации, наступление менопаузы до 45 или после 53 лет, нарушения менструальной функции — гиперполименорея и др.).
3. Гинекологические заболевания, в первую очередь — воспалительные процессы в малом тазу.
4. Прием экзогенных гормонов: комбинированная оральная контрацепция или ЗГТ.
5. Эндокринные нарушения (диабет, дисфункция щитовидной железы, гипоталамичный синдром).
6. Патологические процессы в печени и желчных путях.
7. Фрустирующие ситуации, которые имеют место в жизни многих женщин (неудовлетворенность положением в семье и обществе, конфликты в быту и на работе, психические стрессы, неблагоприятные сексуальные факторы и др.).

8. Злоупотребление алкоголем и продуктами, содержащими метилксантины (кофе, чай, шоколад, какао).
9. Травмы молочных желез.

## 7.3.2. Классификация

До настоящего времени не существует единой классификации мастопатии. В 1984 г. в Женеве принята ***Международная гистологическая классификация ДГМЖ***, подразделяющая гиперплазии молочных желез на следующие виды:

- протоковая гиперплазия (пролиферация эпителия экстрадольковых протоков);
- дольковая гиперплазия (гиперпластические изменения внутридольковых молочных ходов);
- аденоз (пролиферация альвеолярных пузырьков, приводящая к увеличению железистых структур);
- склерозирующий аденоз;
- кисты молочных желез;
- очаговый фиброз.

Морфологические изменения при ДГМЖ многообразны и в каждом отдельном случае комбинируются в различных соотношениях, чаще с преобладанием одного из компонентов.

***Клинико-рентгенологическая классификация ДГМЖ*** [95]

1. *Диффузная форма*:

- фиброзная (грубые тяжистые структуры без узловых компонентов);
- фиброзно-кистозная (зернистые структуры с кистозными компонентами);
- аденозная (мягкие бугристые структуры, болезненные при пальпации);
- фиброзно-аденоматозная (сочетание грубых тяжистых и мягких бугристых структур);
- инволютивная (липоматозные изменения молочных желез);
- смешанная.

2. *Узловая форма* (оформленный узловой компонент разных размеров).

В зависимости от выраженности диффузного поражения молочных желез различают три степени тяжести ДГМЖ, раз-

деление на которые носит условный характер, исходя из соотношения соединительнотканевого, железистого компонентов и жировой ткани.

- *I степень* — нерезко выраженная; жировая ткань преобладает над паринхиматозной.
- *II степень* — средней выраженности; жировая ткань и плотные структуры находятся приблизительно в равных соотношениях.
- *III степень* — резко выраженная; структура молочных желез представлена в основном железистыми элементами, жировая ткань представлена мало.

**Фиброзная форма ДГМЖ.** Отмечаются фиброзные изменения соединительной ткани при наличии пролиферации внутрипротоковой ткани с сужением просвета протоков железы до полной их облитерации. Данная форма характерна для женщин пременопаузального возраста. Рентгенологическая картина: плотные гомогенные участки с выраженной тяжистостью (вид «матового стекла»).

**Фиброзно-кистозная форма ДГМЖ.** Отмечаются множественные кистозные структуры эластической консистенции, четко отграниченные от окружающей ткани железы, образованные из атрофированных долек и расширенных протоков с фиброзными изменениями интерстиция. В эпителии кист могут происходить пролиферативные процессы, приводящие к возникновению папиллярных образований. Данная форма развивается в перименопаузальном периоде, преимущественно в постменопаузе. Рентгенологическая картина: крупнопятнистый рисунок с многочисленными просветлениями и четким контуром. Цвет и консистенция кист различны. Иногда отмечается кальцинация кист.

**Аденозная форма ДГМЖ (с преобладанием железистого компонента).** Данная форма встречается в молодом возрасте. Это высокодифференцированная неосумкованная гиперплазия долек железы с плавным переходом уплотнений в окружающие ткани. Рентгенологическая картина характеризуется наличием множественных теней правильной формы с нечеткими границами, которые соответствуют участкам гипертрофированных долек и долей. Иногда тени захватывают всю железу.

**Фиброзно-аденоматозная форма ДГМЖ (фиброаденома)** — доброкачественная опухоль молочной железы, возникающая из

эпителия железистых долек, имеющая капсулу и четкие границы. Пальпаторно определяется плотное округлое подвижное образование с гладкими контурами. Возникает при половом созревании, является следствием избытка гормонов и увеличенных темпов роста тканей. На рентгенограммах визуализируется правильной овальной или округлой формы образование с четкими контурами без перифокальной реакции.

**Смешанная форма ДГМЖ.** Для данной формы характерны: гиперплазия долек, склероз внутридольковой и междольковой соединительной ткани, атрофия альвеол, расширение протоков и превращение их в кистозные образования.

**Узловая форма ДГМЖ** — изменения в виде отдельных или множественных узлов, по морфологической картине похожих на соответствующие диффузные варианты мастопатии.

Все виды мастопатий делят также на два вида — с пролиферацией и атипией и без таковых. Под термином «пролиферация» подразумевается активное деление клеток, под термином «атипия» — появление клеток, отличающихся от нормальных. Эти клетки не являются раковыми, однако по строению отличаются от своих предшественников.

Выделяют особую форму патологии молочной железы — **мастодинию** или **масталгию** — понятие, подразумевающее наличие боли в молочных железах. Боль в молочных железах может быть обусловлена различными причинами: воспалительным процессом, опухолью (редкий симптом), реактивным склерозом соединительной ткани молочных желез, воспалением костно-хрящевых сочленений позвоночника, межреберной невралгией и т.д. Патогенез мастодинии включает задержку жидкости (отек молочных желез), сдавление нервных окончаний, усиленную клеточную пролиферацию, действие вырабатывающихся в повышенных количествах биологически активных веществ (гистамина, серотонина, простагландинов и болевых аминов). Хотя мастодиния не является заболеванием, непосредственно угрожающим жизни и здоровью женщины, субъективно боль в молочных железах может быть достаточно выраженной, вызывать значительное беспокойство, физический и психологический дискомфорт.

Мастодинию подразделяют на циклическую и нециклическую. Нециклическая мастодиния не связана с менструальным циклом и чаще всего является симптомом других заболеваний.

Циклическая мастодиния связана с циклическим функционированием яичников и воздействием половых гормонов на молочные железы. В соответствии с МКБ-10, мастодиния может классифицироваться как самостоятельный диагноз при отсутствии объективных изменений в молочных железах (шифр N64.4 и Р45.4 — мастодиния психогенная).

Циклическая мастодиния может проявляться:

- как симптом ПМС;
- как самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль в молочных железах);
- как симптом доброкачественной дисплазии молочных желез (мастопатии);
- на фоне применения гормональных препаратов, в том числе КОК.

Мастодиния как самостоятельный предменструальный симптом встречается приблизительно у 10% здоровых женщин и при незначительной степени выраженности не требует медикаментозной терапии. Среди женщин с ПМС мастодиния имеет место более чем в 60% случаев [95]. Зачастую циклическая мастодиния является одним из первых и основных проявлений диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез и исчезает, когда заболевание принимает более выраженные формы (вплоть до перехода в узловую).

### 7.3.3. Клиническая картина

Боли в молочных железах, которые появляются в середине менструального цикла и перед менструацией, сопровождаются уплотнением молочных желез, иногда выделениями из сосков. Боль может быть колющая, стреляющая, острая, с иррадиацией в спину, шею, возникающая в результате сдавления нервных окончаний отечной соединительной тканью, кистозными образованиями и вовлечением их в склерозированные ткани.

При пальпации молочных желез определяют уплотнения дольчатого характера с неровной поверхностью, тяжистость ткани, ее болезненность. После менструации при диффузной мастопатии боль незначительная, вся молочная железа равномерно уплотнена, тяжиста. При узловой мастопатии определяют

одиночные или множественные очаги; они малоболезненны, не связаны с кожей и соском, подвижны, в положении больной лежа не пальпируются. Может обнаруживаться увеличение подмышечных лимфоузлов, чувствительных при пальпации.

Мастопатия может сопровождаться галактореей (выделениями серой жидкости из сосков при пальпации).

Выделяют *3 клинические фазы мастопатии*.

*1-я фаза:* развивается в 20–30 лет, характеризуется нагрубанием и болезненностью молочных желез за неделю до менструации, уплотнением и чувствительностью их при пальпации; менструальный цикл регулярный, но часто укороченный до 20–21 дня.

*2-я фаза:* возраст 30–40 лет, проявляется постоянной болью в молочных железах, возникающей за 2–3 нед. до менструации, уплотнениями в них с кистозными включениями.

*3-я фаза:* развивается в возрасте 40–45 лет и характеризуется непостоянными и менее интенсивными болями в молочных железах с наличием множества кистозных образований, содержащих коричневато-зеленый секрет, выделяющийся при надавливании соска.

### 7.3.4. Диагностика

**Анамнез** (учитывают факторы риска).

**Осмотр молочных желез** производят в светлом помещении, женщина должна быть раздета до пояса, в положении стоя с опущенными руками и наклоном вперед, с поднятыми руками в положении лежа на спине с подложенным под лопатки валиком и лежа на боку. Подобная методика позволяет выявить малозаметные симптомы.

**Пальпацию молочных желез** производят в положении больной стоя, лежа на спине и на боку. Исследование начинают с поверхностной пальпации: кончиками пальцев исследуют область ареолы, затем периферические отделы молочной железы последовательно, начиная от верхненаружного квадранта (верхневнутренний, нижневнутренний, нижненаружный). В такой же последовательности производят глубокую пальпацию.

После осмотра и пальпации молочных желез пальпируют лимфоузлы подмышечных, подключичных и надключичных областей.

Клинические признаки малигнизации: опухоль, выявляемая при пальпации; втяжение соска или кожи соска; асимметрия соска; эрозия соска; боль в молочной железе; аксиллярная лимфаденопатия; отек верхней конечности; отек кожи молочной железы — «лимонная корка»; боль в аксиллярной области.

**Маммография** — рентгенологическое исследование молочных желез. Является «золотым стандартом» эффективной диагностики бессимптомных злокачественных опухолей молочных желез, позволяет выявить до 85–90% таких состояний. На специальном аппарате выполняют рентгенограммы в двух проекциях, при необходимости делают прицельные рентгенограммы с увеличением. Метод позволяет установить наличие изменений структуры ткани молочной железы, наличие микрокальцинатов и изменений в подмышечных лимфатических узлах, выявить опухолевый узел диаметром в 10 мм, т.е. узел такого размера, который врач, как правило, не может определить при пальпации, особенно если узел расположен в глубоких отделах молочной железы большого размера. Чувствительность метода зависит от возраста женщины, размера и локализации опухоли.

*Классификация маммографической плотности молочной железы* (Wolfe J.N., 1987; Byrne C., Schairer C., 1995), соответственно которой определяют четыре типа маммограмм:

1) N1 — паренхима представлена полностью или почти полностью жировой тканью, могут быть единичные фиброзные соединительнотканные тяжи;
2) P1 — визуализируются протоковые структуры, занимающие не более 25% объема молочной железы;
3) P2 — протоковые структуры занимают более 25% объема молочной железы;
4) DY — очень плотная (непрозрачная) паренхима, что обычно указывает на гиперплазию соединительной ткани.

Установление маммографической плотности имеет важное диагностико-прогностическое значение: риск развития рака молочной железы у женщин с повышенной маммографической плотностью в 3 раза выше, чем у женщин с нормальной маммографической плотностью.

Следует учитывать, что на фоне гормонотерапии (прием эстрогенов и гестагенов) плотность ткани молочной железы на мам-

мограмме возрастает, чем снижаются диагностические возможности этого метода исследования для выявления ранних стадий рака молочной железы.

**Эхография** с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Стандартная методика исследования молочных желез дополнена измерением толщины паренхимы (слоя железистой ткани) в каждом секторе молочной железы вдоль воображаемых линий, сходящихся к соску, и определением показателей эхоплотности железистой ткани.

С возрастом прослеживается тенденция к уменьшению толщины слоя железистой ткани и повышению показателей эхоплотности, вплоть до максимальных значений у женщин старше 54 лет. Такая зависимость отражает нормально протекающие процессы возрастной инволюции молочных желез. Эти процессы проявляются жировой трансформацией железистой ткани, что приводит к уменьшению ее количества, а также диффузным фиброзированием ткани молочной железы, что проявляется повышением показателей эхоплотности.

***Эхографические симптомы ДГМЖ***

*Аденозный* (*железистый*) *вариант:*

- железистая гиперплазия (утолщение слоя железистой ткани от 15 до 33 мм);
- средние показатели эхоплотности (28–30);
- отсутствие явлений обратной инволюции.

*Кистозный вариант:*

- толщина слоя железистой ткани 10 мм;
- повышение показателей эхоплотности (35–37);
- наличие множественных мелких кист.

*Фиброзный вариант:*

- утолщение слоя железистой ткани до 16 мм;
- показатели эхоплотности значительно повышены (41–43).

*Смешанный вариант:*

- утолщение слоя железистой ткани до 22 мм;
- повышение показателей эхоплотности (35–37);
- наличие кист;
- дуктэктазия;
- явлений возрастной инволюции нет.

*Гиперплазия соединительной ткани молочной железы:*

- наличие тяжистых структур неправильной формы, высокой эхоплотности, различной степени выраженности. Кисты определяются как эхонегативные образования с четкими контурами, ровными краями, округлой формы, однородной структуры.

**Пункционная биопсия с цитологическим исследованием аспирата** — основной метод диагностики характера новообразований молочной железы.

По особым показаниям проводится **секторальная резекция** измененного участка и его гистологическое исследование.

**Термография (тепловидение).** Метод основан на регистрации инфракрасного излучения с помощью специального прибора — термографа (тепловизора). Температура кожи над злокачественной опухолью на 1,5–2,0 °С выше по сравнению с температурой кожи над доброкачественным образованием и симметричным участком кожи здоровой молочной железы.

Комбинация диагностических приемов под названием **«тройного теста»**:

- клиническое обследование молочных желез;
- билатеральная маммография;
- при наличии объемных образований проводят тонкоигольчатую аспирационную биопсию под контролем УЗИ с последующей цитологией.

### 7.3.5. Тактика ведения и лечения

Тактика ведения и лечения пациенток с ДГМЖ представлена на схемах 7.4 и 7.5.

**I. Консервативное лечение.** Начинают только после консультации онколога для исключения форм, требующих оперативного вмешательства (узловая форма, наличие кальцификатов в ткани железы, пролиферативные изменения эпителия молочных желез — после пункционной биопсии).

1. Гестагены применяют для лечения женщин репродуктивного возраста, курс лечения 6–9 мес. Гестагены способствуют превращению активного эстрадиола в менее активный эстрон, ингибируют пролиферативные процессы за счет воздействия на факторы роста, уменьшают ци-

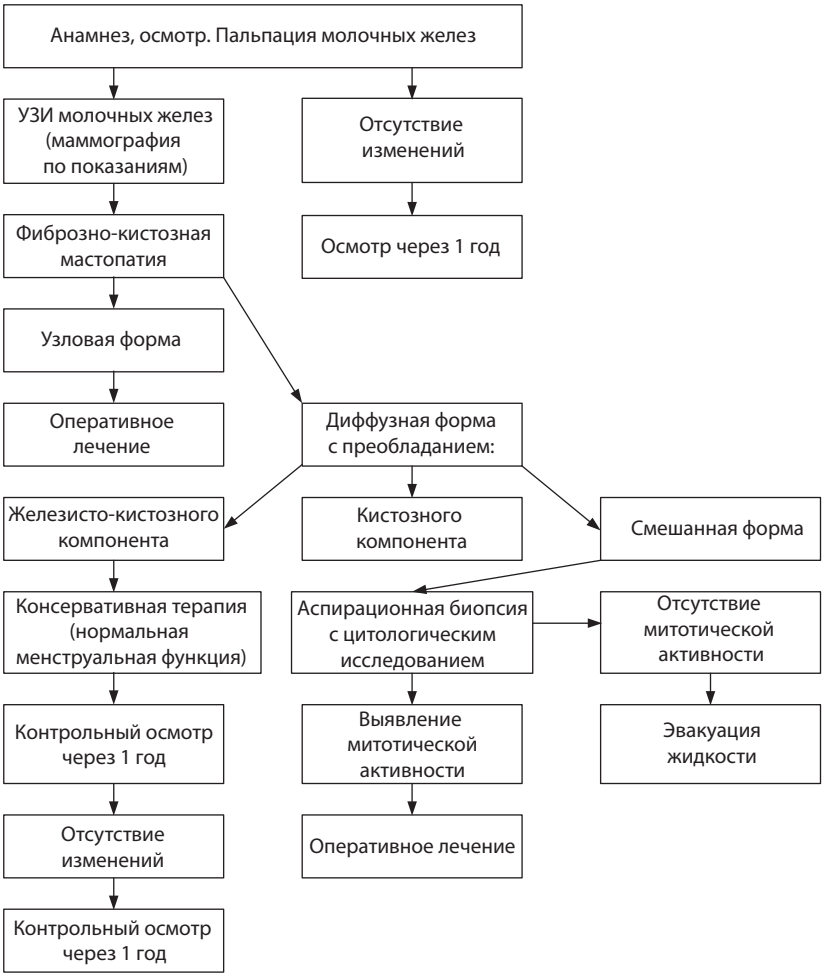



**Схема 7.4.** Алгоритм ведение пациенток с ДГМЖ

клический отек соединительнотканной стромы молочной железы за счет снижения проницаемости капилляров:

- *17-ОПК* — 250 мг (2 мл 12,5% р-ра) в/м на 14-й и 21-й день МЦ;
- *утрожестан* — натуральный микронизированный прогестерон для перорального применения. Применяют

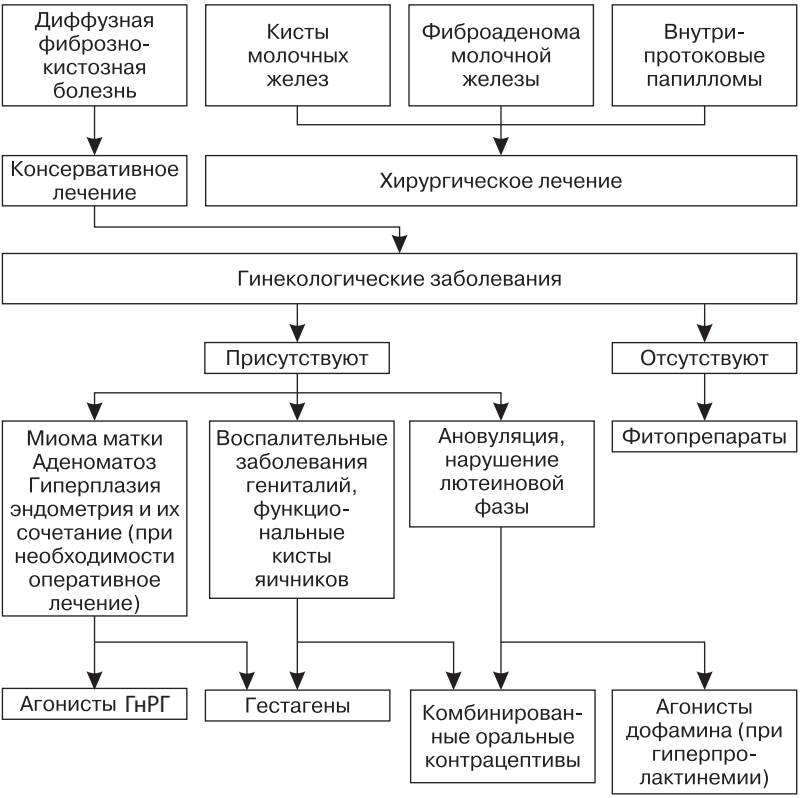



**Схема 7.5.** Алгоритм лечения женщин с ДГМЖ

по 100 мг 2–3 раза в сутки с 11-го дня МЦ в течение 14 дней; 3–6 менструальных циклов;

- *дидрогестерон* (*дуфастон*) — аналог природного прогестерона, не обладает андрогенной, термогенной или кортикоидной активностью, применяют по 20 мг с 11-го по 25-й день МЦ;
- *медроксипрогестерона ацетат* (*депо-провера*) — 10 мг/сут с 11-го по 25-й день МЦ;
- *оргаметрил* (*линестренол*) — по 5 мг с 11-го по 25-й день МЦ;
- *«Прожестожель 1%»* — гель, содержащий микронизированный прогестерон, наносится по 2–5 г с помощью

дозатора на кожу молочных желез 1 раз в сутки и растирается до полного рассасывания. Применяется во 2-й фазе МЦ или беспрерывно.

2. Антиэстрогены — механизм действия основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в ткани молочной железы:
   - *тамоксифен* — назначают по 10–20 мг/сут, 5–6 мес.;
   - *фарестон* (*торемифен*) — по 10–20 мг/сут, 3–6 мес.;
   - *индинол* — фитопрепарат, полученный из растений семейства крестоцветных, содержит индол-3-карбинол, обладающий широким спектром биологической активности, но основной механизм действия индинола заключается в его выраженной антиэстрогенной активности; применяется по 200–400 мг (2–4 капс.) ежедневно в течение 1–3 мес.
3. Агонисты ГнРГ вызывают снижение частоты пульсирующих выбросов ГнРГ в гипоталамусе, угнетают синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе, уменьшают стероидогенез в яичниках:
   - *гозерелин* (*золадекс*) — выпускается в виде специального депо-препарата, содержащего 3,6 или 10,8 мг гозерелина ацетата. Вводят п/к в переднюю стенку живота — 3,6 мг 1 раз в месяц в течение 4–6 мес. или 10,8 мг 1 раз в 90 дней;
   - *трипторелин* (*декапептил*, *диферелин*) — вводят по 3,75 мг в/м или п/к 1 раз в 28 дней, 3–6 мес.;
   - *бусерелин* — вводят подкожно по 500 мкг 3 раза в сутки, через 8 ч в течение 7 дней. На 8-й день лечения переходят на интраназальное введение в суточной дозе 1,2 мг (в 4 приема);
   - *нафарелин* (*синарел*) — спрей для эндоназального введения в дозе 400 мкг/сут в 2 приема;
   - *лейпрорелид* (*люпрон*, *люкрин-депо*) — 3,75 мг в/м 1 раз в месяц.
4. Агонисты дофаминовых рецепторов — дофаминергический механизм действия препаратов направлен на снижение уровня пролактина и регуляцию локального гормоногенеза в тканях молочных желез:

- *бромкриптин* (*парлодел*) — по 2,5 мг/сут на протяжении 4–6 МЦ;
- *каберголин* (*достинекс*) — по 250 мкг 2 раза в неделю, 3–6 мес.;
- *квинаголид* (*норпролак*) — 25–50 мкг/сут длительно.

5. Андрогены применяют для лечения женщин старше 45 лет, курс лечения 8–10 мес.:
   - *метилтестостерон* — по 5–10 мг (1–2 таб.) с 16-й по 25-й день МЦ;
   - *сустанон-250* (*омнадрен-250*) — 1 мл в/м 1 раз в месяц, 4–6 мес.
6. Препараты йода способствуют снижению пролиферативной активности тканей, положительно воздействуют на кисты и активизируют функцию щитовидной железы. Применяются длительно (6–12 мес.) с перерывом во время менструаций:
   - *йодомарин* — по 200 мг 1 раз в сутки;
   - *калия йодид* — по 10 мл 0,25% р-ра 4 раза в сутки;
   - *кламин* (растительный адаптоген, вырабатывается из липидного комплекса бурых морских водорослей — ламинарии сахаристой и микрокристаллической целлюлозы). В одной таблетке — 50 мкг йода, по 1 таб. 3 раза в сутки.
7. Гомеопатические препараты:
   - *мастодинон* (15% спиртовый р-р с вытяжками из цикламены, чилибухи, ириса, тигровой лилии). Снижает повышенный уровень пролактина за счет допаминергического эффекта. Назначается по 30 кап. или по 1 таб. 2 раза в сутки не менее 3 мес. без перерыва;
   - *циклодинон* (17% спиртовый р-р с вытяжкой из плодов прутняка). Снижает повышенный уровень пролактина за счет допаминергического эффекта. Назначается по 40 кап. 1 раз в сутки (утром) длительно или по 1 таб./сут, не менее 3 мес.
8. Энзимные препараты обладают противоотечным, противовоспалительным, вторичноанальгезирующим и иммуномодулирующим действием, увеличивают

продукцию лейкоцитами α-интерферона, обладают рассасывающим действием:

- *вобензим* — по 5 таб. 3 раза в сутки, 16–30 дней;
- *серта, серрата* (*серратиопептидаза*) — по 10 мг 3 раза в сутки после еды не разжевывая, курс 2–4 нед.

9. Витаминотерапия при ДГМЖ способствует нормализации метаболизма и гормонального дисбаланса, оказывает антиоксидантное действие, укрепляет иммунную систему:
   - *антиоксидантный комплекс* жиро- и водорастворимых витаминов А, Е, С (витамин А — 100 000 МЕ; витамин Е — 300 мг; витамин С — 2,0 г) однократно;
   - *фолиевая кислота* — потенцирует действие эстрогенов, по 1–3 мг/сут в 1-ю фазу цикла.

***Лечение мастодинии.*** При наличии мастодинии лечение мастопатии следует дополнить НПВП, диуретиками и фитопрепаратами начиная с 16-го по 25-й день менструального цикла. Механизм действия НПВП основан на ингибирующем влиянии на биосинтез простагландинов, стабилизации лизосом.

Применяют:

- *индометацин* по 25 мг 3 раза в сутки;
- *ибупрофен* (*бруфен*) по 0,2 г 3 раза в сутки;
- *нимесулид* по 100 мг 2 раза в сутки.

Механизм действия диуретиков основан на снижении реабсорбции воды, ионов натрия и хлора в канальцах почек и, таким образом, уменьшении отека молочных желез:

- *гидрохлортиазид* (*гипотиазид*) по 0,05 г 2 раза в сутки;
- *фуросемид* по 0,04 г 1 раз в сутки (утром).

Одно из перспективных направлений в лечении мастодинии — использование протеолитического фермента *серратиопептидазы* (серта). Механизм его действия заключается в блокировании высвобождения болевых аминов, брадикинина, гистамина и серотонина, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и отека ткани молочных желез. Принимают по 10 мг 3 раза в сутки 30 дней.

**II. Оперативное лечение ДГМЖ.** Фиброаденомы, внутрипротоковые папилломы и кисты молочной железы лечат хирургическим путем. При фиброаденоме необходимо производить

секторальную резекцию, а не вылущивание, так как вылущивание опухоли может привести к усилению процесса пролиферации в тканях, прилежащих к фиброаденоме. Секторальная резекция направлена на удаление фиброаденомы и зоны мастопатии, которая служит фоном.

**Профилактика ДГМЖ.** Первичная профилактика заключается в исключении курения, употребления алкоголя, устранении избыточной массы тела, гиподинамии, стрессовых ситуаций, избыточного солнечного облучения.

Целью вторичной профилактики является раннее выявление доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез, своевременная коррекция гормональных нарушений.

# Глава 8

# ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МАТКИ И ЯИЧНИКОВ

## 8.1. МИОМА МАТКИ

**Миома матки (ММ)** — доброкачественная гормонозависимая опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканных элементов. При преобладании в опухоли мышечных элементов говорят о миоме, соединительнотканных — о фибромиоме.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ММ и «омоложению» заболевания, что может быть обусловлено, с одной стороны, совершенствованием диагностики, а с другой — широким распространением «агрессивных» гинекологических вмешательств (аборты, гистероскопия, лапароскопия, гистеросальпингография, биопсия и коагуляция шейки матки, диагностические выскабливания, удаление ВМК и др.) и инфекций, передающихся половым путем. Заболевание возникает в возрасте 20–40 лет и составляет около 30% в структуре гинекологических заболеваний [94].

### 8.1.1. Этиология и патогенез

*Факторы риска развития миомы матки*

1. Нарушения количества и функции эстрогенчувствительных и прогестерончувствительных рецепторов клеток миометрия.

2. Нарушение гормонопродуцирующей функции яичников.
3. Воспалительные процессы внутренних половых органов.
4. Нарушение гемодинамики малого таза.
5. Бесплодие на почве ановуляции.
6. Целибат (воздержание от половой жизни).
7. Инфантилизм половых органов.
8. Конституциональная вегетососудистая недостаточность, неврологические расстройства, микроочаговая стволовая симптоматика, вегетососудистые пароксизмы.
9. Метаболические нарушения в организме женщины (с каждыми 10 кг лишней массы тела вероятность возникновения ММ увеличивается на 21%).
10. Наследственный фактор.
11. Отягощенный семейный анамнез онкологическими заболеваниями половой системы и ряда других органов (рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочной железы, желудка, пищевода, печени).
12. Частые детские инфекционные заболевания в анамнезе.
13. Вторичные иммунодефицитные состояния.
14. Наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Современные представления о развитии ММ основаны на нескольких теориях:

- гормональной;
- экстрамединовой (теория стимуляции тканевых факторов роста);
- моноклонального гормоночувствительного пролиферата;
- миогенной гиперплазии.

***Гормональная теория.*** Согласно этой теории, в организме женщины нарушается баланс половых гормонов с повышением концентрации ФСГ и ЛГ на протяжении всего цикла, отсутствием их овуляторного пика, ановуляцией, увеличением концентрации эстрогенов, снижением содержания прогестерона. Данная теория постулировала гиперэстрогению как основной фактор, вызывающий рост ММ, а прогестерон — как главный фактор, противостоящий прогрессированию миомы. Вместе с тем ряд исследователей (Smith, 1993; и др.) доказали, что и сам прогестерон может быть важным фактором, стимулирующим рост миомы

матки. Этот вариант гормональной теории [142] предполагает, что пролиферация клеток лейомиомы происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона, причем эстрогены лишь создают условия для стимуляции прогестероном пролиферативного процесса.

Изменяется также состояние рецепторного аппарата клеток миометрия: в мышечной ткани опухоли содержание рецепторов эстрогенов, прогестерона и андрогенов намного больше, чем в миометрии здоровой матки, и приближается к таковому в эндометрии. Содержание рецепторов стероидных гормонов в клетках опухоли выше при субмукозной локализации узлов, преобладании пролиферирующих элементов в структуре опухоли, ее больших размерах.

Происходят изменения в сосудистой системе матки: повышается тонус сосудов, снижается приток крови и затрудняется венозный отток. Дистрофические изменения в миоматозных узлах и окружающих их тканях обусловлены также нарушениями в лимфатической системе (расширение и деформация лимфатических капилляров вследствие сдавления их миоматозными узлами).

Страдает функция яичников: нарушается созревание фолликулов и оогенез, не происходит овуляция. Изменяется сосудистая система яичников: возникает констрикция мелких и средних сосудов, образуются сфинктерообразные утолщения, утолщается интима вен. В дальнейшем артерии, вены и строма мозгового вещества яичников подвергаются склерозированию. Перестройка сосудистого русла вызывает мелкокистозную дегенерацию яичников. Наблюдается гормональный дисбаланс в пользу эстрогенных гормонов. Абсолютная или относительная гиперэстрогения может поддерживаться за счет нарушения функции печени по утилизации стероидных гормонов.

***Экстрамединовая теория*** заключается в том, что эстрогены и прогестерон воздействуют на процессы возникновения и роста миомы матки не прямо, а опосредованно через стимуляцию локальной продукции полипептидных факторов роста (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста, гепаринсвязывающий фактор роста, ТФР-1, экстрацеллюлярный

матрикс, сосудистоэндотелиальный фактор роста), которые реализуют все эффекты стероидов в этих тканях [20].

Клетки-предшественницы миомы расположены вблизи сосудов миометрия и являются по своей сути стволовыми клетками-предшественницами миоцитов миометрия. Полипептидные факторы роста запускают процесс пролиферации этих клеток. Появляются зоны роста, дающие начало развитию и росту миоматозных узлов. В своем развитии миома проходит несколько последовательных стадий: стадия активной пролиферации стволовых клеток (формирование зачатка миомы), затем, при достижении определенных размеров этих зачатков (2,5–3,5 см), начинается стадия созревания и формирования мышечных пучков (преобладание процессов гипертрофии миоцитов) и, наконец, этап «старения» опухоли, когда на первый план выходят различного рода склеротическо-дистрофические изменения в узлах (склероз, гиалиноз, некроз).

Процессы пролиферации в миоматозных узлах протекают с разной степенью активности, что позволяет выделить два клинико-морфологических варианта миомы матки: *простая* (медленнорастущая, малосимптомная опухоль) и *пролиферирующая* (быстрорастущая, множественная, симптомная миома матки).

***Теория моноклонального гормоночувствительного пролиферата*** [105], состоящего из фенотипически измененных клеток миометрия. Эта теория опровергает ведущую роль системных гормональных изменений с преобладанием гиперэстрогении, а обосновывает взгляд на ММ как на локальную патологию миометрия, обусловленную действием прогестерона на клетки-предшественницы ММ.

Существуют две теории происхождения клетки-предшественницы ММ. Одна подразумевает появление дефекта клетки во время онтогенеза матки вследствие длительного нестабильного периода эмбрионального развития ее гладкомышечных клеток, вторая предполагает возможность повреждения клетки уже в зрелой матке.

Генетический анализ миоматозных узлов показал, что пролиферативная активность клеток миомы матки может быть обусловлена дисрегуляцией генов *HMGIC* и *HMGIY* (24, 30, 32, 54,

58, 71, 75, 81), расположенных в хромосомах 12 и 6, т.е. в локусах наиболее распространенных хромосомных аббераций, характерных для этого образования.

Формирование зачатка роста миоматозного узла происходит, по-видимому, следующим образом. В первую фазу каждого нормального овуляторного менструального цикла на поверхности клеток миометрия накапливаются рецепторы к прогестерону и различным тканевым факторам роста. После овуляции под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, происходит процесс гиперплазии и гипертрофии миометрия.

В случае ненаступления беременности концентрация прогестерона в крови падает, и в ткани миометрия активизируется процесс апоптоза (программированной гибели клеток), за счет которого происходит элиминация избыточных гладкомышечных клеток. Именно благодаря этому механизму матка не увеличивается в размере от цикла к циклу.

У некоторых женщин в ходе многократно повторяющихся циклов гиперплазии миометрия, сменяющихся апоптозом, происходит накопление гладкомышечных клеток, в которых нарушается процесс апоптоза. Из них начинают формироваться зачатки миоматозных узлов с различным потенциалом к росту. Активный зачаток роста на первых стадиях развивается за счет физиологического колебания гормонов во время менструального цикла. В дальнейшем образовавшаяся кооперация клеток формирует локальные автономные механизмы поддержания роста. При этом значение физиологических концентраций половых гормонов для формирования миоматозного узла перестает быть основным.

В данной теории речь идет в большей степени не о способности узла миомы автономно увеличиваться в размерах в условиях полного отсутствия гормонального влияния, а о невозможности значимого регресса размеров ММ при лишении ее гормональных стимулов.

***Теория миогенной гиперплазии.*** Согласно этой теории, миома матки является не опухолью, а гиперплазией миометрия и развивается на фоне нормального менструального цикла. Формирование миомы матки происходит в участках миометрия, от-

личающихся сложным переплетением мышечных волокон (зона «дистрофических нарушений») — по средней линии матки, вблизи трубных углов, сбоку от шейки матки. Пусковым механизмом гиперпластического процесса является тканевая (локальная) гипоксия мышечных элементов матки. Гипоксия приводит к нарушению дифференциации клеток миометрия, в результате которой они приобретают способность к пролиферации на фоне физиологической секреции половых стероидов. В свою очередь, постоянная нерегулируемая пролиферация мышечных волокон способствует образованию миомы матки.

Таким образом, современные представления о **патогенезе миомы матки** можно представить следующим образом [142]:

- образуется клетка-предшественница, которая в дальнейшем даст клон клеток ММ (возникновение клетки-предшественницы может быть связано как с онтогенетическими нарушениями, так и с возникновением соматической мутации зрелого миоцита);
- происходит инициация и поддержание роста клеток ММ за счет трех основных факторов — эстрогенов, прогестерона и тканевых факторов роста:
  - эстрогены и прогестерон действуют синергически, при этом роль эстрогенов — вспомогательная, а ключевым митогеном для клеток ММ является прогестерон (защищающий также клетки ММ от апоптоза);
  - ведущими факторами роста в патогенезе ММ являются ЭФР и ИПФР-1, которые способны оказывать свой эффект независимо от половых гормонов, что на определенных стадиях делает рост миомы относительно автономным и приводит к отсутствию регресса размеров опухоли несмотря на проводимую гормонотерапию.

**Морфогенез миоматозного узла.** Каждый миоматозный узел состоит из двух частей [105]: стабильного ядра и регрессируемой части. Стабильное ядро — это группа измененных гормоночувствительных клеток миометрия, составляющих зачаток роста миоматозного узла. Эти клетки практически невозможно элиминировать в процессе лечения и они сохраняются даже после полного прекращения кровоснабжения миоматозного узла. Регрессируемая часть — тот объем миоматозного узла, который

может уменьшиться или даже исчезнуть в процессе консервативного лечения или эмболизации маточных артерий.

Вокруг миоматозных узлов формируется псевдокапсула из мышечных, соединительнотканных элементов, происходящих из брюшинного и слизистого покровов. Выделяют три стадии развития миоматозного узла:

- *I стадия* — образование активной зоны роста в миометрии с ускорением метаболических процессов (причем активные зоны роста располагаются вблизи микрососудов);
- *II стадия* — интенсивный рост опухоли без признаков дифференцировки клеточных элементов (микроскопически определяемый узел);
- *III стадия* — экспансивный рост опухоли с ее дифференцировкой и созреванием клеточных элементов (макроскопически определяемый узел).

*Макроскопия опухоли:* четко отграниченный узел плотной консистенции, капсула которого образована элементами окружающих тканей.

*Микроскопия опухоли:* опухолевые мышечные клетки веретенообразной формы, которые собираются в пучки, идущие в различных направлениях. Клетки опухоли имеют большие размеры, плотное ядро, в цитоплазме встречаются миофибриллы.

### 8.1.2. Классификация

I. *По соотношению форменных элементов опухоли*

1. Фибромиома — преобладание соединительной ткани — соотношение мышечной и соединительной ткани 1:2–3.
2. Миома (соотношение мышечной и соединительной ткани 4–5:1):
   - лейомиома — опухоль, состоящая только из гладкомышечных клеток миометрия;
   - рабдомиома — опухоль, состоящая из поперечно исчерченных клеток миометрия.

II. *По морфологическому типу и активности пролиферативных процессов*

1. Простая миома, развивающаяся по типу доброкачественной мышечной гиперплазии, — медленный рост, пролиферативные процессы не выражены.

2. Пролиферирующая миома, обладающая морфогенетическими критериями истинной доброкачественной опухоли — повышена митотическая активность, быстрый рост, не имеет атипических клеток миометрия.
3. Предсаркома, характеризующаяся наличием множественных элементов с явлениями атипии, неоднородностью ядер клеток с крупными гиперхромными ядрами.

III. *По характеру роста и локализации узлов*

1. Диффузный рост миомы.
2. Узловатый рост миомы:
   — интерстициальное (интрамуральное) расположение узлов — опухоль находится в толще мышечного слоя стенки матки;
   — субсерозное (подбрюшинное) расположение узлов — рост опухоли происходит под серозную оболочку матки в сторону брюшной полости;
   — субмукозное (подслизистое) расположение узлов — опухоль растет в сторону полости матки, деформируя ее;
   — интралигаментарное (межсвязочное) расположение узлов — рост опухоли в сторону параметрия между листками широкой связки матки.

**Клинико-ультразвуковая классификация лейомиомы матки** (Wildemeersch D., Schacht E., 2002)

*Тип 1* — один или множественные мелкие интрамуральные или субсерозные узлы (менее 3 см). Субмукозные узлы отсутствуют.

*Тип 2* — один или множественные интрамуральные или субсерозные узлы (3–6 см). Субмукозные узлы отсутствуют.

*Тип 3* — один или множественные интрамуральные или субсерозные узлы (более 6 см). Субмукозные узлы отсутствуют.

*Тип 4* — один или множественные интрамуральные или субсерозные узлы. Подозрение или наличие субмукозного узла.

**Гистероскопическая классификации субмукозных миоматозных узлов по степени деформации полости матки** (Европейская ассоциация гинекологов-эндоскопистов, 1995):

- *0-й тип* — субмукозные узлы без интрамурального компонента;

- *1-й тип* — субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%;
- *2-й тип* — более 50% субмукозного узла пенетрирует миометрий;
- *3-й тип* — интерстициальные миоматозные узлы с центрипетальным ростом.

### 8.1.3. Клиническая картина

Клиническая картина миомы матки во многом зависит от возраста больной, давности обнаружения опухоли, преимущественной локализации миоматозных узлов, преморбидного фона, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Основными признаками, характерными для миомы матки, являются маточные кровотечения, боли в нижних отделах живота и пояснице, бесплодие, нарушение функции экстрагенитальных органов и систем (в первую очередь дизурические явления и запоры).

**Маточные кровотечения.** В начальных стадиях развития опухоли, чаще в репродуктивном периоде, появляются обильные длительные менструации, которые отмечаются более чем у половины больных, по поводу чего женщины и обращаются к гинекологу. По мере прогрессирования заболевания подобные нарушения становятся более выраженными, иногда принимают характер метроррагий, что нередко вызывает анемию, которая в начальной стадии заболевания компенсируется быстрым восстановлением количества эритроцитов и гемоглобина, а затем переходит в суб- и декомпенсированное состояние.

Немаловажно то, что в характере менструальной кровопотери имеет значение расположение миоматозных узлов в стенке матки. При подбрюшинной локализации миоматозных узлов более чем у половины больных наблюдаются умеренные менструации. В случае преимущественного межмышечного расположения миоматозных узлов почти у половины больных менструации бывают обильными. У больных с подслизистой локализацией миоматозного узла уже на начальных этапах развития опухоли менструации становятся обильными, затем длительными и болезненными и через определенный период, когда узел начинает занимать большую площадь полости матки, кровопотери ста-

новятся ациклическими. Длительные и обильные менструации и у больных с подслизистой и межмышечной локализацией миоматозных узлов наряду с другими факторами могут быть обусловлены снижением маточного тонуса. Кроме особенностей расположения миоматозного узла в том или ином слое, на характер менструальной кровопотери могут оказывать влияние некротические изменения в узлах опухоли (подслизистые, межмышечные с центрипетальным ростом). Одним из ведущих факторов нарушения менструальной функции при миоме является расширение вен матки.

**Боли.** Дегенеративные изменения ткани миоматозных узлов, так часто наблюдаемые в постменопаузе, нередко отмечаются у больных молодого возраста при наличии опухоли больших размеров. При острых нарушениях питания в узле у больных в любом периоде жизни могут появиться выраженные клинические проявления заболевания (повышение температуры тела, боли, симптомы раздражения брюшины, ускорение СОЭ, увеличение количества лейкоцитов). Подобные клинические проявления осложненного течения фибромиомы матки и отсутствие эффекта от консервативной терапии служат показанием к оперативному вмешательству.

Боли, которые наблюдаются у больных, имеют различное происхождение и характер. Они локализуются в нижних отделах живота и в пояснице. Постоянные ноющие боли нередко имеют место при подбрюшинной и межмышечной ММ с центрипетальным ростом локализации узла и обусловлены растяжением брюшины, покрывающей эти узлы. Выраженные длительные боли связаны с быстрым ростом опухоли. При нарушении кровообращения в узле, возникшем внезапно, боли носят острый характер, вплоть до развития клинической картины острого живота.

Характер боли различен. При больших размерах и медленном, постепенном росте миомы матки боли ноющего, тянущего характера отмечаются постоянно на протяжении всего менструального цикла. Схваткообразные боли во время менструации чаще наблюдаются при подслизистой локализации узла. Нередко при расположении миоматозного узла на передней поверхности матки боли иррадиируют в область мочевого пузыря, нижние отделы передней брюшной стенки; если миоматозные узлы исходят

из задней поверхности матки, боли часто иррадируют в прямую кишку. При интралигаментарном расположении узла могут наблюдаться сильные боли вследствие давления на нервное сплетение, расположенное в области внутреннего зева шейки матки.

Миома матки является предрасполагающим фактором при развитии **первичного и вторичного бесплодия**, которое связано не только с величиной и расположением миоматозных узлов, но и с нарушением функции яичников, воспалительными заболеваниями матки и придатков, сопутствующим эндометриозом.

**Нарушения функции экстрагенитальных органов**

*Мочевыводящая система.* Сдавление мочеточников наблюдается при интралигаментарном расположении узлов и ущемлении их в малом тазу, что сопровождается расширением чашечно-лоханочной системы по типу гидронефроза. Рост узла кпереди способствует нарушению мочеиспускания. Из других симптомов отмечается недержание мочи.

*Нарушение акта дефекации* вызывают позадишеечные миомы.

*Печень*. При миоме матки наблюдаются патологические изменения работы печени, что приводит к нарушению гормонального обмена. Параллельно нарушается обмен белков, жиров, углеводов.

Изменения *сердечно-сосудистой системы* связаны с дистрофией миокарда, обусловленной кровопотерей и развившейся анемией и гипоксией. Гиповолемия приводит к нарушению эритропоэза. Гипертензивные состояния обусловлены обменно-эндокринными нарушениями. Продолжительные маточные кровотечения нарушают систему коагуляции. У пациенток с большой миомой матки (> 20 нед. беременности) может проявляться синдром нижней полой вены — сердцебиение и отдышка в положении лежа в связи с нарушением венозного возврата крови к сердцу из-за сдавления *v. cava inferior.*

*Неврологические и психические расстройства*. Больные ММ страдают патологическими изменениями личности с преобладанием невротического типа и тенденцией к истерии, депрессии и психастении.

Наблюдаются также изменения в *системе терморегуляции*, которые проявляются нарушениями суточных колебаний кожной температуры.

В период постменопаузы основными симптомами миомы матки являются боли внизу живота и в пояснице, кровотечения из половых путей и нарушение функции смежных с маткой органов, нередко сочетающихся между собой. Клиническому проявлению заболевания иногда сопутствуют железисто-кистозная гиперплазия и/или полипоз эндометрия, эндометриоз, редко рак эндометрия, саркома. Миома матки часто сочетается с гипертонической болезнью, ожирением, ишемической болезнью сердца, заболеваниями органов дыхания и др. Подобные нарушения у больных с ММ в период постменопаузы свидетельствуют о необходимости активного диспансерного наблюдения и в этот период жизни.

**Особенности клинической картины миомы матки в зависимости от локализации и характера роста опухоли**

*Субмукозная миома* сопровождается маточными кровотечениями по типу мено- и метроррагий, болевым симптомом. Очень часто гиперплазия эндометрия приобретает атипические формы. Характерно присоединение воспалительных процессов, септических заболеваний. У таких больных, как правило, нарушен жировой обмен, снижена репродуктивная функция. Рост субмукозных узлов на ножке может осложняться процессом их «рождения» (раскрытие цервикального канала, резко болезненные сокращения матки, кровотечение и инфицирование).

*Межмышечные* (*интрамуральные*, *интерстициальные*) *миомы* характеризуются быстрым ростом опухоли. Развитию миомы предшествуют длительное бесплодие, ожирение гипоталамического характера. Форма опухоли асимметричная или шаровидная, больших размеров. Сопровождаются обильными менструациями и ноющими болями внизу живота и пояснице. Исход: дегенерация опухоли (отек, инфаркты, асептический некроз) нередко во время беременности или в послеродовом периоде.

При *субсерозной миоме* возможен перекрут ножки субсерозного узла опухоли. В таких случаях развивается типичная картина острого живота, связанная с нарушением питания опухоли (пар. 10.2.2).

*Шеечная миома* развивается в надвлагалищной части шейки матки, приводит к нарушению функций смежных органов

(дизурические явления, затруднение дефекации). Опухоль не изменяется в размерах по фазам менструального цикла и с наступлением менопаузы. Сопровождается болевым синдромом и нарушением менструальной функции: удлиняется продолжительность менструации, которая часто сопровождается болью, позже наступает менопауза (после 50–55 лет).

Зависимость клинической картины от характера роста опухоли представлена в табл. 8.1.

### 8.1.4. Диагностика

**Жалобы больной.**

**Анамнез жизни, болезни.**

**Общее объективное исследование.** Оособенности телосложения, рост, наличие ожирения, характер оволосения, степень выраженности анемизации (цвет кожи и видимых слизистых оболочек). Обследование щитовидной железы, молочных желез (развитие, состояние сосков, пигментация сосков, околососковых кружков), уточняют наличие сопутствующих заболеваний.

**Гинекологическое обследование.** Бимануальное обследование позволяет определить размеры опухоли, направленность ее роста, локализацию, диффузный или очаговый характер. Для оценки интенсивности роста фибромиомы обследование проводят в одни и те же сроки менструального цикла. Характер быстрого или медленного роста опухоли оценивается по динамике изменения ее размеров за год: увеличение размеров на величину беременной матки до 4 нед. — медленный рост, свыше 4 нед. — быстрый.

**Мазки на флору и онкоцитологию.**

**Клинико-лабораторное исследование:** общий анализ крови; RW, HBsAg, ВИЧ; анализ крови на группу и Rh-фактор; коагулограмма; биохимический анализ крови (билирубин, креатинин, мочевина, общий белок, АСТ, АЛТ); анализ крови на глюкозу; общий анализ мочи.

**Функциональные тесты работы яичников** (выявление гиперэстрогении и/или гипопрогестеронемии): мазок на гормональную кольпоцитологию, измерение базальной температуры, прямое определение уровня эстрогенов и прогестерона в крови.

*Таблица 8.1*

**Дифференциальная диагностика простой и пролиферирующей миомы матки**

| Признак | Миома | |
|---|---|---|
| | **простая** | **пролиферирующая** |
| Морфология опухоли | Опухоль представлена хорошо очерченными пучками гладкомышечных клеток. Паренхима сочетается со стромой (экстрацеллюлярный матрикс). В процессе роста и «старения» узла миомы увеличивается соединительнотканный компонент: миоциты становятся более компактными, уплощенными, ядра гладкомышечных клеток сморщиваются. Сосуды синусоидального типа единичны, отмечается склероз и гиалиноз их стенок | В периваскулярных пространствах, в периферических отделах опухолевых узлов, реже в толще опухоли расположены очаги пролиферации опухолевых миоцитов. Иногда вся миома представлена узлом из пролиферирующих миоцитов с синусоидальными сосудами. При этом опухолевые миоциты отличаются невысокой синтетической активностью. Характерны увеличенные размеры и большое количество опухолевых узлов |
| Клиника | Длительное бессимптомное течение и отсутствие клинических проявлений первые 5 лет | Патологические кровотечения, приводящие к анемизации женщины |
| Рост узла | Обусловлен нарушением кровообращения, отеком и вторичными изменениями в тканях миомы | Быстрый рост |
| Пременопауза | Возникновение опухоли в этот период сопровождается развитием гиперплазии эндометрия и опухолевидными изменениями яичников | — |
| Менопауза | Регрессии миоматозных узлов не происходит в связи с гиалинозом, кальцинозом, преобладанием фиброзной ткани в узле опухоли | Узлы продолжают расти, повышается частота развития неопластических процессов эндометрия и яичников |

**Тест на беременность.**

**Кольпоскопия.**

**УЗИ** (определение размеров, формы, локализации узлов, вариантов риска и структуры миомы — возможных процессов дегенерации и малигнизации).

*УЗ-критерии миомы матки с диффузным ростом или интрамуральным расположением узлов:* увеличение размеров матки; деформация контуров и появление в стенках матки структур округлой или овальной формы с меньшей акустической плотностью, чем у неизмененного миометрия.

*УЗ-признаки подбрюшинной миомы матки:* образование округлой конфигурации, плотно спаянное с маткой с повышенной звукопроницаемостью; отсутствие эффекта «врастания» узла в миометрий (характерно для опухолей на тонком основании, на ножке); повышенная смещаемость узла при тракционных движениях трансвагинального датчика.

*УЗ-признаки подслизистой миомы матки:* округлое или овальное образование внутри расширенной полости матки с ровными контурами, средней эхогенностью и высоким уровнем звукопроводимости.

**Эхография с цветовым допплеровским картированием.** Используется для дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки. Исследование проводится в 1-ю фазу МЦ при неизмененном менструальном цикле трансабдоминальным доступом конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и трансвагинальным доступом конвексным датчиком 6,5 и 7 МГц. При исследовании с использованием серой шкалы оценивают размеры матки, величину, форму, структуру, количество и локализацию узлов. Цветовое допплеровское картирование проводится в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, при этом оценивается наличие, локализация (центральная, периферическая) и количество цветовых сигналов от внутриопухолевых кровеносных сосудов.

***Простая миома***

*Эхография:* отмечается гиперэхогенное изображение новообразования с эффектом длительного поглощения звука и появление вокруг него периферического уплотнения в виде капсулы, что свидетельствует о преобладании в структуре узла процессов фиброза и обызвествления.

*Цветовое допплеровское картирование простой миомы:* регистрируется невыраженный внутриопухолевый кровоток в миоматозном узле с единичными цветовыми сигналами по периферии, по ходу огибающих сосудов со средним уровнем сосудистого сопротивления. Индекс резистентности в миометрии на уровне аркуатных артерий — 0,63 ± 0,05, в миоматозных узлах — 0,59 ± 0,06. Максимальная систолическая скорость артериального кровотока в миоматозных узлах равна 18,7 см/с, т.е. простая миома характеризуется снижением скорости кровотока в миометрии и миоматозных узлах.

***Пролиферирующая миома***

*Эхография:* неоднородная «пятнистая» структура миоматозных узлов с наличием гиперэхогенных образований, дающих дистальный эффект ослабления звука, и анэхогенных участков различной величины; наличие уплотнения периферической зоны узлов.

*Цветовое допплеровское картирование пролиферирующей миомы:* регистрируется рассыпной тип кровоснабжения по ходу сосудистого пучка матки, интенсивный высокоскоростной в миометрии и миоматозных узлах. Изображение внутриопухолевого кровотока характеризуется множеством сигналов от сосудов по периферии и в центре миоматозного узла, высокой плотностью цветовых сигналов от капиллярного русла, хаотичным направлением сосудов. Индекс резистентности в миометрии на уровне аркуатных сосудов — 0,53 ± 0,9, в миоматозных узлах — 0,40 ± 0,06. Максимальная систолическая скорость равна 28,9 см/с. Регистрируется множество вен в различных отделах миоматозного узла с максимальной скоростью венозного кровотока 12,8 см/с.

Таким образом, увеличение ангиогенной активности, диффузно высокая капиллярная плотность, «мозаичная» форма картирования в пролиферирующих миоматозных узлах соответствуют очагам клеточной пролиферации. Отмечается наличие неоваскуляризации: множество мелких, хаотично разбросанных сосудов по периферии и в центре миоматозного узла. Кровоток отличается низким сосудистым сопротивлением, высокой скоростью и разнообразным направлением. Изображение внутриопухолевого кровотока характеризуется выраженной яркостью цветового сигнала и «мозаичной» формой картирования, высокой плотностью цветовых сигналов.

**Диагностическое фракционное выскабливание полости матки и цервикального канала** (для исключения рака эндометрия, выявления гиперпластических процессов эндометрия).

**Метросальпингография** — оценка состояния эндометрия, определение наличия субмукозных узлов, их локализации, структурная характеристика узлов, размеры полости матки, ее деформация.

Основные критерии *подслизистой миомы матки* по данным метросальпингографии:

- полость матки асимметрична с удлинением, расширением и закруглением одного из углов (при расположении подслизистых или межмышечных миоматозных узлов с центрипетальным ростом в передней или задней стенке матки ближе к одному из ее углов);
- округлая форма полости матки с участками просветления или дефектами наполнения, четко выраженными при нетугом наполнении контрастом. Это характерно для центрального расположения подслизистого узла;
- чашеобразная форма с неровными контурами на дне, дефектами наполнения или участками просветления (при подслизистой миоме, исходящей из передней или задней стенок матки ближе к ее дну);
- полость матки неправильной треугольной формы с закругленными контурами (при небольших подслизистых узлах, исходящих из передней или задней стенок матки ближе к ее внутреннему зеву);
- полость матки в виде полумесяца (при локализации межмышечных узлов миомы сравнительно больших размеров в области дна матки) или серповидной формы (при опухолях, локализованных в ребре матки).

**Биконтрастная пельвиография** — для одновременного контрастирования полости матки (метросальпингография) и наружных контуров матки и яичников.

**Гистероскопия.** Осмотр поверхности слизистой оболочки полости матки (выявление более подозрительных участков эндометрия и проведение биопсии с дальнейшим патогистологическим исследованием). С помощью гистероскопии диагностируются *субмукозные узлы* даже небольших размеров. Они имеют

сферическую форму, четкие контуры, белесоватый цвет, плотной консистенции, деформируют полость матки. На поверхности определяются мелкоточечные или обширные кровоизлияния, иногда просматривается сеть расширенных и растянутых кровеносных сосудов, покрытых истонченным эндометрием. При изменении скорости подачи жидкости во время гистероскопии подслизистые миоматозные узлы не изменяют форму и размеры, что отличает их от полипов эндометрия. *Межмышечная миома матки с центрипетальным ростом* определяется в виде выпячивания над одной из стенок матки бледно-розового цвета с гладкой поверхностью. *Интерстициально-подслизистые миоматозные узлы* определяются в виде выпячивания стенки матки. Эндометрий над поверхностью узла тонкий, бледный, контуры образования четкие.

**Лапароскопия** применяется для дифференциальной диагностики субсерозной миомы и опухолей яичников. *Подбрюшинная миома матки* имеет округлую форму, гладкую блестящую поверхность, бледно-розовый оттенок; узлы миомы тесно спаяны с маткой широким основанием или ножкой.

**Внутриматочная флебография** — заполнение вен миоматозной матки рентгеноконтрастным веществом. По характеру и особенностям венозной сети судят о расположении миоматозных узлов. Для подбрюшинных миоматозных узлов, содержащих большое количество соединительной ткани, характерен периферический тип васкуляризации, но сосудов на поверхности узла очень мало. Межмышечные узлы имеют диффузный тип кровоснабжения (мелкая крупнопетлистая сеть в толще узла), реже периферический.

### 8.1.5. Лечение

В последнее десятилетие произошло кардинальное изменение тактики ведения пациенток с миомой матки:

- *во-первых*, выжидательная тактика сменилась на раннюю активную; миому матки необходимо начинать лечить с момента ее диагностики; целью лечения при обнаружении миомы на ранних стадиях должна быть стабилизация размеров опухоли и профилактика дальнейшего роста;
- *во-вторых*, происходит все более широкое внедрение органосохраняющих технологий на фоне постепенного

уменьшения удельного веса радикальных методов лечения миомы.

*Основные принципы патогенетического лечения миомы матки:*

- все виды воздействия на функцию яичника, снижающие продукцию половых гормонов, являются высокофункциональными, патогенетически обоснованными методами лечения миомы матки;
- изъятие «аномальных» гормонозависимых масс (узлов миомы, гиперплазированного эндометрия) из матки разрывает порочный круг «стимуляции потреблением», резко снижает интенсивность локальной гипергормонемии матки и ведет к инволюции гипертрофированного миометрия.

*Основные подходы к лечению*

1. Медикаментозное лечение, направленное на контроль роста лейомиомы и развития симптомов заболевания.
2. Хирургическое лечение:
   - радикальные операции — гистерэктомия, применяемая при множественной лейомиоме матки больших размеров, а также у женщин с реализованной репродуктивной функцией;
   - органосохраняющие операции (абдоминальная, лапароскопическая и гистероскопическая миомэктомия), применяемые при нереализованной репродуктивной функции.
3. Малоинвазивные органосохраняющие методы лечения — эмболизация маточных артерий, миолиз различными источниками энергии.
4. Комбинированные методы.

### Медикаментозное лечение

*Показания к медикаментозному лечению:*

- желание больной сохранить репродуктивную функцию;
- клинически малосимптомное течение заболевания;
- миома матки, не превышающая размером 12-недельной беременности;
- интерстициальное или субсерозное (на широком основании) расположение узла;

- миома, которая сопровождается экстрагенитальными заболеваниями с высоким хирургическим риском;
- консервативное лечение как подготовительный этап к операции или как реабилитационная терапия в послеоперационный период после миомэктомии.

**А. Общее неспецифическое лечение.** Предусматривает воздействие на звенья патогенеза миомы с целью торможения роста опухоли.

**1. *Диетотерапия*** (полноценное белковое питание, улучшение функции печени, употребление продуктов, содержащих железо).

**2. *Седативные препараты*** при вегетососудистых расстройствах: *настойка пустырника* — по 30–50 кап. 3–4 раза в сутки до еды; *персен* (экстракты валерианы, мяты и мелиссы) — по 2 драже 3 раза в сутки.

**3. *Витаминотерапия*** (проводится в течение не менее трех циклов):

- *в 1-ю фазу* цикла (5–14-й дни) — в/м *витамин* $B_1$ (1 мл 6% р-ра) и *витамин* $B_6$ (1 мл 5% р-ра) чередуя; *фолиевая кислота* — по 3–5 мг/сут;
- *во 2-ю фазу* цикла (15–28-й дни)– *«Аевит»* по 1 капс. 2 раза в сутки,
- *на протяжении всего* цикла — *аскорутин* по 1 таб. 2–3 раза в сутки.

**4. *Нормализация периферического кровотока:*** *трентал* — по 0,2 г 3 раза в сутки во время еды; *курантил* — по 25–50 мг 3 раза в сутки за 1 ч до еды. Венотоники: *троксевазин* — по 1 капс. 2 раза в сутки; *анавенол* — по 1 драже 2 раза в сутки; *флебодия* — по 1 таб. за 30 мин до завтрака 1 раз в сутки; *детралекс* (*диосмин*) — по 450 мг 2 раза в день. Лечение проводится 2–4 нед.

**5. *Иммуномодуляторы*** (Приложение 3).

**6. *Антианемическая терапия***: *витамин* $B_{12}$ — по 500 мкг в/м ежедневно или через день 10–14 дней, затем по 250 мкг 1 раз в неделю; *фолиевая кислота* — по 5–15 мг/сут; *ферроплекс* (50 мг железа и 30 мг аскорбиновой кислоты) — по 1 драже 3 раза в сутки; *тотема* — по 1–3 амп. ежедневно; *феррум-лек* — по 5 мл (содержит 100 мг железа) через день в/в; *ферковен* (в 1 мл 20 мг железа) — в/в 1–2 дня по 2 мл, а с 3-го дня — по 5 мл, 10–15 дней;

*фенюльс* (45 мг железа) — по 2 капс. 3 раза в сутки; *актиферрин* (D,L-серин, 34,5 мг железа) — по 1 капс. 2 раза в сутки; *тардиферон* (80 мг железа) — по 1 таб. 2 раза в сутки; *гино-тардиферон* (80 мг железа) — по 1 таб. 2 раза в сутки.

**7. *Нормализация функции печени:*** *эссенциале* (300 мг) — по 3 капс./сут, 30 дней; *силибинин* (*карсил*, *легалон*, *силимарин*) — по 1 драже (35 мг) 3–4 раза в сутки; *адеметионин* (*гептрал*) — по 800–1600 мг/сут.

**Б. Гормонотерапия.** Гормональная терапия, являющаяся основой консервативного лечения ММ, включает в себя два основных направления:

- блокирование аномальных зон роста миомы и снижение чувствительности тканей опухоли к воздействию половых гормонов (ударные дозы прогестерона или его аналогов, антиэстрогены);
- снижение локальной гормонемии в матке за счет уменьшения выработки гормонов в яичниках до критических уровней, при которых не развиваются процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов (агонисты ГнРГ, антигонадотропины, антагонисты ГнРГ).

Лечение гормональными препаратами необходимо начинать как можно раньше, учитывая, что узлы диаметром до 3 см наиболее чувствительны к гормональной терапии.

**1. *Гестагены.*** Высокие дозы гестагенов блокируют процессы гиперплазии и гипертрофии миогенных элементов ММ за счет угнетения чувствительности рецепторов миометрия к эстрогенам и уменьшения количества ИПФР-1 в тканях матки. Однако монотерапия гестагенами не всегда бывает успешной в связи с доказанным фактором стимулирующего влияния прогестерона на рост ММ у определенного контингента женщин (Smith, 1993; и др.). Поэтому гестагены целесообразно назначать больным репродуктивного и пременопаузального возраста лишь при сочетании миомы с гиперпластическими процессами эндометрия или эндометриозом. Применяют с 16-й по 25-й день цикла, с 5-го по 25-й день цикла или в непрерывном режиме:

- *оргаметрил* (*линестренол*) — по 10 мг;
- *17-ОПК* — 250 мг (2 мл 12,5% р-ра) в/м на 14-й и 21-й день МЦ;

- *утрожестан* — по 200–400 мг в 2 приема (1–2 капс. утром и 1–2 капс. вечером);
- *дуфастон* (*дидрогестерон*) — по 20–40 мг/сут;
- *люténил* (*номегестрола ацетат*) — по 1 таб. (5 мг) 1 раз в сутки.

**2. *Эстроген-гестагенные препараты*,** содержащие прогестины с максимальным антипролиферативным действием — левоноргестрел (*ригевидон*, *микрогинон*), дезогестрел (*марвелон*, *новинет*, *мерсилон*), гестоден (*линдинет*, *логест*), диеногест (*жанин*). Их назначают при нарушенном МЦ, ациклических кровотечениях в репродуктивном возрасте (до 45 лет) с 5-го по 25-й день МЦ с перерывом 7 дней. Применение КОК эффективно в отношении устранения симптомов опухоли, особенно при мено- и метроррагии (за исключением субмукозной локализации узла). *Не оказывают существенного влияния на размеры миомы!*

**3. *Агонисты ГнРГ*** создают временную медикаментозную менопаузу за счет блокады продукции гонадотропных гормонов гипофиза, снижения синтеза эстрогенов и прогестерона в яичниках и возникновения управляемой гипогормонемии; на фоне эстроген- и прогестеронового дефицита происходит редукция маточного кровотока и уменьшение размеров опухоли. Кроме этого, аГнРГ угнетают синтез тканевых факторов роста и снижают клеточную пролиферацию. Применяют:

- *трипторелин* (*диферелин*) — 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- *гозерелин* (*золадекс*) — 3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней;
- *лейпрорелин* (*люкрин-депо*) — по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- *бусерелин* (*бусерин*) — по 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- *нафарелин* (*синарел*) — по 200 мкг 2 раза в день интраназально.

Данные препараты особенно эффективны при небольшом диффузном увеличении матки и наличии миоматозных узлов до 2 см в диаметре. Однако применение аГнРГ ограничено побочными эстрогендефицитными эффектами (вегетососудистые, психоэмоциональные, метаболические расстройства, остеопороз). По-

этому в качестве монотерапии эти препараты обычно применяются только в перименопаузе для достижения меностаза, а также в качестве предоперационной подготовки перед эндоскопической хирургией или консервативной миомэктомией.

**4. *Антагонисты ГнРГ*** блокируют рецепторы ГнРГ на мембране гонадотропных клеток гипофиза. Эти препараты приводят к немедленной блокаде секреции ФСГ и ЛГ гипофизом, что обусловливает значительное снижение выработки яичниками эстрогенов и прогестерона:

- *оргалутран* (*ганиреликс*) — вводят п/к по 0,25 мг/сут;
- *цитротид* (*цитрореликс*) — вводят п/к по 0,25 мг/сут.

**5. *Антигонадотропные препараты*** — производные тестостерона, подавляют продукцию гипофизом гонадотропных гормонов, угнетают активность яичников, тормозят овуляцию, способствуют уменьшению ММ:

- *даназол* — по 200–400 мг/сут в непрерывном режиме 4–6 мес.; применение даназола ограничено из-за выраженного андрогеноподобного воздействия;
- *гестринон* (*неместран*) — обладает антигонадотропным, антиэстрогенным, антигестагенным и антиандрогенным действием; назначают по 2,5 мг 2 раза в неделю длительно.

**6. *Антиэстрогены*** — блокируя ЭР, препятствуют воздействию эстрогенов на эндометрий и миометрий:

- *тамоксифен* — неселективный блокатор ЭР, на 40–50% снижает менструальную кровопотерю, однако не уменьшает размеры ММ; назначают по 20–40 мг/сут длительно;
- *ралоксифен* — селективный блокатор ЭР, способствует уменьшению как симптомов, так и размеров миомы матки; действуя на матку и молочную железу как антагонист эстрогенов, ралоксифен проявляет эстрогеноподобное действие на костную и липидную системы, предотвращая потерю костной массы и гиперхолестеринемию, поэтому может сочетаться с назначением агонистов ГнРГ с целью нивелирования их гипоэстрогенного действия на костную и сердечно-сосудистую системы. Применяют по 60 мг/сут длительно.

**7. *Препараты антипрогестеронового действия:***

- *мифепристон* (*RU-486*) — благодаря высокому сродству к прогестероновым рецепторам препарат вытесняет прогестерон; угнетает в ткани опухоли действие эпидермального фактора роста и секрецию в ней пролактина. При этом происходит регрессия размеров опухоли без развития осложнений со стороны костной, сердечно-сосудистой систем и ЦНС; возможно назначение мифепристона по 200 мг/сут с осторожностью;
- *азопризнил* — модулятор прогестероновых рецепторов, способен вызвать дозозависимое уменьшение объема миомы; находится на стадии клинических испытаний.

**8.** В возрасте старше 45–50 лет возможно назначение ***андрогенов*** для прекращения менструальной функции:

- *сустанон-250* (*омнадрен-250*) — по 1 мл в/м на 14-й день МЦ в течение 3–6 циклов;
- *тестостерона пропионат* — по 50 мг (1 мл 5% р-ра) в/м на 2, 6, 12, 16-й день МЦ на протяжении 3 циклов.

Однако в настоящее время андрогены *практически не применяются* в связи с эффектами вирилизации и гипертрихоза.

**9. *Андрогены с прогестероном***: *тестостерона пропионат* — 50 мг в/м на 2, 6, 12, 16-й день МЦ и *17-ОПК* — 125–250 мг (1–2 мл 12,5% р-ра) в/м на 20-й день МЦ (курс лечения 3–4 цикла); *метилтестостерон* — по 5 мг 4 раза в сутки под язык с 5-го по 18-й день МЦ и *прегнин* — по 10 мг под язык с 15-го по 28-й день цикла.

**10. *Локальная гормонотерапия*** — применяют в фертильном возрасте при небольших размерах узла (до 2,5 см) интрамуральной и интрамурально-субсерозной локализации путем введения внутриматочной системы «Мирена», высвобождающей левоноргестрел. Данное устройство содержит контейнер, обеспечивающий ежесуточное выделение в полость матки 20 мкг левоноргестрела. Последний, помимо прямого эндометрийсупрессивного, оказывает угнетающее действие на количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подавляет продукцию простагландинов и эстрогенов в эндометрии, стимулирует синтез протеина, связывающего ИПФР-1.

***Противопоказания для гормональной терапии миомы матки:***

- размеры матки с миомой, превышающие таковые при 12-недельной беременности;
- субмукозные миомы и миомы с интерстициальной локализацией узла с центрипетальным ростом;
- быстрорастущие миомы матки, в том числе с подозрением на саркому;
- миомы с кровотечениями и выраженным болевым синдромом;
- миомы в сочетании с другими заболеваниями гениталий (опухоли яичников, наружный и внутренний эндометриоз, опухолевидные образования в области придатков матки и др.);
- соматическая патология (гипертензия, ожирение, сахарный диабет, варикозное расширение вен, синдром гиперкоагуляции и др.).

### Хирургическое лечение миомы матки

**А. Радикальные и полурадикальные хирургические операции**

Радикальные операции:

- надвлагалищная ампутация матки с придатками или без придатков;
- экстирпация матки с придатками или без.

Полурадикальные операции:

- дефундация матки;
- высокая надвлагалищная ампутация матки.

*Показания к радикальному хирургическому лечению ММ*:

- большие размеры матки (более 13–14 нед.);
- быстрый рост (более 4 нед. в год) или резистентность к консервативной терапии;
- наличие болей, кровотечений, нарушение функций других органов малого таза;
- признаки нарушения трофики узла (интрамурального), некроз узла;
- миома с дегенеративными изменениями опухоли;

- подслизистая миома, сопровождающаяся длительными и обильными менструациями, анемией;
- признаки перекрута субсерозного узла на ножке;
- миома, сочетающаяся с опухолями половых органов другой локализации, аденомиозом, хроническим сальпингоофоритом, гиперпластическими процессами эндометрия;
- миома шейки матки;
- рост миомы в постменопаузе.

*Надвлагалищная ампутация матки*. После разреза передней брюшной стенки, матку выводят в операционную рану и захватывают щипцами Мюзо. Пересекают и лигируют круглые связки матки. Накладывают зажимы на собственные связки яичников и маточные трубы (при ампутации матки без придатков). Связки яичников и маточные трубы пересекают между зажимами и лигируют. Над шейкой матки пинцетом захватывают пузырно-маточную складку брюшины, рассекая ее в направлении придатков матки с передней частью широкой связки. Пузырно-маточную складку брюшины с мочевым пузырем низводят книзу. Листки широкой связки с обеих сторон рассоединяют, подготавливая место для культей придатков матки и круглых связок матки. Подняв опухоль, по ребру шейки матки на уровне внутреннего зева клеммируют восходящие ветви маточной артерии и вены. Выше зажимов отсекают тело матки конусообразно (верхушка конуса направлена к каналу шейки матки). Культю шейки матки обрабатывают раствором антисептика и ушивают узловыми швами. Добавочными лигатурами культи сосудов матки прошивают, лигируют и приближают к культе шейки матки.

Перитонизацию проводят непрерывным кисетным кетгутовым швом с помощью листков широких связок и пузырно-маточной складки брюшины, перекрывая культю шейки матки.

Ход надвлагалищной ампутации матки с придатками аналогичный, за исключением того, что для удаления придатков матки клеммируют, пересекают и лигируют подвешивающую связку яичника.

*Экстирпация матки*. Оперативное вмешательство сначала включает те же этапы, что и при надвлагалищной ампутации матки. Но оно имеет некоторые особенности: после рассечения пузырно-маточной складки мочевой пузырь отделяют от шейки

матки; наклонив матку вперед, захватывают крестцово-маточные связки, клеммируют, пересекают, лигируют. Маточные артерии перевязывают. Клеммируют, пересекают и лигируют кардинальные связки матки. Мочевой пузырь отодвигают книзу, захватывают переднюю стенку влагалища и разрезают ее ножницами. Во влагалище вводят марлевый тампон, смоченный раствором антисептика, клеммируют боковые стенки влагалища и отсекают матку от сводов влагалища. Влагалищную трубку сшивают узловыми кетгутовыми лигатурами. Перитонизацию проводят за счет листков широких связок.

*Дефундация матки*. После разреза брюшной стенки тело матки выводят в операционную рану, накладывают зажимы на круглую связку матки, собственную связку яичника и маточный конец трубы: придатки отделяют от матки. Накладывают зажимы на восходящие сосуды матки, дно матки иссекают конусообразно. Края разрезов берут на пулевые щипцы, эндометрий обрабатывают антисептиком. Края разрезов культи матки сшивают в два этажа (мышечный и серозный) без эндометрия. Культи придатков фиксируют в углах разрезов матки лигатурами с обеих сторон. Перитонизация при дефундации — отсеченными придатками.

*Высокая надвлагалищная ампутация матки* выполняется с сохранением ее нижнего сегмента и части слизистой оболочки полости матки.

Паллиативные операции производятся у молодых женщин с целью сохранения менструальной функции. Отрицательной стороной таких операций является возможность развития новых узлов миомы, так как при этом не устраняются ни причины, ни субстрат для развития опухоли.

**Б. Органосохраняющие операции:** миомэктомия (абдоминальная, лапароскопическая, гистероскопическая).

*Абдоминальная миомэктомия* — энуклеация миоматозных узлов из стенки матки. Проводится в случае интерстициального расположения узлов. Производится разрез брюшины, миометрия и капсулы узла в месте его наибольшего выпячивания. Узел захватывают пулевыми щипцами, отделяют от здорового миометрия и удаляют. Ложе зашивают отдельными швами в пределах мышечной ткани, затем накладывают серозно-мышечный

шов. Однако данная операция довольно часто сопровождается значительной кровопотерей с риском перехода в гистерэктомию. В связи с этим существует несколько способов уменьшения кровопотери при миомэктомии:

- механические — накладывание клемм в области перешейка, затягивание области перешейка эластичной нитью, лигирование маточных сосудов рассасывающимися материалами и др.;
- применение химических веществ, сокращающих матку (окситоцина, метилэргобревина, мизопростола и др.);
- проведение предоперационной подготовки путем создания временной медикаментозной менопаузы (аГнРГ) или выполнения эмболизации маточных артерий.

Подготовка к оперативному лечению с помощью аГнРГ дает возможность проводить щадящие органосохраняющие операции и уменьшить объем кровопотери. Существует несколько вариантов длительной терапии аГнРГ, которые позволяют избежать тяжелых побочных явлений при высокой клинической эффективности.

- Add-back — сочетание аГнРГ с гормонозаместительной терапией небольшими дозами эстрогенов.
- On-off — терапия прерывистыми курсами (3-месячная терапия с перерывами 3 мес.) до 2 лет.
- Orow-back — высокие дозы аГнРГ в течение 8 нед. с дальнейшей терапией пониженными дозами в течение 18 нед.

Миомэктомия с реконструктивным восстановлением матки состоит не только в иссечении миоматозных узлов, но и в реконструкции и моделировании матки из сохраненных, свободных от миоматозной ткани слизисто-мышечно-серозных лоскутов матки.

*Лапароскопическая миомэктомия* проводится при субсерозном и интрамуральном расположении небольших миоматозных узлов. Не рекомендуют выполнять эту операцию: при величине узла более 5 см; при субмукозной локализации узла и интерстициальных миомах с центрипетальным ростом; а также удалять более двух узлов одновременно. Во время операции не следует применять электрокоагуляцию, ложе миомы необходимо ушивать лапароскопическими швами, тщательно сопоставляя края.

*Трансцервикальная миомэктомия* проводится при наличии подслизистого миоматозного узла с помощью гистероскопической техники. Может выполняться механическим или электрохирургическим путем.

Операции предшествует предоперационная гормональная подготовка: 2–3 инъекции аГнРГ с интервалом 28 дней, или антигонадотропный препарат в течение 6–8 нед., или антиэстрогены в течение 6–8 нед. (см. ранее «Медикаментозное лечение», п. «Б. Гормонотерапия»).

Механическая трансцервикальная миомэктомия возможна при подслизистых узлах 0 и 1-го типа с незначительным интерстициальным компонентом. В зависимости от характера узла (подслизистый узел на узком основании или интерстициально-подслизистый узел) операция может быть выполнена в 1 или 2 этапа.

Электрохирургическая трансцервикальная миомэктомия проводится при подслизистых узлах 1-го и 2-го типов. У пациенток старше 45 лет электрохирургическую миомэктомию лучше сочетать с резекцией или аблацией эндометрия для снижения риска кровотечения. Операция проводится по общепринятой методике с использованием гистерорезектоскопа с внешним диаметром 26 French (French = 0,33 мм) и режущими электродными петлями диаметром 6–7 мм; ткань узла постепенно срезают в виде стружки. В конце операции с помощью шарового электрода коагулируют кровоточащие сосуды при 40–80 Вт.

### Малоинвазивные органосохраняющие методы лечения миомы матки

В последнее время широко внедряются мини-инвазивные методы лечения ММ:

- лапароскопический миолизис (с использованием лазерного луча, диатермии или криовоздействия);
- трансцервикальная миомэктомия с аблацией или резекцией эндометрия (с использованием лазерной петли или электрохирургического шарообразного электрода);
- миолиз узла с применением высокочастотного ультразвука;
- выполнение рентгенохирургической билатеральной эмболизации маточных артерий (ЭМА).

**Чрескожная чрезкатетерная эмболизация маточных артерий** применяется: как самостоятельная мини-инвазивная операция для уменьшения объема миоматозных узлов; как подготовительный этап для последующей консервативной миомэктомии; для остановки маточных кровотечений, возникших в послеродовом периоде; при пузырном заносе; при эктопической беременности; для операционной деваскуляризации сосудистых опухолей и артериовенозных аномалий с целью обеспечения их хирургического удаления и уменьшения кровопотери.

*Показания к ЭМА при миоме матки:*

- симптомная миома: с геморрагическим, болевым синдромом, симптомами сдавления смежных органов;
- субмукозная миома и интрамуральная миома с центрипетальным ростом узлов;
- перешеечная локализация узла;
- бессимптомная миома: при величине 14 нед. беременности и более, наличии 5 миоматозных узлов и более;
- бесплодие и невынашивание беременности вследствие ММ;
- неэффективность консервативной терапии;
- в качестве предоперационной подготовки к последующей консервативной миомэктомии.

*Противопоказания к ЭМА со стороны гениталий:*

- наличие инфекции в органах малого таза;
- беременность;
- злокачественные новообразования органов малого таза, облигатные предраки;
- подозрение на лейомиосаркому (быстрый рост опухоли, УЗ-допплерографические признаки, тест с агонистами ГнРг);
- субсерозная миома на тонкой ножке (ввиду риска развития некроза с возможным развитием перитонита).

*Общие противопоказания к ЭМА:* почечная недостаточность, аллергические реакции на рентгеноконтрастные вещества, аутоиммунные заболевания, некорригируемые коагулопатии, в том числе тромбофилия.

*Процедура эмболизации*: после катетеризации одной из бедренных артерий производят ангиографию терминального отде-

ла аорты и подвздошных артерий для определения анатомии артерий таза и локализации маточных артерий. Эмболизация осуществляется путем инъекции через артериальный катетер эмболизирующих частиц, которые кровотоком доставляются в дистальные отделы артериального русла. Используют неабсорбированные частицы поливинилалкоголя, кусочки желатиновой губки. Эмболизацию считают завершенной при полном прекращении кровотока в маточных артериях.

*Результаты вмешательства*: окклюзия дистального артериального русла вызывает ишемию как миоматозного узла, так и нормального миометрия. Питание миометрия быстро восстанавливается вследствие развития коллатералей, а узлы некротизируются с последующей резорбцией некротизированных тканей и уменьшением самой опухоли. Отмечается значительное уменьшение или полное прекращение маточных кровотечений с нормализацией менструального цикла.

### Комбинированные методы лечения миомы матки

Предлагаем вашему вниманию алгоритм комплексного лечения больных миомой матки, разработанный А.Л. Тихомировым и Д.М. Лубниным [105] — табл. 8.2.

*Таблица 8.2*

**Тактика комбинированного лечения миомы матки** [105] (с доп.)

| Группа больных | Тактика лечения |
|---|---|
| Клинически незначимые миомы или миомы малых размеров (узлы до 15 мм) | Стабилизирующая терапия — КОК (с прогестинами норстероидного ряда — *ригевидон, нон-овлон, микрогинон, жанин*) или *ВМК «Мирена»* |
| Малые множественные миомы матки (узлы не больше 20 мм и общий объем матки не более 8 нед. беременности) | Двухэтапное лечение (индукторы регрессии миомы — *аГнРГ или мифепристон*), а затем — стабилизирующая терапия (*КОК или ВМК «Мирена»*) |
| Миома матки средних размеров (единичный узел не более 4 см) | При планировании беременности — *консервативная миомэктомия*, а затем *аГнРГ* — 6 мес. У женщин, не планирующих беременность, — *двухэтапное лечение* (см. выше) или *ЭМА* |

*Продолжение* ↪

*Окончание табл. 8.2*

| Группа больных | Тактика лечения |
|---|---|
| Множественная миома матки со средним размером доминантного узла не более 6 см | *ЭМА*, затем через 12 мес., при необходимости, — *консервативная миомэктомия*. Возможный вариант — *миолиз узла* с помощью внутритканевой лазерной терапии; при геморрагическом синдроме — дополнительная *абляция эндометрия* |
| Миома матки больших размеров (узлы более 6 см) | *Консервативная миомэктомия*<br>*ЭМА* (при общем объеме матки не более 20 нед. беременности)<br>*Гистерэктомия* (при больших размерах матки и множественных узлах) |
| Субмукозная (подслизистая) миома матки | *Гистерорезектоскопия* с помощью гистероскопа (при размерах узла не более 5 см)<br>*ЭМА* (с последующим самопроизвольным рождением миоматозных узлов)<br>*Гистерэктомия* |
| Субсерозная (подбрюшинная) миома матки на ножке | *Лапароскопическая миомэктомия* |
| Сложные миомы (со множественными узлами сочетанной локализации) | *ЭМА*, затем *консервативная миомэктомия*<br>*Гистерэктомия* |

**Санаторно-курортное лечение** (малоэффективно). Показаны курорты с радоновыми (Красноугольск, Пятигорск, Усть-Кут, Сочи, Хмельник) и йодобромными (Ейск, Нальчик, Хадыженск, Усть-Качка) водами.

## 8.2. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Большинство злокачественных опухолей яичников развиваются на фоне предшествующих доброкачественных опухолей (которые по своему строению и форме значительно отличаются друг от друга). Поэтому все истинные доброкачественные опухоли яичников следует рассматривать как предраковые состояния.

*Киста яичника* — образование ретенционного характера, увеличивается пассивно за счет накопления в ней жидкого содержимого; клеточные элементы не пролиферируют.

*Кистома яичника* — истинная активно растущая опухоль, увеличивается за счет пролиферации клеток эпителия и накоп-

ления транссудата или экссудата внутри ее камер. Жидкое содержимое вырабатывается клетками цилиндрического или кубического эпителия, выстилающего стенки камер.

**Этиопатогенез.** Анатомическое и гистологическое строение яичников обусловливает морфологическое многообразие опухолей. Важнейшей структурно-функциональной частью яичника является фолликулярный аппарат. Фолликулы имеют соединительнотканную оболочку (теку), состоящую из внутреннего и наружного слоев. Внутри фолликул выстлан фолликулярным эпителием, из которого формируются зернистая и гранулезная оболочки. Последняя связана с созреванием яйцеклетки. Вместе с тека-тканью она участвует в выработке эстрогенных гормонов. Межуточная ткань коркового слоя содержит хилюсные клетки, выделяющие андрогены.

Гистогенез опухолей яичников, в том числе доброкачественных, до конца не изучен, чем и объясняются разногласия в отношении происхождения той или иной опухоли. Опухоли яичников имеют разнообразные морфологические проявления. Покровный эпителий яичников, яйцеклетки на разных этапах созревания, гранулезные клетки, тека-ткань, лейдиговские клетки, рудиментарные эмбриональные структуры, тканевые дистопии, неспецифическая соединительная ткань, сосуды, нервы — все эти компоненты могут быть источниками разнообразных опухолей [89].

Определенную роль в развитии опухолей яичников играет возраст женщины. Большинство опухолей яичников развиваются в возрасте от 31 до 60 лет (чаще после 40 лет), значительную часть составляют пациентки в постменопаузальном периоде.

*Факторы риска возникновения опухолей яичников:*

- частые инфекционные заболевания в детском возрасте;
- нарушения менструального цикла (в том числе наступление менопаузы после 50 лет); маточные кровотечения в постменопаузальном периоде;
- отсутствие половой жизни и ее нерегулярность;
- применение ВМК с целью контрацепции (левоноргестрелсодержащие ВМК к факторам риска не относятся);
- бесплодие (первичное и вторичное); большое количество абортов в анамнезе; патологическое течение родов;

- наличие других гормонозависимых опухолей (матки, молочных желез);
- сопутствующая эндокринная патология (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы);
- отягощенная наследственность онкологического профиля;
- пища, содержащая большое количество жиров и белков, приводящая к стимуляции эндокринной системы, изменению гормонального баланса в сторону повышения содержания гонадотропинов и стероидных гормонов яичника.

*Звенья патогенеза доброкачественных опухолей яичников:*

- нарушения функционирования системы гипоталамус—гипофиз—яичники (изменения секреции гонадотропных гормонов, отклонения соотношения эстрадиол/прогестерон, овариальная гиперандрогения);
- дисфункция иммунной системы:
  - клеточного звена (нарушение баланса «проопухолевых» и «противоопухолевых» цитокинов, угнетение Т-клеточного звена иммунитета);
  - гуморального звена (возрастание IgM, IgA, снижение IgG);
- нарушение лектинового распознавания (лектины — белки, являющиеся посредниками процессов клеточной адгезии и коммуникации);
- преобладание свободнорадикальных процессов над антиоксидантной защитой;
- выделение клетками формирующейся опухоли тканевых токсинов, разрушающих фосфолипидный слой мембран здоровых клеток;
- наследственно детерминированная склонность к избыточной пролиферации клеток, их мутациям и аберрациям.

Если в результате действия приведенных факторов проявляет себя избыточная пролиферация, то при сохранении у клеток яичников нормальных механизмов контактного торможения пролиферации развиваются *кисты* яичников. А при отсутствии или выраженном снижении этих клеточных механизмов возникают *кистомы* яичников.

**Международная гистологическая классификация опухолей яичников (ВОЗ, 1997)**

**I. *Эпителиальные опухоли* (*цистаденомы*)**

*А. Серозные опухоли*

1. Доброкачественные:
   — цистаденома и папиллярная цистаденома;
   — поверхностная папиллома;
   — аденофиброма и цистаденофиброма.
2. Пограничные (потенциально низкой злокачественности):
   — цистаденома и папиллярная цистаденома;
   — поверхностная папиллома;
   — аденофиброма и цистаденофиброма.
3. Злокачественные:
   — аденокарцинома (в том числе папиллярная), цистаденокарцинома;
   — поверхностная папиллярная карцинома;
   — злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

*Б. Муцинозные опухоли*

1. Доброкачественные:
   — цистаденома;
   — аденофиброма и цистаденофиброма.
2. Пограничные (потенциально низкой злокачественности):
   — цистаденома;
   — аденофиброма и цистаденофиброма.
3. Злокачественные:
   — аденокарцинома и цистаденокарцинома;
   — злокачественные аденофиброма и цистаденофиброма.

*В. Эндометриоидные опухоли*

1. Доброкачественные:
   — аденома и цистаденома;
   — аденофиброма и цистаденофиброма.
2. Пограничные (потенциально низкой злокачественности):
   — аденома и цистаденома.
3. Злокачественные:
   — карцинома: аденокарцинома, аденоакантома, злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма;
   — эндометриоидная стромальная саркома.

*Г. Светлоклеточные опухоли*

1. Доброкачественные: аденофиброма.
2. Пограничные (потенциально низкой злокачественности).
3. Злокачественные: карцинома и аденокарцинома.

*Д. Опухоли Бреннера:* доброкачественные, пограничные, злокачественные.

*Е. Смешанные эпителиальные опухоли*

1. Доброкачественные.
2. Пограничные (потенциально низкой злокачественности).
3. Злокачественные.

*Ж. Недифференцированные карциномы*

*З. Неклассифицируемые эпителиальные опухоли*

**II. *Опухоли стромы полового тяжа***

*А. Гранулезостромальноклеточные опухоли*

1. Гранулезоклеточная опухоль.
2. Группа теком-фибром: текома, фиброма, неклассифицируемые.

*Б. Андробластомы* (опухоли из клеток Сертоли и Лейдига)

1. Высокодифференцированные:
   - опухоли из клеток Сертоли;
   - опухоли из клеток Сертоли с накоплением липидов;
   - опухоли из клеток Сертоли и Лейдига;
   - опухоли из клеток Лейдига, из хилюсных клеток.
2. Промежуточные (переходной дифференцировки).
3. Низкодифференцированные (саркоматоидные).
4. С гетерологическими элементами.

*В. Гинандробластома*

*Г. Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа*

**III. *Герминогенные опухоли***

*А. Дисгерминома*

*Б. Опухоль эпидермального синуса*

*В. Хорионэпителиома*

*Г. Эмбриональная карцинома*

*Д. Тератомы*: незрелые и зрелые (с лидные; кистозные: дермоидная киста, дермоидная киста с малигнизацией).

Монодермальные (высокоспециализированные) тератомы:

- струма яичника;
- карциноид;
- струма яичника и карциноид и др.

*Е. Смешанные герминогенные опухоли*

1. Гонабластома.
2. Опухоли, неспецифичные для яичников.
3. Неклассифицируемые опухоли.

**IV. *Вторичные* (*метастатические*) *опухоли***

1. Доброкачественные: эндометриоз яичников.
2. Злокачественные: рак Крукенберга, метастатическая аденокарцинома.

**V. *Опухолевидные процессы***

1. Лютеома беременности.
2. Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз.
3. Массивный отек яичника.
4. Единичная фолликулярная киста и киста желтого тела.
5. Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники).
6. Множественные фолликулярные кисты и/или желтые тела.
7. Поверхностные эпителиальные кисты включения.
8. Простые кисты.
9. Воспалительные процессы.
10. Параовариальные кисты.

**Диагностика**

***Жалобы*** (ощущение дискомфорта, тяжести, болей внизу живота; нарушение менструальной и детородной функции, деятельности ЖКТ и мочевыводящей системы; при нарушении питания опухоли — усиление болей, субфебрилитет, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

***Анамнез.*** *Предрасполагающие факторы* (неблагоприятная наследственность; частые инфекционные и вирусные заболевания; позднее менархе, нарушения менструального цикла; раннее начало, отсутствие или нерегулярность половой жизни; нарушения репродуктивной функции); *наличие другой патологии половой сферы* (гиперплазии эндометрия, миомы матки, мастопатии, хронических воспалительных заболеваний); *эндокринная патология* (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, надпочечников).

***Гинекологическое обследование*** (выявление опухоли и определение ее величины, консистенции, подвижности, чувствительности, расположения по отношению к органам малого таза, характера поверхности опухоли).

***Ректовагинальное обследование*** (для исключения прорастания опухоли в другие органы малого таза).

***Ультразвуковое исследование:*** с наполненным мочевым пузырем; трансвагинальная эхография.

***Цветовая допплерография*** (дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей).

***Пункция кистозных образований*** с последующим цитологическим исследованием полученной жидкости.

***Определение опухолеассоциированных маркеров:***

- *определяемые методами ИФА:*
  - CA125 (онкомаркер рака яичника);
  - CA15-3 (онкомаркер рака молочной железы);
  - CA74-2 (онкомаркер рака яичника, желудка и легких);
  - HE4 (человеческий эпидидимальный протеин-4, является самым специфичным (95%) и чувствительным (73%) маркером рака яичника);
  - при комбинировании различных онкомаркеров между собой оказалось, что самую высокую чувствительность и специфичность (76 и 95% соответственно) в диагностике рака яичников имеет *комбинация CA125 + HE4*, а добавление других маркеров к этой комбинации не увеличивает ее результативность;
- *определяемые с помощью ДНК-диагностики:*
  - гены *BRCA-1* и *BRCA-2* (гены, ассоциированные с раком молочной железы и яичника);
  - ген *r-53* (ассоциирован с возникновением карциномы молочной железы);
  - ген *PTEN* (ассоциирован с раком эндометрия, яичников, молочной и щитовидной желез).

***Мониторинг гормонального статуса*** (половые, гонадотропные гормоны, гормоны щитовидной железы и надпочечников).

***Иммунологическое исследование*** (иммуноглобулины; CD3, 4, 8, 16, 22; ЦИК; тканевые факторы роста).

***Лапароскопия.***

***Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография.***

***Рентгенография желудочно-кишечного тракта*** (для исключения метастатической опухоли, рака Крукенберга).

***Ирригоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия*** (для исключения опухоли толстого кишечника).

***Цистоскопия и экскреторная урография*** (по показаниям).

***Расчет риска возникновения злокачественного процесса в яичниках*** — *ROMA* (*Risk of Ovarian Malingnancy Algorithm*), который включает в себя три составляющие:

1) уровень CA125 в плазме крови;

2) уровень HE4 в плазме крови;

3) менопаузальный статус (пременопауза, постменопауза).

Используя онлайн-калькулятор на сайте www.taketherightpath.com, можно подсчитать риск с помощью ROMA.

## 8.2.1. Опухолевидные процессы (кисты) яичников

**Классификация опухолевидных процессов яичников** (ВОЗ, 1997, с сокращениями):

- фолликулярные кисты;
- кисты желтого тела;
- эндометриоидные кисты;
- простые кисты;
- воспалительные процессы;
- параовариальные кисты.

В периоде полового созревания частота опухолевидных поражений яичников колеблется от 9,8 до 14,6%, при этом фолликулярные кисты составляют до 78,1% от всех опухолевидных образований яичников у девушек 8–16 лет. В репродуктивном периоде фолликулярные и лютеиновые кисты составляют 25–30% всех кистозных образований женских гонад [16].

### Этиопатогенез кист яичников

Возникновение всех форм опухолевидных поражений яичников сопровождается гормональными нарушениями и изменением баланса гипоталамо-гипофизарной системы.

Гормональный статус больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными процессами яичников характеризуется изменениями концентрации ФСГ в плазме крови, превышающей нормативные показатели в несколько раз. Отмечается также значительное уменьшение циклической секреции ЛГ в пери-

овуляторном периоде, соответственно, увеличивается соотношение эстрадиол/прогестерон в динамике менструального цикла. Повышенная концентрация эстрогенов, в свою очередь, способствует возрастанию частоты гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез. Частота сочетания опухолевидных процессов яичников с гиперплазией эндометрия составляет от 25 до 80%, с опухолями молочной железы — 20–50%, с миомой матки 23–53% [16].

Развитие эндометриоидных кист яичника происходит на фоне двухфазного овуляторного цикла при повышенной базальной секреции ЛГ и ФСГ как в фолликулиновой, так и в лютеиновой фазе с появлением дополнительных выбросов ЛГ и ФСГ, которые превышают по величине их овуляторный пик. Повышение концентрации ЛГ в фолликулиновой фазе цикла приводит к нарушению фолликулогенеза и может стать причиной бесплодия. При этом также отмечается хаотический характер синтеза эстрадиола в динамике менструального цикла. Кроме того, нарушается характер секреции прогестерона с проявлениями недостаточности лютеиновой фазы.

Выявлена тесная взаимосвязь между возникновением опухолевидных поражений яичников и состоянием иммунной системы организма. Опухолевые процессы развиваются в организме на фоне иммунодефицита, одновременно способствуя его углублению. Эта патология также сопровождается искажением механизмов контроля пролиферации и дифференциации клеток, дисфункцией клеточного звена иммунной системы (в частности, уменьшением абсолютного числа Т-лимфоцитов и дисбалансом их субпопуляций), нарушением баланса «проопухолевых», «противоопухолевых» и «регуляторных» цитокинов (трансформирующих факторов роста, фактора некроза опухоли, интерлейкинов и др.). Наличие опухолевого процесса в яичниках сопровождается изменениями и гуморального иммунитета. Наблюдается дисглобулинемия, выражающаяся увеличением концентрации IgM, IgA и уменьшением содержания IgG.

В возникновении опухолевидных поражений яичников немалую роль играет вирусно-бактериальная инфекция и воспалительные заболевания органов малого таза. Воспалительный процесс матки и ее придатков сопровождается снижением актив-

ности ферментов стероидогенеза в корковом веществе яичников. При этом нарушается секреция стероидных гормонов, а также биосинтез простагландинов, которым придают ведущее значение в механизмах овуляции. Расстройства циклической секреции гонадотропинов обусловливают невозможность овуляторного выброса ФСГ и ЛГ, что может приводить к хронической ановуляции, синтезу качественно измененных эстрогенов, гиперплазии текаклеток и, соответственно, к развитию фолликулярных кист.

На современном этапе этиология и патогенез опухолевидных поражений яичников еще не до конца изучены. Все это усложняет диагностику и лечение кист яичников и в конечном счете приводит к значительному проценту ошибок при ведении данного контингента больных.

### Общие принципы диагностики опухолевидных заболеваний яичников

Сложность своевременной диагностики опухолевидных поражений яичников в большой мере связана с отсутствием у пациенток, имеющих данную патологию, выраженных симптомов.

При сборе анамнеза привлекает внимание высокая частота перенесенных детских инфекций (эпидемический паротит, краснуха, корь и др.) и наличие хронических инфекций во взрослом состоянии (частые ангины, хронический тонзиллит).

Характерно позднее наступление менархе, нарушение менструальной функции, снижение детородной функции, высокий процент бесплодия и сокращение репродуктивного периода.

Клиническая картина кист яичников неспецифична. Только кисты значительных размеров могут вызывать явления дискомфорта, тяжесть внизу живота, в пояснице, нарушения менструальной и репродуктивной функций. Не всегда наблюдается корреляция между размером опухоли и выраженностью болевого синдрома. Появление и усиление последнего может быть вызвано раздражением брюшины, возникшим в результате излития содержимого опухолевидного образования вследствие его перфорации, перекрутом его ножки. При этом также могут наблюдаться: субфебрильная температура, повышение СОЭ, лейкоцитоз, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы.

Диссонанс в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—органы-мишени, возникающий у женщин с опухолевидными поражениями яичников, неблагоприятно влияет на функцию других органов и систем (возникновение гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, эндометриоза, мастопатии).

Чаще всего опухолевидные процессы яичников диагностируются случайно, нередко после возникновения осложнений, требующих ургентного оперативного вмешательства.

При подозрении на наличие кисты яичника обязательно проводится гинекологический осмотр (определяют наличие и локализацию патологического процесса, форму, величину матки и придатков, их консистенцию, болезненность при пальпации, анатомотопографические взаимоотношения органов малого таза) и ультразвуковое исследование (трансабдоминальное, трансвагинальное).

### Общие принципы лечения кист яичников

**Консервативные методы ведения** данного контингента больных должны включать:

- динамический мониторинг;
- противовоспалительную и гормональную терапию по показаниям.

**Первый этап — противовоспалительная терапия.** Назначается при верификации диагноза и подтверждении наличия воспалительного процесса, соответственно выявленным возбудителям и чувствительности их к препаратам на фоне иммуномодулирующей, антимикотической и десенсибилизирующей терапии (гл. 2).

После курса противовоспалительной терапии и регресса опухолевидного образования яичников для обеспечения полноценного функционирования желтого тела назначают прогестагены или аналоги прогестерона (*номегестерол*, *дидрогестерон*, *утрожестан*, *лютеина* и др.) с 16-го по 26-й день МЦ в течение 3–6 мес.

**Второй этап — гормонотерапия.** При отсутствии регресса кисты в результате 1-го этапа лечения следует переходить ко 2-му этапу, который проводится дифференцированно с использовани-

ем одного из гормональных препаратов (эстроген-гестагенных контрацептивов, препаратов прогестеронового ряда, аГнРГ и антигонадотропинов).

Механизм лечебного действия ***монофазных КОК*** связан с ингибицией синтеза ГнРГ, вследствие чего угнетается циклическая секреция ФСГ и ЛГ и резко снижается продукция эстрогенов и прогестерона яичниками. Степень угнетения уровня гонадотропинов при применении КОК определяется дозой ЭЭ и видом прогестина. Поэтому для лечения фолликулярной либо лютеиновой кисты показано назначение КОК, содержащих 30–35 мкг ЭЭ и более и прогестаген с выраженной антиовуляторной и антипролиферативной активностью: дезогестрел (*марвелон*, *регулон*), гестоден (*линдинет-30*, *фемоден*), диеногест (*жанин*, *клайра*) и левоноргестрел (*ригевидон*, *микрогинон*, *овидон*, *овосепт*). Длительность лечения 3–6 мес. Кистозные образования, как правило, исчезают в течение 1–2 МЦ, однако для профилактики рецидива прием препаратов следует продолжить.

При кистах желтого тела можно назначать и монотерапию ***препаратами прогестагенового ряда*** в зависимости от репродуктивных планов пациентки. С этой целью *норэтистерона ацетат* (*примолют-нор*) назначают по 5 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день МЦ, 3–6 мес. *Дидрогестерон* (*дуфастон*) применяют в суточной дозе 20–40 мг также с 16-го по 25-й день МЦ, до 6 мес. *Номегестерол* (*люстенил*) — по 5 мг/сут с 16-й по 25-й день МЦ.

Для лечения эндометриоидных опухолевидных поражений яичников используют современные низкодозированные монофазные КОК, эффективность которых при этом заболевании соответствует эффективности аГнРГ. Американские гинекологи относят применение КОК у женщин с эндометриозом к первой линии лечения. Наиболее перспективными при этом являются производные 19-норстероидного ряда: норэтистерон (*нон-овлон*, *гиновлар*, *ановлар*), левоноргестрел (*ригевидон*, *микрогинон*, *минизистон*) и диеногест (*жанин*, *клайра*). Длительность приема КОК не менее 6 мес.

Из прогестинов, вызывающих децидуализирующий эффект и индуцирующих ацикличность эндометриоидной ткани, в лече-

нии эндометриоза доказана эффективность *медроксипрогестерона ацетата* (в форме депо), тогда как терапия *дидрогестероном* (даже в дозах до 60 мг/сут) во 2-ю фазу МЦ признана не более эффективной, чем плацебо [138].

При значительных анатомических нарушениях органов малого таза (величина эндометриоидных кист > 5 см, выражен спаечный процесс, эндометриоз яичников сочетается с миомой или аденомиозом матки) препаратами выбора являются ***агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона*** (*трипторелин*, *гозерелин*, *бусерелин*, *лейпрорелин*, *нафарелин*).

Из ***антигонадотропинов*** используют *даназол* — по 200–400 мг/сут в непрерывном режиме 4–6 мес. и *гестринон* (*неместран*) — по 2,5 мг 2 раза в неделю длительно.

***Альтернативным препаратом*** является *индинол* — фитопрепарат, полученный из растений семейства крестоцветых. Он нормализует метаболизм эстрадиола, ингибирует образование эстрогеновых рецепторов; подавляет рост эстроген-зависимых опухолей женской репродуктивной сферы; индуцирует выборочный апоптоз опухолевых клеток. Назначают по 300–400 мг (3–4 капс.) в день в течение 3–6 мес.

**Хирургические методы лечения**

*Показания к хирургическому вмешательству:*

- неэффективность консервативной терапии кист в течение 3–6 мес.;
- наличие параовариальных, эндометриоидных кист размерами более 5 см;
- сочетание опухолевидного поражения яичников с непроходимостью маточных труб (у пациенток с нарушенной репродуктивной функцией);
- рецидивы кист после консервативного лечения;
- перекрут ножки кисты, подозрение на разрыв кисты.

В современных условиях используют лапароскопические или микрохирургические методики: органосохраняющую коррекцию обнаруженных патологических изменений как на яичниках (удаление опухоли яичника в пределах здоровой ткани с формированием последнего), так и на маточных трубах (возобновление их проходимости) и матке (по показаниям).

После хирургического лечения рекомендовано проводить реабилитационные мероприятия (противовоспалительная, иммуномодулирующая, системная энзимотерапия) с последующим гормональным лечением, что способствует профилактике рецидивов заболевания и полноценному возобновлению репродуктивной функции данного контингента больных.

### Характеристика отдельных форм опухолевидных образований яичников

**Фолликулярная киста** развивается из первичного яичникового фолликула путем накопления жидкости в кистозно-атретическом фолликуле как следствие нарушения гипоталамо–гипофизарной регуляции и воспалительного процесса. Имея гладкую поверхность и тонкую капсулу, она чаще однокамерная и односторонняя, размеры кист колеблются от 2 до 7 см в диаметре. Изнутри капсула кисты покрыта одним или двумя слоями клеток кубического эпителия. Содержимое фолликулярной кисты — прозрачная лимонно-желтого цвета жидкость, не содержащая слизи или муцина. Киста растет в сторону брюшной полости.

При достижении кистой достаточно больших размеров и при ее относительно долговременной персистенции (2–3 мес.) клетки, устилающие стенку кисты, могут слущиваться и гиалинизироваться. За счет резорбции содержимого фолликулярная киста может регрессировать в течение 2–4 мес. Стенки кисты спадаются и облитерируются с последующим превращением в фиброзные (гиалиновые) атретические тела.

Клинически киста может проявить себя маточными кровотечениями (в результате повышенной продукции эстрогенов, которые приводят к гиперпластическим процессам в слизистой оболочке матки), незначительной тянущей болью внизу живота, а при перекруте ножки кисты — схваткообразной болью. Неосложненная фолликулярная киста небольших размеров, как правило, протекает бессимптомно и выявляется только при гинекологическом осмотре или УЗИ.

*Лечение* фолликулярной кисты проводится в два этапа (подробнее пар. 8.2.1, «Общие принципы лечения кист яичников»):

- *1-й этап* — комплексная противовоспалительная терапия (в связи с высоким инфекционным индексом у данного контингента больных);
- *2-й этап* — применение препаратов, тормозящих гонадотропную функцию яичников:
  - — однофазные КОК (*марвелон*, *регулон*, *ригевидон*, *фемоден*, *жанин*, *клайра*) по противозачаточной схеме;
  - — агонисты ГнРГ (*трипторелин*, *гозерелин*, *бусерелин*, *лейпрорелин*).

В процессе консервативного лечения обязательно следует контролировать размеры и состояние кисты с помощью УЗИ.

Оперативное удаление показано в тех случаях, когда не наблюдается уменьшение размеров кисты в течение 3 мес. лечения, тем более если симптомы избыточной эстрогенизации нарастают. В молодом возрасте кисту вылущивают, а неповрежденную ткань яичника сохраняют. В пременопаузе (после 40 лет) кисту удаляют вместе с яичником.

**Киста желтого тела** (частота колеблется от 2 до 15% среди всех опухолевидных образований яичников) является функциональной кистой яичника, которую иногда называют «кистозным желтым телом». Киста желтого тела обычно бывает односторонней, диаметром до 5 см, имеет складчатую поверхность, толстую капсулу, окрашена в желтый цвет, содержит прозрачную или геморрагического характера жидкость, полость кисты выстилают пласты или отдельные группы лютеиновых и текалютеиновых клеток. Она образуется под влиянием избытка гонадотропных гормонов (возможно, пролактина). Не исключена роль воспалительного процесса в области придатков матки, способствующего нарушению лимфо- и кровообращения в области желтого тела. Киста желтого тела продуцирует повышенное количество прогестерона и, поскольку она существует дольше, чем обычное желтое тело, то у женщин при наличии этого образования возникает задержка очередной менструации.

Возможен самостоятельный регресс кисты. Этот процесс продолжается не более 2 мес. и заканчивается образованием гиалинового образования — белого тела.

*Лечение* кисты желтого тела заключается в проведении противовоспалительных мероприятий и гормональной терапии

(подробнее см. пар. 8.2.1, «Общие принципы лечения кист яичников»). При отсутствии эффекта показано оперативное лечение лапароскопическим путем. Такая тактика оправданна в связи с невозможностью исключить истинную опухоль яичника иными способами.

**Эндометриоидная (шоколадная) киста** обычно бывает небольшой величины, содержит густую жидкость темно-коричневого цвета, сопровождается массивными воспалительными спайками с соседними органами. Киста является результатом имплантации в яичник эндометрия, ретроградно занесенного по маточным трубам из полости матки. Эндометрий развивается на поверхности яичников и проходит все фазы менструального цикла, вплоть до выделения менструальной крови. Поэтому вокруг яичника образуются асептические воспалительные спайки с окружающей брюшиной и органами.

Клинически эндометриоидная киста проявляется болевым синдромом (боль связана с менструальным циклом, нарастает во время менструации, стихает или исчезает после менструации), дисменореей и обнаружением плотного образования, болезненного при смещении. При разрыве капсулы эндометриоидной кисты развивается клиника острого живота.

*Лечение* эндометриоидной кисты в основном длительное консервативное (противовоспалительное и гормональное — при размерах кисты менее 5 см применяют КОК и прогестагены, при размерах более 5 см — аГнРГ). Более подробно консервативное лечение эндометриоидных кист описано в пар. 8.2.1, «Общие принципы лечения кист яичников». При неэффективности консервативного лечения — удаление кисты, коагуляция эндометриоидных гетеротопий брюшины, маточных труб и связок. В послеоперационном периоде проводится регуляция гипофизарно-яичниковых отношений. С этой целью применяют аГнРГ (*трипторелин*, *гозерелин*, *декапептил*, *бусерелин*, *лейпрорелин*), антигонадотропные (*даназол*, *гестринон*) и другие препараты, снижающие секрецию гонадотропинов (подробнее — гл. 9 «Эндометриоз»).

**Параовариальная киста** развивается из канальцев придатка яичника. Киста локализуется между листками широкой связки матки (интралигаментарно), чаще она односторонняя, гладко-

стенная, округлой формы, однокамерная. Содержимое кисты серозное, похоже на транссудат. Нередко параовариальная киста имеет ножку, состоящую из маточной трубы и собственной связки яичника. Клинически долго себя не проявляет из-за медленного роста. При увеличении до значительных размеров появляется болевой синдром с явлениями компрессии — боль внизу живота и поясницы (на стороне кисты) распирающего характера.

*Лечение* параовариальной кисты заключается в проведении оперативной лапароскопии. При неосложненной кисте операция сводится к ее энуклеации с рассечением листка широкой связки матки (лучше спереди) из интралигаментарного пространства. При этом яичник и маточная труба сохраняются. Маточная труба, несмотря на значительную деформацию и растяжение, после удаления кисты сокращается и восстанавливает свою прежнюю форму.

### 8.2.2. Эпителиальные доброкачественные опухоли яичников

Наибольшую группу доброкачественных эпителиальных опухолей яичников представляют цистаденомы: серозные (простые, сосочковые) и муцинозные.

**Простая серозная цистаденома** (гладкостенная цилиоэпителиальная цистаденома, серозная киста) — истинная доброкачественная опухоль яичника. Серозная цистаденома покрыта низким кубическим эпителием, под которым располагается соединительнотканная строма. Внутренняя поверхность выстлана реснитчатым эпителием, способным к пролиферации.

*Макроскопически* поверхность опухоли гладкая, опухоль располагается сбоку от матки или в заднем своде. Чаще опухоль односторонняя, однокамерная, овоидной формы, тугоэластической консистенции. Обычно содержимое опухоли представлено прозрачной серозной жидкостью соломенного цвета.

*Микроскопически* определяется хорошо дифференцированный эпителий трубного типа, который может становиться индифферентным, уплощенно-кубическим в растянутых содержимым образованиях.

Клинически проявляет себя редко. Определяется во время профосмотров или в случае обращения больных по поводу тупых,

ноющих болей различной выраженности внизу живота, в поясничной или паховых областях. Боли нередко иррадиируют в нижние конечности и пояснично-крестцовую область, могут сопровождаться дизурическими явлениями. Боли, как правило, не связаны с менструальным циклом, возникают вследствие раздражения и воспаления серозных покровов, спазма гладкой мускулатуры полых органов, раздражения нервных окончаний и сплетений сосудистой системы органов малого таза, а также из-за натяжения капсулы опухоли, нарушения кровоснабжения стенки опухоли. Эта форма цистаденомы переходит в рак крайне редко.

**Папиллярные (сосочковые) цистаденомы** — опухоли, для которых характерны сосочковые разрастания на их поверхности. В зависимости от локализации сосочков выделяют: *инвертирующую форму* (сосочки расположены по внутренней поверхности капсулы); *эвертирующую форму* (сосочки расположены по наружной поверхности капсулы); *смешанную форму* (сосочки расположены по наружной и по внутренней поверхности капсулы). Выстилает сосочки высокий или плоский эпителий. Строма их может быть рыхлой или плотной. Разрастания могут заполнять большую часть цистаденомы и напоминать «цветную капусту», вызывая подозрение на злокачественный рост.

Развитие папиллярных цистаденом характеризуется обычно двухсторонним поражением яичников и интралигаментарным распространением опухоли. Очень часто они сопровождаются асцитом.

Клинические симптомы появляются раньше, чем при гладкостенных кистомах, что обусловлено двусторонним поражением и интралигаментарным размещением опухоли.

Папиллярные цистаденомы могут распространяться на большом протяжении, диссеминировать по брюшине. Возникновение асцита связано с разрастанием сосочков по поверхности опухоли и по брюшине вследствие нарушения резорбтивной способности брюшины маточно-прямокишечного пространства. Эвертирующие папиллярные цистаденомы гораздо чаще бывают двусторонними и течение заболевания более тяжелое. При этой форме в 2 раза чаще встречается асцит, что позволяет считать эвертирующую папиллярную опухоль в клиническом отношении более тяжелой, чем инвертирующую.

Осложнением папиллярной цистаденомы может быть малигнизация.

**Муцинозная цистаденома** (псевдомуцинозная цистаденома) занимает по частоте 2-е место после цилиоэпителиальных опухолей и составляет $^1/_3$ от числа всех доброкачественных опухолей яичника. Выявляется во все периоды жизни, чаще в постменопаузе. Опухоль покрыта низким кубическим эпителием. Подлежащая строма в стенке муцинозных цистаденом образована фиброзной тканью различной клеточной плотности, внутренняя поверхность выстлана высоким призматическим эпителием со светлой цитоплазмой.

Муцинозные цистаденомы почти всегда многокамерные. Камеры выполнены слизистым или желеобразным содержимым, желтоватого, реже бурого цвета. Истинным муцинозным цистаденомам не свойственны папиллярные структуры. Размеры муцинозной цистаденомы обычно значительные, встречаются и гигантские, диаметром 30–50 см. Наружная и внутренняя поверхности стенок гладкие.

Муцинозные аденофибромы и цистаденофибромы — редкие разновидности муцинозных опухолей. Их структура сходна с серозными аденофибромами яичника, они отличаются только муцинозным эпителием.

**Пограничная муцинозная цистаденома** потенциально злокачественная. Опухоли этого типа имеют форму кист и при внешнем осмотре не имеют существенных отличий от простых цистаденом. Пограничные муцинозные цистаденомы представляют собой большие многокамерные образования с гладкой внутренней поверхностью и очагово-уплощенной капсулой. Эпителий, выстилающий пограничные цистаденомы, характеризуется полиморфизмом и гиперхроматозом, а также повышенной митотической активностью ядер. Пограничная муцинозная цистаденома отличается от муцинозного рака отсутствием инвазии опухолевого эпителия. При муцинозных опухолях возникает нарушение МЦ, чувство тяжести внизу живота, увеличение его в объеме, нарушение функций соседних органов в виде запоров и дизурических явлений. Репродуктивная функция нарушена у каждой пятой обследуемой.

**Псевдомиксома яичника и брюшины** — редкая разновидность муцинозной опухоли, происходящая из муцинозных цистаденом, цистаденокарцином, а также из дивертикулов червеобразного отростка. Развитие псевдомиксомы связано либо с разрывом стенки муцинозной опухоли яичника, либо с прорастанием пролиферирующего эпителия всей толщи стенки опухоли без видимого разрыва с попаданием желеобразного муцинозного содержимого в брюшную полость. Заболевание наблюдается у женщин старше 50 лет. Распознавание псевдомиксомы до операции крайне затруднительно. Характерных клинических признаков, на основании которых можно было бы поставить диагноз, нет. Основная жалоба больных — боль внизу живота, чаще тупая, реже приступообразная. Заболевание нередко начинается под видом хронического, рецидивирующего аппендицита или опухоли брюшной полости неопределенной локализации. Отмечается притупление перкуторного звука по всему животу, пальпаторно определяются тестоватость, характерный «коллоидный» треск или «хруст», поскольку коллоидные массы при псевдомиксоме не переливаются, как при асците. Больные жалуются на потерю аппетита, метеоризм, диспептические явления. Возможно формирование кишечных свищей, появление отеков, развитие кахексии, повышение температуры тела, изменение формулы крови. Смерть наступает вследствие нарастающей интоксикации и сердечно-сосудистой недостаточности.

**Лечение эпителиальных опухолей** оперативное. Объем и доступ оперативного вмешательства зависят от возраста больной, величины и злокачественности образования, а также от сопутствующих заболеваний.

При простой серозной цистаденоме в молодом возрасте допустимо вылущивание опухоли с оставлением здоровой ткани яичника. У женщин более старшего возраста удаляют придатки матки с пораженной стороны. При простой серозной цистаденоме пограничного типа у женщин репродуктивного возраста удаляют придатки с опухолью с пораженной стороны и проводят биопсию второго яичника с оментэктомией (удаление большого сальника). У пациенток перименопаузального возраста выполняют надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки с придатками и оментэктомию.

Папиллярная цистаденома вследствие выраженности пролиферативных процессов требует более радикальной операции. При поражении одного яичника, если папиллярные разрастания располагаются лишь на внутренней поверхности капсулы, у молодой женщины допустимы удаление придатков пораженной стороны и биопсия другого яичника. При поражении обоих яичников производят надвлагалищную ампутацию матки с обоими придатками. Если папиллярные разрастания обнаруживаются на поверхности капсулы, в любом возрасте осуществляется надвлагалищная ампутация или экстирпация матки с придатками и удаление сальника.

При пограничной папиллярной цистаденоме односторонней локализации у молодых пациенток допустимы удаление придатков матки пораженной стороны, резекция другого яичника и оментэктомия. У пациенток перименопаузального возраста выполняют экстирпацию матки с придатками с обеих сторон и удаляют сальник [110].

Лечение муцинозной цистаденомы оперативное: удаление пораженного яичника у пациенток репродуктивного возраста. В пре- и постменопаузальном периоде необходимо удаление придатков с обеих сторон вместе с маткой. Прогноз благоприятный.

При псевдомиксоме показана немедленная радикальная операция с резекцией сальника и пристеночной брюшины с имплантами, а также освобождением брюшной полости от студенистых масс. Объем хирургического вмешательства определяется состоянием больной и вовлечением в процесс органов брюшной полости. Прогноз при псевдомиксоме неблагоприятный, поскольку полностью освободить брюшную полость от излившихся студенистых масс не удается. Возможны частые рецидивы, при которых показано повторное оперативное вмешательство. Больные умирают от прогрессирующего истощения.

### 8.2.3. Опухоли стромы полового тяжа (гормонально-активные)

К опухолям стромы полового тяжа относятся гранулезостромально-клеточные опухоли (гранулезная опухоль и группа теком-фибром) и андробластомы — опухоли, происходящие

из гранулезных клеток, тека-клеток, клеток Сертоли, клеток Лейдига и фибробластов стромы яичников. В отдельных случаях женские и мужские опухолевые компоненты сочетаются (гинандробластомы). Гормонально-зависимые опухоли разделяются на феминизирующие (гранулезоклеточные и текома) и маскулинизирующие (андробластома).

Большинство новообразований содержат клетки овариального типа (гранулезо-стромально-клеточные опухоли). Меньшая часть представлена производными клеток тестикулярного типа (Сертоли — стромально-клеточные опухоли). При невозможности дифференцировать женские и мужские разновидности опухолей можно использовать термин «неклассифицируемые опухоли полового тяжа и стромы яичника». Опухоли стромы полового тяжа составляют около 8% всех овариальных образований [16].

**Феминизирующие опухоли** встречаются в любом возрасте: гранулезоклеточная чаще у детей и в молодом возрасте, текома — в пре- и постменопаузе и крайне редко у детей. Гранулезоклеточная опухоль (фолликулома) развивается из гранулезной ткани, сходной по строению с зернистым эпителием зреющего фолликула. Текома состоит из клеток, похожих на тека-клетки атретических фолликулов. Гранулезоклеточные опухоли составляют 1–2% всех новообразований яичника. Текомы встречаются в 3 раза реже.

Клинические проявления связаны с гормональной активностью феминизирующих опухолей. Гранулезоклеточная опухоль «ювенильного типа» обусловливает преждевременное половое созревание, которое правильнее считать ложным в связи с отсутствием овуляции. У девочек появляются нерегулярные кровянистые выделения из половых путей при незначительном развитии вторичных половых признаков; определяются черты эстрогенного влияния — симптом «зрачка», цианотичность вульвы, складчатость влагалища, увеличение тела матки. Соматическое развитие не ускорено. Костный возраст соответствует календарному. В репродуктивном возрасте возможны дисфункциональные маточные кровотечения.

Феминизирующие опухоли в пожилом возрасте проявляются, как правило, метроррагией, что служит особенно значимым

симптомом новообразования. В постменопаузальном периоде повышен уровень эстрогенных гормонов с «омоложением» пациентки. В эндометрии могут выявляться пролиферативные процессы: железисто-кистозная гиперплазия, нередко с атипией различной степени, полипы эндометрия, возможно развитие аденокарциномы эндометрия.

Диагноз устанавливают на основании выраженной клинической картины, данных общего и гинекологического осмотра, тестов функциональной диагностики, уровня гормонов, УЗИ с цветовым допплеровским картированием, лапароскопии.

Гормонопродуцирующая феминизирующая опухоль яичника при двуручном влагалищно-абдоминальном исследовании определяется как одностороннее образование диаметром от 4 до 20 см (в среднем 10–12 см), плотной или тугоэластичной консистенции (в зависимости от доли фиброзной или текаматозной стромы), подвижное, гладкостенное, безболезненное.

Гранулезоклеточная опухоль имеет четкую капсулу, на разрезе выраженную дольчатость и желтый цвет, очаговые кровоизлияния и поля некроза. У текомы капсула обычно отсутствует: на разрезе видно с лидное строение, ткань с желтоватым оттенком, вплоть до интенсивного желтого цвета. Очаги кровоизлияния, кисты не типичны. В большинстве случаев текомы — односторонние и редко малигнизируются. Диаметр колеблется от 5 до 10 см.

*Лечение* феминизирующих опухолей только оперативное. Объем и доступ (лапаротомия/лапароскопия) зависят от возраста больной, величины образования, состояния другого яичника и парааортальных лимфатических узлов, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Во время операции делают срочное гистологическое исследование, ревизию брюшной полости, тщательно осматривают другой яичник, при его увеличении показана биопсия.

У девочек и пациенток репродуктивного периода при доброкачественной гранулезоклеточной опухоли удаляют только пораженный яичник. В перименопаузальном возрасте выполняют надвлагалищную ампутацию матки с придатками или экстирпацию (в зависимости от изменений в эндометрии).

### 8.2.4. Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли (герминомы) возникают из первичных зародышевых клеток, способных дифференцироваться в любые ткани. Из них может образоваться как зрелая, так и незрелая тератома. Если клетки опухоли находятся на стадии ранней эмбриональной дифференцировки, то образуется дисгерминома, хорионэпителиома, эмбриональная карцинома или опухоль эндодермального синуса.

Среди гермином наиболее низкодифференцированной (злокачественной) опухолью считают дисгерминому.

**Дисгерминома (семинома) яичника** — плотная, бугристая опухоль, расположенная в позадиматочном пространстве. Типичная дисгерминома представлена с лидной опухолью округлой или овоидной формы с гладкой белесоватой фиброзной капсулой. Опухоль может достигать значительных размеров, полностью замещая ткань яичника. Дисгерминома при небольших узлах имеет различную консистенцию. На разрезе ткань опухоли желтоватая, бледно-бурая с розовым оттенком.

Жалобы больных неспецифические, иногда появляются тупые тянущие боли внизу живота, общее недомогание, дизурические явления, слабость, сонливость, утомляемость, нарушения менструального цикла.

Дисгерминома, появившись в яичнике, срастается с маткой, маточной трубой и соседними органами. У трети больных с дисгерминомой отмечается поражение и второго яичника. Метастазирование обычно происходит лимфогенным путем с поражением лимфатических узлов общей подвздошной артерии, дистальной части брюшной аорты и надключичных лимфатических узлов. Гематогенные метастазы встречаются в терминальной стадии заболевания, чаще в печени, легких, костях.

Из других дисгермином следует упомянуть **хорионэпителиому** (пар. 13.2.2). Это злокачественное новообразование, которое развивается из элементов хориона (синцития и ланггансова слоя). Для диагностики важно обнаружение в крови пациентки высокого титра термостабильного хорионического гонадотропина.

**Незрелые тератомы (тератобластомы)** — низкодифференцированные злокачественные быстрорастущие опухоли. Встреча-

ются гораздо реже, чем зрелые. При микроскопическом исследовании определяются в сочетании производных всех трех зародышевых слоев. Поверхность разреза обычно пестрая, от бледно-серого до темно-бурого цвета. При осмотре определяются кости, хрящи, волосы, опухоль содержит жировые массы. Обычно располагается сбоку от матки, односторонняя, неправильной формы, неравномерной консистенции: местами — мягкой, местами — плотной, в зависимости от преобладающего типа тканей и некротических изменений, больших размеров, с бугристой поверхностью, малоподвижная, чувствительная при пальпации. Больные жалуются на боли внизу живота, слабость, вялость, утомляемость, снижение работоспособности. Опухоль быстро растет, прорастает капсулу, дает метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг. В крови определяется высокий уровень фетоглобулина.

**Зрелые тератомы.** Кистозная форма зрелой тератомы — **дермоидная киста.** Состоит из хорошо дифференцированных производных всех трех зародышевых листков с преобладанием эктодермальных элементов. Опухоль является однокамерной кистой, чаще всего доброкачественная и лишь изредка проявляет признаки малигнизации. Капсула дермоидной кисты плотная, фиброзная, различной толщины, поверхность гладкая, блестящая. Тератома на разрезе напоминает мешок, содержащий густую массу, состоящую из сала и волос, часто встречаются хорошо сформированные зубы. Внутренняя поверхность стенки выстлана цилиндрическим или кубическим эпителием. Объектом особо тщательного гистологического исследования является дермоидный бугорок с целью исключения малигнизации.

Дермоидная киста растет чрезвычайно медленно и, как правило, не вызывает никаких симптомов, обнаруживается случайно при онкопрофилактических осмотрах женщин. Иногда появляются дизурические явления, чувство тяжести внизу живота. В ряде случаев происходит перекрут ножки дермоидной кисты, возникает симптоматика острого живота, требующая экстренного оперативного вмешательства. Чрезвычайно редко при зрелой тератоме возникает злокачественный процесс, в основном — тератобластома.

**Зрелая со́лидная тератома** — редкая опухоль яичников, встречается у детей и молодых женщин. Со́лидные тератомы состоят из зрелых тканей, они доброкачественные и имеют благоприятный прогноз.

**Струма яичника** — опухоль, которая по гистологической структуре похожа на щитовидную железу, относится к зрелой тератоме. Обычно односторонняя, быстро растет, но сохраняет доброкачественный характер. Клинически проявляется в виде явлений тиреотоксикоза, сочетающегося с наличием опухоли яичника (быстрорастущей, плотной консистенции, с неровной поверхностью, относительно небольших размеров, на ножке). Окончательный диагноз устанавливается при гистологическом исследовании.

**Гонадобластома** — доброкачественная опухоль, которая никогда не метастазирует, однако часто сочетается в одном и том же яичнике или в другом яичнике с дисгерминомой. Она возникает в дисгенетических гонадах у больных с женским фенотипом и мужским кариотипом, как правило, обнаруживается в обеих гонадах.

**Лечение** дисгерминои только хирургическое с последующей лучевой терапией и химиотерапией. Объем хирургического вмешательства зависит от стадии поражения (I стадия — опухоль не выходит за пределы яичника, II стадия — опухоль переходит на органы малого таза, III стадия — поражение органов за пределами малого таза, IV стадия — поражение печени и легких).

При поражении одного яичника (I стадия) показано одно- или двустороннее удаление гонад и обязательное исследование парааортальных лимфатических узлов и сальника. При II стадии заболевания производят экстирпацию матки с придатками, резекцию сальника. При III стадии — объем операции расширяется в зависимости от расположения метастазов и величины опухоли.

Следует подчеркнуть, что у больных с дисгенезией гонад (особенно при несоответствии кариотипа фенотипу) предпочитают удалять обе гонады (даже при очень малых размерах дисгерминомы), так как велика возможность развития опухоли во второй оставленной гонаде.

Лечение хорионэпителиомы заключается в экстирпации матки с придатками с последующей химиотерапией и гормонотерапией.

Лечение зрелых тератом хирургическое. Объем и доступ оперативного вмешательства зависят от величины объемного образования, возраста пациентки и сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. У молодых женщин и девочек следует по возможности ограничиться частичной резекцией яичника в пределах здоровой ткани (кистэктомия). Предпочтительно использовать лапароскопический доступ с применением эвакуирующего мешочка. У пациенток перименопаузального возраста показана надвлагалищная ампутация матки с придатками с обеих сторон. Допустимо удаление придатков матки с пораженной стороны, если матка не изменена.

Лечение незрелых тератом хирургическое. Производят удаление матки с придатками и сальника с последующей химиотерапией.

Лечение струмы яичника заключается в удалении кистомы вместе с яичником; гонадобластомы — удаление придатков с обеих сторон и оментэктомия. При сочетании с дисгерминомой — последующая химиотерапия.

### 8.2.5. Вторичные (метастатические) опухоли

Выделяют доброкачественные опухоли: эндометриоз яичников (см. гл. 9) и злокачественные: рак Крукенберга (метастатический рак в яичники из пищеварительного канала), метастатическая аденокарцинома (метастазы из молочной железы).

# Глава 9

# ЭНДОМЕТРИОЗ

**Эндометриоз** — доброкачественное гормонозависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре и функции эндометрию, за пределами нормальной локализации слизистой оболочки тела матки.

Генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин. Он занимает 3-е место в структуре гинекологических заболеваний после воспалительных заболеваний придатков и миомы матки. Частота эндометриоза, по данным различных авторов, колеблется от 20 до 50% [9]. При отсутствии жалоб эндометриоз выявляется у 3–43% женщин (заболевание диагностируется при лапароскопии или лапаротомии, выполняемых чаще всего с целью лечения трубного бесплодия) [78]. Наиболее часто эндометриоз развивается у женщин репродуктивного возраста, хотя заболевание может встречаться у подростков и женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию. Отмечается тенденция к росту заболеваемости эндометриозом.

## 9.1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЭНДОМЕТРИОЗА

Эндометриоз — полиэтиологическое заболевание. Происхождение очагов эндометриоза и причины их диссеминации до конца не известны. Это эстрогензависимое заболевание, факторами риска развития которого являются: неблагоприятная наследственность (эндометриоз у матери, сестер); позднее наступление менархе; гормональный дисбаланс (гиперэстрогения); позднее начало половой жизни; генетическая предрасположенность (заболеваемость среди родственников первой линии родства в 7 раз чаще, чем в популяции); воспалительные процессы внутренних половых органов; инфицирование внутриклеточными патогенами (вирусными, хламидийными, уреаплазменными); внутриматочные манипуляции; длительное использование ВМК; иммунологические и метаболические нарушения; интенсивный физический труд и нервно-психологическое перенапряжение во время менструации; застойные явления в матке; половой акт во время менструации; атрезия цервикального канала шейки матки, ретрофлексия, гиперантефлексия матки; операции на матке и патологические роды, сопровождающиеся травмами матки и ручным отделением плаценты; гиперпластические процессы эндометрия и яичников, миома матки.

В настоящее время существует более 10 теорий происхождения и развития эндометриоза, наиболее существенными и доказанными из которых являются следующие.

**Транспортная теория** (имплантационная, трансплантационная, иммиграционная, лимфогенная, гематогенная, ятрогенной диссеминации, теория ретроградной менструации), которую впервые предложил J.A. Simpson в 1921 г. Согласно этой теории, формирование эндометриоидных очагов может происходить в результате ретроградного заброса в брюшную полость клеток эндометрия, отторгнувшихся во время менструации, и дальнейшей их имплантации на окружающих тканях и брюшине. Регургитация менструальной крови через маточные трубы наблюдается у 70–90% женщин [28]. В большинстве случаев эти тканевые элементы разрушаются и не могут имплантироваться, но при определенных условиях эндометриальные клетки внедряются и начинают пролиферативный рост, чему способству-

ют: снижение функции трубно-маточного сфинктера; синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (в перитонеальной жидкости при этом понижен уровень прогестерона, а его высокая концентрация вызывает инактивацию ретроградно поступивших клеток эндометрия, нарушая при этом их имплантацию и пролиферацию); недостаточная активность макрофагов; гипофункция натуральных киллеров перитонеальной жидкости; повышенная способность регургитированных эндометриальных тканей к адгезии и имплантации; большой объем ретроградной менструальной крови, который зависит от длительности менструального кровотечения и состояния шеечного канала (при его сужении или атрезии объем такой крови резко возрастает).

Одна из концепций транспортной теории развития эндометриоза — ятрогенная диссеминация, согласно которой транслокация эндометрия возможна при хирургических вмешательствах на матке (кесарево сечение, миомэктомия) с последующей имплантацией и развитием эндометриоидных очагов [2].

Возможность лимфогенного распространения тканей эндометрия считается доказанной с 1925 г., когда Halban обнаружил эндометриоидные образования в просвете лимфатических сосудов. Полагают, что именно лимфогенный путь распространения приводит к развитию экстрагенитальных форм эндометриоза.

В пользу транспортной теории развития эндометриоза свидетельствуют следующие факты:

- присутствие в ретроградной менструальной крови живых и способных к имплантации в окружающие ткани клеток эндометрия;
- преимущественная локализация эндометриоидных гетеротопий в области крестцово-маточных связок, брюшины прямокишечно-маточного углубления и задних листков широкой связки матки, т.е. на поверхностях, расположенных вблизи отверстий маточных труб и, следовательно, наиболее подверженных воздействию менструальной крови; эндометриоз верхних отделов брюшной полости встречается крайне редко;
- имплантация клеток эндометрия осуществляется главным образом на неподвижных структурах малого таза, так как для полного ее завершения требуется определенное вре-

мя. Данное положение подтверждает относительно низкая частота эндометриоза «мобильных» органов (маточных труб, петель тонкого кишечника);

- процесс внедрения клеток эндометрия в окружающие ткани и органы определяется характером их кровоснабжения: брюшина, покрывающая органы малого таза, васкуляризирована обильнее в сравнении с мезотелием, покрывающим верхние отделы брюшной полости;
- немаловажным фактором является высокая частота поражения яичников, представляющих собой идеальную зону для имплантации эндометриальных клеток. Этому способствует продуцирование гонадами эстрогенов, их близость к брюшному отверстию маточных труб, неровная поверхность, высокая васкуляризация и периодические повреждения целостности зародышевого эпителия во время овуляции.

**Теория метаплазии целомического эпителия.** Согласно этой теории, развитие эндометриоза происходит вследствие метаплазии (перерождения) мезотелия брюшины, эпителия канальцев почек, плевры, эндотелия лимфатических сосудов, в результате которой образуются фокусы эндометриоидоподобных желез и стромы. Данная теория пока не получила экспериментального и клинического подтверждения.

**Эмбриональная (дизонтогенетическая) теория.** В основе этой теории лежит положение о том, что эндометриоидные очаги развиваются из зародышевых остатков мюллеровых (парамезонефральных) протоков и первичной почки, из которых в процессе эмбриогенеза формируются женские половые органы. Эта теория подтверждается случаями выявления эндометриоза у детей и подростков и сочетанием его с аномалиями мочеполовой системы.

**Гормональная теория.** Достаточно обоснованным является положение, в соответствии с которым эндометриоз различной локализации возникает на фоне неполноценности системы гипоталамус–гипофиз–яичники (недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, изменения соотношения эстрадиол/прогестерон и др.). Клетки в эндометриоидных гетеротопиях реагируют на гормоны так же, как и нормальный эндометрий, т.е.

претерпевают пролиферативные и секреторные изменения, десквамацию, вследствие чего происходят кровоизлияния, вплоть до образования эндометриоидных кист. Особая роль в развитии эндометриоидных гетеротопий принадлежит эстрогенам, которые способствуют этому процессу.

**Теория повышения ароматазной активности** примыкает к гормональной теории: при высокой активности ароматазы увеличивается локальное (в тканях) образование эстрогенов из андрогенов (надпочечникового и/или яичникового происхождения) с последующим воздействием этих эстрогенов на эндометриоидные гетеротопии. Кроме того, эстрогены способствуют повышению продукции простагландинов в клетках стромы эндометрия. А совместное действие возросших уровней локальных эстрогенов и простагландинов обусловливает пролиферативные и воспалительные процессы, характерные для эндометриоза [28].

**Иммунологическая теория.** Согласно этой теории, эндометриоз развивается вследствие дисфункции иммунной системы: возникает Т-клеточный иммунодефицит, гипофункция Т-супрессоров, активация В-лимфоцитов и эффекторов гиперчувствительности замедленного типа, угнетение бластной трансформации лимфоцитов, снижение активности натуральных киллеров, повышение уровней провоспалительных цитокинов и факторов роста в очагах эндометриоза и в перитонеальной жидкости у больных. Данные изменения деятельности иммунной системы создают условия для развития и функционирования эктопически расположенных участков эндометриоидной ткани.

Существуют сведения об уменьшении апоптоза в ткани эндометриоидных гетеротопий, т.е. об их большей жизнеспособности, чем ткани эндометрия, выстилающего полость матки [78].

**Генетическая теория.** Исходит из факта, что у родственниц 1-й степени родства риск развития эндометриоза возрастает в 6–7 раз в сравнении с контрольной группой. Полагают, что наследование заболевания имеет полигенно-мультифакториальный характер, поскольку конкретного гена эндометриоза до настоящего времени не выявлено [28].

Несмотря на существование множества теорий происхождения эндометриоза, истинные причины заболевания окончательно

не выявлены. Ключевой момент развития эндометриоза — возникновение эндометриоидной гетеротопии — до настоящего времени исчерпывающе не объясняется ни одной из теорий.

## 9.2. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА

Эндометриоз имеет форму узлов, инфильтратов или кистозных образований, полость которых заполнена геморрагическим содержимым (густая коричневая жидкость). Узлы формируются в результате проникновения в ткани, окружающие фокусы эндометриоза, менструальноподобных кровянистых выделений, протеолитических и липолитических ферментов, выделяемых патологическими имплантами, а также продуктов деструкции тканей, образующихся в зоне эндометриоза. Эндометриоидные узлы не имеют соединительнотканной капсулы.

Эндометриоз обладает свойствами, присущими опухолевому процессу: способностью к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с деструкцией последних; метастазированию по кровеносным и лимфатическим сосудам; диссеминацией в результате нарушения целостности стенок его кистозных форм.

В то же время существует ряд отличий эндометриоза от истинной опухоли: отсутствие клеточного атипизма и способности к прогрессивному автономному росту; наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями и состоянием менструальной функции.

Необходимо также отметить тот факт, что беременность способствует инактивации эндометриоидных очагов за счет длительного воздействия высоких уровней прогестерона.

## 9.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Современные классификации эндометриоза учитывают локализацию, степень распространенности, глубину поражения, гистологические варианты эндометриоидных поражений.

**Классификация эндометриоза по локализации** [69, 146]

**I.** ***Генитальный эндометриоз*** — локализован во внутренних или наружных половых органах.

1. *Внутренний эндометриоз*
1.1. Эндометриоз тела матки (аденомиоз) I, II, III стадии в зависимости от глубины поражения миометрия:
   — железистая, кистозная, фиброзная форма;
   — очаговая, узловая, диффузная форма.
1.2. Эндометриоз цервикального канала.
1.3. Эндометриоз интрамуральной части маточных труб.
2. *Наружный эндометриоз*
2.1. Перитонеальный эндометриоз:
   — эндометриоз яичников (инфильтративная, опухолевая форма);
   — эндометриоз маточных труб;
   — эндометриоз тазовой брюшины (красные, черные, белые формы).
2.2. Экстраперитонеальный эндометриоз:
   — эндометриоз влагалищной части шейки матки;
   — эндометриоз влагалища, вульвы;
   — ретроцервикальный эндометриоз;
   — эндометриоз маточных связок;
   — эндометриоз параметральной, паравезикальной, околовлагалищной клетчатки (без и с прорастанием в мочевой пузырь, прямую кишку).
3. *Наружно-внутренний эндометриоз.*
4. *Сочетанные формы генитального эндометриоза* (генитальный эндометриоз в сочетании с другой генитальной или экстрагенитальной патологией).

**II. *Экстрагенитальный эндометриоз*** — эндометриоз ЖКТ, кожи, пупка, мочевыделительных органов, послеоперационных ран, легких, плевры и др.

**Классификация внутреннего эндометриоза** (American Fertility Society, 1993)

- *I степень* — аденомиоз поражает миометрий на глубину до $^1/_3$ толщины стенки матки.
- *II степень* — миометрий поражается на глубину более $^1/_3$, но менее $^2/_3$ толщины стенки матки.
- *III степень* — аденомиоз поражает миометрий более чем на $^2/_3$ толщины стенки матки.

В Международной гистологической классификации опухолей женских половых органов зарегистрировано два термина —

«внутренний эндометриоз» и «аденомиоз». Но термин «аденомиоз» целесообразно употреблять только при наличии гиперплазии мышечных волокон (и, следовательно, утолщении стенок матки), формирование которой наблюдается при узловой форме заболевания и диффузном поражении миометрия II–III степени.

**Классификация наружного эндометриоза по степени распространенности** (по A. Acorta и соавт., 1973)

1. *«Малые» формы:*
   — единичные гетеротопии на яичниках без спаечных и рубцовых изменений;
   — единичные гетеротопии на тазовой брюшине.
2. *Формы средней тяжести:*
   — гетеротопии на поверхности одного или обоих яичников с образованием мелких кист;
   — наличие периовариального или перитубарного спаечного процесса;
   — гетеротопии на брюшине прямокишечно-маточного пространства с рубцеванием и смещением матки без вовлечения толстого кишечника.
3. *Тяжелая форма:*
   — эндометриоз одного/обоих яичников с образованием кист > 2 см;
   — поражение яичников с выраженным периовариальным или перитубарным процессом;
   — поражение маточных труб с деформацией, рубцеванием, нарушением их проходимости;
   — поражение тазовой брюшины с деформацией, рубцеванием, нарушением проходимости маточных труб;
   — поражение крестцово-маточных связок и брюшины прямокишечно-маточного пространства с его облитерацией;
   — вовлечение в процесс мочевыводящих путей и/или кишечника.

**Классы экстрагенитального эндометриоза** (по Markham и Kok, 1989):

- класс «I» — кишечный (прямая и сигмовидная кишка, аппендикс);
- класс «U» — мочевой (мочевой пузырь, почки, уретра);
- класс «L» — бронхолегочный (легкие, плевра);

- класс «О» — эндометриоз органов (послеоперационный рубец, сальник).

## 9.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Клинические проявления эндометриоза зависят от локализации, степени распространенности, длительности заболевания. Течение заболевания во многом зависит от фазы менструального цикла и возраста женщины. Эндометриоз характеризуется медленным, но последовательным развитием, неуклонным нарастанием выраженности симптомов, ухудшением течения после воздействия провоцирующих факторов.

Основные клинические проявления эндометриоза можно обобщить следующим образом:

- болевой синдром — особенно выражен в предменструальном периоде и во время месячных;
- синдром «четырех дис»:
  - *дисменорея* — нарушение менструальной функции (гиперполименорея, менометроррагия, пред- и постменструальные мажущие кровянистые выделения);
  - *диспареуния* — сексуальная дисфункция (боль и дискомфорт во время полового акта, оргазма);
  - *дизурия* — боли и/или рези во время мочеиспускания;
  - *дисхезия* — болезненный и затрудненный акт дефекации;
- бесплодие;
- психоэмоциональные и неврологические расстройства;
- особенности динамики клинической картины:
  - увеличение размеров эндометриоидного очага накануне и во время месячных;
  - регресс очагов эндометриоза во время беременности, лактации и в постменопаузальном периоде;
  - длительное и прогрессирующее течения заболевания.

Полиморфизм симптомов обусловлен разной локализацией очагов эндометриоза, степенью их распространенности, вовлечением в патологический процесс различных органов.

Из перечисленных симптомов условно можно выделить:

- *часто встречающиеся* (*типичные*) *симптомы:*
  - болевой синдром (тазовые боли);
  - дисменорея;
  - диспареуния (расстройства полового акта);
  - бесплодие;
- *симптомы*, *встречающиеся реже:*
  - пред- и постменструальные кровомазания;
  - дисфункциональные маточные кровотечения;
  - дизурия;
  - дисхезия (нарушения дефекации).

*Болевой синдром* наблюдается у 50–60% больных генитальным эндометриозом. Чаще всего он проявляется альгодисменореей. Боли начинаются за 1–2 дня до начала менструации и достигают максимальной интенсивности на 1–3-й день, а затем постепенно проходят к концу менструации или продолжаются еще несколько дней после ее окончания в виде постоянных ноющих болей. Альгодисменорея может быть обусловлена менструальным кровотечением в эндометриоидную кисту, увеличением ее размеров, напряжением и давлением на соседние органы и ткани, их смещением (мочевой пузырь, кишечник). Боли также могут быть связаны с ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и раздражением брюшины, а также из-за спаечного процесса, который сопровождает эндометриоз. Интенсивность боли не всегда соответствует тяжести эндометриоза. Боль может отсутствовать при распространенном эндометриозе и быть очень сильной при минимальной форме заболевания. Немаловажную роль в развитии болевого синдрома играет увеличение выработки простагландинов в эндометриоидных гетеротопиях, в связи с чем возникает местный сосудистый спазм и гипоксия тканей, нарушается двигательная активность маточных труб и матки, усиливаются ее сокращения. Тазовая боль у 15–20% женщин не связана с менструальным циклом, а принимает постоянный характер. Это обусловлено сопутствующим вторичным воспалительным процессом, развивающимся в пораженных эндометриозом органах и тканях.

*Дисменорея* проявляется в виде мено- и метроррагии. Характерно появление скудных темных кровянистых (иногда коричне-

вых или черных дегтеобразных) выделений из половых путей до и после менструации, а также после полового акта. Нарушения менструальной функции могут приводить к развитию вторичной железодефицитной анемии.

Может наблюдаться предменструальный синдром, иногда галакторея. Перед началом и во время менструации нередко отмечается субфебрилитет.

*Диспареуния* — боль и дискомфорт во время полового акта и оргазма. Чаще всего возникает при наличии выраженного аденомиоза, ретроцервикального эндометриоза, эндометриоза крестцово-маточных связок, а также поражения других внутренних половых органов.

*Дизурия и дисхезия* — нарушения функции смежных тазовых органов (боли и рези при мочеиспускании, болезненная и затрудненная дефекация), возникающие из-за расположения на стенке мочевого пузыря и прямой кишке очагов эндометриоза.

*Бесплодие* — частый симптом генитального эндометриоза. Одинаково часто встречается как первичное, так и вторичное бесплодие. Причины бесплодия при эндометриозе:

- нарушение транспортной функции маточных труб (нарушение анатомии труб, вызванное развитием спаечного процесса в малом тазу, повреждение функциональной активности труб);
- перитонеальное бесплодие;
- нарушение функции гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системы (ановуляция, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия);
- развитие аутоиммунной реакции, повреждающей имплантацию бластоцисты;
- инактивация сперматозоидов активированными макрофагами;
- прерывание беременности на ранних сроках ее развития (чрезмерное повышение сократительной способности миометрия, индуцированное ПГ $F_{2\alpha}$);
- нарушение половой функции (диспареуния, затрудняющая регулярную половую жизнь).

Наступление беременности сопровождается высоким риском осложнений, таких как внематочная беременность, самопроизвольный аборт, предлежание плаценты, слабость родовой деятельности, гипотоническое маточное кровотечение, плотное прикрепление и истинное приращение плаценты. При аденомиозе в родах возрастает риск разрыва матки.

У многих больных проявляются *неврологические и психоэмоциональные расстройства*: радикулоневрит, кокцигодиния, раздражительность, быстрая утомляемость, головная боль, астения, депрессия.

### Особенности клинической картины в зависимости от локализации очага эндометриоза

**Эндометриоз тела матки (аденомиоз).** Патогномоничными клиническими проявлениями эндометриоза тела матки являются:

- бесплодие;
- нарушения менструальной функции: длительные и/или обильные менструации, приводящие к возникновению вторичной анемии; появление скудных темных кровянистых (иногда коричневых или черных дегтеобразных) выделений из половых путей до и после менструации, а также после полового акта;
- прогрессирующая альгоменорея: боли в нижних отделах живота накануне и в первые дни менструации;
- дизурические проявления перед началом менструации.

При гинекологическом обследовании определяется умеренное увеличение размеров матки (70% больных), особенно в переднезаднем размере («шаровидная» матка), тестоватая консистенция. При этом размеры матки циклически изменяются: во время менструации отмечается ее увеличение, в межменструальный период — уменьшение, иногда до первоначальной величины. Может выявляться мелкая узловатая шероховатость поверхности матки и болезненность этих узелков при пальпации.

Клиническая картина при внутреннем эндометриозе зависит от степени поражения мышечного слоя матки. «Симптомными» следует считать II–III степени заболевания, а также узловую форму аденомиоза.

**Эндометриоз маточных труб и яичников**, как правило, сочетается с аденомиозом.

Выделяют 4 степени распространенности эндометриоза яичников.

1. Мелкие точечные очаги эндометриоза на поверхности яичников и на брюшине прямокишечно-маточного углубления без образования кистозных полостей.
2. Односторонняя эндометриоидная киста диаметром не более 5–6 см, мелкие очаги эндометриоза на брюшине малого таза, спаечный процесс в области придатков без вовлечения кишечника.
3. Эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр не более 5–6 см), очаги эндометриоза на серозном покрове матки, маточных труб, брюшине малого таза, выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частым вовлечением кишечника.
4. Двусторонние кисты больших размеров (более 6 см) с переходом процесса на соседние органы — мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку; распространенный спаечный процесс.

Ведущими симптомами являются:

- альгодисменорея;
- бесплодие;
- дизурия;
- гастроинтестинальные нарушения: запоры, вздутие живота (спаечный процесс в малом тазу).

Характер болей: постоянные, периодически усиливающиеся, ноющие боли внизу живота с иррадиацией в прямую кишку, поясницу, максимальные накануне и во время менструаций, прогрессирующая дисменорея (рвота, головокружение, похолодание конечностей). Общая слабость, снижение трудоспособности, нарушения функции кишечника и мочевого пузыря (запор, дизурия). Может наблюдаться субфебрильная температура, озноб, увеличение СОЭ, лейкоцитоз.

При гинекологическом обследовании: увеличение размеров придатков, их тяжистость, неподвижность, придатки фиксированы в позадиматочном пространстве и болезненны при исследовании. При наличии эндометриоидных кист яичников опре-

деляются опухолевидные образования овоидной или округлой формы до 8–10 см в диаметре, тугоэластической консистенции, расположенные сбоку или сзади от матки, ограниченные в подвижности (спайками), при пальпации резко болезненные, особенно во время менструации и в предменструальном периоде.

**Эндометриоз брюшины прямокишечно-маточного углубления и крестцово-маточных связок.** Как правило, процесс вторичный, развивается при наличии эндометриоидных кист яичников, при ретроцервикальном эндометриозе.

Симптомы: распирающие боли внизу живота и в пояснице. При гинекологическом обследовании пальпируются болезненные узелки в виде «четок» в этих областях, часто определяется фиксированный загиб матки.

**Ретроцервикальный эндометриоз.** При этой форме происходит разрастание очагов эндометриоза в виде мелкоузловой или диффузной формы непосредственно у шейки матки в ретровагинальной клетчатке. Это разновидность глубокого эндометриоза. Характерны:

- бесплодие;
- боль: ноющая, резко усиливается до и во время менструации, при половых контактах; иррадиирует во влагалище, крестец, прямую кишку (при прорастании стенки прямой кишки боль усиливается во время дефекации).

Гинекологическое обследование: выраженная болезненность при исследовании заднего свода влагалища, ограничение подвижности органов малого таза, снижение эластичности ректовагинальной перегородки, утолщение и укорочение крестцово-маточных и кардинальных связок, наличие мелкоузловых структур позади шейки матки. Все эти изменения наиболее выражены в предменструальный период и во время менструации.

**Перитонеальный эндометриоз.** Симптомы: нарушение менструальной функции (позднее менархе, меноррагии, метроррагии); боли в нижних отделах живота и поясничной области; диспареуния; бесплодие (первичное, реже — вторичное); дисменорея.

**Эндометриоз шейки матки и влагалища.** Эндометриоз шейки матки чаще всего возникает у женщин, перенесших диатермокоагуляцию, биопсию шейки матки. Наблюдаются скудные

темно-кровянистые выделения из половых путей до и после менструации, а также контактные. Боли при этой форме отсутствуют.

Эндометриоз влагалища может быть первичным или как следствие ретроцервикального эндометриоза. Симптомы: пре- и постменструальные кровянистые выделения. При прорастании стенки влагалища возникает боль во влагалище и внизу живота во время менструаций, часто диспареуния. При распространении процесса на переднюю стенку влагалища наблюдается учащенное и болезненное мочеиспускание.

При осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах очаги эндометриоза визуализируются в виде красноватых или синеватых точек или узелков, иногда кровоточащих спонтанно или от прикосновения. Эти образования меняют свой вид и размеры в течение МЦ — перед менструацией и во время нее значительно увеличиваются, часто кровоточат, а затем уменьшаются до первоначальных размеров. При пальпации определяются как болезненные узелки или мелкокистозные образования.

**Эндометриоз наружных половых органов.** Чаще поражаются большие половые губы, реже — малые и большие железы преддверия. Эндометриоидный очаг четко ограничен, мягковатой консистенции, нередко имеет вид «синюшных глазков» или кист. Кожа над очагами поражения интактная, но может подвергаться эрозированию. Во время менструаций очаги увеличиваются в размерах, появляется геморрагическое отделяемое шоколадного цвета.

**Эндометриоз кишечника.** Проявляется тупыми ноющими болями в животе, совпадающими с менструациями, сопровождается тошнотой и усилением перистальтики. При прогрессировании процесса появляются симптомы стеноза кишки (сильные схваткообразные боли, затруднение отхождения газов, задержка стула, метеоризм, рвота), может возникнуть кишечная непроходимость.

**Эндометриоз мочевого пузыря.** Основные симптомы: учащенное, болезненное мочеиспускание во время менструаций; при распространении процесса в просвет пузыря — гематурия. При эндометриозе мочеточников развивается их утолщение, сужение просвета и в дальнейшем — гидронефроз.

**Эндометриоз легких и плевры.** Отмечается рецидивирующее кровохарканье во время менструации, может развиться пневмоторакс и гемоторакс.

**Эндометриоз послеоперационного рубца и пупка.** Наблюдаются боль и кровянистые выделения из пупка и рубца во время менструаций; образование болезненных узлов, кожа над которыми приобретает багрово-синюшную или коричневую окраску.

## 9.5. ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА

Важную роль в своевременной диагностике и постановке правильного диагноза эндометриоза имеет целенаправленно собранный анамнез, знание основных симптомов, умение выявлять их взаимосвязь с менструальным циклом, генеративной функцией, правильная трактовка болевого синдрома, выявление и оценка провоцирующих факторов. Обследование также должно быть направлено на установление степени распространенности эндометриоидных гетеротопий, выявление поражения ими мочевыводящих путей, кишечника и на исключение онкологической патологии.

**Жалобы.**

**Анамнез**: роды, выскабливания полости матки, операции на органах малого таза, диатермокоагуляция шейки матки, безрезультативное лечение воспалительных процессов, длительное ношение ВМК, эндометриоз у матери, сестер.

**Гинекологическое обследование** (в том числе ректовагинальное).

**Бактериологическое исследование** выделений из уретры, влагалища и цервикального канала.

**Цитологическое исследование.**

**Гормональные исследования** позволяют выявить присущее эндометриозу нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с развитием дисбаланса половых гормонов. Определяют в динамике концентрацию ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона. Характерными для эндометриоза являются:

- отсутствие пика уровней ФСГ и ЛГ в крови в середине менструального цикла;

- увеличение концентрации эстрадиола в крови во 2-й фазе менструального цикла.

**Ультразвуковое исследование**

*УЗИ-признаки эндометриоза матки*

I степень аденомиоза:

- появление эхонегативных трубчатых структур (диаметром около 1 мм), идущих от эндометрия к миометрию;
- небольшие округлые или овальные гипо- или анэхогенные структуры диаметром 1–2 мм в базальном слое эндометрия;
- неравномерность толщины базального слоя эндометрия;
- зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия;
- наличие в миометрии, примыкающем к полости матки, участков повышенной эхогенности толщиной до 3 мм.

II–III степень аденомиоза:

- увеличение переднезаднего размера матки;
- асимметрия толщины стенок матки;
- зоны повышенной эхогенности миометрия и обнаружение в ней анэхогенных включений диаметром 2–6 мм или жидкостных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;
- появление на месте обнаружения патологического образования множественных близко расположенных полос средней и низкой эхогенности;
- в зоне переднего фронта образования эхогенность повышена, в области дальнего фронта — понижена.

*Очаговая форма внутреннего эндометриоза:*

- появление в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности с нечеткими и неровными контурами;
- увеличение одной стенки матки по отношению к другой;
- наличие внутри этой зоны отдельных округлых или овальных кистозных включений (2–6 мм) и кистозных полостей (7–15 мм).

*Узловая форма внутреннего эндометриоза:*

- появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности, округлой или овальной формы с небольшими (2–6 мм) анэхогенными включениями или кистозных полостей 7–33 мм с мелкодисперсной взвесью;

- ровные и четкие контуры образования;
- повышенная эхогенность возле переднего контура образования и пониженная — возле заднего;
- выявление в патологическом очаге средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, идущих перпендикулярно к полости сканирования.

*УЗ-критерии эндометриоидных кист яичников:*

- мелкоточечная внутренняя структура (мелкодисперсная эхопозитивная взвесь на фоне повышенного уровня звукопроводимости);
- округлая форма образования;
- двойной контур образования;
- утолщение стенок образования от 0,2 до 0,5 см;
- утолщенная эхоплотная капсула кисты;
- локализация образования сбоку и кзади от матки;
- обнаружение вблизи кисты небольших размеров ткани «неизмененного» яичника;
- отсутствие изменений эхоструктуры при динамическом обследовании в различные фазы менструального цикла.

*УЗИ-признаки ретроцервикального эндометриоза:*

- плотные образования в ретроцервикальной клетчатке;
- пониженная эхогенность образований;
- неровные и нечеткие контуры границы образования;
- неоднородность его внутренней структуры;
- болезненность при надавливании влагалищным датчиком в зоне расположения ретроцервикального эндометриоза;
- эхографические признаки прорастания прямой кишки.

**Кольпоскопия.** Варианты кольпоскопической картины эндометриоза влагалищной части шейки матки:

- эндометриоидные очаги разной формы (точечного типа в виде «глазков», полосок, округлой и многоугольной формы) и величины (от булавочной головки до почти полного поражения влагалищной части), располагающиеся на передней и задней губах шейки матки, вокруг маточного зева;
- псевдоэрозия с закрытыми железами и геморрагическим содержимым;
- гетеротопии, имеющие вид хронического эндоцервицита;

- участки округлой формы;
- полипоподобные очаги в области канала шейки матки.

**Гистероскопия** проводится при подозрении на внутренний эндометриоз тела матки не позднее 5–7-го дня цикла. Обнаруживаются эндометриоидные ходы в виде темно-красных точечных отверстий на фоне бледно-розового оттенка слизистой шейки матки, из которых изливается кровь (симптом «пчелиных сот»). Диффузная форма аденомиоза: расширение полости матки и появление складчатости и неровного контура поверхности базального слоя эндометрия. Узловая форма аденомиоза: увеличение и деформация полости матки вследствие локального выбухания ее пораженных стенок, появление на них эндометриоидных «глазков».

*Гистероскопическая классификация аденомиоза матки* (по Г.М. Савельевой и соавт., 2001)

*I стадия* — рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде темно-синюшных «глазков», кровоточащие. Стенки матки обычной плотности.

*II стадия* — рельеф стенок неровный. Имеет вид продольных или поперечных хребтов или разволокненных мышечных волокон, выявляются эндометриоидные ходы.

*III стадия* — по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без четких контуров, на их поверхности видны эндометриоидные ходы. Поверхность стенки неровная, ребристая, стенки матки плотные.

**Гистеросальпингография** проводится при подозрении на аденомиоз на 5–7-й день цикла.

*Признаки внутреннего эндометриоза* — полость матки неправильной треугольной формы:

- с увеличенным продольным размером, расширение истмического отдела и канала шейки матки;
- с неровными контурами;
- с увеличенным поперечным размером;
- с закругленными углами.

**Лапароскопия с последующей биопсией** представляет собой наиболее точный инструментальный метод диагностики перитонеального эндометриоза. Эндоскопическая картина опре-

деляется степенью распространения патологического процесса, длительностью его существования и особенностями макроскопического строения имплантов. Высокая разрешающая способность оптической техники позволяет рассмотреть очаги эндометриоза на ранних этапах развития и провести дифференцированное лечение различными видами энергий в зависимости от формы заболевания.

*Общие лапароскопические признаки эндометриоза*. Выделяют типичные (классические) и слабовыраженные (нетипичные) лапароскопические признаки заболевания.

Типичные признаки эндометриоза:

- черные, синюшно-багровые, темно-красные пятна на поверхности брюшины;
- рубцовая ткань, окружающая эндометриоидные импланты;
- белые непрозрачные бляшки, окруженные рубцовой тканью;
- образования яичников с плотной капсулой темно-синего с фрагментами сине-багрового цвета (эндометриоидные кисты яичников);
- спаечный процесс в малом тазу (между задними листками широкой связки матки и яичниками, неподвижным отделом сигмовидной кишки и задней стенкой влагалища).

Нетипичные признаки эндометриоза:

- участки белой непрозрачной брюшины;
- красные «пламенеподобные» пятна;
- подъяичниковые сращения;
- желто-коричневые пятна на поверхности брюшины;
- круговые дефекты брюшины;
- петехиальная брюшина;
- железистые новообразования на поверхности брюшины;
- гиперваскулярные зоны.

*Признаки типичной эндометриоидной кисты:*

- киста яичника не более 12 см в диаметре (в основном 7–8 см);
- спайки с боковой поверхностью таза и/или с задним листком широкой связки;

- дегтеподобное, густое, шоколадно-окрашенное содержимое.

*Признаки ретроцервикального эндометриоза:*

- полная или частичная облитерация позадиматочного пространства с иммобилизацией спайками и/или вовлечением в инфильтративный процесс стенок прямой или сигмовидной кишки;
- инфильтрат ретровагинальной перегородки, дистальных отделов мочеточников, области перешейка, крестцово-маточных связок, параметриев.

*Признаки аденомиоза:*

- «мраморный» и бледный серозный покров матки;
- равномерное увеличение размеров матки;
- резкое утолщение передней или задней стенки матки (при очаговых и узловых формах);
- деформация стенки узлом аденомиоза;
- гиперплазия миометрия.

**Гистологическое исследование очагов эндометриоза.** Наиболее выраженные изменения наблюдаются в лютеиновой фазе цикла, в период предменструальных кровянистых выделений. Из бледно-розовых плоские участки гетеротопий превращаются в сине-бордовые образования. Обнаруживают однослойный цилиндрический эпителий и трубчатые железы эндометриоидных гетеротопий без секреторной активности.

*Гистологическая классификация эндометриоидных поражений* (по I.A. Brosens, 1996):

*1-й тип* — слизистый, поверхностный тип эндометриоза, располагается на поверхности эндометриоидных кист яичников, не имеет инфильтративного роста;

*2-й тип* — перитонеальный, располагается под мезотелием. Состоит из микроскопических и ранних активных форм (красных, железистых или везикулярных), прогрессирующих форм (черных и морщинистых) и заживающих форм (белых, фиброзированных, грибоподобных);

*3-й тип* — аденомиома, узловатое поражение, в котором среди преобладающей фиброзно-мышечной ткани встречаются изолированные железы или группы желез, окруженные цитогенной

стромой; реакция миометрия в виде гиперплазии и гипертрофии мышечных волокон; наличие эндометриальных желез и стромы на расстоянии более чем 2,5 мм от базального слоя эндометрия; наличие пролиферативных и отсутствие секреторных изменений эндометрия; локализация — крестцово-маточные связки, ретровагинальная перегородка.

**Магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томография.** Эти методы дают возможность определить характер патологического процесса, его локализацию, взаимосвязь с соседними органами, уточнить анатомическое состояние полости малого таза.

У больных аденомиозом в миометрии определяются диффузные образования без четких контуров, внутри патологических очагов регистрируются сигналы с высокой интенсивностью, характеризующие нарушение нормальной анатомии разделительной зоны эндометрий/миометрий (толщина составляет 6–12 мм при аденомиозе). При эндометриоидных кистах яичников определяется гетерогенный сигнал интенсивности, плотная капсула и неровные контуры.

**Маркеры эндометриоза.** Специфические биохимические маркеры эндометриоза неизвестны. Используются маркеры рака яичника: CA125 и CA19-9. Уровни этих веществ значительно повышаются при среднетяжелом и тяжелом, но остаются в пределах нормы при минимальном и легком эндометриозе. Чувствительность исследования уровней CA125 и CA19-9 при эндометриозе невысока и составляет всего 20–50% [102], что снижает их диагностическую ценность.

**Ретгенологическое исследование** поясничного отдела позвоночника (по показаниям).

**Балльная оценка поражения эндометриозом органов малого таза.** Оценку поражения брюшины, яичников, облитерации позадиматочного пространства, спаечного процесса в области яичников проводят в баллах, которые затем суммируют (табл. 9.1).

**Рекомендуемая диагностическая программа при эндометриозе** (по В.Н. Запорожан, 1997):

*1-й этап* (скрининговый) — оценка жалоб и анамнеза, общее объективное обследование, кольпоскопия, бимануальное и рек-

товагинальное исследование, бактериологическое исследование выделений из уретры, влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование;

*2-й этап* включает УЗИ органов малого таза, гормональное исследование, определение онкомаркеров, гистероскопию, цистоскопию, ректороманоскопию, рентгенографию поясничного отдела позвоночника, КТ и МРТ;

*3-й этап* — диагностическая и лечебная лапароскопия с последующим гистологическим исследованием препаратов.

*Таблица 9.1*

**Оценка поражения эндометриозом органов малого таза**
(по Амер. общ. репродукт. медицины, 1996)

| **Параметр** | | | **Оценка в баллах** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| I. Эндометриоз, см | | | < 1 | 1–3 | > 3 |
| Брюшина | поверхностный | | 1 | 2 | 4 |
| | глубокий | | 2 | 4 | 6 |
| Яичник | правый | поверхностный | 1 | 2 | 4 |
| | | глубокий | 4 | 16 | 20 |
| | левый | поверхностный | 1 | 2 | 4 |
| | | глубокий | 4 | 16 | 20 |
| II. Облитерация позадиматочного пространства | | | частичная | | полная |
| | | | 4 | | 40 |
| III. Спайки | | | < $^1/_3$ запаяно | $^1/_3$–$^2/_3$ запаяно | > $^2/_3$ запаяно |
| Яичник | правый | нежный | 1 | 2 | 4 |
| | | плотный | 4 | 8 | 16 |
| | левый | нежный | 1 | 2 | 4 |
| | | плотный | 4 | 8 | 16 |
| Трубы | правая | нежная | 1 | 2 | 4 |
| | | плотная | 4 | 8 | 16 |
| | левая | нежная | 1 | 2 | 4 |
| | | плотная | 4 | 8 | 16 |

**Оценка в баллах**:
- I стадия — 1–5 баллов;
- II стадия — 6–15 баллов;
- III стадия — 16–40 баллов;
- IV стадия — более 40 баллов.

## 9.6. ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

При выборе оптимального метода лечения эндометриоза необходимо учитывать, что это заболевание не отдельных органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс, а целостного организма, лечение которого требует комплексного воздействия в соответствии с основными этиопатогенетическими механизмами возникновения и развития эндометриоидного процесса и индивидуальный подход к каждой пациентке. В связи с этим выбор метода лечения эндометриоза должен определяться следующими факторами:

- возрастом пациентки и планированием ею беременности;
- локализацией и распространением патологического процесса;
- клинической картиной;
- характером нарушений функций организма;
- состоянием иммунной системы;
- длительностью течения заболевания.

*Основные виды лечения*

1. Консервативное лечение (гормональная, противовоспалительная, иммуномодулирующая и симптоматическая терапия).
2. Хирургическое лечение:
   — органосохраняющее (лапароскопия или лапаротомия); предусматривает удаление очагов эндометриоза с сохранением органов;
   — радикальное: удаление матки и/или яичников, а также других очагов эндометриоза.
3. Комбинированное.

Выбор тактики лечения эндометриоза предполагает полное устранение активного процесса и избавление женщины от осложнений эндометриоза (бесплодия, дизурии, диспареунии, болезненных актов дефекации, психоневрологических реакций, образования спаек в области малого таза, кист яичников и пр.). Пациентки, страдающие эндометриозом, нуждаются в пожизненном лекарственном сопровождении, предусматривающем органосохраняющую терапию, восстановление фертильности и обеспечение профилактики рецидивов эндометриоидной болезни.

Принципы лечения и ведения больных с эндометриозом приводятся согласно «Клиническим протоколам оказания акушерской и гинекологической помощи» [69, 146] (с доп. и измен.).

### 9.6.1. Консервативное лечение

Показания к консервативному лечению эндометриоза: бессимптомное течение; репродуктивный возраст; аденомиоз; наличие бесплодия, когда необходимо восстановить фертильность.

Консервативное медикаментозное лечение включает в себя следующие виды терапии: гормональную, неспецифическую противовоспалительную, седативные препараты, поддержание функции гепатобилиарной системы, рассасывающую терапию, иммуномодуляторы, витаминотерапию и физиотерапию.

**I. Гормональная терапия.** Основана на использовании лекарственных препаратов, действие которых направлено на подавление факторов роста и развития эндометриоидных очагов. Учитывая, что основными факторами роста и развития патологических очагов являются эндогенные эстрогены, назначаемые препараты должны обладать антиэстрогенным эффектом, т.е. блокировать секрецию половых стероидов на одном из уровней (от гипоталамуса до гонад) и их воздействие на органы-мишени.

При назначении гормональной терапии следует учитывать противопоказания к применению экзогенных гормонов: острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, тромбоэмболические нарушения, поражения сосудов головного мозга, почечная недостаточность, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, психозы, ожирение, активное курение.

Применяют следующие группы гормональных препаратов: комбинированные эстроген-гестагенные препараты, прогестины, антигонадотропины, антиэстрогены, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (см. табл. 9.2 далее).

***Комбинированные эстроген-гестагенные препараты.*** Механизм их действия состоит в подавлении гонадотропной функции гипофиза с последующим торможением синтеза стероидов в яичниках и пролиферативных процессов в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях. При длительном, в течение 9–12 мес., применении этих препаратов происходят регрессивные

изменения эндометриоидных очагов, выражающиеся в их склерозировании и облитерации (инволюция и атрофия железистого эпителия эндометрия, децидуальная трансформация стромального компонента). Американские гинекологи (Gambone J. et al., 2002) относят применение низкодозированных КОК у женщин с эндометриозом к первой линии лечения (в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами). Болевой синдром, обусловленный эндометриозом, через 1–2 мес. лечения ослабевает. Однако в течение нескольких месяцев после прекращения лечения боли могут возобновляться.

Предпочтение отдают монофазным КОК, содержащим минимум эстрогенного компонента и прогестины с выраженной антипролиферативной активностью: диеногест (*жанин*, *клайра*), левоноргестрел (*ригевидон*, *микрогинон*, *минизистон*, *овидон*), гестоден (*логест*, *фемоден*), норэтистерон (*нон-овлон*, *гиновлар*, *ановлар*), дроспиренон (*ярина*).

Режим приема КОК: в первые 3–4 мес. непрерывно, затем пролонгированный прием (42 + 7 дней, 126 + 7 дней); возможен и циклический прием КОК. Продолжительность лечения: при малых формах эндометриоза — длительно, после хирургического лечения — не менее 9 мес.

***Прогестины.*** Лечебное действие прогестинов связано с тем, что развитие очагов эндометриоза происходит на фоне их повышенной чувствительности к эстрогенам. Прогестины же, нивелируя состояние относительной гиперэстрогении, угнетают чувствительность рецепторов эндометрия к эстрогенам, оказывают прямое эндометрийсупрессивное действие и подавляют развитие эндометриоидных очагов путем их некроза и абсорбции. Гистологическое исследование очагов эндометриоза после лечения прогестинами демонстрирует железистую атрофию децидуальной стромы, снижение васкуляризации и некроз клеток. Прогестины показаны при эндометриоидной болезни легкой и средней степени тяжести у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, особенно при сочетании эндометриоза с гиперпластическими процессами эндометрия.

Доказана достаточно высокая эффективность лечения эндометриоза легкой и средней степени тяжести *диеногестом*, *медроксипрогестерона ацетатом* (в форме депо), *линестренолом*

(см. табл. 9.2). При их применении уменьшаются боли и другие симптомы у 70–80% больных с умеренными формами эндометриоза. Терапия же *дидрогестероном* (даже в дозах 40 и 60 мг/сут) во 2-ю фазу МЦ признана не более эффективной, чем плацебо [138]. Начинать лечение прогестинами следует в непрерывном режиме (3 мес.), затем — с 5-го по 25-й день МЦ длительно.

Побочные эффекты использования КОК и прогестинов — аменорея, прибавка в массе тела, в редких случаях прорывные кровотечения, которые купируются увеличением дозы.

Возможно локальное применение гестагенов у женщин с аденомиозом путем использования *внутриматочной системы «Мирена»*, высвобождающей *левоноргестрел*. Оказывает прямое эндометрийсупрессивное действие, снижает количество рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подавляет продукцию простагландинов в эндометрии, стимулирует синтез протеина, связывающего ИПФР-1. Данное устройство обеспечивает ежесуточное выделение в полость матки 20 мкг левоноргестрела в течение 5 лет.

***Антигонадотропины*** подавляют продукцию гипофизом гонадотропных гормонов путем опосредованного воздействия через гипоталамус. Вследствие этого антигонадотропины угнетают активность яичников, тормозят овуляцию, вызывают атрофию эндометрия и эндометриоидных гетеротопий. В лечении эндометриоза используется синтетическое производное 17-этинилтестостерона — *даназол*, длительный прием которого вызывает псевдоменопаузу и снижение синтеза стероидов в яичниках.

Однако даназол обладает рядом побочных эффектов, обусловленых развивающимся гипоэстрогенным состоянием, а также андрогенными свойствами препарата. Лечение даназолом не предотвращает повторных проявлений эндометриоза (частота рецидивов 20–30%) [102]. В настоящее время при лечении эндометриоза даназол применяется редко.

Имеются данные о высоком терапевтическом эффекте применения *гестринона* (*неместран*), обладающего антигестагенным, антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием. Этот препарат приводит к созданию обратимой псевдоменопаузы и обладает прямым подавляющим действием на эндометрий.

***Антиэстрогены.*** Будучи подобными по структуре эстрогенам, препараты данной группы на основе конкурентных взаимоотношений блокируют их рецепторы, препятствуя воздействию эстрогенов на эндометрий и эндометриоидные гетеротопии (*тамоксифен*, *ралоксифен*).

*Ралоксифен* — селективный блокатор эстрогеновых рецепторов, способствует уменьшению как симптомов эндометриоза, так и размеров его очагов; вместе с тем, действуя на эндометрий как антагонист эстрогенов, ралоксифен проявляет эстрогеноподобное действие на состояние костной и липидной систем, предотвращая потерю костной массы и гиперхолестеринемию. Может быть рекомендован к применению в сочетании с аГнРГ с целью нивелирования их гипоэстрогенного действия на костную и сердечно-сосудистую системы.

***Агонисты ГнРГ*** — *трипторелин*, *бусерелин*, *гозерелин*, *лейпрорелин* на сегодняшний день представляются наиболее эффективным средством лечения эндометриоза, что обусловлено возникновением обратного гипогонадотропного и гипогонадного состояния вследствие десенситизации клеток аденогипофиза. Это приводит к регрессии и атрофии эндометриоидных гетеротопий, существенно уменьшая клиническую симптоматику заболевания.

Агонисты ГнРГ, соединяясь с рецепторами аденогипофиза, в 1-й фазе своего действия (в течение 2–3 нед.) приводят к стимуляции синтеза гонадотропинов, но в последующем обусловливают противоположный эффект: угнетают секрецию гонадотропинов, блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и, как следствие, уровень половых стероидов снижается до постменопаузальных показателей (< 40 пг/мл). Эти препараты также угнетают синтез факторов роста, блокируя чувствительность эндометриоидных очагов к эстрогенам, а также снижают активность ароматазных систем, чем уменьшают локальный синтез эстрогенных гормонов. Однако применение аГнРГ ограничено побочными эстрогендефицитными эффектами, такими как вегетососудистые и психопатологические нарушения, метаболические и трофические расстройства, остеопения и остеопороз. Поэтому применение препаратов данной группы более 6 мес. не рекомендуется.

Для профилактики эстрогендефицитных состояний одновременно с аГнРГ можно назначать низкодозированные КОК (*новинет*, *жанин*). Для пролонгирования лечебного эффекта после 6 мес. применения аГнРГ следует внутриматочно ввести левоноргестрелсодержащую систему *Мирена*, что способствует уменьшению эндометриоидных гетеротопий и болевых ощущений у больных.

***Антагонисты ГнРГ*** (*оргалутран*, *цитротид*), блокируя рецепторы на мембране гонадотропных клеток, индуцируют немедленную выраженную супрессию секреции гонадотропинов гипофиза, что приводит к быстрой индукции гипогонадотропного гипогонадизма.

Гормональная терапия имеет свои особенности, связанные с выбором препаратов у женщин разных возрастных групп, и гормональным балансом у них (см. табл. 9.2).

**II. Неспецифическая противовоспалительная терапия:**

- *напроксен* — по 250 мг 2–3 раза в сутки;
- *индометацин* — по 25 мг 3 раза в сутки;
- *нимесулид* — 100 мг 1–2 раза в сутки;
- *диклофенак* — по 75 мг в/м 1–2 раза в сутки или *per os* по 50 мг 2–3 раза в сутки.

**III. Седативные препараты.**

**IV. Поддержание функции гепатобилиарной системы**

1. Диета, богатая белками и витаминами.
2. Гепатопротекторы:
   - *гепабене* — по 1 капс. 3 раза в сутки;
   - *гептрал* (*адеметионин*) — по 1 таб. (400 мг) 2–4 раза в сутки;
   - *силибинин* (*легалон*, *карсил*, *силимарин*) — по 1 драже 3–4 раза в сутки;
   - *эссенциале* — по 1–2 капс. 3–4 раза в сутки;
   - *хофитол* — по 1 таб. 3 раза в сутки.

**V. Рассасывающая терапия:**

- *лидаза* или *ронидаза* — по 64 ЕД в/м ежедневно, 10–15 дней;
- *вобензим* — по 5 таб. 3 раза в сутки, 16–30 дней;
- *серта*,*серрата* (серратиопептидаза) — по 10 мг 3 раза в сутки.

**VI. Иммуномодуляторы** (Приложение 3).

*Таблица 9.2*

**Дифференцированная гормональная терапия эндометриоза** [69, 146 с доп.]

| Уровень гормонов | Схема терапии | Противопоказания | Побочные эффекты |
|---|---|---|---|
| Нормальный уровень ФСГ, нормо- или незначительная гиперэстрогенемия, дефицит прогестерона и избыток ЛГ | В репродуктивном возрасте эстроген-гестагенные препараты.<br>Преимущество имеют монофазные КОК с сильным прогестагенным эффектом (*нон-овлон*, *овидон*, *ригевидон*, *фемоден*, *логест*, *жанин*, *ярина*). По 1 таб./сут в непрерывном режиме в течение 3–6 мес. (увеличивая дозу до 2–3 таб. при кровотечениях прорыва) с последующим переходом на пролонгированный режим (42 + 7 дней; 126 + 7 дней) длительно | Беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату, тромбоэмболические процессы, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт, инсульт), онкозаболевания, вагинальные кровотечения неясной этиологии, нарушения функции печени, мигрень, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями | Диспепсия, нагрубание молочных желез, мигрень, аллергические реакции, снижение либидо, депрессия, хлоазма, увеличение массы тела, нарушения функции печени, отеки |
| Нормальный уровень ФСГ, ЛГ, гиперэстрогенемия | В перименопаузе гестагенные препараты:<br>– *медроксипрогестерона ацетат* (*Провера*) — 10 мг 3 раза в сутки, 3 мес. непрерывно;<br>– *медроксипрогестерона ацетат депо* (*Провера-Депо*) — 50 мг 1 раз в неделю, или 100 мг 1 раз в 2 нед., или 150 мг на 14-й день МЦ 6 мес.;<br>– *диеногест* — 2 мг/сут непрерывно длительно;<br>– *линестренол* (*оргаметрил*) — 5–20 мг/сут в 14–25-й день МЦ или непрерывно 6–9–12 мес.,<br>– *норэтистерон* (*норколут*, *примолют*) — 5–10 мг 2 раза в сутки с 5-го по 25-й день МЦ, 6–9–12 мес;<br>– *17-ОПК* — 12,5% р-р 1–2 мл в/м на 7, 14, 21-й день МЦ, 3–6 мес.; | Беременность, тяжелые нарушения функции печени, вагинальные кровотечения неясной этиологии, повышенная чувствительность к препарату | Сонливость, ациклические кровотечения, укорочение МЦ, снижение либидо, увеличение массы тела, диспепсия, нервозность, мигрень, потливость, акне, гирсутизм, аллергические реакции, отеки, изменения соотношения липопротеинов, функциональных показателей печени, снижение толерантности к глюкозе |

| Уровень гормонов | Схема терапии | Противопоказания | Побочные эффекты |
|---|---|---|---|
| | – *гестонорона капронат* (*депостат*) — 200 мг 1 раз в неделю, 3 мес.;<br>– *утрожестан* — 200–400 мг/сут в 2 приема с 5-го по 26-й день МЦ вагинально или *per os* 6–9 мес.;<br>– *дидрогестерон* (*дуфастон*) — 10 мг 2–4 раза в сутки с 5-го по 25-й день МЦ 6–9 мес. | | |
| Нормальный уровень ФСГ, ЛГ, гиперэстрогенемия | *Антигонадотропные препараты:*<br>– *даназол* (*данол*, *даноген*) — 200 мг 2–4 раза в сутки после еды с 5-го по 25-й день МЦ; в перименопаузе — в непрерывном режиме 3–6 мес.;<br>– *гестринон* (*неместран*) — по 2,5 мг 2 раза в неделю, 3–6 мес. | Повышенная чувствительность к препарату, заболевания печени, почек, сосудистые заболевания (тромбофлебит, высокая гипертензия, сердечная недостаточность) | Андрогено-анаболические расстройства — приливы, гирсутизм, снижение тембра голоса, увеличение массы тела, отеки, мигрень, себорея, снижение либидо, акне, уменьшение молочных желез, нарушения функции печени, повышение инсулинорезистентности, снижение ЛПВП |
| Нормальный уровень ФСГ, ЛГ, прогестерона, выраженная гиперэстрогенемия | *Антиэстрогенные препараты:*<br>– *тамоксифен* (*зитазониум*, *нолвадекс*) — 20–40 мг/сут, 6–9 мес.;<br>– *торемифен* (*фарестон*) — 10–20 мг 2–3 раза в сутки, 6–9 мес.;<br>– *ралоксифен* — 60 мг/сут, длительно | Беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату, выраженная тромбоцитопения, лейкопения, гиперкальциемия | Диспепсия, депрессия, головная боль, тромбоцитопения, анемия, приливы, отеки, гиперкальциемия, боль в костях, зуд в области наружных половых органов, алопеция, флебит, тромбоэмболия, ретинопатия |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 9.2*

| Уровень гормонов | Схема терапии | Противопоказания | Побочные эффекты |
|---|---|---|---|
| Гиперпродукция ФСГ, ЛГ, эстрогенов | *Агонисты и антагонисты ГнРГ*<br>Агонисты ГнРГ:<br>– *трипторелин* (*диферелин*, *декапептил*) — 3,75 мг п/к в переднюю брюшную стенку первые 5 дней МЦ каждые 28 дней, 3–6 мес.;<br>– *гозерелина ацетат* (*золадекс*) — 3,6 мг п/к в переднюю брюшную стенку первые 5 дней МЦ каждые 28 дней, 3–6 мес.;<br>– *бузерелин* (*супрефакт-депо*) — 900–1200 мкг/сут эндоназально или 3,75 мг в/м каждые 28 дней 3–6 мес.;<br>– *нафарелина ацетат* (*синрел*) — 0,4–0,8 мг/сут интраназально в 2 приема, 3–6 мес.;<br>– *лейпрорелин* (*люпрон*) — 3,75 мг п/к в переднюю брюшную стенку первые 5 дней МЦ каждые 28 дней, 3–6 мес.<br>Антагонисты ГнРГ:<br>– *оргалутран* (*ганиреликс*) — п/к по 0,25 мг/сут, длительно;<br>– *цитротид* (*цитрореликс*) — п/к по 0,25 мг/сут, длительно | Повышенная чувствительность к препарату | Менопаузальноподобные симптомы (приливы, сухость влагалища), диспареуния, уменьшение молочных желез, нейроциркуляторная дистония, мигрень, депрессия, снижение либидо, остеопороз, увеличение массы тела |

**VIII. Витаминотерапия:** «женские» поливитаминные препараты (*витрум-бьюти*, *витрум-бьюти-элит*; для женщин старшего репродуктивного возраста — *менопейс*).

**IX. Физиотерапия** проводится при наличии спаечного процесса. Используют ультразвук с электрофорезом меди и цинка, электрофорез с лидазой, трипсином, радоновые и йодобромные ванны, иглорефлексотерапию, низкоинтенсивное лазерное излучение, магнитотерапию в импульсном режиме.

## 9.6.2. Хирургическое лечение

**Органосохраняющие операции.** Одним из методов выбора терапии эндометриоза является хирургическое органосохраняющее лечение (лапароскопия или лапаротомия) с радикальным удалением эндометриоидных очагов. Применяют: кистэктомию, резекцию яичника, аднексэктомию, лазерную вапоризацию, электро-, термокоагуляцию эндометриоидных гетеротопий с использованием диатермокоагулятора, ультразвукового и аргонового скальпеля; возможно проведение пресакральной нейротомии.

*Показания к органосохраняющим операциям:*

- внутренний эндометриоз в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия;
- аденомиоз (диффузная или узловая форма), сопровождающийся гиперплазией эндометрия;
- функционирующие эндометриоидные кисты яичников (диаметр более 5 см);
- неэффективность медикаментозного лечения сроком 6 мес.;
- спаечный процесс с вовлечением ампулярных отделов маточных труб и сопутствующий эндометриоз, что является главной причиной бесплодия;
- эндометриоз пупка;
- эндометриоз послеоперационного рубца;
- сочетание эндометриоза с некоторыми аномалиями половых органов;
- наличие соматической патологии, исключающей возможность длительной гормональной терапии.

При проведении органосохраняющей операции следует придерживаться следующих принципов:

- полностью иссекать в пределах здоровых тканей эндометриоидные очаги и спайки;
- максимально сохранять здоровые ткани и восстанавливать физиологическое расположение органов;
- стремиться к максимальной анатомичности и атравматичности;
- проводить полный и тщательный гемостаз;
- с целью профилактики повторного образования спаек в область оперирования следует вводить препараты, препятствующие этому процессу:
  — *полиэтиленоксид* — препятствует связыванию белков;
  — *карбоксиметилцеллюлоза* — это вещество как бы «приклеивается» к тканям и выступает в качестве барьера при образования спаек.

*Лапароскопический метод*. Для рассоединения тканей используется лазерный луч или диатермокоагулятор, которые обеспечивают высокую точность разреза и позволяют контролировать глубину деструкции тканей. С их помощью производят разъединение спаек, вапоризацию или фотокоагуляцию, электрокаутеризацию очагов эндометриоза.

*Лапароскопическая электродеструкция пораженного миометрия* (*электромиолизис*) с последующей гистерорезектоскопической аблацией эндометрия (Wood C., 1994): биполярный электрод подводится к измененному миометрию и при активированном источнике вводится в мышечный слой на глубину 10–20 мм в зависимости от величины пораженного участка. Количество электрических «инъекций» 10–50 и определяется соотношением 5 «инъекций» на 1 см$^2$. Эндометрий иссекают с помощью электрод-петли.

Показания к проведению лапароскопического электромиолизиса в сочетании с гистерорезектоскопией как операции выбора у больных внутренним эндометриозом тела матки в репродуктивном возрасте:

- величина матки не превышает таковую при сроке 6 нед. беременности;
- гиперполименорея, дисменорея, железодефицитная анемия II степени;

- выявление только округлой формы тела матки при трансвагинальном УЗИ;
- отсутствие признаков эндометриоза, выявляемых при гистероскопии, полость матки не расширена.

**Радикальное хирургическое лечение** с удалением тела матки и/или яичников показано в случае прогрессирования заболевания после неэффективного консервативного и консервативно-хирургического лечения, у пациенток после 40 лет при эндометриозе яичников, так как резекция их недопустима из-за опасности рецидива заболевания и возможности малигнизации, при узловой форме аденомиоза, диффузной форме аденомиоза в сочетании с фибромиомой, аденомиозе III степени, распространенном ретроцервикальном эндометриозе. При проведении операции по поводу аденомиоза необходимо выполнение экстирпации матки, а не надвлагалищной ампутации, так как в культе шейки матки могут быть очаги эндометриоза, которые при прогрессировании процесса потребуют повторной операции или могут стать источником карциномы.

### 9.6.3. Комбинированное лечение

Консервативно-хирургическое лечение эндометриоза особенно часто применяют в последние годы, что позволяет:

- уменьшить объем и травматичность хирургического вмешательства;
- воздействовать на патологические импланты, не удаленные по каким-либо причинам во время операции (труднодоступные, микроскопические или непигментированные очаги);
- обеспечить адекватную продолжительность периода, необходимого для наступления беременности, — благоприятного развития и имплантации бластоцисты (период временной атрофии гетеротопий в сочетании с ребаунд-эффектом гормональных соединений, ингибирующих синтез ФСГ и ЛГ).

Перед проведением хирургического лечения пациенткам назначаются аГнРГ:

- *гозерелин* (золадекс) — в виде депо-формы (3,6 мг) 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 мес.;

- *бусерелин* — 400–800 мкг ежедневно эндоназально;
- *трипторелин* — по 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Прием препаратов назначают в первый день МЦ. Через 5–6 нед. на фоне аменореи проводится хирургическое вмешательство. Гормонотерапия в установленное время для каждого препарата продолжается в течение 4–6 мес. послеоперационного периода.

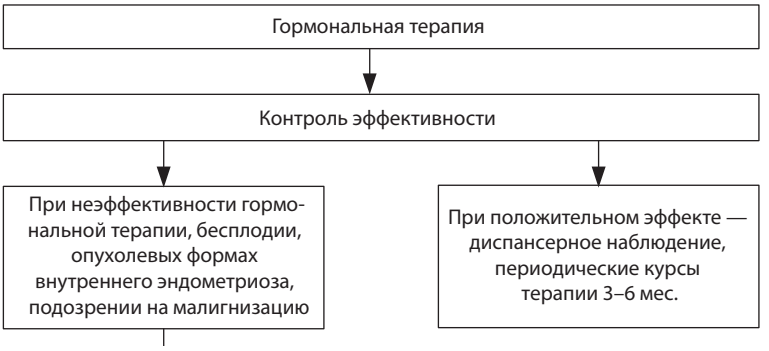
Приводим разработанный в США ***Консенсус относительно лечения синдрома хронических тазовых болей и эндометриоза*** (J. Gambone и соавт., 2002 с нашими дополнениями):

- *первая линия терапии:*
  - монофазные КОК;
  - НПВП;
  - иммуномодулирующая и симптоматическая терапия;
- *вторая линия терапии* (при неэффективности лечения препаратами первой линии):
  - агонисты ГнРГ;
  - затем — хирургическое лечение с последующей гормональной профилактикой рецидивов эндометриоза.

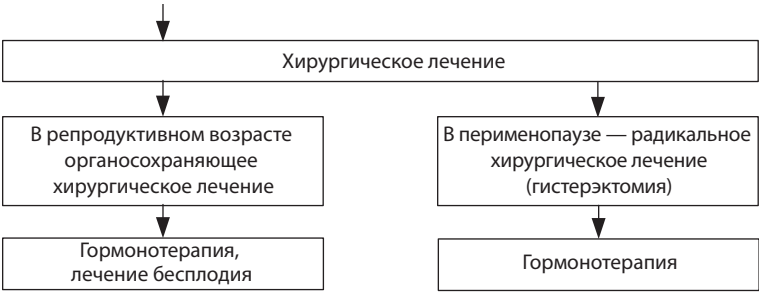
Больные эндометриозом подлежат диспансерному наблюдению в связи со склонностью заболевания к бластоматозному превращению.

### 9.6.4. Алгоритмы ведения больных с различными формами эндометриоза (69, 146)

*Внутренний эндометриоз*

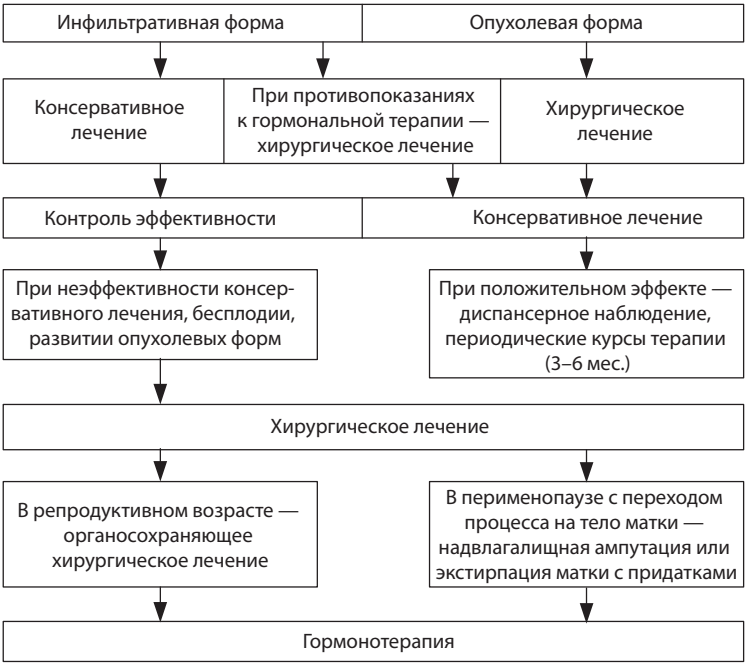



*Продолжение* ↳

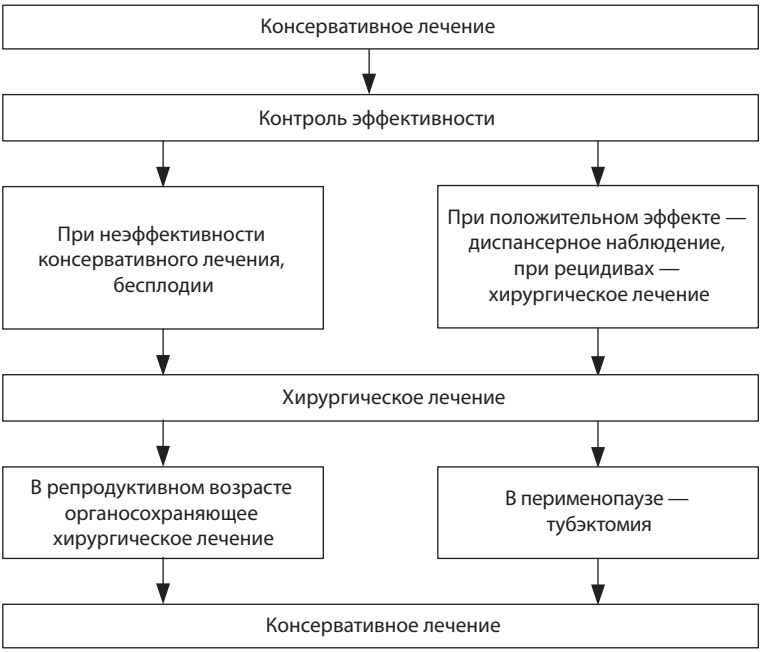



*Эндометриоз тазовой брюшины*

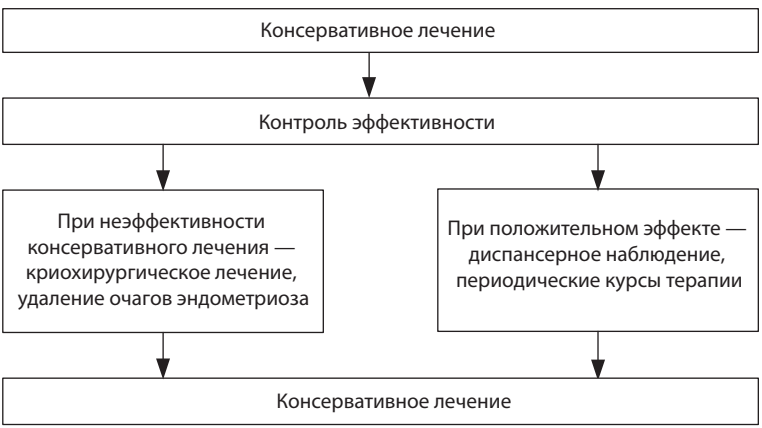
*Эндометриоз яичников*



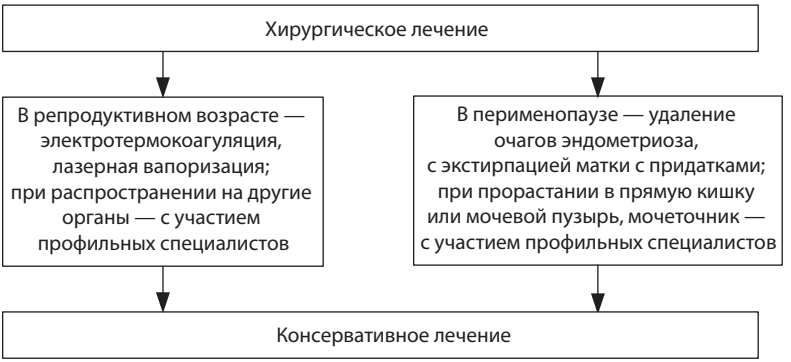
*Эндометриоз маточных труб*



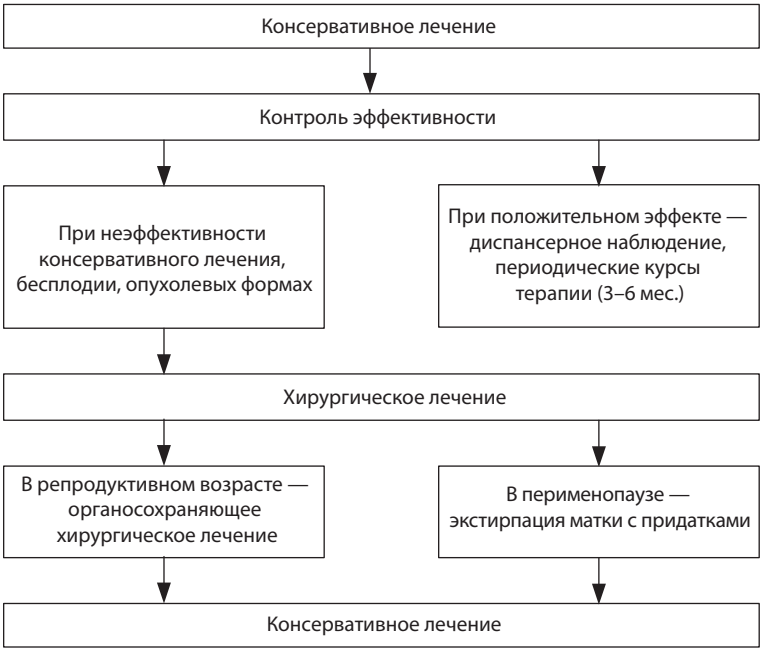

*Эндометриоз влагалищной части шейки матки, влагалища, вульвы*



*Ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз связок, клетчатки*




*Наружно-внутренний эндометриоз*



## 9.7. ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА

Профилактику эндометриоза необходимо начинать с детского возраста. Она основана на выявлении у девочек факторов риска по развитию эндометриоза (альгодисменорея, ретрофлексия и другие девиации матки, пороки развития мочеполовой системы, эндокринопатии) и устранении их. Большое значение имеет своевременное и полноценное лечение воспалительных заболеваний половых органов, гормональных нарушений у девочек, особенно в период полового созревания и при наступлении менархе, профилактика абортов, нормализация иммунологического статуса организма [28, 78].

## 9.8. ПРИМЕРНЫЕ СРОКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ И ПРОГНОЗ

После консервативных операций лапароскопическим доступом сроки реабилитации не превышают 2 нед., после радикальных — 6–8 нед. После операций на придатках матки сексуальная активность возможна с 10–14-х суток послеоперационного периода, аэробные физические нагрузки — с 5–7-х суток. После радикальных операций сексуальную и физическую активность разрешают через 6–8 нед. с момента операции.

Прогноз в целом благоприятный, но при запущенных формах восстановление фертильности может представлять проблему. Радикальное хирургическое лечение в пре- и постменопаузе обеспечивает приемлемое качество жизни.

# Глава 10

# ОСТРЫЙ ЖИВОТ В ГИНЕКОЛОГИИ

**Острый живот** — клинический симптомокомплекс, развивающийся при повреждениях и острых заболеваниях органов брюшной полости, угрожающий жизни и требующий неотложной помощи.

Термин «острый живот» — собирательное понятие, объединяющее группу заболеваний, различных по этиологическому признаку и патогенезу. Несмотря на различные причины, симптоматика острого живота в гинекологии имеет много общих черт: внезапное появление болей среди полного здоровья (боли чаще начинаются внизу живота, постепенно усиливаясь и распространяясь по всему животу, могут быть настолько сильными, что вызывают обморок); тошнота, рвота; нарушение отхождения кишечных газов и кала; симптомы раздражения брюшины.

Группы заболеваний внутренних женских половых органов, при которых возникает клиника острого живота

1. *Острые кровотечения из внутренних половых органов:*
   - внематочная беременность;
   - апоплексия яичника;
   - травматические повреждения матки (ятрогенного или криминального происхождения).

2. *Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов:*
   — перекрут ножки опухоли яичника;
   — нарушение питания фиброматозного узла.
3. *Острые гнойные заболевания внутренних половых органов с последующим развитием перитонита:*
   — пиосальпинкс и пиовар, гнойная тубоовариальная опухоль;
   — пельвиоперитонит;
   — распространенный перитонит.

## 10.1. ОСТРЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

### 10.1.1. Внематочная беременность

**Внематочная или эктопическая беременность** (*graviditas extrauterina*, *s. ectopica*) — беременность, при которой оплодотворенная яйцеклетка имплантируется и развивается за пределами полости матки.

Имеется стойкая тенденция к увеличению частоты внематочной беременности, которая составляет в индустриально развитых странах в среднем 12–14 случаев на 1 тыс. беременностей [4]. Бесплодие после операции по поводу трубной беременности возникает в 70–80% случаев [20]. Частота повторной трубной беременности варьирует от 4 до 12,6% [99]. Это связано с распространенностью воспалительных процессов гениталий, растущим числом хирургических вмешательств на маточных трубах, внедрением в медицинскую практику индукторов овуляции, применением внутриматочных контрацептивов.

Локализация плодного яйца в трубах, яичниках и брюшной полости относится к проксимальным вариантам эктопической беременности и является одной из главных причин внутреннего кровотечения у женщин репродуктивного возраста. Вовлечение в плодовместилище шейки матки приводит к формированию шеечной или перешеечной беременности, т.е. к ее дистальным вариантам, и сопровождается наружным кровотечением из влагалища.

### Классификация внематочной беременности

***В зависимости от места имплантации плодного яйца***

I. *Трубная беременность*

1. Ампулярная.
2. Истмическая.
3. Интрамуральная (интерстициальная).
4. Межуточная.
5. Переходные формы (маточно-трубная, трубно-яичниковая, фимбриальная).

II. *Яичниковая беременность*

1. Эпиофориальная — зародыш развивается на поверхности яичника.
2. Интрафолликулярная — плодное яйцо находится в середине фолликула.

III. *Брюшная* (*абдоминальная*) *беременность*

1. Первичная — имплантация плодного яйца изначально происходит на париетальной брюшине, сальнике или на любом другом органе брюшной полости.
2. Вторичная — плодное яйцо имплантируется в брюшной полости после его изгнания из маточной трубы.

IV. *Другие формы внематочной беременности*

1. Шеечная.
2. В рудиментарном роге матки.
3. Интралигаментарная.

***По частоте встречаемости***

I. *Часто встречающиеся формы:* ампулярная и истмическая локализация трубной беременности.

II. *Редкие формы*: интерстициальная, яичниковая и брюшная беременность.

***По течению заболевания***

I. *Прогрессирующая* внематочная беременность.

II. *Нарушенная* внематочная беременность:

- наружный разрыв плодовместилища (яичника, рудиментарного рога матки, маточной трубы, часто ее истмического отдела, редко ампулярного);
- внутренний разрыв плодовместилища или трубный аборт (чаще в ампулярном отделе трубы).

### Этиология внематочной беременности

Оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом в норме происходит в фимбриальном отделе ампулы маточной трубы. Благодаря перистальтическому движению трубы, а также с помощью мерцания реснитчатого эпителия эндосальпинкса зигота через 3–4 дня попадает в полость матки, где бластоциста на протяжении 2–4 дней может находиться в свободном состоянии. После увеличения в объеме бластоциста внедряется в эндометрий, где и происходит дальнейшее развитие зародыша. Таким образом, можно выделить две группы причин развития внематочной беременности. *Первая группа* — причины, связанные с нарушением транспортной функции маточных труб, *вторая* — с функциональными изменениями самой яйцеклетки.

**Факторы риска эктопической беременности**

1. *Анатомо-физиологические факторы* (связанные с нарушением транспортной функции маточных труб):

- воспалительные заболевания внутренних половых органов, приводящие к нарушению проходимости маточных труб в результате как анатомических повреждений (образование спаек, перетяжек, карманов), так и изменений сократительной функции маточных труб вследствие повреждения нервно-мышечного аппарата трубы, изменения нейроэндокринной регуляции и нарушения стероидогенеза в яичниках, что вызывает антиперистальтические движения, приводящие к задержке оплодотворенной яйцеклетки в трубе;
- хирургическая стерилизация (перевязка) маточных труб;
- использование внутриматочного контрацептива, при длительном применении которого исчезают реснитчатые клетки слизистой оболочки маточных труб;
- операции на маточных трубах: сальпингоовариолизис, фимбриопластика, сальпинго-сальпингоанастомоз, трубно-маточный анастомоз, сальпингостомия;
- опухоли матки и придатков (изменяют анатомическое соотношение органов в малом тазу и могут сдавливать маточные трубы; это осложняет продвижение яйцеклетки, кроме того, может нарушаться гормональная функ-

ция яичников, что опосредованно приводит к изменению транспортной функции маточных труб).

2. *Гормональные факторы:*

- дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции, что приводит к дисгормонемии и нарушению функционирования нервно-мышечного аппарата труб;
- индукция овуляции — при этом используют различные индукторы овуляции (кломифен, человеческий менопаузальный гонадотропин, хорионический гонадотропин, аГнРГ), которые приводят к нарушению перистальтики труб в результате изменения физиологических факторов, ответственных за их сократительную функцию (секреция гормонов, простагландинов, адренергических факторов) и, таким образом, повышают риск развития гетеротопической беременности;
- нарушение синтеза простагландинов; простагландины, влияя на сокращение и расслабление мышечного слоя труб, опосредованно регулируют транспорт зиготы; при нарушении соотношения ПГ Е/ПГ $F_{2\alpha}$ появляется вероятность нидации бластоцисты в маточной трубе;
- гормональные контрацептивы, содержащие прогестины (мини-пили, чистые прогестагены), приводят к замедлению сократительной активности маточных труб на фоне сохраненной овуляции.

3. *Повышенная биологическая активность плодного яйца.* На 8–9-е сутки после оплодотворения трофобласт синтезирует глико- и протеолитические ферменты, вызывающие лизис эндометрия и способствующие инвазии бластоцисты в подлежащие ткани. При ускоренном росте трофобласта увеличивается риск преждевременной имплантации бластоцисты до ее проникновения в полость матки.

4. *Трансмиграция яйцеклетки и/или сперматозоидов:*

- наружная трансабдоминальная миграция яйцеклетки (переход через брюшную полость в маточную трубу, противоположную овулировавшему яичнику);
- трансабдоминальная миграция сперматозоидов (происходит при возникновении маточно-перитонеальной фисту-

лы или реканализации маточных труб после добровольной хирургической стерилизации);
- внутренняя миграция зиготы в маточную трубу из полости матки в результате повышенной возбудимости миометрия.

5. *Другие факторы:* эндометриоз, врожденные аномалии матки, аномалии развития труб (дивертикулы, добавочные трубы и отверстия, слепые ходы); патология яйцеклетки; качество спермы, аномалии уровня простагландинов в сперме; хромосомные аномалии; стрессовые ситуации, психические травмы (могут нарушить перистальтику маточной трубы).

### Патоморфогенез внематочной беременности

При трубной беременности образуется плодовместилище из оболочек маточной трубы: слизистая оболочка формирует внутреннюю капсулу плодовместилища, а мышечная и серозная — наружную. Прерывание трубной беременности происходит за счет следующих факторов:
- эндосальпинкс не имеет трубчатых желез и не способен дифференцироваться на базальный и функциональный слои;
- в эндосальпинксе слабо выражен подслизистый и соединительнотканный слой (в эндометрии он снабжен кровеносными сосудами);
- отсутствует децидуальная трансформация эндосальпинкса;
- тонкая мышечная оболочка трубы не способна выдержать воздействие трофобласта;
- эктопический трофобласт имеет повышенную пролиферативную активность, что приводит к разрушению эндосальпинкса.

Прерывание трубной беременности может происходить по типу трубного аборта или по типу разрыва трубы.

При **трубном аборте** (локализация плодного яйца в ампулярном конце трубы) плодное яйцо растягивает маточную трубу, что приводит к локальному увеличению ее размеров, истончению и, возможно, повреждению эндосальпинкса. Кроме того, ворсинами

хориона разрушаются кровеносные сосуды с возникновением кровоизлияний между плодным яйцом и плодовместилищем. В дальнейшем происходит внутренний разрыв плодовместилища и отслойка зародыша от стенки маточной трубы, что приводит к его гибели. Антиперистальтические сокращения миосальпинкса изгоняют плодное яйцо из просвета трубы в брюшную полость. Данный процесс сопровождается кровотечением в просвет трубы, откуда кровь изливается в брюшную полость через брюшное отверстие трубы.

Различают *полный трубный аборт* — плодное яйцо полностью отделяется от стенки маточной трубы и целиком изгоняется в брюшную полость и *неполный трубный аборт* — остается связь между плодным яйцом и фимбриями.

**Разрыв маточной трубы** происходит вследствие прорастания ее слизистой, мышечной и серозной оболочек ворсинами хориона на фоне перерастяжения стенки трубы растущим плодным яйцом. При этом внутрибрюшное кровотечение возникает из-за повреждения сосудов трубы.

Механизм прерывания трубной беременности зависит от морфофункциональных особенностей того отдела, в котором произошла имплантация бластоцисты. Наибольшая степень деструкции стенки трубы, сопровождающаяся разрушением всех ее оболочек, наблюдается в интрамуральном и истмическом отделах.

При истмической локализации плодного яйца перфорация стенки трубы возникает через 4–6 нед. после оплодотворения, что связано со слабой собственной пластинкой эндосальпинкса. Интрамуральная беременность может длиться до 10–16 нед. благодаря мощной мышечной оболочке и богатому кровоснабжению этого отдела. В ампулярном отделе трубы инвазия трофобласта ограничивается пределами слизистой оболочки и прерывание такой беременности происходит по типу трубного аборта в 4–8 нед.

### Клиническая картина эктопической беременности

Клиническая картина зависит от стадии развития внематочной беременности, вида ее нарушения (разрыв трубы или трубный аборт), общей кровопотери и реакции организма.

Для **прогрессирующей трубной беременности** характерны: задержка менструации; кровянистые маточные выделения, обусловленные отторжением эндометрия в выраженной секреторной фазе; нагрубание молочных желез; тошнота, вкусовые изменения. Бимануально и в зеркалах: цианоз слизистых оболочек влагалища и шейки матки. Шейка уплощенная, а в области перешейка отмечается частичное размягчение. Матка размягчена, несколько увеличена в размерах за счет утолщения мышечной стенки и развития децидуальной оболочки. Главным признаком данной формы внематочной беременности является отставание размеров матки от предполагаемого срока беременности при увеличении опухолевидного образования, определяемого в месте локализации плодного яйца. В яичнике образуется желтое тело беременности.

В зависимости от локализации плодного яйца наблюдаются деформация матки или наличие опухолевидного образования (в трубах и яичниках — в области придатков; между листками широкой связки — сбоку от матки; в рудиментарном роге — рядом с телом матки; в шейке матки — колбообразная шейка; в брюшной полости — опухолевидные образования различной локализации).

**Нарушенная внематочная беременность**

Для ***разрыва трубы*** характерны:

- резкая боль в животе, которой могут предшествовать менее интенсивные схваткообразные боли, связанные с трубной перистальтикой («трубной коликой»); в момент интенсивного болевого приступа иногда бывает потеря сознания;
- симптомы внутреннего кровотечения различной выраженности (патологическая кровопотеря, синдром массивной кровопотери, геморрагический шок);
- симптомы раздражения брюшины: вздутие живота, болезненность, напряжение передней брюшной стенки, перитонеальные симптомы;
- тошнота, головокружение, холодный пот, бледность кожных покровов;
- снижается артериальное давление, пульс становится частым и слабым;
- притупление перкуторного звука в отлогих местах живота;

- при гинекологическом обследовании: цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки; матка слегка увеличена (но меньше предполагаемого срока беременности), размягчена, подвижна («плавающая»); в области придатков матки определяется пастозность или пальпируется опухолевидное образование тестоватой консистенции; задний и один из боковых сводов выпячены; резкая болезненность с иррадиацией в прямую кишку при попытке смещения шейки матки кпереди и при пальпации заднего свода.

Прерывание трубной беременности по типу ***трубного аборта*** протекает медленнее (от нескольких дней до нескольких недель). Основные жалобы: приступообразные боли внизу живота, мажущие, скудные, темно-коричневые или почти черные выделения из половых путей (кровянистые выделения из влагалища обусловлены отторжением децидуальной оболочки в результате снижения уровня стероидных гормонов, возникающего при нарушении связи плодного яйца с плодовместилищем). Могут возникать повторные кратковременные обморочные состояния, слабость, головокружение, холодный пот, рвота. При гинекологическом обследовании — цианоз слизистых, скудные кровянистые выделения из цервикального канала. Увеличение матки не соответствует сроку беременности, она размягчена в области перешейка. В области придатков матки пальпируется ограниченно-подвижное опухолевидное образование с нечеткими контурами. Задний и соответствующий боковой своды уплощенные или выпячены, умеренно выражена их болезненность.

При **яичниковой беременности** плодное яйцо может имплантироваться на поверхности яичника, что иногда связывают с эндометриозом, или же развиваться внутри фолликула. Данная беременность прерывается на ранних сроках и сопровождается сходными симптомами, которые наблюдаются при прерывании трубной беременности.

**Брюшная беременность**, как первичная, так и вторичная, встречается чрезвычайно редко. Плодное яйцо может прикрепляться к различным органам брюшной полости, кроме кишечника. Очень редко абдоминальная беременность достигает больших сроков. Как правило, она заканчивается разрывом капсулы

плодовместилища на ранних сроках, обильным кровотечением и перитонеальным шоком. Характеризуется повторными болевыми приступами в животе, иногда с потерей сознания. Резкая боль возникает при движении плода. При влагалищном исследовании пальпируется немного увеличенная матка, расположенная отдельно от плодовместилища. Части плода определяются под брюшной стенкой.

**Шеечная беременность** в ранние сроки протекает бессимптомно. В дальнейшем появляются кровянистые выделения. При осмотре наблюдается колбообразное увеличение шейки матки. Существует высокая опасность профузного кровотечения.

**Перешеечно-шеечная беременность** клинически проявляется кровотечением из влагалища на фоне задержки менструации и отсутствием болевого синдрома. При гинекологическом осмотре обращает на себя внимание эксцентрическая локализация наружного зева и расширение сосудов шейки матки. При бимануальном исследовании определяется мягкая шаровидная увеличенная шейка и небольшая плотная матка. После проведенного обследования кровотечение усиливается.

**Беременность в рудиментарном роге матки**, имеющем недостаточно развитый мышечный слой и неполноценную слизистую оболочку, прерывается в 8–16 нед. В этом случае возникает интенсивное кровотечение и развитие внутренних перитонеальных симптомов.

**Межсвязочная (интралигаментарная) беременность** — плодное яйцо прикрепляется к трубе и развивается между листками широкой связки. При этом могут появляться периодические кровянистые выделения в широкую связку с образованием гематомы и смещением матки в сторону.

### Диагностика эктопической беременности

**Анамнез жизни.**

**Гинекологический анамнез.**

**Характерные клинические симптомы.**

**Трансвагинальная эхография.** Ультразвуковые критерии внематочной беременности:

1) увеличение матки при отсутствии органических изменений в миометрии или маточной беременности;

2) утолщение срединного М-эха;
3) выявление в проекции придатков матки (изолированно от яичников) образований с негомогенной эхоструктурой и повышенным уровнем звукопоглощаемости;
4) наличие свободной жидкости в углублениях малого таза;
5) выявление вне полости матки плодного яйца с живым эмбрионом.

**Определение уровня хорионического гонадотропина**. ХГ впервые выявляется в крови беременной женщины на 6–7-й день после зачатия, а в моче — на 8-й день. Информативность исследования 96,7–100% [55]. Серийное определение титра ХГ не позволяет достоверно отличить внематочную беременность от осложненной маточной. У 85% женщин с нормально протекающей маточной беременностью уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке за 48 ч повышается не менее чем на $^{2}/_{3}$, в то время как у такого же числа больных с внематочной беременностью за то же самое время он повышается менее чем на $^{2}/_{3}$ [4]. При проведении исследования каждые 24 ч различия между маточной и внематочной беременностью менее заметны.

Кроме этого, при физиологической беременности около 10% общего количества ХГ составляет модифицированный ХГ, а эктопическая беременность характеризуется почти полным отсутствием модифицированного ХГ. Этот факт и был положен в основу иммунохроматографического теста на внематочную беременность — данная патология вероятна при отсутствии в моче женщины модифицированного ХГ.

**Определение уровня прогестерона в сыворотке крови.** При маточной беременности уровень прогестерона в сыворотке, как правило, выше, чем при внематочной. Определение уровня прогестерона в сыворотке можно использовать для исключения внематочной беременности, когда невозможно провести УЗИ и определить уровень β-субъединицы ХГ или модифицированной формы ХГ.

**Фактор ранней беременности** — специфическая для беременности иммуносупрессивная субстанция, появляющаяся в крови и моче уже через 24–48 ч после оплодотворения. При эктопической беременности обнаруживается более низкий, чем

при маточной, титр фактора ранней беременности (определяется с помощью теста ингибирования розеткообразования).

**Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.** При нарушении внематочной беременности в результате недавнего внутрибрюшного кровотечения определяется темная несвертывающаяся кровь в маточно-прямокишечном углублении малого таза. Пунктат подлежит микроскопическому исследованию. Эритроциты, полученные из пунктата, изменяются и имеют вид тутовых ягод или рыбьей чешуи. Пункция проводится только в случае сомнений в диагнозе (чаще при трубном аборте). При яркой клинике внутрибрюшного кровотечения пункция не показана, так как отсрочивает начало операции.

**Биопсия эндометрия.** Проводится при подозрении на прогрессирование эктопической беременности. При внематочной беременности эндометрий трансформируется в децидуальную оболочку, строение которой идентично *decidua parietalis* с появлением клубков спиральных артерий, атипической трансформации маточного эпителия в виде феномена Ариас–Стеллы и «светлых желез» Овербека; ворсины хориона при этом не обнаруживаются.

*Феномен Ариас–Стеллы* — появление в эпителии желез эндометрия набухших клеток с необычайно крупными полиморфными ядрами, в 4–5 раз превышающими величину ядра нормальной эпителиальной клетки. В основе развития этого феномена лежит гиперсекреция гонадотропных гормонов.

*«Светлые железы» Овербека* встречаются при III стадии обратного развития эндометрия после нарушенной внематочной или маточной беременности. Эпителиальные клетки единичных желез имеют светлую вакуолизированную цитоплазму и полиморфные крупные ядра.

**Лапароскопия** — наиболее информативный метод диагностики внематочной беременности. Точность диагностики как нарушенной, так и прогрессирующей эктопической беременности с применением лапароскопии составляет 97–100%.

### Лечение трубной беременности

При трубной беременности возможно как хирургическое, так и консервативное лечение. Выбор метода зависит от клиниче-

ской картины, локализации плодного яйца и возможностей лечебного учреждения.

**Хирургическое лечение.** Хирургическое лечение остается наиболее распространенным методом лечения внематочной беременности. Больная сразу после установления диагноза нарушенной внематочной беременности должна быть прооперирована. Объем операции зависит от локализации плодного яйца, выраженности патологических изменений в обеих маточных трубах, общего состояния и возраста пациентки, степени кровопотери, отношения к сохранению генеративной функции в последующем. Помимо оперативного вмешательства проводится лечение геморрагического шока.

Хирургическое лечение трубной беременности может производиться с помощью лапароскопической техники или через брюшностеночный доступ. При любом методе хирургического лечения проводят как радикальные, так и консервативные операции.

***Радикальные операции.*** *Тубэктомия* показана в случае обильного кровотечения, значительных патологических изменениях маточных труб, разрыва маточной трубы, диаметра плодного яйца более 3,0 см. Накладывают зажимы на мезосальпинкс и маточный угол трубы. После остановки кровотечения удаляют сгустки крови, проводят ревизию органов брюшной полости и малого таза. Трубу и трубный угол пересекают, культю трубы и мезосальпинкс прошивают и лигируют. Если поражен яичник, проводят его резекцию.

***Консервативные операции* (*лапаротомия*).** Характер оперативного вмешательства зависит от локализации плодного яйца. При имплантации его в ампулярном отделе трубы проводят фимбриальную эвакуацию. Если плодное яйцо находится в интерстициальном отделе, можно провести операцию двумя путями: удалить часть трубы и возобновить ее проходимость или рассечь трубу, удалить плодное яйцо, а потом восстановить целостность трубы.

*Фимбриальная эвакуация* — удаление или отсасывание плодного яйца через ампулу маточной трубы — проводится в случае дистальной локализации плодного яйца.

*Сегментарная резекция* с анастомозом «конец в конец» показана при истмической беременности. С обеих сторон на части

трубы, содержащей плодное яйцо, накладывают мини-зажимы. Через мезосальпинкс проводят лигатуру, выкалывая иглу под одним зажимом и вкалывают под другим. Патологическую часть трубы удаляют. Лигатуру затягивают. Концы труб соединяют двумя рядами швов: первый ряд через мышечный слой и серозную оболочку, второй — серо-серозный.

*Сальпинготомия* — удаление плодного яйца через разрез трубы с последующим ушиванием маточной трубы. Показания: бесплодие, повторная трубная беременность (с целью сохранения маточной трубы). Противопоказания: обильное кровотечение, значительный разрыв трубы, давнее нарушение трубной беременности.

***Лапароскопические органосохраняющие операции.*** *Линейная сальпинготомия* — проводится в ранние сроки прогрессирующей беременности, когда диаметр маточной трубы не превышает 4 см, или при нарушенной беременности с небольшим повреждением трубы и умеренной кровопотерей. В продольном направлении рассекают трубу над плодным яйцом, удаляют его, проводят гемостаз. Края разреза маточной трубы оставляют неушитыми.

*Сегментарная резекция трубы* (коагуляционным или лигатурным способом) с оставлением участков трубы длиной не менее 5–6 см для возможности последующей микрохирургической операции по восстановлению проходимости трубы (сальпингосальпингоанастомоз).

*Выдавливание плодного яйца из ампулярного отдела трубы* с помощью атравматического зажима. Этот метод не получил широкого распространения из-за значительной травматичности операции и возможности последующего кровотечения ввиду неполного удаления элементов плодного яйца.

При трубной беременности используется широкий спектр органосохраняющих оперативных вмешательств с применением ***микрохирургической техники***:

- сальпингостомия в ампулярном отделе трубы;
- фимбриопластика или неофимбриопластика при локализации плодного яйца в области фимбрий или ампулярной части трубы;
- сегментарная резекция истмического отдела с наложением анастомоза «конец в конец».

Профилактика спаечных процессов после органосохраняющих операций достигается путем введения препаратов, препятствующих образованию спаек (полиэтиноленоксид и карбоксиметилцеллюлоза, которые препятствуют связыванию белков и клейкости тканей).

**Консервативное лечение внематочной беременности** проводится в условиях гинекологического стационара (с возможностью оказания экстренной хирургической помощи) при следующих условиях:

- стремлении больной сохранить репродуктивную функцию;
- наличии ненарушенной трубной беременности;
- отсутствии тяжелых соматических заболеваний у женщины;
- перед консервативной лапароскопической операцией как подготовительный этап для облегчения удаления плодного яйца.

В большинстве случаев для этого применяют *метотрексат*, реже используют другие лекарственные средства: цитовар, хлорид калия, препараты простагландинов, мифепристон. Их применяют как системно, так и местно (вводят в маточную трубу через боковой свод влагалища под контролем УЗИ, при лапароскопии или трансцервикальной катетеризации маточной трубы).

***Метотрексат*** — антагонист фолиевой кислоты, нарушает синтез ДНК, блокируя дигидрофолатредуктазу. Лечение метотрексатом вызывает гибель эмбриона с последующим трубным абортом или резорбцией плодного яйца. Метотрексат разрушает трофобласт без повреждения эндосальпинкса, в связи с чем сохраняется проходимость маточной трубы.

*Противопоказания к введению метотрексата:*

- тромбопения $< 100 \times 10^9$/л, лейкопения;
- тяжелые заболевания печени, почек, нарушение системы гомеостаза;
- диаметр плодного яйца более 3 см;
- более 100 мл крови в дугласовом пространстве.

*Рекомендации по введению метотрексата* при внематочной беременности. Перед введением препарата:

- определить уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке крови;

- провести влагалищное УЗИ (диаметр плодного яйца, расположенного в области придатков матки, не должен превышать 3,0–3,5 см);
- при уровне β-субъединицы ХГ в сыворотке менее 2000 МЕ/л произвести раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала или вакуум-аспирацию;
- выполнить биохимические исследования и общий анализ крови, при гематокрите менее 0,30 л/л назначить препараты железа;
- женщинам с Rh-отрицательной кровью назначить анти-Rh-(D)-иммуноглобулин для в/м или в/в введения;
- получить письменное согласие больной на лечение.

Препарат вводится в небольших дозах, не вызывающих тяжелых побочных действий (по 1 мг/кг в сутки в/м через день). Если требуется несколько введений метотрексата, назначают *фолинат-кальция* — антидот метотрексата, снижающий риск его побочных действий (вводят по 0,1 мг/кг в сутки в/м через день, начиная со 2-го дня лечения). Метотрексат отменяют, когда уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке крови снизится на 15% за сутки и с последующим ежедневным уменьшением его концентрации до достижения порогового уровня (10 мМЕ/л). Уменьшение концентрации ХГ до порогового уровня происходит в среднем за 12–15 дней.

***Простагландины*** — механизм действия ПГ $E_2$ и ПГ $F_{2\alpha}$ связан с прерыванием трубной беременности за счет усиления сократительной активности маточных труб. Используют локальный способ введения простагландинов (в маточную трубу вводят 2,25 мг ПГ $E_2$ или 5 мг ПГ $F_{2\alpha}$ под контролем лапароскопа), который иногда сочетают с системным их введением.

***Мифепристон*** — антипрогестероновый стероид, блокирующий гестагеновые рецепторы, что приводит к отмиранию плодного яйца. Применяют, в основном, для облегчения последующего лапароскопического лечения, когда полностью отслоившееся плодное яйцо легко извлекается из полости трубы. Препарат назначают *per os* при задержке месячных не более 49 дней по 400–600 мг/сут в течение 4–8 дней.

Целесообразность консервативного лечения эктопической беременности не очевидна, поскольку частота повторной внематочной беременности после данной процедуры достигает 20%.

**Лечение других форм внематочной беременности.** Лечение брюшной беременности имеет большие трудности в связи с возможным профузным кровотечением. Поэтому перед операцией заготавливают не менее 2 л крови и начинают инфузию растворов в две вены. Может потребоваться удаление вместе с плодовместилищем и окружающих тканей (париетальной брюшины, резекция кишечника, сальника). Нередко плодный мешок полностью удалить не удается, в таких случаях операция выполняется по типу марсупиализации (вшивание краев оставшейся части плодного яйца в рану брюшной полости).

Лечение яичниковой беременности небольшого срока включает резекцию яичника. Яичник выводят в рану, клиновидным разрезом удаляют патологически измененную ткань (удаляют $^{2}/_{3}$ объема яичника). На область разреза накладывают тонкие кетгутовые швы.

Лечение беременности в рудиментарном роге матки заключается в удалении рудиментарного рога с прилегающей маточной трубой.

При интралигаментарной беременности вначале рассекается брюшина широкой связки над гематомой, которая удаляется вместе с плодным яйцом, затем производится сальпингоэктомия.

При шеечной беременности проводят экстирпацию матки без придатков.

### Профилактика

С целью профилактики развития повторной трубной беременности или бесплодия в послеоперационном периоде проводится поэтапная терапия, направленная на восстановление репродуктивной функции:

1-й этап — ретроградное введение лекарственных средств в полость неповрежденной трубы во время операции;

2-й этап — использование в послеоперационном периоде антибиотиков; проведение гидротубации с лидазой, гидрокортизоном, новокаином, антибиотиками. Применяют электрофорез с солями цинка и йода. Эти мероприятия проводятся

с 4–5-го дня после прекращения выделений из половых путей. Через 2 мес. после операции назначают индуктотермию и повторный курс гидротубации;

3-й этап — реабилитационный, проводится через 6, 9, 12 мес. после операции с аналогичными курсами лечения. Через 1 год после оперативного вмешательства показано санаторно-курортное лечение.

## 10.1.2. Апоплексия яичника

**Апоплексия яичника** — внезапно наступившее кровоизлияние в яичник при разрыве сосудов граафова пузырька, стромы яичника, фолликулярной кисты или кисты желтого тела, сопровождающееся нарушением целостности ткани яичника и кровотечением в брюшную полость. Встречается у 0,5–2,5% гинекологических больных [20]. Апоплексия яичника может наблюдаться в различные фазы менструального цикла, однако чаще всего это бывает в период овуляции или в стадии васкуляризации и расцвета желтого тела. Не исключена возможность разрыва желтого тела во время беременности. Апоплексия яичника возникает, как правило, у женщин в возрасте 20–35 лет.

### Этиопатогенез апоплексии яичника

Среди этиологических факторов, приводящих к данной патологии, выделяют следующие: нейроэндокринные нарушения; воспалительные заболевания внутренних половых органов, которые вызывают склеротические изменения в яичниках; застойные процессы в малом тазу; варикозное расширение вен яичников; физические нагрузки в середине менструального цикла или за неделю до менструации; аномалии положения половых органов; опухоли малого таза; нарушения свертывающей системы крови; травмы живота; влагалищные исследования; бурные половые сношения.

На протяжении менструального цикла формируются условия, благоприятные для возникновения апоплексии: овуляция, обильная васкуляризация тканей желтого тела, предменструальная гиперемия яичника. Они могут привести к образованию гематомы, при разрыве которой возникает кровотечение в брюшную полость. Объем кровопотери может быть от 50 мл до 2–3 л.

Чаще возникает апоплексия правого яичника, что связано с лучшим кровоснабжением и большим количеством венозных сосудов в нем по сравнению с левым яичником.

### Клиника апоплексии яичника

Выделяют три клинические формы данной патологии: анемическую, болевую и смешанную.

*Анемическая форма*

I степень — легкая (внутрибрюшная кровопотеря не превышает 150 мл).

II степень — средняя (кровопотеря 150–500 мл).

III степень — тяжелая (внутрибрюшная кровопотеря более 500 мл).

На первый план выступают симптомы внутрибрюшного кровотечения: острая боль в животе, возникшая внезапно (локализируется над лобком или в подвздошных областях с иррадиацией в задний проход, наружные половые органы); тошнота, рвота, слабость, головокружение; бледность кожных покровов и слизистых оболочек; снижение АД, тахикардия; умеренно выраженные симптомы раздражения брюшины на стороне поражения; может наблюдаться френикус-симптом; перкуторное определение свободной жидкости в брюшной полости; кровянистые выделения из половых путей; при гинекологическом обследовании — бледность слизистой оболочки влагалища, нависание заднего и/или бокового свода влагалища (при обильном кровотечении); увеличенный, болезненный яичник, болезненность шейки матки при ее смещении; признаки анемии в гемограмме.

*Болевая форма* характеризуется кровоизлиянием в ткань яичника (в фолликул или желтое тело) с незначительным кровотечением в брюшную полость или без него. Основные симптомы: острое начало; приступообразная боль; тошнота, рвота; нормальный цвет кожи и слизистых оболочек; АД и пульс в норме; невыраженные симптомы раздражения брюшины; данные гинекологического обследования аналогичны таковым при анемической форме, за исключением нависания сводов; в клиническом анализе крови может быть лейкоцитоз без нейтрофильного сдвига, без признаков анемии.

*Смешанная форма* сочетает в разных соотношениях симптомы, характерные для анемической и болевой форм апоплексии яичника. Анемическую форму апоплексии яичника часто принимают за нарушенную трубную беременность, болевую — за аппендицит.

### Диагностика апоплексии яичника

Анамнез (жизни и гинекологический).

Объективное обследование.

Общий анализ крови.

УЗИ органов малого таза.

Определение уровня хорионического гонадотропина в крови (для исключения внематочной беременности).

Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.

Лапароскопия.

### Лечение апоплексии яичника

Лечение апоплексии яичника зависит от формы патологии и степени кровопотери.

Консервативное лечение возможно при болевой форме без признаков внутреннего кровотечения с тщательным контролем центральной гемодинамики и лабораторных показателей крови. Назначают холод на низ живота, антибиотики, гемостатические препараты (*транексамовая кислота* (*тугина*) — по 10–15 мг/кг в/в капельно каждые 6 ч; *дицинон* (*этамзилат натрия*) — 12,5% р-р по 2 мл в/м или в/в 2 раза в сутки; *кальция хлорид* — 10% р-р 10 мл в/в) и витамины (*витамин* $B_{12}$ в/м по 200 мкг/сут с фолиевой кислотой по 0,01 г 3 раза в сутки; *витамин* $B_1$ с *витамином* $B_6$ по очереди по 1 мл в/м, 10 инъекций; *витамины E* (по 100 мг) и *A* (по 3300 МЕ) в течение 1 мес.).

Консервативная терапия проводится в стационаре под круглосуточным наблюдением. При повторном приступе болей, ухудшении общего состояния, нестабильности гемодинамики, увеличении количества крови в брюшной полости клинически и при ультразвуковом сканировании показано оперативное вмешательство (лапароскопия, лапаротомия).

Анемическая форма заболевания требует немедленного оперативного вмешательства (брюшностеночного или лапароскопического). Проводится клиновидная резекция яичника в пределах здоровых тканей или сшивание разрыва Z-образным швом. Если вся ткань яичника пропитана кровью, показана овариэктомия.

## 10.2. ОСТРЫЕ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ И ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

### 10.2.1. Перекрут ножки опухоли яичника

Данная патология приводит к острому нарушению питания опухоли яичника и быстрому развитию в ней морфологических изменений.

Различают анатомическую и хирургическую ножку опухоли. К первой относят анатомические образования, которые подходят к яичнику: брыжейка яичника, собственная связка и подвешивающая связка яичника, нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Хирургическая ножка образуется в результате перекрута ножки опухоли яичника и, помимо структур хирургической ножки, может содержать маточную трубу, сальник, петли кишечника.

**Этиопатогенез перекрута ножки опухоли яичника.** Причины перекрута не всегда ясны. Для возникновения перекрута большое значение имеет внезапная остановка вращающегося туловища женщины при физической работе, во время интенсивных занятий спортом, при резком повороте в кровати, усиленной перистальтике кишечника; переполненном мочевом пузыре; переходе кисты из малого таза в брюшную полость.

Перекрут ножки иногда возникает у беременных со слабой брюшной стенкой, а также в послеродовом периоде.

Перекрут ножки может происходить остро или постепенно, быть полным и частичным. Если перекручивание происходит медленно и оно не полное, то изменения происходят в тонкостенных, малоустойчивых венах ножки в результате их сжатия

и прекращения оттока крови; пережатия артерий при этом не происходит. Возникает выраженный венозный застой: опухоль быстро увеличивается в размерах, могут происходить кровоизлияния в ее паренхиму. Опухоль приобретает синюшно-багровый цвет. Если разрывается стенка опухоли, возникает кровотечение в брюшную полость. При полном перекруте ножки наступает пережатие артерий, развиваются некротические изменения в тканях опухоли, что может привести к перитониту.

**Клиника перекрута ножки опухоли яичника.** Клинические проявления зависят от степени перекрута ножки опухоли и быстроты его возникновения. Для постановки диагноза важны симптомы указывающие на наличие *острого полного перекрута ножки опухоли яичника:* сильные приступообразные боли внизу живота с иррадиацией в нижние конечности и спину; тошнота, рвота, задержка стула и газов (парез кишечника); повышение температуры тела; бледность кожных покровов и слизистых оболочек, холодный пот; частый пульс, гипотония; вынужденное положение больной; положительные симптомы раздражения брюшины. При влагалищном исследовании обнаруживают опухоль в области придатков матки тугоэластической консистенции, резко болезненную при смещении.

При *частичном перекруте ножки опухоли* все явления выражены в меньшей степени.

В большинстве случаев бимануальное исследование затруднено из-за напряжения и болезненности передней брюшной стенки вследствие раздражения брюшины. Значительную помощь в диагностике перекрута ножки опухоли придатков матки оказывает УЗИ, исследование крови в динамике (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево). Другие дополнительные методы исследования при данной патологии, как правило, не дают информации, необходимой для точной постановки диагноза, и лишь затягивают начало оперативного лечения.

Иногда встречается *перекрут неизмененных придатков матки*, проявляющийся картиной острого живота. При этом возникает боль в животе и/или в спине, нарастающая постепенно или возникающая внезапно, боль носит острый характер, но может быть тупой и постоянной. Наблюдаются тошнота, рвота, дизурические явления, тяжесть внизу живота, тахикардия, субфеб-

рильная температура тела. При пальпации живота отмечается умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность в нижних отделах; определяются симптомы раздражения брюшины. Перистальтика кишечника сохранена. Придатки матки на пораженной стороне увеличены и болезненны.

**Лечение перекрута ножки опухоли яичника.** Больные с диагнозом перекрута ножки кисты или кистомы яичника подлежат срочной операции. Промедление с операцией приводит к некрозу опухоли, присоединению вторичной инфекции, спаиванию опухоли с соседними органами, развитию перитонита. Проводится разрез брюшной стенки по Пфанненштилю или срединная лапаротомия. Трудной задачей является оценка возможной злокачественности опухоли. Для этого, наряду с тщательным исследованием органов малого таза и брюшной полости, необходимо осмотреть наружную и внутреннюю поверхности капсулы опухоли, а также ее содержимое. Наружная поверхность капсулы доброкачественной опухоли гладкая. Злокачественная опухоль на разрезе имеет «мраморный» вид, хрупкие, легко кровоточащие «сосочки».

При доброкачественной опухоли у женщин до 40 лет производят одностороннее удаление придатков матки. В случае подозрения на злокачественную опухоль объем операции расширяют. При перекруте ножки опухоль следует отсечь, не раскручивая, по возможности за пределами места перекрута, поскольку в ножке опухоли формируются тромбы, которые при ее раскручивании могут попасть в общий кровоток. Проводится дренирование брюшной полости. Назначают дезинтоксикационную и антибактериальную терапию.

### 10.2.2. Нарушение питания миоматозного узла

Миома матки — доброкачественная дисгормональная эстрогензависимая опухоль, состоящая из мышечной и соединительной ткани (гл. 8), которая в результате нарушения кровоснабжения может некротизироваться.

**Этиопатогенез нарушения питания миоматозного узла.** Нарушение кровообращения в миоматозных узлах обусловлено как механическими факторами (перекрут ножки субсерозной опухоли, сдавление опухоли), так и снижением кровотока в об-

ласти межмышечного миоматозного узла, повышением сосудистого тонуса, преимущественно в мелких сосудах, выраженным затруднением венозного оттока.

Выделяют два вида некроза миоматозного узла: сухой и влажный. *Сухой некроз* характеризуется постепенным сморщиванием некротизированной ткани с образованием пещеровидных полостей. При *влажном некрозе* в результате размягчения некротизированных тканей образуются кистообразные полости. Выделяют также *красный некроз*, развивающийся в интрамуральных опухолях. Эта форма наблюдается во время беременности или в послеродовом периоде. Данный вид некроза развивается вследствие повышения тонуса миометрия, окружающего узел, с последующим расстройством его кровоснабжения.

**Клиника нарушения питания миоматозного узла.** Симптомы нарушения питания миоматозного узла зависят от степени нарушения кровообращения опухоли. Узел может некротизироваться частично или полностью.

При незначительной ишемии узла больные жалуются на постоянную боль над лобком, живот мягкий, участвует в акте дыхания, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. При гинекологическом обследовании определяется плотная, увеличенная, чувствительная при пальпации матка с узлами. Своды глубокие. Движения шейки матки безболезненные.

Полный некроз сопровождается острой болью в животе. Боль постоянная, усиливающаяся во время пальпации узла. Появляется тошнота, рвота. Повышается температура тела. Признаки раздражения брюшины положительные. В анализе крови — лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Бимануально определяется плотная, увеличенная матка с миоматозными узлами, среди которых один или несколько резко болезненны. При УЗИ органов малого таза в миоматозных узлах определяются очаги размягчения.

**Лечение.** *Радикальные операции:* экстирпация матки с придатками или без них, надвлагалищная ампутация матки. Недостаток данных операций — потеря детородной и менструальной функции.

К *полурадикальным операциям* относятся различные виды резекций матки: дефундация, резекция, высокая ампутация.

*Консервативные операции*, позволяющие сохранить детородный орган: миомэктомия, энуклеация миоматозных узлов, удаление субсерозных миоматозных узлов на ножке. Влагалищным путем проводят выделение и удаление подслизистых миом на ножке. Подробнее техника оперативного лечения миомы матки описана в пар. 8.1.5.

## 10.3. ОСТРЫЕ ГНОЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

### 10.3.1. Пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальная гнойная опухоль

Среди воспалительных заболеваний женских половых органов симптомы острого живота чаще возникают в результате гнойного воспалительного процесса в маточных трубах и яичниках.

**Пиосальпинкс** — преимущественное поражение маточной трубы.

**Пиовар** — преимущественное поражение яичников.

**Тубоовариальная гнойная опухоль** — конгломерат гнойных воспалительных образований трубы и яичника.

Клинически дифференцировать каждую из подобных форм заболевания практически невозможно и нецелесообразно, так как их течение принципиально одинаково.

Все остальные клинические проявления являются осложнениями этих процессов: самопроизвольная перфорация гнойных образований, пельвиоперитонит, перитонит, тазовый абсцесс, параметрит.

**Этиология.** Среди факторов риска развития инфекции внутренних половых органов выделяют следующие:

- социально-демографические (незамужний статус женщины, тяжелые условия труда и быта, слишком молодой возраст больной);
- половая функция: раннее начало половой жизни, частая смена партнеров, половой акт во время менструации, инфекционные болезни половых органов партнера;
- анатомо-физиологические особенности женских половых органов: нейтральная или щелочная среда влагалища, выпадение матки, опускание стенок влагалища;

- соматические заболевания: сахарный диабет, пиелонефрит, цистит, туберкулез;
- медицинские факторы: использование ВМК, лечебно-диагностические внутриматочные процедуры, длительная антибиотикотерапия, аборты, оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости (аппендэктомия).

**Патогенез.** Выделяют четыре основных механизма инфицирования придатков матки:

1) восходящий (интраканаликулярный) — проникновение вирулентных микроорганизмов через эндоцервикальный барьер (в том числе нарушенный в результате травм шейки матки), занесение инфицированной слизи в полость матки во время внутриматочных манипуляций;
2) лимфогенный;
3) гематогенная диссеминация бактерий из первичного экстрагенитального очага в маточные трубы или яичники (нисходящее инфицирование);
4) контактный путь — прямое проникновение бактерий из инфицированных органов брюшной полости и малого таза в придатки матки.

Гнойные воспалительные заболевания придатков матки относятся к смешанным полимикробным инфекциям, главными возбудителями которых являются анаэробные и аэробные микроорганизмы и их ассоциации. Они постоянно обитают в нижних отделах половых путей и при возникновении условий, благоприятных для развития инфекции, мигрируют во внутренние половые органы, вызывая воспаление. К анаэробам относятся пептококки, пептострептококки, к аэробам — стрепто- и стафилококки, кишечная и синегнойная палочка, гонококк.

Патологический процесс при гонококковом сальпингите связан с проникновением возбудителя в маточные трубы восходящим путем. Главными переносчиками являются сперматозоиды и трихомонады. С помощью длинных трубочек (пили), находящихся на поверхности бактерий, гонококк прикрепляется к клеткам эндосальпинкса. При этом выделяется эндотоксин, замедляющий двигательную активность реснитчатого эпителия, что создает оптимальные условия для проникновения микроорганизмов в ткани.

Хламидийная и микоплазменная инфекция имеет свои особенности. Она вызывает нарушения гемодинамики, особенно капиллярной системы, в результате чего клетки реснитчатого эпителия подвергаются деструкции и аутолизу. В суббазальном слое эпителия образуются лимфоплазмоцитарные инфильтраты с зоной некроза в центре, позже замещающиеся фибробластами. Это приводит к уменьшению барьерной функции эпителия, снижению сократительной активности труб с последующей их облитерацией.

При бактериальных инфекциях после инвазии патогенных микроорганизмов в тканях происходит кратковременный спазм артериол с последующим расширением сосудов микроциркуляторного русла и увеличением проницаемости их стенок как для крови, так и для сывороточных белков. Этот процесс связан с активацией протеолитических ферментов и тканевых гиалуронидаз. Пусковым механизмом вазодилатации являются биологически активные вещества, продукты распада ДНК и РНК, простагландины. В результате длительной вазодилатации возникает венозный застой, инфильтрация тканей лейкоцитами, нарушение реологических свойств крови. Накопление в очаге воспаления продуктов нарушенного обмена приводит к ацидозу, что вызывает раздражение нервных окончаний (клинически проявляется болевым синдромом).

В начальной стадии воспаления в стенке маточной трубы развивается гиперемия, отек слизистой оболочки, усиливается секреция слизистых желез ее эпителия. Формируется катаральный сальпингит. Стенка трубы равномерно утолщается. При прогрессировании процесса в просвете маточной трубы скапливается секрет. Складки слизистой отечны, утолщены, нарушается проходимость маточной трубы. В дальнейшем образуется гидросальпинкс, а в случае присоединения вторичной инфекции — пиосальпинкс.

Воспалительные заболевания яичников имеют свои особенности. Сначала поражается покровный эпителий (периоофорит), после овуляции — корковый и мозговой слой яичника (оофорит). Вторичная инфекция вызывает образование единичных или множественных гнойных полостей, по периферии которых

находятся гранулярная соединительная ткань (абсцессы яичника). При слиянии множественных абсцессов образуется пиовар с фиброзной капсулой. При наличии гнойника в маточных трубах и яичнике развивается деструкция перегородки между ними и образуется общая полость, заполненная гноем — тубоовариальный абсцесс.

**Клиника гнойных тубоовариальных образований.** Гнойные тубоовариальные образования представляют собой сложный в диагностическом и тяжелый в клиническом плане процесс. Однако можно выделить ряд патогномоничных синдромов: интоксикационный, болевой, инфекционный, ранний почечный, гемодинамических расстройств, воспаления смежных органов и метаболических нарушений.

*Интоксикационный синдром*. Образующиеся в лейкоцитах лизосомальные ферменты выделяются в кровь, вызывая катаболические процессы и освобождение полипептидов. В патологический процесс включаются продукты кинин-калликреинового комплекса, отрицательно влияющие на ферментативные системы тканей; увеличивается проницаемость стенок капилляров, что приводит к выходу за пределы сосудистого русла электролитов, форменных элементов крови, белков. Уменьшается объем циркулирующей жидкости. Микробная интоксикация развивается вначале за счет аэробов, к которым присоединяется действие токсинов неспорообразующих и/или спорообразующих анаэробов, отличающихся чрезвычайной токсичностью. Клинические проявления интоксикационного синдрома:

- интоксикационная энцефалопатия: головная боль, заторможенность или эйфория, затрудненная речь или многословие, постоянно закрытые глаза, «рассеянный» вид, страх смерти;
- диспептические расстройства: сухость видимых слизистых оболочек, горечь во рту, тошнота и рвота, не приносящая облегчения;
- нарушения сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипертензия, гиперемия лица на фоне общего цианоза.

*Болевой синдром*. Характерна нарастающая боль пульсирующего характера внизу живота или в подвздошных областях с ир-

радиацией в мезогастрий; при перитоните боли распространяются по всему животу; положительные симптомы раздражения брюшины. Шейка матки при смещении болезненна.

*Инфекционный синдром:* лихорадка (t > 38 °C), озноб, профузный пот. Температура соответствует тахикардии, при явлениях пельвиоперитонита или перитонита имеется расхождение температуры тела и частоты пульса. Нарастает лейкоцитоз, увеличивается СОЭ, прослеживается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уменьшение количества моноцитов и лимфоцитов свидетельствует об угнетении иммунных защитных сил, а появление в циркулирующей крови молодых и незрелых форм — о напряженности компенсаторных механизмов.

*Ранний почечный синдром*. Встречается у 55–65% больных [98]. Протеин-, эритроцит-, лейкоцит- и цилиндрурия, функциональные нарушения мочевыделительной системы обусловлены интоксикацией, сдавлением мочеточников воспалительной опухолью. При этом наблюдается нарушение пассажа мочи с развитием гидронефроза. Клинические признаки почечного синдрома проявляются рано, так как в воспалительный процесс вовлекается тазовая и предпузырная клетчатка. В результате этого может сформироваться передний параметрит с нагноением и перфорацией гнойников в мочевой пузырь и образованием мочеполовых свищей.

*Синдром гемодинамических расстройств* заключается в уменьшении объема циркулирующей крови, снижении количества эритроцитов, что приводит к динамическим нарушениям микроциркуляции, а в дальнейшем — к плохой регенерации тканей.

*Синдром воспаления смежных органов*. Гнойные воспаления придатков матки всегда сопровождаются распространением интоксикационного процесса в близлежащие ткани и органы, следствием чего являются: возникновение реакции тазовой брюшины и в дальнейшем образование обширных межорганных сращений; вторичное поражения аппендикса с формированием вторичного аппендицита. Клинические проявления этих осложнений чрезвычайно тяжелые, поскольку, несмотря на проводимую терапию, нарастает интоксикация, динамическая кишечная непроходимость, увеличиваются размеры воспалительной опухоли, распространяется зона перитонеальных симптомов. В конечном счете

происходит перфорация гнойников с возникновением осложнений — разлитого гнойного перитонита, мочеполовых, кишечно-половых, брюшностеночных свищей. Распространение гнойного процесса по клетчатке из параметрия на переднюю брюшную стенку приводит к образованию флегмоны, абсцессов.

*Синдром метаболических нарушений.* Характеризуется нарушением белкового, водно-эликтролитного обмена и кислотно-основного состояния. Белковый обмен нарушается в связи с гиперметаболизмом, деструкцией тканей, потерей белка с экссудатом, мочой, рвотными массами. Развивается гипопротеинемия, диспротеинемия с уменьшением альбуминов, увеличением α- и γ-глобулинов. Нарушается азотистый баланс. По мере прогрессирования процесса развивается гиперкалиемия, выраженная гипернатриемия, гипоксия, метаболический ацидоз, дыхательный алкалоз.

**Диагностика**

***Анамнез жизни и болезни.***

***Объективный и гинекологический статус.***

***Лабораторное исследование.***

***Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.*** Полученный при этом гной подтверждает наличие перфорированного пиосальпинкса или пиовара. Если пунктат не получен, проводят прицельную пункцию тубоовариального образования.

***УЗИ органов малого таза.*** При гнойном сальпингите определяются утолщенные маточные трубы, характеризующиеся повышенным уровнем звукопроводимости. При пиосальпинксе расширена маточная труба веретенообразной формы с четкими ровными контурами, резко утолщенными стенками и неоднородным внутренним содержимым. Для пиовара характерно патологическое образование округлой формы, внутренняя структура которого представлена хаотически расположенной среднедисперстной эхопозитивной смесью на фоне повышенного уровня звукопроводимости. Капсула пиовара неравномерно утолщена и характеризуется высокой акустической плотностью. Тубоовариальный абсцесс имеет на эхограмме различную форму, эхоплотность и внутреннюю структуру.

***Лапароскопия.*** Осмотр начинают с надпеченочного пространства. При гнойном поражении маточных труб в подпе-

ченочной области часто находят экссудат или лентообразные спайки (синдром Фитца–Хью–Курнтса), что указывает на гонорейную или хламидийную инфекцию. Лапароскоп перемещают по правому латеральному каналу к подвздошной области и осматривают слепую кишку и аппендикс. Больную переводят в положение Тренделенбурга с углом наклона операционного стола 30–40°. Во время ревизии органов оценивают количество и характер экссудата, выраженность и распространенность фибрина, интенсивность гиперемии, отека маточных труб, степень распространения воспалительного процесса на матку, яичники, париетальную брюшину.

При *остром гнойном сальпингите* в начальной стадии маточные трубы утолщены, отечны, гиперемированы. Матка и придатки покрыты тонкой фибриновой пленкой, которая легко снимается. Фимбрии маточных труб свободные. Из их брюшного отверстия выделяется гной, который собирается в прямокишечно-маточном пространстве.

При *пиосальпинксе* определяется значительное расширение маточной трубы на всем протяжении или преимущественно в дистальных отделах. Стенка трубы гиперемированная, утолщенная, ригидная, фимбриальный конец закрыт. Между придатками матки, петлями кишечника, сальником, задним листком широкой связки матки образуются сращения.

*Абсцесс яичника* (*пиовар*). Яичник приобретает округлую форму. Капсула абсцесса плотная, утолщенная, на ее белом фоне видны зоны гиперемии и усиленный сосудистый рисунок. Собственная связка яичника плотная, инъецированная.

*Тубоовариальный абсцесс* образуется в результате осумкования гнойного экссудата между маточной трубой (наружная стенка абсцесса), маткой (передняя стенка), яичником (дно), кишкой (верхняя стенка). Спайки между органами некрепкие. В малом тазу определяется умеренное количество мутного выпота.

**Лечение.** Традиционное оперативное вмешательство остается одним из основных, а иногда и единственно возможным методом лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. Этот метод является методом выбора при лечении больных с гнойными тубоовариальными образованиями в пери-

и постменопаузальном периоде, а также при сочетании гнойной инфекции с доброкачественными опухолями матки и придатков.

*Показания к хирургическому лечению:*

- наличие гнойных тубоовариальных образований, не поддающихся консервативному лечению;
- рецидивирующая гнойная инфекция с тенденцией к генерализации;
- наличие осложнений: перфорация пиосальпинкса, пиовара с развитием перитонита; сепсис; образование кишечно-придаточных, пузырно-придаточных свищей, формирование внутрибрюшных образований.

Важным этапом комплексной терапии является подготовка больных к операции, заключающаяся в ликвидации гиповолемии, устранении нарушений микроциркуляции в органах и тканях, стабилизации основных реологических показателей крови, коррекции изменений водно-электролитного и белкового обмена, уменьшении выраженности воспалительной реакции. Для каждой конкретной клинической ситуации должна быть определена схема предоперационной подготовки.

Однако наиболее часто используется следующая комбинация лекарственных препаратов:

1) β-лактамные антибиотики (синтетические пенициллины, цефалоспорины), фторхинолоны (*гатифлоксацин*, *ципрофлоксацин*, *офлоксацин*), препараты, воздействующие на анаэробную флору (*метронидазол*, *орнидазол*) в сочетании с препаратами группы имидазола;
2) *раствор Рингера-Локка* (1000–2000 мл/сут) в сочетании с *рефортаном* (400 мл) или *стабизолом* (400 мл);
3) антиаллергические препараты — стабилизаторы клеточных мембран (*супрастин*, *кетотифен*, *задитен*) в среднесуточных дозировках;
4) нестероидные противовоспалительные препараты;
5) витамины А, С, группы В.

Продолжительность и характер предоперационной подготовки в значительной степени зависят от распространенности гнойного процесса и степени тяжести интоксикационного синдрома. В тех случаях, когда показана экстренная операция, продолжи-

тельность подготовки к хирургическому лечению не должна превышать 2–3 ч.

Вопрос о выборе объема хирургического вмешательства при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки остается одним из наиболее сложных. Бесспорно, во время операции необходимо удалить гнойный очаг, и вместе с тем у женщин репродуктивного возраста она должна быть максимально щадящей. В качестве аргумента в пользу органосохраняющих операций уместно привести слова А.П. Губарева: «Если мы вырежем все больное и все то, что может болеть, то будет ли это, собственно, исцеление от болезни. Правда, анатомически никакой патологии не останется, но что останется от физиологии органов и организма? Очевидно, что восстановление физиологии и физиологическое исцеление много важнее исцеления анатомического». В каждой конкретной клинической ситуации объем хирургического лечения должен быть тщательно продуман и максимально индивидуализирован с учетом инициального момента заболевания, тяжести и распространенности воспалительного процесса, наличия сопутствующей патологии, возможного риска возникновения различных гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Однако у молодых женщин удаление матки должно быть скорее исключением, чем правилом.

Радикальные вмешательства (экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с одно- или двусторонним удалением придатков) производят только в следующих клинических ситуациях:

- при септическом состоянии больной, связанным с хроническим течением гнойной инфекции, формированием множественных внутрибрюшинных абсцессов;
- при разлитом (диффузном) гнойном перитоните, обусловленном перфорацией тубоовариального абсцесса;
- при первичном вовлечении в воспалительный процесс матки (эндомиометрит, панметрит), в том числе после родов, абортов, внутриматочных лечебно-диагностических манипуляций или вследствие применения ВМК;
- при двусторонних тубоовариальных абсцессах кистозно-солидной структуры, наличии множественных абсцессов в малом тазу, выраженных инфильтративных изменениях параметральной клетчатки;

- при наличии сопутствующих заболеваний тела и шейки матки (миома матки, аденоматоз, дисплазия шейки матки).

При наличии неоперированного пиосальпинкса в условиях отсутствия клинических признаков острого живота возможно проведение аспирационной пункции через задний свод влагалища под контролем УЗИ. После аспирации проводят дренирование полости с последующей антибиотикотерапией. Пункцию проводят 2–3 раза через 2–3 дня.

Вопрос об эффективности и целесообразности практического применения методики дренирования гнойных тубоовариальных образований дискутируется до настоящего времени. Сторонники данного метода лечения отмечают его безопасность, полагая, что эвакуация гноя и введение антибиотиков непосредственно в очаг воспаления позволят улучшить результаты лечения и во многих случаях избежать травматичного оперативного вмешательства. Противники подобного подхода к лечению гнойных воспалительных заболеваний придатков матки выдвигают следующие аргументы:

- при пунктировании гнойных образований с многочисленными гнойными полостями различного диаметра не достигается полная эвакуация гнойного содержимого;
- внутриклеточное расположение микробов и необратимые деструктивные процессы в тканях создают предпосылки для развития очередного рецидива;
- применение аспирационного метода способствует формированию придаточно-влагалищных свищей;
- риск возникновения осложнений при проведении подобной манипуляции значительно выше, чем при хирургическом лечении этих больных.

### 10.3.2. Пельвиоперитонит

**Пельвиоперитонит** — местный ограниченный перитонит, возникающий вследствие инфицирования брюшины малого таза при серозном или гнойном сальпингите и гнойных тубоовариальных образованиях, пиоваре, пиосальпинксе. Вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения данного заболевания подробно описаны в гл. 2 (пар. 2.3.8).

### 10.3.3. Распространенный перитонит

**Перитонит** — воспаление брюшины, сопровождающееся сложным комплексом морфологических нарушений и функциональных сдвигов жизненно важных функций организма с развитием комплекса защитных реакций. Гинекологический перитонит чаще всего следует за деструктивными процессами во внутренних половых органах:

- расплавлением стенки пиосальпинкса, пиовара или гнойного тубоовариального образования;
- различными гинекологическими операциями;
- криминальными абортами, в том числе осложненными перфорацией стенки матки;
- некрозом опухоли яичника вследствие перекрута ее ножки или разрыва капсулы опухоли.

**Патогенез перитонита**

*Стадия I* (*реактивная*) — воспалительная реакция организма на инфицирование брюшной полости: гиперемия, повышение проницаемости капилляров, отек, экссудация, инфильтрация близлежащих органов. Происходят изменения гемодинамики, характерные для стрессорного воздействия (учащение пульса, повышение АД, увеличение ударного и минутного объема крови). Вскоре гипертензия сменяется гипотензией, обусловленной гиповолемией. Гиповолемия связана с воспалительным отеком брюшины, экссудацией, депонированием жидкости в брюшной полости за счет развития паралитической кишечной непроходимости и снижения скорости портального кровотока.

В реактивной стадии максимально выражены клинические явления основного заболевания и местные проявления перитонита.

*Стадия II* (*токсическая*) — реакция организма в ответ на поступление в общий кровоток экзо-, эндотоксинов и ферментов, продуцируемых бактериями, белковых продуктов, образующихся при клеточном распаде (лизосомальных ферментов, протеаз, полипептидов), токсических веществ, накапливающихся в тканях за счет нарушения процессов метаболизма. Развивается паралитическая кишечная непроходимость.

*Стадия III* (*терминальная*) — реакция организма на разнообразные неблагоприятные факторы с преобладанием признаков септического шока. Местные и общие механизмы защиты от ин-

фекционной агрессии неэффективны. За счет прогрессирующей интоксикации и паралитической кишечной непроходимости глубоко нарушен обмен веществ, развивается полиорганная недостаточность (ПОН): сердечная недостаточность, «шоковое легкое», дистрофические изменения печени, острая почечная недостаточность (ОПН).

**Классификация перитонита**

I. *В зависимости от распространенности процесса:*

- местный перитонит (ограниченный, неограниченный);
- распространенный перитонит (диффузный, разлитой);
- общий перитонит.

II. *По виду возбудителя:*

- инфекционный неспецифический (стафило-, стрепто-, пневмококковый, вызванный *E. coli*, хламидиями);
- инфекционный специфический (гонококковый, туберкулезный, трихомонадный, кандидозный);
- неинфекционный (асептический);
- идиопатический.

III. *По течению:* острый, подострый, хронический, рецидивирующий.

IV. *По характеру экссудата:* серозный, серозно-геморрагический, флегмонозно-гнойный, гнойный, каловый, желчный, мочевой, ихорозный.

*Местный ограниченный перитонит* — воспалительный инфильтрат или абсцесс в каком-либо органе брюшной полости. В гинекологической практике — это пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальный абсцесс.

*Местный неограниченный перитонит* — пельвиоперитонит, который может быть закрытым за счет развития сращений между петлями кишки, сальником и органами малого таза,или открытым — при свободном сообщении области малого таза с вышележащими отделами брюшной полости.

*Распространенный диффузный перитонит* — процесс охватывает от 2 до 5 анатомических областей брюшной полости.

*Разлитой перитонит* — патологический процесс охватывает более 5, но менее 9 анатомических областей брюшной полости.

*Общий перитонит* — тотальное поражение серозного покрова и стенок брюшной полости.

**Клиника перитонита.** В развитии перитонита выделяют три фазы: реактивную, токсическую и терминальную.

*Реактивная фаза* протекает на фоне сохраненных компенсаторных механизмов. Повышается температура тела, возникает озноб, тахикардия. Живот болезнен и напряжен, положительные симптомы раздражения брюшины. Перистальтика вялая, возможен парез кишечника. При влагалищном исследовании — пальпация матки и придатков затруднена; задний свод напряженный и болезненный. В крови: умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ.

В этой стадии возможно и необходимо выполнение неотложной операции.

*Токсическая фаза* развивается на фоне увеличения интоксикации (учащение пульса до 140 уд./мин, лихорадка, озноб, гипотония). Возбуждение больной сменяется адинамией. Возникает тошнота, рвота, понос, слабость. Язык сухой, обложенный белым налетом. Местные перитонеальные явления уменьшаются, но нарастает паралитическая кишечная непроходимость (живот болезненный, напряженный, резко вздут, не принимает участия в акте дыхания, перистальтика отсутствует). В крови: нарастает лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гипопротеинемия, дисэлектролитемия, нарушения кислотно-основного состояния.

*Терминальная фаза* проявляется выраженностью всех вышеперечисленных симптомов на фоне поражения ЦНС. Больная заторможенная, вялая; отмечается спутанность сознания, бред, галлюцинации. Характерно *facies hyppocratica*: заостренные черты лица, западают глазные яблоки, цианоз слизистых оболочек, кожа серая, покрыта липким холодным потом. Гипотония, вплоть до коллапса. Дыхание поверхностное, учащенное. Пульс частый, аритмичный. Разлитая болезненность по всему животу, перистальтики нет. Олигурия. Признаки ДВС-синдрома.

**Диагностика перитонита**

1. Жалобы больной.
2. Анамнез жизни и заболевания.
3. Общее объективное и гинекологическое обследование.
4. Общий анализ крови (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, увеличение СОЭ, лимфопения).

5. Глюкоза крови, хлориды, белок, АЛТ, АСТ, креатинин.
6. Кровь на гемокультуру, чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.
7. Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.
8. Обзорная рентгенография органов брюшной полости (уровни жидкости с газом в петлях кишечника — чаши Клойбера, высокое стояние диафрагмы на стороне поражения).
9. УЗИ органов брюшной полости и малого таза позволяет определить скопление экссудата.
10. Рентгенография грудной клетки.
11. Электрокардиограмма.
12. Диагностическая лапароскопия (в сомнительных случаях для обнаружения выпота и источника инфицирования).

**Осложнения перитонита**

- Последствия собственно перитонита:
  - гиповолемические расстройства;
  - ПОН;
  - динамическая кишечная непроходимость.
- Послеоперационные осложнения, обусловленные перитонитом и причиной, его вызвавшей:
  - нагноение раны; несостоятельность швов анастомоза, наложенного при резекции кишки; острая спаечная непроходимость кишечника;
  - резидуальные абсцессы брюшной полости, спаечная болезнь;
  - пневмония, сердечно-сосудистые нарушения, ПОН, тромбоэмболические нарушения.

**Лечение перитонита.** Длительность стационарного лечения: до операции 2–3 ч, после операции — 18–20 сут.

*Цель лечения:*

- купирование болевого синдрома;
- хирургическое удаление очага перитонита;
- медикаментозная и хирургическая детоксикация;
- противовоспалительная терапия;
- компенсация ПОН;
- восстановление функций ЖКТ;

- заживление лапаротомной раны первичным и вторичным натяжением.

**Лечебная программа** [137]

***Уход за больными:***

- пункционная катетеризация подключичной вены;
- интубация и декомпрессия желудка;
- подготовка операционного поля.

***Предоперационная подготовка — коррекция дегидратации*** (проводится растворами электролитов и растворами глюкозы с расчетом пробы Шелестюка под контролем ЦВД; за 2 ч до операции ввести $^1/_3$ от необходимого объема, но не больше 10–12% от массы тела):

- I ст. дегидратации (папула рассасывается за 30–40 мин) — 50–80 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 3500–5600 мл);
- II ст. дегидратации (папула рассасывается за 25–30 мин) — 80–120 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 5600–8400 мл);
- III ст. дегидратации (папула рассасывается за 5–15 мин) — 120–160 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 8400–11 200 мл).

***Операция:*** ликвидация причин перитонита (удаление пиосальпинкса, пиовара, холецистэктомия, аппендэктомия, ушивание перфоративной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и другие вмешательства) с санацией очага и дренированием брюшной полости из 4 контрапертур с формированием (по показаниям) лапаростомы или проведением программированных релапаротомий.

***Антибиотикотерапия*** (начинается в процессе коррекции дегидратации):

- *цефотаксим* 1,0 в/м по 3 раза в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% — 100 мл в/в капельно 3 раза в сутки, в течение 7 сут, или
- *амоксицилин + клавунат* 1,2 в/в капельно 3 раза в сутки — 7 сут, или
- *моксифлоксацин* по 400 мг 1 раз в сутки в/в капельно, 5– 7 сут, или

- *левофлоксацин* 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% 100 мл в/в капельно 3 раза в сутки — 7 сут.

Как альтернатива при более тяжелом состоянии больной:

- *цефепим* 2,0 в/в капельно 2 раза в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% 100 мл в/в капельно 3 раза в сутки — 7 сут, или
- *цефоперазон + сульфбактам* по 2,0 г 2–3 раза в сутки — 7 сут, или
- *меропенем* 500 мг в/в 4 раза в сутки, в течение 7 сут, или
- *имипенем + циластин* 500 мг/500 мг в/в 4 раза в сутки — 7 сут.

***Анальгетические средства:***

- *тримеперидин* (*промедол*) 2% — 1 мл в/м 3 раза в сутки — 2 дня или
- *кетопрофен* 5% 100 мг 2 мл в/м 3 раза в сутки — 3 дня.

***Профилактика тромбоэмболических осложнений*** (первая инъекция выполняется за 2 ч до начала операции):

- *гепарин* 5000 ЕД п/к 2 раза в сутки — 7 дней (при возможности предпочтение должно отдаваться низкомолекулярным гепаринам);
- *надропарин* (*фраксипарин*) по 0,3 мл 1 раз в сутки п/к — 7 сут, или
- *эноксипарин натрия* (*клексан*) по 0,2 или 0,4 мл (в зависимости от группы риска) 1 раз в сутки — 7 сут, или
- *далтепарин* (*фрагмин*) 5000 МЕ п/к 1 раз в сутки — 7 сут.

***Коррекция кислородного обмена*** ингаляцией кислорода через носовой катетер до 4 л/мин.

***Инотропная поддержка миокарда:*** *допамин* 0,5% 5 мл (в/в капельно от 4 до 15 мкг/кг/сут).

***Стимуляциря диуреза*** (при ЦВД 80–120 мм вод. ст. со скоростью не более 4 мг/мин): *фуросемид* по 40–80 мг в/в однократно.

***Инфузионная терапия после операции*** (после повторного проведения пробы по Шелестюку):

- в день операции:
  - *натрия хлорид 0,9%* 500 мл в/в капельно;
  - *калия хлорид + р-р глюкозы* 400 мл в/в капельно;

- после операции, в течение 2–4 сут:
  - — *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно;
  - — *натрия хлорид + р-р глюкозы* 400 мл в/в капельно;
  - — *Хартмана р-р* 400 мл в/в капельно;
  - — *Рингера р-р* 400 мл в/в капельно.

***Парентеральное питание полное*** (в течение 3 сут после операции):

- *комбинированные препараты растворов аминокислот* для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки — 2 сут;
- *комбинированные препараты жировых эмульсий* для парентерального питания 500 мл в/в капельно 1 раз.

***Восстановление функции внешнего дыхания*** (дыхательная гимнастика и аэрозольная терапия):

- *раствор натрия гидрокарбоната* 5% 100 мл (ингаляции 6 раз) — 3 сут;
- санация ротоглотки — 3 сут;
- вибромассаж грудной клетки — 3 сут;
- выдох с положительным давлением — 3 сут (каждый час по 5 мин, кроме часов сна).

***Стимуляция перистальтики:***

- *метоклопрамид р-р* (*церукал*) 0,5% 2 мл в/м 3 раза в сутки;
- *неостигмина р-р* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза в сутки;
- очистительная клизма.

***После выписки из стационара*** больная направляется под наблюдение хирурга поликлиники и акушера-гинеколога женской консультации.

## 10.4. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, С КОТОРЫМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ ОСТРОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

### 10.4.1. Острый аппендицит

**Острый аппендицит** — острое неспецифическое воспаление червеобразного отростка слепой кишки.

**Клиническая картина острого аппендицита**

*Жалобы:* боль в правой подвздошной области постоянного ноющего характера без иррадиации. Синдром боли может возни-

кать в эпигастрии (симптом Волковича–Кохера) или возле пупка (симптом Кюммеля) и перемещаться в правую подвздошную область. Тошнота, однократная рвота, задержка стула, иногда — понос (при тазовой локализации отростка). По мере увеличения продолжительности заболевания боль нарастает, появляются признаки интоксикации.

*Анамнез заболевания:* возникает остро, среди полного благополучия, без провоцирующих факторов.

*Объективное состояние:* общая слабость, субфебрильная температура, тахикардия. Язык обложен, влажный, правая подвздошная область отстает в акте дыхания, локально боль при глубокой пальпации. Положительные симптомы Ровзинга, Раздольского, Ситковского, Бартомье–Михельсона, Образцова. Ректально — болезненность правой и передней стенки прямой кишки (симптом Куленкампфа); разница ректальной и аксилярной температуры больше 1,0 °С (симптом Ленандера).

**Диагностика острого аппендицита**

*Лабораторная диагностика:*

- общий клинический анализ крови и мочи. Характерен рост воспалительных изменений в крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ);
- бактериологическое исследование экссудата из брюшной полости;
- определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

*Инструментальная диагностика:* в типичных случаях не нужна; при неясной клинической картине у женщин — УЗИ, бимануальное обследование, при необходимости — пункция заднего свода влагалища; обзорная рентгенография органов брюшной полости — при подозрении на перфоративную язву или перфорацию полостного органа, непроходимость кишок; УЗИ — при подозрении на острый холецистит; ЭКГ, обзорная рентгенография грудной клетки, диагностическая лапароскопия по показаниям.

**Осложнения острого аппендицита**

- Вследствие воспаления червеобразного отростка:
  - местный перитонит;
  - разлитой перитонит;

  - абсцессы брюшной полости;
  - периаппендикулярный инфильтрат.
- Послеоперационные осложнения:
  - со стороны объекта операции — кровотечение из аппендикулярной артерии, абсцесс культи отростка;
  - со стороны брюшной полости и операционной раны — абсцессы брюшной полости, перитонит, нагноение операционной раны, спаечная непроходимость кишок.

**Лечение острого аппендицита**

***Хирургическое лечение*** — удаление аппендикса, при флегмонозной и гангренозной форме — дренирование брюшной полости через контрапертуру.

***Антибиотикопрофилактика***:

- *цефотаксим* 1,0 в/м 3 раза в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% 100 мл в/в капельно 3 раза в сутки — в течение 6 сут, или
- *амоксициллин + клавунат* 1,2 в/в капельно 3 раза в сутки — 6 сут, или
- *моксифлоксацин* по 400 мг 1 раз в сутки в/в капельно — 5–6 сут.

***Профилактика тромбоэмболических осложнений:***

- низкомолекулярные гепарины: *надропарин кальция* (*фраксипарин*) по 0,3 мл п/к 2 раза в сутки — 7 сут, или
- *эноксипарин натрия* (*клексан*) по 0,2 или 0,4 мл п/к (в зависимости от группы риска) 1 раз в сутки — 7 сут, или
- *далтепарин* (*фрагмин*) по 500 МЕ 1 раз в сутки — 7 сут.

***Инфузионная терапия после операции:***

- в день операции:
  - *натрия хлорид* 0,9% 500 мл в/в капельно;
  - *калия хлорид + р-р глюкозы* 5% 400 мл в/в капельно;
- после операции, в течение 1–2 сут:
  - *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно, 2 раза;
  - *натрия хлорид + глюкоза р-р* 5% 400 мл в/в капельно;
  - *Хартмана р-р* 400 мл в/в капельно — 1 раз;
  - *Рингера р-р* 400 мл в/в капельно — 1 раз.

***После операции нестероидные противовоспалительные средства:*** *кетопрофен* 5% 100 мг 1 раз в сутки — 3 сут.

***Восстановление функции внешнего дыхания*** (дыхательная гимнастика и аэрозольная терапия) — 3 сут:

- *натрия гидрокарбоната* 5% 100 мл (ингаляции 6 раз);
- санация ротоглотки;
- вибромассаж грудной клетки;
- выдох с положительным давлением (каждый час — по 5 мин, кроме часов сна).

***Стимуляция перистальтики:***

- *метоклопрамид* (*церукал*) 0,5% 2 мл в/м 3 раза в сутки;
- *неостигмина р-р* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза в сутки.

## 10.4.2. Острый холецистит

**Острый холецистит** — острое неспецифическое воспаление желчного пузыря.

**Клиника острого холецистита**

*Жалобы:* боль в правом подреберье постоянного характера с иррадиацией в правую лопатку, правое плечо, возможно в область сердца; тошнота, озноб, общая слабость.

*Анамнез:* острое начало заболевания; провоцирующие факторы: употребление мясной, жареной, острой пищи, желчнокаменная болезнь.

*Объективное состояние:* воспалительные признаки в начальной стадии — слабость, субфебрильная температура, тахикардия. Местные признаки —сухой, обложенный белым налетом язык, отставание брюшной стенки в акте дыхания, локальная болезненность и защитное напряжение мышц брюшной стенки в области правого подреберья; положительные патогномоничные симптомы (Мерфи, Ортнера, Керра, Партюрье, Мюсси–Георгиевского). При прогрессировании воспалительного процесса и переходе его на брюшину — положительный симптом Щеткина–Блюмберга в правом подреберье, а при бурном клиническом течении с деструкцией желчного пузыря — признаки выраженной интоксикации с возможным развитием местных или распространенных осложнений в брюшной полости.

**Диагностика острого холецистита**

*Лабораторная диагностика:*

- общий анализ крови и мочи (лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, увеличение СОЭ);
- определение билирубина в сыворотке крови;
- определение калия и натрия в сыворотке крови;

- показатели системы свертывания крови;
- бактериологическое исследование экссудата из брюшной полости;
- определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

*Инструментальная диагностика:* УЗИ желчного пузыря, внепеченочной и печеночной протоковой систем, поджелудочной железы, электрокардиография покоя.

**Осложнения острого холецистита**

- *Вследствие воспаления желчного пузыря:*
  - местный перитонит;
  - распространенный перитонит;
  - абсцессы брюшной полости, механическая желтуха;
  - холангит.
- *Послеоперационные осложнения:*
  - со стороны объекта операции — кровотечение из пузырной артерии или ложа желчного пузыря, резидуальный холедохокалькулез, ятрогенное повреждение внепеченочной протоковой системы, двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника;
  - со стороны брюшной полости и операционной раны — абсцессы брюшной полости, перитонит, нагноение операционной раны, спаечная непроходимость кишок.

**Лечение острого холецистита**

*Цель лечения:*

- острого некалькулезного холецистита:
  - купирование болевого синдрома и воспаления;
- острого калькулезного холецистита:
  - удаление воспаленного желчного пузыря;
  - возобновление функции ЖКТ.

***Уход за больными***

- голодание — 1–2 сут;
- щелочное питье — 1–2 сут;
- местная гипотермия — 1–2 сут.

***Спазмолитические средства:***

- *папаверина р-р* 2% 2 мл в/м — 3 сут;
- *платифилина р-р* 0,2% 1 мл в/м 2 раза в сутки — 3 сут.

***Спазмолитические средства в комбинации с анальгетиками:*** *баралгин, спазмалгон* 2 мл в/м 3 раза в сутки — 3 дня.

***Нестероидные противовоспалительные средства:*** *кетопрофен р-р* 5% 2 мл в/м 3 раза в сутки — 3 сут.

***Антибиотикотерапия*** (5 сут):

- *цефуроксим 750 мг* в/в капельно 3 раза в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *амоксицилин + клавунат* 1,2 в/в капельно 3 раза в сутки, или
- *пефлоксацин р-р* 0,4 г в/в капельно 2 раза в сутки и *р-р метронидазола 0,5%* 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *моксифлоксацин* по 400 мг 1 раз в сутки в/в капельно, или
- *цефотаксим* 1,0 в/м по 3 раза в сутки и *р-р метронидазола* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *амоксицилин + клавунат* 1,2 в/в капельно 3 раза в сутки и *нетилмицин* 4–6,5 мг/кг/сут за одно введение.

***Коррекция дегидратации*** (с учетом пробы Шелестюка и под контролем ЦВД):

- I ст. дегидратации (папула рассасывается за 30–40 мин) — 50–80 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 3500–5600 мл);
- II ст. дегидратации (папула рассасывается за 25–30 мин) — 80–120 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 5600–8400 мл);
- III ст. дегидратации (папула рассасывается за 5–15 мин) — 120–160 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 8400–11 200 мл).

Инфузионные среды:

- *р-р глюкозы* 10% 500 мл в/в капельно;
- *Рингера Локка р-р* 3000 мл в/в капельно;
- *натрия хлорид р-р* 0,9% 1500 мл в/в капельно.

***В случае острого калькулезного холецистита объем лечения расширяется***

- *Операция:* холецистэктомия, дренирование брюшной полости, при подозрении на наличие конкрементов — холедохотомия, извлечение конкрементов.

- *Профилактика тромбоэмболических осложнений:* низкомолекулярные гепарины: *надропарин кальция* (*фраксипарин*) по 0,3 мл п/к 2 раза в сутки — 7 сут, или *эноксипарин натрия* (*клексан*) по 0,2 или 0,4 мл п/к (в зависимости от группы риска) 1 раз в сутки — 7 дней, или *далтепарин* (*фрагмин*) по 500 МЕ 1 раз в сутки — 7 сут.

***Инфузионная терапия после операции:***

- в день операции:
  - *натрия хлорид* 0,9% 500 мл в/в капельно;
  - *калия хлорид + р-р глюкозы* 5% 400 мл в/в капельно;
- после операции в течение 1–2 сут:
  - *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно, 2 раза;
  - *натрия хлорид + глюкоза р-р* 5% 400 мл в/в капельно;
  - *Хартмана р-р* 400 мл в/в капельно 1 раз;
  - *Рингера р-р* 400 мл в/в капельно 1 раз.

***Анальгетические средства:***

- *тримеперидин* (*промедол*) 2% — 1 мл в/м 3 раза в сутки;
- *кетопрофен 5%* 100 мг (2 мл) в/м 1 раз в сутки — 3 сут.

***Восстановление функции внешнего дыхания*** (дыхательная гимнастика и аэрозольная терапия) — 3 сут:

- *натрия гидрокарбоната 5%* 100 мл (ингаляции 6 раз);
- санация ротоглотки;
- вибромассаж грудной клетки;
- выдох с положительным давлением (каждый час по 5 мин, кроме часов сна).

***Стимуляция перистальтики:***

- *метоклопрамид* (*церукал*) 0,5% 2 мл в/м 3 раза в сутки;
- *неостигмин* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза.

***Длительность стационарного лечения*** в зависимости от формы заболевания: от 6 до 12 сут.

### 10.4.3. Острый панкреатит

**Острый панкреатит** — острое воспалительно-дегенеративное заболевание поджелудочной железы, в основе которого — аутолиз тканей железы собственными активированными ферментами, с дальнейшим присоединением асептического либо микробного воспаления, а также повреждением окружающих органов и систем внебрюшинной локализации (при тяжелом течении).

**Клиника панкреатита**

*Жалобы:* опоясывающая боль в животе над пупком и в эпигастрии, постоянная, интенсивная, с иррадиацией в левое или правое надплечье; тошнота, частая истощающая рвота, не приносящая облегчения; резкая общая слабость.

*Анамнез:* острое начало заболевания; наличие провоцирующих факторов — хронических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны; погрешности в диете: чрезмерное употребление алкоголя, мясной и жирной пищи; травма поджелудочной железы (в прошлом и в настоящее время, в том числе операционная); сосудистый фактор; пищевое отравление; физическое и психическое переутомление.

*Объективное состояние:* признаки эндотоксического шока легкой, средней и тяжелой степени (в зависимости от стадии заболевания), гипертермия, тахикардия, гипотония; бледный (мраморный) цвет кожных покровов, затрудненное дыхание (грудной тип), нарушение функции ЦНС (возбуждение, вплоть до психоза, сменяющееся депрессией или стопорным состоянием). Живот вздут, в акте дыхание не участвует, напряжен, болезнен при пальпации проекции поджелудочной железы (симптом Керте) и в левом реберно-позвоночном углу (симптом Мейо-Робсона), пульсация брюшной аорты не определяется (симптом Воскресенского); перистальтика резко ослаблена, задержка либо неотхождение газов, притупление в отлогих местах живота.

**Диагностика панкреатита**

*Лабораторная диагностика:*

- общий клинический анализ крови и мочи (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитопения, повышение гематокрита, гемоглобина, вязкости крови; наличие белка и цилиндров в моче);
- коагулограмма (гиперкоагуляция);
- глюкоза и амилаза крови (повышение);
- диастаза мочи (повышение);
- печеночный комплекс — АЛТ, АСТ, ЛДГ (повышение);
- определение электролитов в сыворотке крови — калия, натрия, кальция и хлора (снижение);
- определение белковых фракций в сыворотке крови (гипопротеинемия).

*Инструментальная диагностика*. УЗИ поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей. Обзорная рентгенограмма брюшной полости (вздутие поперечно-ободочной кишки, ограничение подвижности левого купола диафрагмы, нередко — реактивный левосторонний плеврит). В сомнительных случаях КТ-обследование, лапароскопия, ЭКГ покоя.

**Осложнения панкреатита**

- *Вследствие деструкции поджелудочной железы:*
  - — панкреатогенный перитонит;
  - — ПОН;
  - — механическая желтуха, холангит.
- *Послеоперационные осложнения:*
  - — со стороны объекта операции — абсцесс поджелудочной железы, панкреатический свищ, эрозивное кровотечение;
  - — со стороны брюшной полости и операционной раны — абсцессы брюшной полости, гнойный перитонит, нагноение операционной раны, спаечная непроходимость кишечника, кишечный свищ;
  - — со стороны других органов и систем — плеврит, эмпиема плевры, пневмония, сердечно-сосудистые нарушения.

**Лечение острого панкреатита** [137]

*Цель лечения:*

- острого панкреатита без панкреонекроза:
  - — купирование болевого синдрома;
  - — возобновление функции ЖКТ;
  - — снижение уровня амилазы крови и мочи;
- острого панкреатита с панкреонекрозом:
  - — купирование ПОН;
  - — лапаротомия с дренированием брюшной полости.

***Уход за больными:***

- интубация и декомпрессия желудка;
- локальная гипотермия — 3 сут;
- голодание — 3–4 сут.

***Коррекция дегидратации*** (с учетом пробы Шелестюка и под контролем ЦВД):

- I ст. дегидратации (папула рассасывается за 30–40 мин) — 50–80 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 3500–5600 мл);

- II ст. дегидратации (папула рассасывается за 25–30 мин) — 80–120 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 5600–8400 мл);
- III ст. дегидратации (папула рассасывается за 5–15 мин) — 120–160 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 8400–11 200 мл).

Инфузионные среды (в/в капельно):

- *р-р глюкозы* 10% 1000 мл;
- *Рингера-Локка р-р* 1000 мл;
- *Рингера лактат р-р* 400 мл;
- *натрия хлорид р-р 0,9%* 1000 мл;
- *натрия сукцинат + натрия хлорид + калия хлорид + магния хлорид р-р* (*реамберин*) 400 мл.

***Купирование боли***

Анальгетические средства в комбинации со спазмолитиками:

- *баралгин*, *спазмалгон* 2 мл в/м по 2 амп. 4 раза — 4 сут.

Спазмолитические средства (5 дней):

- *папаверин р-р 2%* 2 мл в/м 2 раза;
- *платифилин р-р 0,2%* 1 мл в/м 2 раза или
- *мебеверин* (*дуспаталин*) по 200 мг 2 раза в сутки.

Эпидуральная анастезия на уровне $Th_{VII}$–$Th_{IX}$ назначается при условии гемодинамической стабильности и коррекции дегидратации (с целью купирования болевого синдрома, улучшения микроциркуляции и стимуляции перистальтики кишечника).

***Угнетение секреции поджелудочной железы и желудка:***

- блокаторы протоновой помпы: *омепразол* 40 мг в/в капельно 2 раза в сутки или
- антагонисты $H_2$-рецепторов: *фамотидин р-р* 20 мг в/в струйно 4 раза в течение 4 сут.

***Инактивация ферментов поджелудочной железы в сосудистом русле:***

- *апротинин* (*гордокс*, *контрикал*, *трасилол*) 100–150 тыс. ЕД на *р-ре натрия хлорида 0,9%* 500 мл в/в капельно — до 5 сут.

***Парентеральное питание частичное:***

- *комбинированные препараты растворов аминокислот* (*аминол*, *инфезол*, *аминоплазмаль*) для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки — 2 сут.

***Стимуляция диуреза:***

- *фуросемид* 1% 2 мл в/в струйно 1–2 раза, 3 сут.

***Антимикробная терапия*** (7 сут):

- *меронем* 500 мг в/в 4 раза в сутки, или
- *имипенем* + *циластин* 500 мг/500 мг в/в 4 раза в сутки, или
- *цефепим* 2,0 г 2 раза в сутки + *метронидазол р-р* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *цефоперазон* + *сульбактам* по 2,0 г 2–3 раза в сутки, или
- *пефлоксацин* 0,4 г в/в капельно 2 раза в сутки + *метронидазол* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *левофлоксацин* 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки + *метронидазол* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза в сутки, или
- *моксифлоксацин* по 400 мг в/в капельно 1 раз в сутки.

***Профилактика тромбоэмболических осложнений:***

- *надропарин кальция* (*фраксипарин*) по 0,3 мл п/к 2 раза в сутки — 7 сут, или *эноксипарин натрия* (*клексан*) по 0,2 или 0,4 мл п/к (в зависимости от группы риска) 1 раз в сутки — 7 дней, или *далтепарин* (*фрагмин*) по 500 МЕ 1 раз в сутки — 7 сут.

***Хирургическое лечение*** (показания к операции: панкреатогенный перитонит, билиарный панкреатит, механическая желтуха): операция выбора — лапаротомия с последующим дренированием брюшной полости. Объем операции зависит от операционных находок (холедохокалькулез, острый холецистит, панкреонекроз и др.).

***Инфузионная терапия после операции*** (после повторного проведения пробы по Шелестюку):

- в день операции:
  - *натрия хлорид* 0,9% 500 мл в/в капельно;
  - *калия хлорид* + *р-р глюкозы* 5% 400 мл в/в капельно;
- после операции, в течение 3–4 сут:
  - *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно, 2 раза;
  - *калия хлорид* + *глюкоза р-р* 5% 400 мл в/в капельно;
  - *Хартмана р-р* 400 мл в/в капельно;
  - *Рингера р-р* 400 мл в/в капельно и *апротинин* (*гордокс*, *контрикал*, *трасилол*) 150 тыс. ЕД в/в капельно;

— *натрия сукцинат + натрия хлорид + калия хлорид + магния хлорид* (*реамберин*) 400 мл в/в капельно.

***Парентеральное питание полное (в течение 3 сут):***

- *комбинированные препараты р-ров аминокислот* (*аминол*, *инфезол*, *аминоплазмаль*) для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки, 2 сут;
- *препараты жировых эмульсий* (*липофундин*) для парентерального питания 500 мл в/в капельно.

***Анальгетические средства:***

- *тримеперидин* (*промедол*) 2% — 1 мл в/м 3 раза в сутки;
- *кетопрофен* 5% 100 мг (2 мл) в/м 1 раз в сутки, 3 сут.

***Восстановление функции внешнего дыхания*** (дыхательная гимнастика и аэрозольная терапия) — 3 сут:

- *натрия гидрокарбоната 5%* 100 мл (ингаляции 6 раз);
- санация ротоглотки;
- вибромассаж грудной клетки;
- выдох с положительным давлением (каждый час по 5 мин, кроме часов сна).

***Стимуляция перистальтики:***

- *метоклопрамид* (*церукал*) 0,5% 2 мл в/м 3 раза в сутки;
- *неостигмин* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза;
- электростимуляция кишечника — 3 сут;
- интубация и декомпрессия желудка — 3 сут;
- очистительная клизма.

***Длительность стационарного лечения*** в зависимости от тяжести заболевания — от 8–10 до 25–30 дней. После выписки из стационара — соблюдение режима питания и состава пищевых продуктов с исключением острой, жирной пищи, алкогольных напитков, наблюдение у гастроэнтеролога или терапевта.

### 10.4.4. Острая кишечная непроходимость

**Кишечная непроходимость** — заболевание кишечника, которое характеризуется частичным или полным нарушением продвижения кишечного содержимого по пищеварительному тракту.

Заболевание может начинаться остро, подостро (в зависимости от вида непроходимости) либо приобретает хроническое течение с периодическими обострениями.

***Течение заболевания*** состоит из трех стадий.

*I стадия* (стадия острого нарушения кишечного пассажа) — характерна схваткообразная боль, тошнота, рвота, прекращение отхождение газов, отсутствие стула.

*II стадия* (стадия острых расстройств внутристеночной гемодинамики) — присоединяются явления местного перитонита, связанные с некрозом кишечника, нарастает интоксикация.

*III стадия* (стадия перитонита) — преобладают симптомы разлитого перитонита.

**Осложнения, сопровождающие острую кишечную непроходимость:**

- в результате острой кишечной непроходимости: гиповолемические нарушения, нарушения кровообращения в кишечнике, его некроз, перфорация, перитонит;
- послеоперационные осложнения:
  - нагноение раны, несостоятельность швов анастомоза кишечника, острая спаечная непроходимость;
  - абсцессы брюшной полости, перитонит;
  - пневмония, сердечно-сосудистые нарушения, ПОН, тромбоэмболические осложнения.

### Острая динамическая кишечная непроходимость

Острое нарушение кишечного пассажа в результате нарушений нервной регуляции, сократительной функции тонкого и толстого кишечника на фоне нарушения кровоснабжения либо воспалительных процессов брюшной полости.

**Клиническая картина**

*Жалобы:* разлитая боль по всему животу, неотхождение газов, задержка стула, рвота желудочным и кишечным содержимым.

*Анамнез:* локальные патогномоничные процессы:

- в брюшной полости (перитонит, тромбоз либо эмболия сосудов брыжейки, гемоперитонеум, панкреатит, травмы живота), а также при послеоперационном парезе кишечника;
- в забрюшинном пространстве: флегмоны, гематомы, повреждение позвоночника;
- в грудной клетке: пневмония, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность;
- в полости черепа: травмы черепа, воспалительные процессы, опухоли мозга.

*Объективное состояние* зависит от стадии заболевания. Общее состояние может быть средней тяжести или тяжелым. Тахикардия, тахипноэ, тенденция к гипотонии. Признаки дегидратации. Локально: живот равномерно вздут, ограничено участвует в акте дыхания, болезненный, определяется мышечное напряжение, положительные симптомы раздражения брюшины. Перистальтика резко ослаблена либо отсутствует, перкуторно — притупление в отлогих местах живота.

**Диагностика**

*Лабораторная диагностика:*

- общий клинический анализ крови и мочи (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитопения);
- коагулограмма, печеночный комплекс — АЛТ, АСТ, ЛДГ;
- определение остаточного азота, креатинина и электролитов в сыворотке крови;
- определение белковых фракций в сыворотке крови (гипопротеинемия).

*Инструментальная диагностика.* Обзорная рентгенография брюшной полости (позволяет отличить динамическую непроходимость от механической). Для динамической непроходимости характерно: высокое стояние и ограниченная подвижность куполов диафрагмы; большое количество газов в атоническом желудке, петлях тонкого и толстого кишечника, равномерное расположение и отсутствие перемещения жидкости в границах раздутой кишечной арки.

**Лечение**

*Цель лечения:*

- купирование общих и местных воспалительных реакций;
- возобновления пассажа в тонком и толстом кишечнике.

***Уход за больными:***

- интубация и декомпрессия желудка;
- очистительная клизма;
- установление газоотводной трубки.

***Коррекция дегидратации*** (с учетом пробы Шелестюка и под контролем ЦВД):

- I ст. дегидратации (папула рассасывается за 30–40 мин) — 50–80 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 3500–5600 мл);

- II ст. дегидратации (папула рассасывается за 25–30 мин) — 80–120 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 5600–8400 мл);
- III ст. дегидратации (папула рассасывается за 5–15 мин) — 120–160 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 8400–11 200 мл).

Инфузионные среды (в/в капельно):

- *р-р глюкозы* 5% 1000 мл;
- *Рингера-Локка р-р* 1000 мл;
- *Рингера лактат р-р* 400 мл;
- *натрия хлорид р-р* 0,9 % 500 мл.

***Спазмолитические средства:***

- *дротаверин* (*но-шпа*) 2% 2 мл в/м 1 раз, 2 сут.

***Стимуляция перистальтики:***

- *р-р натрия хрорида* 10–20% (гипертонический) 60 мл;
- *неостигмина р-р* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза.

***Лечение основного заболевания, которое вызвало признаки динамической непроходимости кишечника.***

### Острая странгуляционная кишечная непроходимость

Частичное или полное нарушение продвижение кишечного содержимого по кишечному каналу в результате заворота, образование узлов или пережатия кишки или сосудов брыжейки спайками.

**Клиническая картина**

*Жалобы:* интенсивная схваткообразная боль, нарастающая в динамике, через 4–6 ч становится постоянной; многократная рвота — сначала пищей, желчью, затем — застоявшимся кишечным содержимым; неотхождение газов, отсутствие стула, сухость во рту, общая слабость.

*Анамнез:* острое начало заболевания, возможна взаимосвязь с внезапным повышением внутричерепного давления (подъем чрезмерной тяжести, приступообразный кашель, нарушение работы кишечника), перенесенными операциями на органах брюшной полости, переедание.

*Объективное состояние*. Общее состояние тяжелое. Клиника бурная и быстро нарастает. Определяются общая слабость, тахи-

кардия, тахипноэ, сухость во рту, бледность и сухость кожных покровов, жажда. Живот участвует в акте дыхания, асимметрический, сначала — мягкий, локально болезненный; в дальнейшим резко болезненный при пальпации, раздут, определяется «шум плеска» (симптом Склярова); через брюшную стенку может пальпироваться раздутая петля кишечника, при перкуссии над ней — высокий тимпанит (симптом Валя) или звук с металлическим оттенком (симптом Кивуля). Через переднюю брюшную стенку прослушиваются дыхательные шумы и тоны сердца (симптом Лотейсена). Ректально — ампула пустая, баллонообразно расширена (симптом Грекова).

**Диагностика**

*Лабораторная диагностика:* характерен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижение плазматического объема, признаки дегидратации.

*Инструментальная диагностика:* обзорная рентгенография брюшной полости (тонкокишечные арки с горизонтальными уровнями жидкости — чаши Клойберга, расширение керкринговых складок в виде пружины, отсутствие пневматизации толстого кишечника).

*Цель лечения:*

- ликвидация непроходимости хирургическим путем;
- компенсация волемических нарушений.

**Лечение** — см. далее.

### Острая обтурационная кишечная непроходимость

Острое хирургическое заболевание, которое проявляется нарушением пассажа кишечного содержимого в результате обтурации кишечника опухолью, желчными, каловыми конкрементами или сжатие кишечника снаружи воспалительным инфильтратом, новообразованием внекишечной локализации.

**Клиническая картина**

*Жалобы:* неинтенсивная схваткообразная боль со светлыми промежутками, метеоризм, неотхождение газов, задержка стула, сухость во рту, общая слабость; рвота сначала пищей, затем — кишечным содержимым.

*Анамнез.* Постепенное развитие непроходимости при опухолевом происхождении, которому предшествуют запоры, по-

явление крови или слизи в кале, снижение массы тела, слабость, плохой аппетит. Возможно острое начало приступа боли в правом подреберье при наличии глистной инвазии или на фоне длительных запоров.

*Объективное исследование*. Общее состояние определяется тяжестью заболевания. На начальной стадии оно удовлетворительное или средней тяжести. Местно: передняя брюшная стенка участвует в акте дыхания, живот раздут, асимметричный; сначала мягкий, локально болезненный, далее — определяется шум «плеска» (симптом Склярова), может пальпироваться раздутая петля кишечника; при перкуссии над ней высокий тимпанит (симптом Валя) или звук с металлическим оттенком (симптом Кивуля). Перистальтика кишки ослабевает, через брюшную стенку прослушиваются дыхательные шумы и тоны сердца (симптом Лотейсена). Ректально: ампула прямой кишки пустая, баллонообразно расширена (симптом Грекова).

**Диагностика**

*Лабораторная диагностика*. Характерно — гипохромная анемия, снижение ОЦК, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижение плазматического объема, электролитов, повышение остаточного азота, уровня креатинина, дегидратация, олигурия, белок и цилиндры в моче.

*Инструментальная диагностика*. Обзорная рентгенография брюшной полости (толстокишечные чаши Клойберга, в которых ширина уровня жидкости меньше высоты газового пузыря над ним; пневматизация толстой кишки и ее интерпозиция, на фоне газа просматривается рельеф слизистой оболочки толстой кишки — полумесячные арки). При рентгенологическом исследовании скорости опорожнения желудка и ежечасного пассажа бария по тонкой кишке — задержка контраста в тонком кишечнике до 4–6 ч, накопление контраста выше уровня преграды, ретроградное контрастирование желудка, появление трехслойных горизонтальных уровней жидкости (газ, кишечное содержимое, барий). Ирригография: дефект наполнения просвета толстой кишки.

*Цель лечения:*

- купирование общих и местных реакций;
- хирургическое возобновление проходимости кишки.

**Лечение странгуляционной и обтурационной кишечной непроходимости**

***Уход за больными:***

- интубация и декомпрессия желудка;
- установление газоотводной трубки;
- сифонная клизма (при обтурационной кишечной непроходимости).

***Коррекция дегидратации*** (с учетом пробы Шелестюка и под контролем ЦВД):

- I ст. дегидратации (папула рассасывается за 30–40 мин) — 50–80 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 3500–5600 мл);
- II ст. дегидратации (папула рассасывается за 25–30 мин) — 80–120 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 5600–8400 мл);
- III ст. дегидратации (папула рассасывается за 5–15 мин) — 120–160 мл/кг (в среднем на 70 кг массы тела больного 8400–11 200 мл).

Инфузионные среды:

- *р-р глюкозы* 5% 500 мл в/в капельно;
- *Рингера–Локка р-р* 500 мл в/в капельно;
- *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно.

***Профилактика тромбоэмболических осложнений:***

- *надропарин кальция* (*фраксипарин*) по 0,3 мл п/к 2 раза в сутки — 7 сут, или *эноксипарин натрия* (*клексан*) по 0,2 или 0,4 мл п/к (в зависимости от группы риска) 1 раз в сутки — 7 дней, или *далтепарин* (*фрагмин*) по 500 МЕ 1 раз в сутки — 7 сут.

***Антибиотикопрофилактика:***

- при странгуляционной кишечной непроходимости (начинается после вводного наркоза):
  - *цефуроксим* 1,5 г в/в капельно 1 раз или *амоксицилин + клавунат* (*аугментин*, *амоксиклав*) 1,2 г 1 раз;
- при обтурационной кишечной непроходимости (начало на фоне коррекции дегидратации за 30–40 мин до начала операции или вводного наркоза):
  - *цефуроксим* 1,5 г в/в капельно 3 раз — 7 сут и *метронидазол* 0,5% 100 мл в/в капельно 2 раза — 7 сут или

*амоксицилин + клавунат* (*аугментин*, *амоксиклав*) 1,2 г 3 раза в сутки — 7 сут.

***Спазмолитические средства:*** *дротаверин* (*но-шпа*) 2% 2 мл в/м 1 раз — 2 сут.

***Операция:***

- при странгуляционной кишечной непроходимости: срединная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости с установлением причин непроходимости, ликвидация непроходимости (устранение заворота, образование узлов, пересечение спаек). Оценка жизнеспособности кишки — интубация кишки;
- при обтурационной кишечной непроходимости: срединная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, установление причин и ликвидация непроходимости. Интубация тонкой кишки, дренирование брюшной полости (1–2 дренажа). Варианты операции: резекция кишки, обходной анастомоз, гемиколэктомия, обходной илеотрансверзоанастомоз, операция Гартмана, Микулича, трансверзостома — при непроходимости опухолевого генеза, при обтурации кишки желчным конкрементом, клубком аскарид — перемещение препятствия из тонкой кишки в толстую или энтеролитотомия).

***Инфузионная терапия после операции*** (после повторного проведения пробы по Шелестюку):

- в день операции:
  - *натрия хлорид* 0,9% 500 мл в/в капельно;
  - *калия хлорид + р-р глюкозы* 5% 400 мл в/в капельно;
- после операции, в течение 3–4 сут:
  - *натрия хлорид р-р* 0,9% 500 мл в/в капельно, 2 раза;
  - *калия хлорид + глюкоза р-р* 5% 400 мл в/в капельно;
  - *Хартмана р-р* 400 мл в/в капельно;
  - *Рингера р-р* 400 мл в/в капельно.

***Парентеральное питание полное*** (в течение 3 сут):

- комбинированные препараты растворов аминокислот (*аминол*, *инфезол*, *аминоплазмаль*) для парентерального питания 400 мл в/в капельно 1 раз в сутки.

***Анальгетические средства:***

- *тримеперидин* (*промедол*) 2% — 1 мл в/м 3 раза в сутки;
- *кетопрофен* 5% 100 мг (2 мл) в/м 1 раз в сутки — 3 сут.

***Восстановление функции внешнего дыхания*** (дыхательная гимнастика и аэрозольная терапия) — 3 сут:

- *натрия гидрокарбоната* 5% 100 мл (ингаляции 6 раз);
- санация ротоглотки;
- вибромассаж грудной клетки;
- выдох с положительным давлением (каждый час — по 5 мин, кроме часов сна).

***Стимуляция перистальтики:***

- *метоклопрамид* (*церукал*) 0,5% 2 мл в/м 3 раза в сутки;
- *неостигмин* (*прозерин*) 0,05% 1 мл п/к 2 раза;
- очистительная клизма.

После выписки из стационара больная направляется под наблюдение хирурга или онколога поликлиники.

# Глава 11

# ШОКИ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

К важнейшим неотложным состояниям в гинекологии относятся **шоки**, под которыми понимают различные виды острой циркуляторной недостаточности с развитием синдрома малого сердечного выброса и тотальной тканевой ишемии [27]. При этом ведущими механизмами развития гипоксии тканей являются именно гемодинамические нарушения. Поэтому к шокам не относятся те случаи гипоксии, когда снижение транспорта кислорода вызвано страданием дыхательной системы (пневмония, синдром острого легочного повреждения) или нарушением функционирования системы гемоглобина (отравление угарным газом или метгемоглобинообразователями).

При шоках также может наблюдаться сердечная или сосудистая недостаточность, однако эти нарушения по отношению к развитию критического состояния являются вторичными. В остальном же механизмы формирования ПОН универсальны для всех критических состояний.

Для успешного лечения шоков необходимо определить состояние оксигенации тканей. Используется двухэтапный подход в диагностике:

- на *первом этапе* исследуют основные параметры гемодинамики: сердечный выброс, общее периферическое сосу-

дистое сопротивление (ОПСС) и давление заклинивания легочных капилляров. Сердечный выброс отражает производительность миокарда, ОПСС — тонус резистивных сосудов, давление заклинивания легочных капилляров — преднагрузку на левые отделы сердца. Эти три параметра образуют малый гемодинамический профиль;

- целью *второго этапа* является оценка первоначального эффекта терапии в отношении оксигенации тканей и достижение соответствия между потреблением кислорода тканями и уровнем метаболизма в них. Для этого используют такие показатели:
  - доставка кислорода к тканям;
  - потребление кислорода тканями;
  - содержание лактата в сыворотке крови.

Наиболее значимым из них является потребление кислорода тканями. Его низкие показатели свидетельствуют о неадекватном потреблении кислорода тканями вследствие выраженных ишемических повреждений. Чтобы иметь представление об интенсивности анаэробного метаболизма, используют показатель содержания сывороточного лактата. Концентрация лактата более 1,6 ммоль/л является достоверным признаком выраженной тканевой ишемии.

Терапия шока изначально должна быть направлена на устранение ведущего механизма его развития. Поскольку при шоке, как и при любом критическом состоянии, поражаются практически все органы и системы, необходима ранняя оценка состояния основных из них и своевременная коррекция выявленных нарушений. В конечном счете, главная задача терапии шокового состояния (помимо ликвидации основного заболевания) состоит в восстановлении адекватной микроциркуляции в периферических тканях и кислородного транспорта к ним.

Основное клиническое значение в гинекологической практике имеют следующие шоки и терминальные состояния:

- геморрагический шок;
- септический (инфекционно-токсический) шок;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром);
- тромбоэмболия легочной артерии;

- гемотрансфузионный шок;
- анафилактический шок.

## 11.1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК

**Геморрагический шок** — это состояние тяжелых гемодинамических и метаболических нарушений, возникающих вследствие дефицита ОЦК из-за острой кровопотери и характеризующихся неспособностью системы кровообращения обеспечить адекватную перфузию жизненно важных органов и доставку необходимого количества кислорода к тканям с последующим развитием синдрома ПОН.

**Этиология геморрагического шока.** Основные причины кровотечений, приводящих к шоку, в гинекологии:

- нарушенная внематочная беременность;
- разрыв яичника;
- самопроизвольный аборт;
- осложненный искусственный аборт (в том числе перфорация матки);
- замершая беременность;
- пузырный занос;
- дисфункциональные маточные кровотечения;
- миома матки с субмукозным расположением узлов;
- травмы половых органов.

Предрасполагающий фон для кровотечения могут создавать наследственные или приобретенные дефекты системы гемостаза и «послешоковые» состояния (анафилактический шок на растворы, донорскую кровь; септический шок).

**Патогенез геморрагического шока.** Геморрагический шок возникает на поздних стадиях массивной кровопотери и по своей сути является ПОН, пусковым механизмом которой стала кровопотеря [32]:

- возникает гиповолемия с нарушением реологических свойств крови и ее секвестрацией в капиллярной системе. Так, ОЦК (при исходном 5 л) после кровопотери 1 л реально окажется равным не 4 л, а только 3–3,5 л, (так как определенный объем крови секвестрируется в капиллярах);

- проявляется диспропорция между уменьшенным ОЦК и емкостью сосудистого русла, что сначала манифестирует нарушением макроциркуляции, т.е. системного кровообращения, а затем появляются микроциркуляторные расстройства;
- развиваются генерализованные расстройства метаболизма — нарушаются окислительно-восстановительные процессы, возникает метаболический ацидоз, изменяется электролитный состав крови и тканей, возникают ферментативные сдвиги и протеолиз;
- возникшая ишемия органов приводит к органным расстройствам — почечной, печеночной, легочной недостаточности, нарушению функции миокарда, кишечника и др.;
- обостряются или появляются вновь гнойно-септические поражения;
- возникает коагулопатия по типу ДВС-синдрома.

Систему макроциркуляции образуют артерии, вены и сердце. К системе микроциркуляции относятся артериолы, венулы, капилляры и артериовенозные анастомозы. Около 70% всего ОЦК находится в венах, 15% — в артериях, 12% — в капиллярах, 3% — в камерах сердца.

При кровопотере, не превышающей 500–700 мл, т.е. около 10% ОЦК, происходит компенсация за счет повышения тонуса венозных сосудов, рецепторы которых наиболее чувствительны к гиповолемии. При этом артериальный тонус существенно не изменяется, не страдает частота сердечных сокращений, не нарушается перфузия тканей.

Кровопотеря, превышающая 500–700 мл, приводит к значительной гиповолемии, являющейся сильным стрессовым фактором. Для поддержания кровотока в жизненно важных органах (в первую очередь в сердце, мозге, легких, печени и почках) включаются мощные компенсаторные механизмы: повышается тонус симпатической нервной системы, увеличивается выброс катехоламинов, альдостерона, антидиуретического гормона, глюкокортикоидов, активизируется ренин-ангиотензиновая система. За счет этих механизмов происходит учащение сердечного ритма, уменьшается выделение воды и солей почками, происходит вовлечение жидкости в кровеносное русло из тканей, нарастает

спазм периферических сосудов, раскрываются артериовенозные шунты. Эти приспособительные механизмы, приводящие к централизации кровообращения, временно поддерживают минутный объем сердца и артериальное давление. Однако централизация кровообращения не может обеспечить длительную жизнедеятельность организма женщины, так как осуществляется за счет нарушения периферического кровотока.

Продолжающееся кровотечение ведет к истощению компенсаторных механизмов и усугублению микроциркуляторных расстройств за счет выхода жидкой части крови в интерстициальное пространство, сгущения крови, резкого замедления кровотока с развитием сладж-синдрома, что приводит к глубокой гипоксии тканей, развитию ацидоза и других метаболических нарушений.

Гипоксия и метаболический ацидоз нарушают работу натриевого насоса, повышается осмотическое давление, гидратация тканей, приводящая к повреждению клеток. Снижение перфузии тканей, накопление вазоактивных метаболитов способствуют прогрессированию стаза крови в системе микроциркуляции и нарушению процессов свертывания, образованию тромбов. Происходит секвестрация крови, приводящая к дальнейшему уменьшению ОЦК. Нарастание дефицита ОЦК приводит к декомпенсации механизма централизации кровообращения с резким нарушением кровотока в жизненно важных органах.

Степень и время действия компенсаторных механизмов, выраженность патофизиологических последствий массивной кровопотери зависят от многих факторов, в том числе от скорости кровопотери и исходного состояния организма женщины. Медленно развивающаяся гиповолемия, даже значительная, не вызывает катастрофических нарушений гемодинамики. А острая кровопотеря чрезвычайно быстро приводит к глубоким и необратимым изменениям в организме.

**Клиника и диагностика геморрагического шока.** Геморрагический шок обычно диагностируется без особого труда, особенно при наличии явного массивного кровотечения. Однако ранняя диагностика компенсированного шока, при которой обеспечен успех лечения, иногда представляет трудности из-за недооценки его симптомов. Нельзя оценивать тяжесть шока, базируясь толь-

ко на цифрах АД или учтенной кровопотере. Об адекватности гемодинамики можно судить на основании комплекса довольно простых симптомов и показателей [27, 63, 81].

1. *Частота пульса* служит простым и важным показателем состояния больной только в сопоставлении с другими симптомами. Так, тахикардия может указывать как на гиповолемию, так и на наличие острой сердечной недостаточности. Дифференцировать эти состояния можно путем измерения ЦВД.
2. *Измерение АД*. Артериальная гипотензия — относительно поздний симптом геморрагического шока; она развивается на фоне потери крови, приближающейся к 30% ОЦК. Поэтому оценку величины АД следует давать в сопоставлении с показателями пульса, ЦВД, почасового диуреза, цвета и температуры кожных покровов.
3. *Почасовой диурез* — важный показатель, который характеризует органный кровоток. Снижение почасового диуреза до 30 мл указывает на недостаточность органного кровообращения, а ниже 15 мл — на приближение необратимости декомпенсированного шока.
4. *По цвету и температуре кожных покровов* можно судить о периферическом кровотоке. Теплая и розовая кожа, розовый цвет ногтевого ложа даже при сниженных цифрах АД свидетельствуют о хорошем периферическом кровотоке. И наоборот, холодная бледная кожа при нормальном и даже иногда немного повышенном АД свидетельствует о централизации кровообращения и нарушении периферического кровотока. Мраморность кожных покровов и акроцианоз указывают на глубокое нарушение периферического кровообращения, парез сосудов, приближающуюся необратимость шокового состояния.
5. *Центральное венозное давление* — показатель, имеющий существенное значение в оценке состояния больной и определении объема и темпов инфузии. Нормальные цифры ЦВД составляют 50–120 мм вод. ст. Уровень ЦВД ниже 50 мм вод. ст. указывает на наличие гиповолемии и требует увеличить объемную скорость вливания жидкостей. Возрастание же ЦВД более 150 мм вод. ст. (на фоне низ-

ких цифр АД) свидетельствует о слабости сердечной деятельности и требует как ограничения скорости инфузии, так и проведения кардиальной терапии.

6. *Шоковый индекс* (индекс Альговера) — отношение частоты пульса в минуту к величине систолического АД. У здоровых людей он равен 0,5; при снижении ОЦК на 20–30% он увеличивается до 1,0; при потере 30–50% ОЦК — до 1,5. При шоковом индексе, равном 1,0 — состояние больной внушает серьезное опасение, а при повышении до 1,5 — жизнь женщины под угрозой.
7. *Показатель гематокрита* в сочетании с вышеуказанными данными свидетельствует об адекватности или неадекватности кровообращения организма. Гематокрит у здоровых женщин равен 0,38–0,42 л/л. Снижение его ниже 0,30 л/л является угрожающим симптомом, а ниже 0,25 л/л — указывает на тяжелую кровопотерю. Повышение же гематокрита при III ст. шока свидетельствует о его необратимости.
8. *Определение кислотно-основного состояния* крови позволяет выявить характер и степень метаболических нарушений у больных с геморрагическим шоком. Так, для геморрагического шока характерен метаболический ацидоз, который может сочетаться с дыхательным. Однако в конечной фазе метаболических нарушений может развиться метаболический алкалоз.

Для определения степени тяжести геморрагического шока разработан ряд градаций [4, 27, 114]. Мы предлагаем использовать для практической работы две сходные клинические системы критериев — по приказу МЗО Украины № 782 [71] (табл. 11.1) и по М.А. Репиной [81].

**Критерии тяжести геморрагического шока по М.А. Репиной** [81]

*I степень*. Дефицит ОЦК до 15%, систолическое АД выше 100 мм рт. ст., ЦВД в пределах нормы. Общее состояние ближе к удовлетворительному. Отмечается незначительная бледность кожных покровов и небольшое учащение пульса (до 90–100 уд./мин). Концентрация гемоглобина 90 г/л и более. Состояние легко обратимо.

*Таблица 11.1*

**Критерии тяжести геморрагического шока** [71, 114]

| Показатель | Степень тяжести (стадии) шока | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | I | II | III | IV |
| | | компенсированная | субкомпенсированная | декомпенсированная обратимая | декомпенсированная необратимая |
| Кровопотеря, мл | < 750 | 750–1000 | 1000–1500 | 1500–2500 | > 2500 |
| Кровопотеря, % массы тела | < 0,8 | 0,8–1,2 | 1,3–1,8 | 1,9–2,4 | > 2,4 |
| Кровопотеря, % ОЦК | < 15 | 15–20 | 21–30 | 31–40 | > 40 |
| Пульс, уд./мин | < 100 | 100–110 | 110–120 | 120–140 | > 140 |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 110–120 | 90–100 | 70–90 | 50–70 | < 50 |
| Шоковый индекс | 0,54–0,8 | 0,8–1 | 1–1,5 | 1,5–2 | > 2 |
| ЦВД мм вод. ст. | 60–70 | 40–60 | 30–40 | 0–30 | ≤ 0 |
| Тест «белого пятна», с | 2 | 2–3 | > 3 | > 3 | > 3 |
| Гематокрит, л/л | 0,38–0,42 | 0,30–0,37 | 0,25–0,30 | 0,20–0,25 | < 0,20 |
| ЧД/мин | 14–20 | 20–25 | 25–30 | 30–40 | > 40 |
| Скорость диуреза, мл/ч | 50 | 30–50 | 25–30 | 5–15 | 0–5 |
| Психический статус женщины | Спокойна | Незначительное беспокойство | Тревога, умеренное беспокойство | Беспокойство, страх или спутанное сознание | Спутанность сознания или кома |

*II степень*. Дефицит ОЦК до 30%. Общее состояние средней тяжести. Жалобы на слабость, головокружение, потемнение в глазах, тошноту. Отмечается заторможенность. Кожные покровы бледные, холодные. Гипотензия (80–90 мм рт. ст.), снижение ЦВД (ниже 60 мм вод. ст.), тахикардия до 110–120 уд./мин, снижение диуреза до 30 мл/ч. Концентрация гемоглобина 80 г/л и ниже.

*III степень*. Дефицит ОЦК 30–40%. Общее состояние тяжелое и крайне тяжелое. Резкая общая заторможенность, спутанность сознания, выраженная бледность кожных покровов, периферический цианоз. АД < 60–70 мм рт. ст. Прогрессивное снижение ЦВД (20–30 мм вод. ст. и ниже), уменьшение температуры тела. Тахикардия 130–140 уд./мин, пульс слабого наполнения, олигурия (< 30 мл/ч).

*IV степень*. Дефицит ОЦК > 40%. Критическое угнетение всех жизненно важных функций. Сознание отсутствует. АД и ЦВД не определяются. Пульс на периферических артериях не определяется или определяется только на сонных и бедренных артериях. Дыхание поверхностное, частое. Крайняя бледность или мраморность кожных покровов, холодный пот, резкое похолодание конечностей. Патологические ритмы дыхания, двигательное возбуждение, гипорефлексия, анурия.

**Расчетные методы определения величины кровопотери** [27, 114]

1. ***Определение величины кровопотери по шоковому индексу Альговера*** (в % ОЦК).

Шоковый индекс = ЧСС/АД сист.

| Индекс Альговера | Объем кровопотери, % ОЦК |
|---|---|
| 0,8 и менее | 10 |
| 0,9–1,2 | 20 |
| 1,3–1,4 | 30 |
| 1,5 и более | 40 |

2. ***Модифицированная формула Moore:***

$$КП = [М \cdot 75 \cdot Ht_{исх} - Ht_{ф}] / Ht_{исх},$$

где КП — кровопотеря (мл); М — масса тела беременной (кг); $Ht_{исх}$ — исходный гематокрит беременной (л/л); $Ht_{ф}$ — фактический гематокрит (л/л).

**3. *Определение величины кровопотери в зависимости от плотности крови и показателя гематокрита***

| Плотность крови, г/л | Гематокрит, л/л | Объем кровопотери, мл |
|---|---|---|
| 1057–1054 | 0,44–0,40 | До 500 |
| 1053–1050 | 0,38–0,32 | 1000 |
| 1049–1044 | 0,30–0,22 | 1500 |
| Менее 1044 | Менее 0,22 | Более 1500 |

**Лечение геморрагического шока**

***Общие принципы лечения геморрагического шока***

1. Немедленная остановка кровотечения консервативными или хирургическими методами в зависимости от причины его развития.
2. Восполнение ОЦК, ликвидация гиповолемии.
3. Восстановление перфузии тканей, обеспечение адекватного газообмена.
4. Лечение органной дисфункции и профилактика полиорганной недостаточности.
5. Ликвидация проявлений ДВС-синдрома.
6. Коррекция метаболических нарушений.

***Первоочередные действия при возникновении геморрагического шока*** [71]

1. Оценить жизненно важные функции (пульс, АД, ЧД, характер дыхания, психический статус).
2. Сообщить ответственному дежурному акушеру-гинекологу или заместителю главврача по лечебной работе о возникновении кровотечения и развитии геморрагического шока, мобилизовать персонал.
3. Поднять ноги больной или ножную часть кровати (положение Тренделенбурга) для повышения венозного возврата к сердцу.
4. Повернуть женщину на левый бок для избежания развития аортокавального синдрома, уменьшения риска аспирации при рвоте и обеспечения свободной проходимости дыхательных путей.
5. Выполнить катетеризацию 1–2 периферических вен катетерами крупного диаметра (14G–16G). При геморраги-

ческом шоке III–IV степени необходима катетеризация 3 вен, при этом одна из них — центральная. Преимущество отдают венесекции *v. Brahiales* или пункции и катетеризации по Сельдингеру *v. Jugularis interna*.

6. Набрать 10 мл крови для определения групповой и резус-принадлежности, перекрестной совместимости, содержания гематокрита и гемоглобина, выполняют тест Ли–Уайта до начала инфузии растворов.
7. Проводить ингаляцию 100% кислорода со скоростью 6–8 л/мин через носолицевую маску или носовую канюлю.

***Последующие действия для ликвидации геморрагического шока*** [27, 71, 106]

1. Инфузионная терапия

**А.** Струйное внутривенное введение растворов кристаллоидов (*0,9% раствор хлорида натрия*, *раствор Рингера* и др.) и коллоидов (*венофундин*, *гелофузин*). Темп, объем и компоненты инфузионной терапии определяются величиной кровопотери и выраженностью шока (табл. 11.2, 11.3). Цель — достижение ЦВД 70–120 мм вод. ст. и напряженного объема крови кристаллоидами из расчета:

- (20 мл + патологические потери + диурез)/10 мин. На каждые 100 мл кристаллоидов необходимо дополнительно использовать 10 мл *10% р-ра альбумина* или *6% р-ра этилированного крахмала* (*рефортан*, *стабизол*);
- общее количество кристаллоидов, которые используются для профилактического замещения объема плазмы, в сумме составляет: (130 мл + патологические потери + диурез)/час. Напряженный объем крови способствует ликвидации гиповолемии, восстановлению функции ЦНС и сознания.

**Б.** Достижение целевого АД возможно только при условии, что среднее артериальное давление (САД) обеспечивает церебральное перфузионное давление (ЦПД = 65 мм рт. ст.):

$$САД = ЦПД + ЦВД + ЛД,$$

где ЦВД — центральное венозное давление; ЛД — люмбальное давление.

Для поддержания гомеостазобеспечивающего уровня общего белка и коллоидно-онкотического давления используется

*10–20% р-р альбумина*, *нативная плазма*, *6–10% р-р этилированного крахмала* или *8% р-р желатина* (*желатиноль*) (см. табл. 11.3).

Критическим следует считать концентрацию общего белка в плазме менее 55 г/л. Необходимый объем *10% р-ра альбумина* или *нативной плазмы* определяют по формулам:

$$\text{альбумин} = 10 \cdot (55 - \text{Б}) \cdot \text{ОЦП (л)};$$
$$\text{плазма} = 16 \cdot (55 - \text{Б}) \cdot \text{ОЦП (л)},$$

где Б — фактическое значение концентрации общего белка (г/л); ОЦП (л) = 0,05 · МТ; МТ — масса тела (в кг).

*Например:* МТ = 60 кг; Б = 50 г/л;

альбумин = 10 · (55 – 50) · 3 = 150 мл;

плазма = 16 · (55 – 50) · 3 = 240 мл.

Количество 6% р-ра гидроксиэтилированного крахмала рассчитывается по аналогии с расчетом необходимого количества плазмы, а количество 10% р-ра — соответственно определению количества 10% р-ра альбумина. Первые 100 мл коллоидных растворов вводят болюсно за 5 мин, а оставшееся количество — медленнее.

**В.** Для поддержания гомеостазобеспечивающего уровня Hb и транспорта $O_2$ используют отмытые эритроциты, обедненную лейкоцитами эритроцитарную массу и, как исключение, обычную эритроцитарную массу. *Цельная концентрированная кровь использоваться не должна!* Критической следует считать концентрацию гемоглобина менее 65 г/л. Необходимый объем эритроцитарной массы определяют по формуле:

$$\text{ЭМ} = 5 \cdot (65 - \text{Hb}) \cdot \text{ОЦК (л)},$$

где ЭМ — эритроцитарная масса (мл); Hb — фактическая концентрация гемоглобина (г/л); ОЦК (л) = 0,08 · МТ (кг).

*Например:* МТ = 50 кг; Hb = 40 г/л; ЭМ = 5 · (65 – 40) · 4 = = 500 мл.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациенты перед трансфузией должны получить в/в *100 мг ибупрофена*, *5 мг/кг трентала* и *гепарин* из расчета 2 ЕД/1 мл трансфузионной среды. Одновременное использование *10% р-ра глюконата кальция* из расчета 0,01 мл/1 мл ЭМ позволяет избежать интоксикации цитратом натрия и исключить гипокальциемию.

*Таблица 11.2*

**Ориентировочная схема инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от объема кровопотери** (по О.М. Клигуненко, 2002)

| Объем кровопотери | | | Общий объем трансфузии, л | Инфузионно-трансфузионные среды | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Дефицит ОЦК, % | Процент от массы тела | Кровопотеря, мл | | Кристаллоиды (0,9% р-р NaCl, р-р Рингера и др.), мл/кг | Коллоиды | | | Эритроцитарная масса, мл/кг | Тромбоконцентрат |
| | | | | | синтетические | натуральные | | | |
| | | | | | рефортан, гелофузин и др., мл/кг | свежезамороженная плазма, мл/кг | альбумин (10–20%), мл | | |
| 10–20 | 1–1,5 | 500,0–1000,0 | до 2,5 | 10–15 | 10 | – | – | – | – |
| 20–30 | 1,5–2,0 | 1000,0–1500,0 | до 3 | 10 | 10 | 5–10 | – | 5 | – |
| 30–40 | 2,0–2,5 | 1500,0–2000,0 | до 4 | 7 | 7 | 10–15 | 200 | 10–20 | – |
| 40–70 | 2,5–3,6 | 2500,0–3000,0 | до 5 | 7 | 10–15 | 15–20 | 200 | 30 | – |
| > 70 | > 3,6 | > 3000,0 | > 6 | До 10 | До 20 | > 20 | > 200 | > 30 | 4–10 ЕД (1 ЕД = 50 мл) |

*Таблица 11.3*

**Фармакологические свойства наиболее часто используемых средств для инфузионной терапии геморрагического шока** [106, 116]

| Препарат | Молекулярная масса, дальтон | pH | Осмолярность, мосмоль/л | КОД, мм рт. ст. | Волемический коэффициент | Длительность волемического эффекта, ч | Максимальная суточная доза, мл/кг |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Стабизол 6% | 450 000 | 4,0–7,0 | 300 | 30 | 100 | 6–8 | 20 |
| Рефортан 10% | 200 000 | 4,0–7,0 | 300 | 50 | 145 | 5–6 | 20 |
| Рефортан 6% | 200 000 | 4,0–7,0 | 300 | 30 | 100 | 3–4 | 20 |
| NaCl 0,9% | | 5,5–7,0 | 308 | 5 | 20 | 0,5 | |
| Р-р нативной плазмы | | 5,5–7,0 | 290 | 33 | 100 | 1 | 20 |
| Альбумин 20% | 70 000 | 6,5–7,0 | 290 | 90 | 400 | 1–2 | 10 |
| Гелофузин 4% | 30 000 | 7,1–7,7 | 274 | 33 | 100 | 3–4 | 20 |
| Желатиноль 8% | 20 000 | 6,8–7,4 | 430 | 20 | 60 | 1–2 | 40 |
| Реополиглюкин (декстран 40) | 40 000 | 5,5 | 300 | 90 | 140 | 3–4 | 12 |
| Полиглюкин (декстран 70) | 70 000 | 5,5 | 315 | 55 | 120 | 4–6 | 20 |

Лечение геморрагического шока будет более эффективным, если инфузионная терапия начата не позже 30 мин от развития первых проявлений шока.

2. Остановка кровотечения консервативными или хирургическими методами в зависимости от причины его развития.

3. Согревание женщины, но не перегревание, так как при перегреве улучшается периферическая микроциркуляция, что может привести к уменьшению кровоснабжения жизненно важных органов. Учитывая значительный объем вводимых растворов, их также подогревают до 36 °С.

4. Катетеризация мочевого пузыря.

5. Продолжение ингаляции 100% кислорода со скоростью 6–8 л/мин, при необходимости — ИВЛ.

*Показания к ИВЛ:*

- гипоксемия ($PaO_2$ < 60 мм рт. ст. при $FiO_2$ > 0,5);
- ЧД > 44/мин;
- низкое инспираторное усилие (пациентка не способна создать отрицательное давление в дыхательных путях более 15 см вод. ст. при максимальном усилии);
- кровопотеря более 3% от массы тела или более 35 мл/кг.

Используют эндотрахеальные трубки с манжетами большого объема и низкого давления. При условии декомпенсированного шока ИВЛ проводят под контролем газового состава крови.

*Критерии прекращения ИВЛ:*

- стабилизация клинического состояния больной;
- ЧД < 30/мин;
- инспираторное усилие меньше 15 см вод. ст.;
- $PaO_2/FiO_2$ > 80 мм рт. ст./0,4 при положительном давлении в конце выдоха 7 см вод. ст.;
- возможность пациентки самостоятельно удваивать объем выдыхаемого за минуту воздуха.

6. Лабораторное наблюдение: общий анализ крови, подсчет количества тромбоцитов, время свертывания, коагулограмма, электролитный состав крови. При возможности — КОС и газы крови.

7. Мониторное наблюдение: неинвазивное определение АД (при возникновении шока IV ст. и при наличии аппа-

ратуры — инвазивное определение АД), ЧСС, пульсоксиметрия, ЭКГ, термометрия, контроль почасового диуреза, ЦВД.

8. Инотропная поддержка миокарда с помощью вазопрессоров (*дофамин 5–20 мкг/кг/мин*, *добутамин 5–20 мкг/кг/мин*) — при отсутствии признаков уменьшения сердечно-сосудистой недостаточности (увеличение АД, уменьшение тахикардии).

9. Терапия ДВС-синдрома в зависимости от его стадии (пар. 11.3) — при появлении признаков коагулопатии.

10. Коррекция ацидоза гидрокарбонатом натрия при pH крови < 7,1.

Выведение больной из критического состояния, связанного с геморрагическим шоком, является лишь первым этапом лечения. В последующие дни продолжается терапия, направленная на ликвидацию полиорганной недостаточности и на профилактику септических осложнений.

После ликвидации гиповолемии на фоне улучшения реологических свойств крови важным для нормализации микроциркуляции является применение препаратов, снимающих спазм периферических сосудов:

- введение *0,5% р-ра новокаина* в количестве 150–200 мл с *20% раствором глюкозы* или другими инфузионными средствами в соотношении 1:1 или 2:1;
- применение спазмолитических препаратов (*папаверин*, *но-шпа*, *эуфиллин*), или ганглиоблокаторов типа *пентамина* (*0,5–1 мл 0,5% р-ра* капельно с изотоническим р-ром натрия хлорида), или *бензогексония* (*1 мл 2,5% р-ра* капельно).

Для улучшения почечного кровотока показано введение *10% р-ра маннита* в количестве 100–200 мл; в случае необходимости в дополнение к осмодиуретикам назначаются салуретики: *0,04–0,06 г фуросемида* (*лазикса*).

Обязательно вводят антигистаминные препараты (*димедрол*, *дипразин*, *супрастин*), которые оказывают положительное действие на обменные процессы и способствуют нормализации микроциркуляции. Важным компонентом лечения является введение кортикостероидов в значительных дозах, которые улучшают функцию миокарда и оказывают действие на тонус пери-

ферических сосудов: разовая доза *гидрокортизона* составляет 125–250 мг, суточная — 1–1,5 г. Кардиальные средства включаются в комплекс терапии шока после достаточного восполнения ОЦК (*строфантин*, *коргликон*).

Нарушения свертывающей системы крови, сопровождающие развитие геморрагического шока, необходимо корригировать под контролем коагулограммы, ввиду значительного разнообразия этих нарушений. Так, при I и II стадиях шока отмечается повышение коагуляционных свойств крови. При III стадии, как правило, развивается коагулопатия потребления, вызванная резким снижением содержания прокоагулянтов и выраженной активацией фибринолиза.

Фактор времени при лечении геморрагического шока часто оказывается решающим. Чем раньше начато лечение, тем меньше усилий и средств требуется для выведения больной из состояния шока, тем лучше ближайший и отдаленный прогноз. Так, для терапии компенсированного шока оказывается достаточным восстановить объем крови, провести профилактику ОПН, в некоторых случаях — нормализовать КОС. При лечении декомпенсированного обратимого шока необходимо использовать весь арсенал лечебных мероприятий. При лечении шока IV стадии часто даже максимальные усилия врачей оказываются безуспешными.

**Организация экстренной помощи.** Для успешного лечения женщин с массивными кровотечениями большое значение имеет организационное обеспечение всех этапов оказания экстренной помощи в стационаре. Квалифицированная медицинская помощь будет успешной, если соблюдаются следующие принципы организации работы:

- постоянная готовность к оказанию помощи женщинам с массивными кровотечениями (запас крови, кровезаменителей, систем для гемотрансфузий, сосудистых катетеров);
- наличие алгоритма действий персонала при массивном кровотечении;
- постоянная готовность операционной;
- возможность лабораторной экспресс-диагностики состояния жизненно важных органов и систем.

## 11.2. СЕПТИЧЕСКИЙ (ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЙ) ШОК

**Септический шок** — это клинический синдром, возникающий на фоне синдрома системного воспалительного ответа организма на инфекцию, который проявляется стойкой артериальной гипотонией (не связанной с кровотечением), тканевой и органной гипоперфузией, с последующим развитием полиорганной недостаточности, метаболических нарушений и страданием психического состояния больных [63, 70].

**Классификация септических состояний.** В 1992 г. Чикагская международная согласительная конференция по сепсису приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Были выделены следующие состояния: бактериемия, синдром системного воспалительного ответа — ССВО (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS), сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности (табл. 11.4).

Бактериемия у пациенток акушерских и гинекологических стационаров наблюдается в 5 случаях на 1 тыс. пациенток в год. Сепсис развивается у 5–25% из них. Септический шок возникает у 3–5% женщин, страдающих гнойно-септическими заболеваниями в акушерстве и гинекологии [49]. Летальность при ССВО составляет 7%, при сепсисе — 16%, при тяжелом сепсисе — 20%, при септическом шоке — 45% и более [92, 98].

*Таблица 11.4*

**Классификация ССВО** [60]

| | |
|---|---|
| **ССВО** | Диагноз ССВО устанавливается при наличии двух и более клинических признаков:<br>– температура тела > 38 °С или < 36 °С;<br>– ЧСС > 90 уд./мин;<br>– частота дыхания > 20/мин или $P_{CO_2}$ < 32 кПа/мл (для больных, находящихся на ИВЛ);<br>– лейкоцитоз > $12 \cdot 10^9$/л или лейкопения < $4 \cdot 10^9$/л;<br>– > 10% юных форм лейкоцитов |
| **Сепсис** | Состояние, при котором наблюдается не менее двух признаков ССВО при наличии инфекционного очага, подтвержденного выделением возбудителя из крови |

| | |
|---|---|
| **Тяжелый сепсис** | Сепсис, сопровождающийся появлением полиорганной недостаточности, перфузионными нарушениями (включая лактатацидоз, олигурию, острое нарушение психического статуса) и развитием артериальной гипотензии, корригирующихся при применении методов интенсивной терапии |
| **Септический шок** | Тяжелый сепсис, сопровождающийся стойкой гипотензией и перфузионными нарушениями, не поддающимися коррекции путем адекватной инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии. Под сепсис/ССВО-индуцированной гипотензией понимают САД < 90 мм рт. ст. либо снижение САД более чем на 40 мм рт. ст. от исходных показателей в отсутствие других причин гипотензии (в том числе кровотечений) |
| **Синдром полиорганной недостаточности** | Нарушение функции двух или более жизненно важных органов у пациентов с тяжелым ССВО, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии |

**Этиология септического шока.** Септический шок чаще всего осложняет течение гнойно-инфекционных процессов, вызываемых грамотрицательной флорой: кишечной палочкой, протеем, клебсиеллой, синегнойной палочкой. При разрушении этих бактерий выделяется эндотоксин, включающий пусковой механизм развития септического шока. Септический процесс, вызванный грамположительной флорой (энтерококком, стафилококком, стрептококком) реже осложняется шоком; активным началом при данном виде инфекции является экзотоксин, вырабатываемый живыми микроорганизмами. Причиной развития шока может быть не только аэробная бактериальная флора, но и анаэробы, в первую очередь *Clostridia perfringens*, а также риккетсии, вирусы, простейшие, грибы.

В подавляющем большинстве случаев в акушерско-гинекологической практике очагом инфекции является матка: при инфицированном аборте, при длительном безводном промежутке в конце беременности или в родах (с развитием хорионамнионита), в послеродовом периоде (послеродовой эндометрит, послеродовой мастит, перитонит и др.). Кроме этого, в гинекологической практике септический шок может осложнить гнойные процессы придатков матки (пиосальпинкс, пиовар, гнойные тубоовариальные опухоли), ограниченный и разлитой перитонит, раневую инфекцию.

**Патогенез септического шока.** Патогенез септического шока определяется возбудителем (вид, доза, вирулентность), особенностями первичного очага инфекции (локализация, состояние) и реактивностью макроорганизма. В условиях нормально функционирующей иммунной системы генерализации гнойной инфекции не возникает. Если же нарушаются ранние стадии иммунной реакции (хемотаксис, опсонизация, фагоцитоз, бактерицидная активность лейкоцитов и плазмы крови) с одновременным снижением активации лимфоцитов, моноцитов, образованием специфических иммунных антител, то развивается ССВО.

В результате повреждения или инфицирования тканей в организме женщины разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, направленных на предотвращение дальнейшей тканевой деструкции, на изоляцию и уничтожение патогена, активацию репаративных процессов и восстановление исходного гомеостаза.

Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают поступление в очаг инфекции компонентов комплемента, эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную антибактериальную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. При этом защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления; избыточная же и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов служит причиной повреждения органов и тканей.

***В развитии ССВО выделяют пять стадий*** [60]:

- *начальная* (*индукционная*) *стадия* — представлена локальным воспалительным ответом на воздействие повреждающего фактора;
- *каскадная* (*медиаторная*) *стадия* — характеризуется избыточной продукцией медиаторов воспаления и их выбросом в системный кровоток;
- *стадия вторичной аутоагрессии* — для которой характерно развитие клинической картины ССВО, формирование ранних признаков органной дисфункции;

- *стадия иммунологического паралича* — стадия глубокой иммуносупрессии и поздних органных нарушений;
- *терминальная стадия*.

На первой стадии повреждающий фактор обусловливает развитие местной воспалительной реакции. В случае несостоятельности местной реакции в борьбе с повреждающим фактором происходит массивный выброс в системный кровоток про- и противовоспалительных цитокинов и различных медиаторов, вовлеченных в формирование ответа на воспаление. Но благодаря сохранению баланса между про- и противовоспалительными медиаторами значительные клинические проявления недостаточности органов и тканей отсутствуют. Следующий этап развития системной реакции на воспаление характеризуется неконтролируемым выделением провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли α, IL-1b, -2, -6, -8, тромбоксан $A_2$, фактор активации тромбоцитов и др.), что приводит к появлению клинических симптомов ССВО и ранних признаков органной дисфункции.

Ключевым звеном развития полиорганной недостаточности при ССВО является формирование эндотелиальной дисфункции под действием широкого спектра медиаторов воспаления, которые обусловливают активацию процессов коагуляции и систем комплемента. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и избыточная продукция NO, что во многом предопределяет развитие шока (табл. 11.5).

Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса ее гладкой мускулатуры приводит к развитию рефрактерной гипотензии при септическом шоке.

Наступает умеренное снижение АД. Развивается ***гипердинамическая фаза*** септического шока, при которой, несмотря на то что периферический кровоток еще стабилен, капиллярная перфузия снижена. Кроме того, нарушено усвоение кислорода и энергетических веществ за счет прямого повреждающего действия бактериальных токсинов на клеточном уровне.

*Таблица 11.5*

**Клинические проявления и медиаторы ССВО**

| Клиническое проявление ССВО | Медиатор |
|---|---|
| Расширение сосудов | Фактор Хагемана, брадикинин, оксид азота, лактат, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор |
| Сужение сосудов | Тромбоксан $A_2$, лейкотриены, эндотелин-1 |
| Проницаемость сосудов | Простагландин $E_2$, комплемент $C_{3a}$, $C_{5a}$, лейкотриены $C_4$, $D_4$, фактор Хагемана, брадикинин, простациклин |
| Хемотаксис, адгезия, фагоцитоз | IL-6, -8, комплемент $C_3$, TNF, лейкотриены, осколки коллагена, фибринопептид |
| Лихорадка | TNF, IL-1, ПГ $E_2$ |
| Боль | Брадикинин, ПГ $E_2$ |

Параллельно с возникновением микроциркуляторных расстройств уже в ранней стадии септического шока наступает гиперактивация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза с развитием ДВС-синдрома, что вместе с избирательным спазмом венул способствует секвестрации крови в системе микроциркуляции. Повышение проницаемости стенок сосудов ведет к просачиванию жидкой части крови, а затем и форменных элементов в интерстициальное пространство. Это, в свою очередь, способствует развитию гиповолемии. Падает венозный возврат крови к сердцу. Несмотря на резкую тахикардию снижается минутный объем крови, сердце не может компенсировать нарастающие нарушения периферической гемодинамики.

Септический шок предъявляет чрезмерные требования к миокарду, который функционирует в условиях ухудшения коронарного кровотока, действия микробных токсинов и ацидоза, снижения реакции миокарда на адренергическую стимуляцию и отека мышечных элементов.

Наступает стойкое снижение АД. Развивается ***гиподинамическая фаза*** септического шока. Прогрессирующее нарушение тканевой перфузии приводит к дальнейшему углублению тканевого ацидоза на фоне резкой гипоксии, что в сочетании с ток-

сическим действием инфекта быстро приводит к нарушению функций отдельных участков тканей и органов, а затем и к их гибели. Некротические изменения могут наступить через 6–8 ч от начала функциональных нарушений. Наибольшему повреждающему действию токсинов при септическом шоке подвержены легкие, печень, почки, мозг, ЖКТ, кожа.

Легкие работают с высокой нагрузкой и большим напряжением. Основной причиной нарушения их функции является повреждение эндотелия TNF, PAF, интерлейкинами, тромбоксаном $A_2$; это выражается в повышении проницаемости кровеносных сосудов, адгезии нейтрофилов и тромбоцитов с сосудистой стенкой и образовании микроэмболов, что приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых и усугубляет имеющуюся гипоксию.

Снижение перфузии почечной ткани обусловливает перераспределение почечного кровотока с уменьшением кровоснабжения коркового слоя (вплоть до коркового некроза). Происходит уменьшение клубочковой фильтрации, нарушается осмолярность мочи — формируется «шоковая почка», развивается острая почечная недостаточность.

Нарушения микроциркуляции в сосудах кишечника ведут к некротизации эпителия его ворсинок, что сопровождается транслокацией бактерий и эндотоксинов из просвета кишки в брыжеечные лимфатические сосуды и портальную систему. Бактерии и эндотоксины попадают в системный кровоток, замыкая образовавшийся порочный круг.

Характерным для септического шока является также развитие гиперметаболической реакции (вследствие прямого воздействия провоспалительных цитокинов на гипоталамус), при которой происходит мобилизация энергии и метаболических субстратов для поддержания процесса воспаления и иммунных реакций. При этом увеличивается скорость обмена веществ, быстро снижается масса тела, растет энергопотребление и потребность в кислороде, усугубляются анаэробные процессы и тканевая гипоксия.

Прогрессирующие поздние органные нарушения и нарастание глубокой иммуносупрессии в конце концов приводят к ***терминальной фазе*** септического шока и смерти больной.

**Диагностика септического шока** [70]

*Ранние* (*обязательные*) *диагностические критерии:*

- источник инфекции (очаги или вмешательства);
- температура тела > 38,5 °С или < 35,5 °С;
- артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт. ст. или снижение САД более чем на 40 мм рт. ст.);
- тахикардия — ЧСС > 100/мин.;
- одышка > 25/мин или $PaCO_2$ < 32 мм рт. ст.;
- количество лейкоцитов > 15 000/мкл или < 3500/мкл.

*Диагностические критерии «второй линии»* (*факультативные*):

- положительный анализ на бактериальную гемокультуру;
- положительный тест на эндотоксемию (*Limulus*-тест);
- тромбоцитопения со снижением количества тромбоцитов более чем на 30% за 24 ч (< $100 \cdot 10^9$/л);
- повышение уровня прокальцитонина > 6,0 мг/мл;
- снижение концентрации антитромбина III ниже 70% от нормы.

*Дополнительные критерии септического шока:*

- нарушения психического статуса (спутанное сознание);
- гипоксемия ($PaO_2$ < 75 мм рт. ст. при $FiO_2$ = 21%);
- увеличение уровня лактата (> 1,6 ммоль/л);
- олигурия (диурез < 30 мл/ч);
- петехиальная сыпь и участки некроза на коже.

Диагностическое значение имеет наличие даже одного критерия.

*Перечень необходимых диагностических мероприятий:*

- мониторинг параметров гемодинамики: АД, ЧСС, ЦВД;
- контроль параметров системы дыхания (ЧД, газы крови, $pO_2$);
- почасовый контроль диуреза;
- измерение ректальной температуры минимум 4 раза в сутки для сопоставления с температурой тела в аксиллярных участках;
- ЭКГ — для выявления метаболических нарушений или ишемии миокарда;
- УЗИ органов брюшной полости для выявления гематогенных абсцессов;

- рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью обнаружения острого РДСВ или пневмонии;
- лабораторное исследование:
  - общий анализ крови (анемия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9$/л, в отдельных случаях может отмечаться лейкемоидная реакция с количеством лейкоцитов до $50–100 \cdot 10^9$/л и выше). Иногда может встречаться лимфопения;
  - посевы мочи, крови и выделений из цервикального канала;
  - определение КОС крови и насыщение тканей кислородом;
  - подсчет количества тромбоцитов и определение содержания фибриногена и мономеров фибрина (растворенный фибрин);
  - расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(\text{С} + 2\text{П} + 3\text{Ю} + 4\text{Ми}) \cdot (\text{Пл} - 1)}{(\text{Мо} + \text{Ли}) \cdot (\text{Э} + 1)},$$

где С — сегментоядерные нейтрофилы; Пл — плазматические клетки; П — палочкоядерные лейкоциты; Мо — моноциты; Ю — юные лейкоциты; Ли — лимфоциты; Ми — миелоциты; Э — эозинофилы.

ЛИИ в норме равен 1, повышение индекса до 2–3 свидетельствует об ограниченном воспалительном процессе, повышение до 4–9 — о значительном бактериальном компоненте эндогенной интоксикации.

**Клиника септического шока.** Септический шок наступает остро, чаще всего после операций или каких-либо манипуляций в очаге инфекции, создающих условия для «прорыва» микроорганизмов или их токсинов в кровеносное русло больной.

Развитию шока предшествует гипертермия. Температура тела повышается до 39–41 °С, сопровождается повторными ознобами 1–2–3 сут, затем критически падает на 2–4 °С до субфебрильных или нормальных цифр.

Основным признаком септического шока является падение АД без предшествующей кровопотери либо несоответствующее

ей. При гипердинамической, или «теплой», фазе шока систолическое АД снижается до 80–90 мм рт. ст. На этих цифрах АД держится недолго: от 15–30 мин до 1–2 ч. Поэтому гипердинамическая фаза часто остается без внимания врачей. Гиподинамическая, или «холодная», фаза септического шока характеризуется более резким и длительным падением АД (иногда ниже критических цифр) (табл. 11.6).

*Таблица 11.6*

**Дифференциальная диагностика гипердинамической и гиподинамической фаз септического шока**

| Признак | Гипердинамическая фаза | Гиподинамическая фаза |
|---|---|---|
| Психический статус | Неадекватность поведения, эйфория, дезориентация | Возбуждение, спутанность сознания |
| Внешний вид больного | Кожа теплая, гиперемированная, влажная | Кожа холодная, бледная, с мраморным рисунком |
| Температура тела | Высокая гипертермия, иногда озноб | Умеренная гипертермия с критическим падением на 2–4 °С |
| Дыхание | Тахипноэ с ЧД до 30 за минуту, разговаривает свободно | Тахипноэ с ЧД выше 30 за минуту, речь затруднена из-за одышки |
| ЧСС | Тахикардия с ЧСС до 110 в минуту | Выраженная тахикардия с ЧСС 120–140 в минуту, аритмия |
| Системное артериальное давление | Умеренная гипотензия (снижение систолическое АД до 80–90 мм рт. ст.) | Значительная гипотензия (снижение систолического АД до 70 мм рт. ст. и ниже) |
| Диурез | Снижение до 30 мл/ч (не менее 0,3 мл/кг/ч) | Олигоанурия, ниже 25 мл/ч (< 0,2 мл/кг/ч) |

Наряду с падением АД развивается выраженная тахикардия (до 120–140 уд./мин), шоковый индекс обычно превышает 1,5 (при норме 0,5).

Характерно также раннее появление выраженной одышки (от 30 до 60 дыханий в минуту). Тахипноэ свидетельствует не только о нарастающем тканевом ацидозе, но и формировании «шокового» легкого.

Наблюдаются разнообразные нарушения деятельности ЦНС: эйфория, возбуждение, дезориентация, бред, слуховые галлюцинации, сменяющиеся вялостью и адинамией. Нарушения со стороны ЦНС проявляются рано, нередко они предшествуют падению АД.

Гиперемия и сухость кожных покровов быстро сменяются бледностью, похолоданием, липким холодным потом. Часто возникает *Herpes labialis*.

В случае присоединения печеночной недостаточности кожа приобретает желтушный оттенок. Акроцианоз, петехиальная сыпь на лице, груди, животе, на сгибательных поверхностях конечностей появляются в более поздние сроки.

Большинство женщин отмечают боли непостоянного характера и различной локализации, что связано с нарушением кровообращения и кровоизлияниями в разные участки тела, мышцы, слизистые оболочки.

Терминальная фаза септического шока проявляется ПОН. Прогрессивно нарастают симптомы острой почечной и печеночной недостаточности, а также кровотечения вследствие клинической манифестации синдрома ДВС.

Опасным осложнением шока является ОПН. Функция почек при шоке нарушается рано и проявляется в виде олигурии: почасовый диурез составляет менее 30 мл. В начальной стадии ОПН страдает фильтрационная способность клубочков из-за спазма сосудов коркового слоя и общей гипотонии. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса (спазм сосудов, стаз с развитием сладж-синдрома, микротромбоз) приводит к углублению местной гипоксии и повреждению нефрона. Степень поражения нефрона коррелирует с выраженностью олигурии или анурии. Кроме олигоанурии, ОПН манифестирует быстро нарастающей азотемией, нарушением электролитного баланса (в первую очередь, признаками гиперкалиемии) и изменением КОС крови.

Приблизительно у каждого из 4 больных септическим шоком развивается РДСВ в результате повреждения активированными нейтрофилами эндотелия легочных капилляров. Он характеризуется выраженной одышкой, снижением эластичности и отеком

легких, нарастающей гипоксией. Летальность при РДСВ — более 50%.

Непосредственной причиной смерти при септическом шоке являются остро развивающиеся печеночная и легочная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, тромбозы внутренних органов.

**Лечение септического шока.** Интенсивная терапия септического шока осуществляется реаниматологом совместно с акушером-гинекологом, а при необходимости — с нефрологом, урологом и гематологом-коагулологом; лечение проводится в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, так как больные нуждаются в мониторинге жизненных функций.

Необходимо осуществлять обязательный контроль за температурой тела, состоянием кожных покровов, частотой дыхания и пульса, показателями АД и ЦВД, гематокрита, ЭКГ, почасовым диурезом, кислотно-основным и электролитным составом плазмы, протеинограммой, содержанием азотистых шлаков и билирубина крови, коагулограммой. Желательно определять ОЦК и величину сердечного выброса.

***Цели терапии септического шока*** [114]:

- поддержание АДсист. на уровне не ниже 90 мм рт. ст.;
- почасовый диурез более 30 мл/ч;
- $pO_2$ в артериальной крови более 60 мм рт. ст.;
- удаление септического очага;
- нормализация перфузии и оксигенации тканей;
- купирование ДВС-синдрома (кровоточивости);
- стабилизация психического состояния больной.

***Основные принципы интенсивной терапии септического шока*** [70]:

- немедленная госпитализация больной в блок интенсивной терапии;
- коррекция гемодинамических нарушений путем проведения инотропной и адекватной инфузионной терапии с постоянным мониторингом гемодинамики;
- поддержание адекватной вентиляции и газообмена;
- хирургическая санация очага инфекции;
- нормализация функций кишечника и раннее энтеральное питание;

- коррекция метаболизма под постоянным лабораторным контролем;
- антибактериальная терапия;
- антимедиаторная терапия.

**1. *Инфузионная терапия.*** Основной целью инфузионной терапии у больных септическим шоком является поддержка адекватного кровоснабжения тканей. Объем инфузии определяется комплексной оценкой реакции системы гемодинамики больной на лечение (реакция АД, особенно пульсового, ЦВД, ЧСС, скорость диуреза). Особое значение имеет определение ЦВД в динамике. Ориентиром является проверка реакции ЦВД на дозированное введение жидкости (проба с объемной нагрузкой): больной в течение 10 мин вводят внутривенно тест-дозу жидкости и оценивают реакцию гемодинамики: если ЦВД увеличилось более чем на 5 см вод. ст., то инфузию прекращают и проводят инотропную поддержку; если ЦВД увеличилось не более чем на 2 см вод. ст., то продолжают инфузионную терапию без инотропной поддержки.

**Проба с объемной нагрузкой**

| Исходный уровень ЦВД, см вод. ст. | Тест-доза жидкости, мл |
|---|---|
| 8 и менее | 200 |
| 8–10 | 100 |
| 14 | 50 |

Для проведения инфузии используют:

- *производные гидроксиэтилкрахмала* (*венофундин*, *рефортан*, *стабизол*, *ХАЕС-стерил*); в отличие от других коллоидов растворы гидроксиэтилкрахмала уменьшают степень повреждения эндотелия капилляров, улучшают функцию легких и уменьшают проявления системной воспалительной реакции;
- *кристаллоиды* (*0,9% р-р натрия хлорида*, *р-р Рингера*);
- *концентрированные* (*20–25%*) *растворы альбумина*. *Использование 5% альбумина при критических состояниях способствует повышению летальности*!
- *плазма свежезамороженная* (600–1000 мл) является донатором антитромбина. Антитромбин ингибирует активацию лейкоцитов и предупреждает повреждение эндотелия сосудов, благодаря чему уменьшаются проявления си-

стемного воспалительного ответа и эндотоксемии. Кроме того, свежезамороженная плазма необходима для лечения ДВС-синдрома.

*Использование в составе трансфузионных сред глюкозы нецелесообразно!* Она повышает продукцию лактата и $CO_2$, увеличивает ишемические повреждения головного мозга. Инфузия глюкозы оправданна только в случаях гипогликемии и гипернатриемии.

**2. *Инотропная поддержка:***

- средством первого выбора является *допамин*, начиная с дозы 1–4 мкг/кг/мин. Дозой 5–10 мкг/кг препарат повышает ЧСС;
- *добутамин*: 2–20 мкг/кг/мин в/в путем инфузии; в сочетании с инфузией жидкости добутамин увеличивает поступление кислорода к тканям более выраженно, чем допамин;
- при неэффективности терапии допамином и добутамином и при низком ОПСС используют *норадреналин* 0,05–0,3 мкг/кг/мин, при нормальном или повышенном ОПСС — *адреналин* 0,15–0,3 мкг/кг/мин;
- *допамин* (0,5–5 мкг/кг/мин) + *добутамин* (5–20 мкг/кг/мин) + *норадреналин* (0,5–5 мкг/кг/мин) используют при значительной дисфункции миокарда;
- *амрион* — ингибитор сердечной фосфодиэстеразы, обладает инотропным эффектом. Болюсная доза 0,5–1,5–2 мг/кг, максимальная суточная доза — 10 мг/кг. Препарат не смешивается с растворами других лекарственных средств. Темп введения составляет 25–30 мкг/кг/мин в течение 2–3 ч;
- *сердечные гликозиды*: *строфантин* 0,05% — 0,5–0,75 мл медленно в/в; половину этой дозы можно ввести через 1–4 ч; *дигоксин* 0,4–1 мг болюсно, поддерживающая доза 0,125–0,375 мг;
- *глюкозо-инсулино-калиевая смесь*: 50% р-р глюкозы — 1 г/кг; *инсулин* — 1,5 ЕД/кг; *калия хлорид* — 10 ммоль. Положительное инотропное действие. Рекомендуется при низком сердечном выбросе, а также неэффективности сосудосуживающих средств;

- *налоксон* показан в случае септического шока, который не поддается лечению кардиотоническими и вазопрессорными препаратами. Начальная доза налоксона при быстром струйном в/в введении (болюс) 2 мг (5 амп.). Эффект достигается в течение 3–5 мин. Дозу можно удваивать каждые 15 мин, до достижения дозы 10 мг. Получив эффект при болюсном введении препарата, можно продолжить его введение путем инфузии, суточная доза $^{2}/_{3}$ болюсной;
- глюкокортикоиды:
  — *преднизолон* менее всего угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов. Дозы от 7 до 30 мг/кг. Препарат вводится быстро микроболюсно за 10–15 мин. Если на таком фоне температура тела, пульс и АД не возвращаются к удовлетворительному уровню через 4–5 мин, введение той же дозы повторяют. При отсутствии эффекта больше не вводят.

Показания к использованию больших доз глюкокортикоидов:

- ревизия обширной гнойной раны с высокоинвазивной бактериальной флорой;
- эвакуация содержимого полости матки при септическом эндометрите.

**3. *Субстратные антигипоксанты*** (*фумарат*, *сукцинат*) уменьшают повреждающее действие гипоксии. С этой же целью могут использоваться и регуляторные антиоксиданты (*цитохром С*, *милдронат*):

- *фумарат* — 2–2,5 г/на 10 кг;
- *амтизола сукцинат* — до 600 мг/сут.

**4. *Поддержка адекватной вентиляции и газообмена.*** В тяжелых случаях дыхательной недостаточности на фоне прогрессирования полиорганной дисфункции необходимо немедленно решать вопрос о переводе больной на ИВЛ. Показания к ИВЛ:

- $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. или $< 25$ мм рт. ст.;
- $SpO_2 < 85\%$;
- частота дыхания более 40 в минуту.

Поток кислорода должен быть минимален, обеспечивая $PaO_2$ не менее 80 мм рт. ст. Респираторная терапия септического шока

также должна включать и режим положительного давления в конце выдоха (3–6 см вод. ст.), но при условии адекватного восстановления ОЦК.

**5. *Хирургическая санация очага инфекции*.** Показания к лапаротомии и экстирпации матки с маточными трубами при септическом шоке:

- отсутствие эффекта от проведения интенсивной терапии;
- наличие гноя в матке;
- маточное кровотечение;
- гнойные образования в участках придатков матки;
- выявление при УЗИ наличия остатков плодного яйца.

**6. *Антибактериальная терапия*.** Проводят массивную целенаправленную длительную антибактериальную терапию, которую следует начинать с использования антибиотиков широкого спектра действия, учитывая функциональное состояние почек. При септическом шоке, обусловленном ассоциациями аэробных и анаэробных бактерий, можно проводить монотерапию антибиотиками сверхширокого спектра действия или комплексную антибиотикотерапию цефалоспоринами или ингибиторозащищенными пенициллинами в сочетании с метронидазолом или линкозамидами.

Монотерапия:

- *имипинем* в/в 0,5–1 г 3–4 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *меропенем* в/в 0,5–1 г 3–4 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *цефепим* в/в 1–2 г 2 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *цефоперазон* (*сульбактам*) в/в 2 г 2 раза в сутки, 7–10 сут.

Комбинированная антибактериальная терапия [52]

*I схема:*

- *цефотаксим*, или *цефтазидим*, или *цефоперазон*, или *цефтриаксон* в/в 1–2 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней
  +
- *амикацин* в/м 15–20 мг/кг/сут в 2–3 введения, 7–10 сут, или
- *гентамицин* в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут, или
- *нетилмицин* в/м 4–7,5 мг/кг/сут, 7–10 сут

+

- *клиндамицин* в/в или в/м 0,3–0,6 г 3 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *линкомицин* в/в или в/м 0,6 г 3 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *метронидазол* в/в 0,5 г 3 раза в сутки, 7–10 сут.

*II схема:*

- *амоксициллин* (*клавуланат*) в/в 1,2 г 3 раза в сутки, 7–10 сут

+

- *амикацин* в/м 15–20 мг/кг/сут в 1–2 введения, 7–10 сут, или
- *гентамицин* в/м 3–5 мг/кг/сут, 7–10 сут, или
- *нетилмицин* в/м 4–7,5 мг/кг/сут, 7–10 сут

+

- *метронидазол* в/в 0,5 г 3 раза в сутки, 7–10 сут.

*III схема:*

- *офлоксацин* в/в 0,4 г 2 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *левофлоксацин* в/в 0,5 г 2 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *пефлоксацин* в/в 0,4 г 2 раза в сутки, 7–10 сут, или
- *ципрофлоксацин* в/в 0,4 г 2 раза в сутки, 7–10 сут

+

- *метронидазол* в/в 0,5 г 3 раза в сутки, 7–10 сут.

Если возбудителем является *Staphylococcus aureus*:

- *оксациллин* в/в 2–3 г 4 раза в сутки, 7–10 сут или
- *цефазолин* в/в 2–3 г 3 раза в сутки, 7–10 сут +
- *метронидазол* в/в 0,5 г 3 раза в сутки, 7–10 сут.

При выявлении метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus*:

- *ванкомицин* в/в 1 г 2 раза в сутки, 7–10 сут

+

- *метронидазол* в/в 0,5 г 3 раза в сутки, 7–10 сут.

*Профилактика грибковой суперинфекции:*

- *флуконазол* в/в 0,1 г или *per os* 0,15 г 1 раз в сутки 2 раза в неделю.

**7. *Нормализация функции кишечника и раннее энтеральное питание*.** Одной из важнейших задач при лечении больных

с септическим шоком является нормализация функции кишечника, поскольку восстановление его барьерной функции — залог прекращения транслокации микроорганизмов в кровяное русло и уменьшение проявлений системного воспалительного ответа.

Это достигается энтеральным капельным введением *0,9% р-ра натрия хлорида или негазированной минеральной воды* 400–500 мл через желудочный зонд с дальнейшим увеличением объема введенной жидкости и расширением питательных препаратов при условии нормализации перистальтики в режиме «алиментарного фактора», что соответствует 2000–4000 ккал/сут.

Целесообразно также одновременное использование прокинетиков (*метоклопрамид*) и *глутаминовой кислоты* (нормализирует обмен веществ в ворсинках кишечника).

После стабилизации состояния больной для дальнейшей профилактики бактериальной транслокации возможно проведение селективной деконтаминации кишечника: 4 раза в сутки в кишечник вводят смесь: *полимиксин* — 100 мг; *тобрамицин* — 800 мг; *амфотерицин* — 500 мг.

**8. *Антиоксиданты:***

- *аскорбиновая кислота* по 0,5–1 г с *унитиолом* (50–70 мг/кг) 2–4 раза в сутки;
- *олифен* 140–250 мг/сут;
- *N-ацетилцистеин*, *церулоплазмин*.

**9. *Антимедиаторная терапия.*** *Пентаглобин* — иммуноглобулин человеческий для в/в введения, обогащенный IgM («ловушка для эндотоксина»), — 600 мл препарата в течение 8 ч вводятся в/в капельно в первые 24 ч быстро прогрессирующего септического шока; на 2-е и 3-и сутки — по 300 мл за период более чем 8 ч (через 24–48 ч после введения первой дозы).

**10. *Ингибиторы фосфодиэстераз.*** *Пентоксифиллин* ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень внутриклеточного цАМФ, что, в свою очередь, обусловливает торможение синтеза TNF-α. В отличие от кортикостероидов, пентоксифиллин тормозит синтез TNF-α селективно, не влияя на экспрессию IL-6. Применение пентоксифиллина при лечении геморрагического и эндотоксического шока с высокой достоверностью увеличивает выживаемость пациенток. Препарат вводят медленно в/в или в/м в дозе 100–300 мг на 0,9% растворе NaCl.

**Перспективные подходы к патогенетической терапии ССВО** [60]

- *Антиэндотоксиновая терапия*. Одним из направлений антиэндотоксиновой терапии является блокада связывания липополисахарида со специфическими рецепторами CD14 на макрофагах.
- *Ингибиторы цитокинового каскада*. Основные усилия сосредоточены на разработке методов эффективной блокады ранних цитокинов (TNF-α, IL-1b), инициирующих развитие воспалительного каскада.
- *Ингибиторы синтеза NO*. Ингибирование NO-синтазы на экспериментальных моделях сепсиса позволило улучшить показатели гемодинамики.
- *Регуляция свертывающей системы крови*. Изучается использование ингибитора пути тканевого фактора 1 (TFP-1), моноклональных антител к фактору XII, антагониста фактора активации тромбоцитов (PAF), ингибиторов брадикинина.
- *Ингибиторы активности лейкоцитов*. Антиадгезивные препараты, включающие моноклональные антитела, блокирующие молекулы адгезии на эндотелии, лейкоцитах и тромбоцитах, открывают хорошую перспективу в лечении воспалительных тромботических расстройств.

## 11.3. СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

**ДВС-синдром** — неспецифический многокомпонентный патологический процесс, в основе которого лежит активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, вследствие которой кровь подвергается свертыванию в зонах микроциркуляции, блокирует фибрином и клеточными агрегантами капиллярное русло, а затем, истощив свой свертывающий и антисвертывающий потенциал, утрачивает способность к свертыванию, что проявляется профузными кровотечениями, блоком микроциркуляции и развитием синдрома полиорганной недостаточности.

**Этиопатогенез ДВС-синдрома.** В гинекологии *основными причинами ДВС-синдрома* являются:

- шоки (геморрагический, анафилактический, септический), сепсис;
- «замершая» беременность;
- прервавшаяся беременность с большой кровопотерей;
- травматичные и длительные гинекологические операции;
- массивная гемотрансфузия, трансфузия несовместимой крови;
- тяжелые экстрагенитальные заболевания у гинекологической больной (пороки сердца, сахарный диабет, заболевания почек и печени);
- длительная гормонотерапия (КОК, заместительная гормонотерапия).

Система гемостаза в норме обеспечивает жидкое агрегатное состояние крови, при необходимости — предупреждение и остановку кровотечения. Это достигается взаимодействием четырех звеньев гемостаза: сосудисто-тромбоцитарного (образующего первичный тромб), коагуляционного (образующего вторичный, красный тромб), противосвертывающего (препятствующего образованию фибринового тромба), фибринолитического (обеспечивающего растворение фибринового тромба в кровеносных сосудах).

*Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз* представлен эндотелием, гладкой мускулатурой сосудов и тромбоцитами. Суть первичного тромбоцитарного гемостаза заключается в образовании тромбов в сосудах низкого давления (микроциркуляции) в три этапа: местной вазоконстрикцией, адгезией (прилипанием) тромбоцитов к обнаженному коллагену эндотелия и сокращением тромбоцитов с образованием белого тромба.

В физиологических условиях тромбоциты не агрегируют между собой и не приклеиваются к сосудистой стенке в силу того, что последняя постоянно генерирует антиагрегант и вазодилататор простациклин.

*Плазменный* (*коагуляционный*) *гемостаз* осуществляется благодаря 13 факторам свертывания крови, которые последовательно взаимодействуют друг с другом, переходя из неактивного состояния в активное. Каскадное взаимодействие факторов свертывания идет по внутреннему и внешнему пути и в итоге

вызывает превращение протромбина в тромбин. Под воздействием тромбина от молекулы фибриногена отщепляются мономеры (два фибринопептида А и два фибринопептида В), которые и формируют волокна фибрина, образующие вместе с форменными элементами крови красный тромб.

*Противосвертывающая система*: на долю антитромбина III приходится более 75% антисвертывающей активности плазмы. Он оказывает инактивирующее влияние на тромбин, IX, X, XI, XII факторы и калликреин. Антитромбин III является основным кофактором гепарина, поэтому при снижении его концентрации гепаринотерапия малоэффективна.

*Фибринолитическая система* обеспечивает расщепление фибрина/фибриногена на мелкие фрагменты. Главным компонентом этой системы является плазмин, содержащийся в плазме в виде неактивного фермента плазминогена. Механизм превращения плазминогена в плазмин регулируется активаторами и ингибиторами плазминогена. Активный плазмин вызывает последовательное, асимметричное расщепление фибриногена/фибрина с образованием фрагментов X, Y, D и E (продукты деградации фибриногена).

Реализация ДВС-синдрома возможна при наличии интенсивного или длительного активирования коагуляционного потенциала крови по внешнему и внутреннему пути свертывания, которое приводит к истощению противосвертывающих механизмов, активации, а в дальнейшем к истощению компонентов фибринолитической и калликреин-кининовых систем.

Активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного звена гемостаза осуществляется эндогенными (тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, поврежденным эндотелием и др.) и экзогенными факторами (микроорганизмами, трансфузионными и лекарственными препаратами, гипоксией тканей, ацидозом).

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование активного тромбопластина (он поступает в кровоток из поврежденных тканей — травмы, операции, некрозы, деструкции, с околоплодной жидкостью); тромбопластин может также продуцироваться поврежденным эндотелием сосудов (иммунные, иммунокомплексные поражения, повреждения эндотелия

токсинами, продуктами гемолиза и др.) и вырабатываться макрофагами. Под влиянием активного тромбопластина протромбин переходит в тромбин с последующим отщеплением от фибриногена его мономеров и образованием нерастворимого фибринового сгустка. Существенную роль в образовании внутрисосудистых сгустков играет и активация при ДВС-синдроме сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Образование тромбов в системе микроциркуляции замедляет кровоток, способствует стазу, сладж-синдрому, депонированию и секвестрированию крови. В результате происходящего при этом нарушения кровоснабжения тканей и органов развиваются тотальная тканевая гипоксия и ацидоз. Усугубляется страдание функций жизненно важных органов: почек, печени, легких, сердца, мозга. Затем развивается фаза гипокоагуляции (вследствие избыточного потребления факторов свертывания крови на непродуктивное тромбообразование) с чрезвычайно высокой фибринолитической и антикоагулянтной активностью на фоне которых возникают (или прогрессируют) массивные кровотечения.

*Основные причины кровоточивости при ДВС-синдроме:*

- коагулопатия потребления за счет истощения и блокировки факторов коагуляционного каскада;
- коагулопатия разведения;
- накопление патологических антикоагулянтов — продуктов деградации комплекса фибрин–фибриноген;
- тромбоцитопения с тромбоцитопатией;
- расстройства сократительной функции матки;
- повреждение эндотелия с блокировкой продукции простациклина;
- увеличение проницаемости капиллярного русла;
- накопление медиаторов ССВО;
- блокировка тромбоцитарного гемостаза за счет действия компонентов интенсивной терапии (антикоагулянтов прямого действия и дезагрегантов).

Патогенез и тяжесть ДВС-синдрома зависят от выраженности нарушений микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянным спутником ДВС-синдрома являются

шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие проявления ПОН.

**Классификация ДВС-синдрома**

1. *По клиническому течению*: острый, подострый, хронический, рецидивирующий.

2. *По клинико-патофизиологическим стадиям* (*табл. 11.7*):

- I стадия — гиперкоагуляция;
- II стадия — гипокоагуляция без генерализированной активации фибринолиза;
- III стадия — гипокоагуляция с генерализированной активацией фибринолиза;
- IV стадия — терминальная (полная несвертываемость крови).

*Таблица 11.7*

**Клинико-лабораторные проявления ДВС-синдрома** [41]

| Стадия ДВС-синдрома | Проявления |
|---|---|
| I — гиперкоагуляция | – Кровь из матки свертывается на 3-й минуте и раньше. Свертывание венозной крови нормальное<br>– Хронометрическая гиперкоагуляция<br>– Этаноловыый тест (+), антитромбин III (–)<br>– Гиперагрегация тромбоцитов<br>– APACHE II < 20 баллов<br>– ОРДС — I–II стадии |
| II — гипокоагуляция без генерализованной активации фибринолиза | – Кровь из матки свертывается медленно, дольше 10 мин<br>– Петехиальный тип кровоточивости<br>– Фибриноген 1,5–3,0 г/л, D-димеры (+)<br>– APACHE II — 20–25 баллов<br>– ОРДС — II–III стадия |
| III — гипокоагуляция с генерализованной активацией фибринолиза | – Смешанный тип кровоточивости<br>– Кровь из матки не свертывается<br>– Кровь из вены свертывается очень медленно, сгусток быстро лизируется<br>– Хронометрическая гипокоагуляция, тромбоциты $50 \times 10^9$/л, фибриноген 0,5–1,5 г/л<br>– APACHE II — 25–30 баллов<br>– ОРДС II–III стадия |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 11.7*

| Стадия ДВС-синдрома | Проявления |
|---|---|
| IV — терминальная (полное несвертывание крови) | – Тотальная геморрагия<br>– Кровь из матки и вены не свертывается<br>– Отсутствие потенциальной гиперкоагуляции<br>– Выраженная хронометрическая гипокоагуляция, фибриноген — следы, тромбоциты $< 50 \times 10^9$/л<br>– APACHE II > 30 баллов<br>– ОРДС III–IV стадия |

**Клиника ДВС-синдрома.** Клиника состоит из симптомов основного заболевания, признаков гемокоагуляционного или смешанного шока (при острых формах), глубоких нарушений всех звеньев гемостаза, тромбоза, геморрагий, гиповолемии, анемии, дисфункции и дистрофических изменений в органах. Чем острее ДВС-синдром, тем более кратковременна фаза гиперкоагуляции и тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости. Клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих основных компонентов (см. табл. 11.7).

***I стадия* (*гиперкоагуляция*).** Клинически эта стадия ДВС-синдрома проявляется гемокоагуляционным шоком:

- систолическое АД нормальное или несколько повышено, диастолическое снижено; при прогрессировании гиповолемии АД снижается;
- тахикардия до 150% от возрастной нормы;
- ЦВД остается в пределах нормативных значений;
- бледность, мраморность кожи;
- повышение градиента температуры (разница между ректальной и на большом пальце правой ноги) до 4–6 °С;
- олигурия;
- при попытках забора крови или подключении в/в инфузий кровь немедленно свертывается в игле или пробирке.

В зависимости от клиники и тяжести течения основного заболевания в этой стадии ДВС-синдрома могут наблюдаться клинические признаки ОРДС, начиная от легких стадий и заканчивая самыми тяжелыми, при которых даже современные методы респираторной поддержки не обеспечивают адекватный газообмен.

Появление в крови активированных факторов тромбина приводит к сокращению времени свертывания крови (проба Ли–Уайта), активированного времени свертывания крови (АВСК), активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, активированного времени рекальцификации. *Возможное кровотечение в этой стадии ДВС-синдрома обусловлено неадекватным гемостазом и не связано с нарушением свертывания крови.*

***II стадия* (*гипокоагуляция без генерализованной активации фибринолиза*).** Если условия, вызвавшие ДВС-синдром, сохраняются, то продолжающаяся интенсификация внутрисосудистого свертывания истощает факторы коагуляции, наступает коагулопатия потребления (исчерпывается пластический и ферментативный материал для первичного тромбообразования).

Для клинической картины этой стадии ДВС-синдрома характерно: петехиальный тип кровоточивости, отстроченная по времени кровоточивость из мест инъекции, послеоперационной раны и матки, что вызывается начальными расстройствами в системе гемокоагуляции. Кровь свертывается быстро, но сгусток очень рыхлый за счет наличия в нем большого количества продуктов деградации фибрина, которые имеют антикоагулянтные свойства. *Возникновение в эту фазу ДВС-синдрома кровотечения из матки обусловлено ее гипотонией или атонией, а не расстройствами в системе гемокоагуляции.*

***III стадия* (*гипокоагуляция с генерализованной активацией фибринолиза*).** Гипокоагуляция возникает вследствие блокировки перехода фибриногена в фибрин, большим количеством продуктов деградации фибрина. У всех больных имеет место петехиально-пятнистый тип кровоточивости: экхимозы, петехии на коже и слизистых оболочках, кровотечения из мест инъекции, образование на этих местах гематом, длительное кровотечение из матки, послеоперационной раны, кровотечение в брюшную полость и забрюшинное пространство, что обусловлено нарушением гемостаза. В результате ишемии и повышения проницаемости капилляров стенки кишечника и желудка развивается желудочно-кишечное кровотечение. *В эту фазу ДВС-синдрома кровотечение из матки уже обусловлено нарушением гемостаза, хотя вытекающая кровь еще может образовывать сгустки, но они*

*быстро лизируются*. Появляются признаки синдрома полиорганной недостаточности. Развивается тромбоцитопения с тромбоцитопатией. Анемия связана с внутрисосудистым гемолизом.

***IV стадия (терминальная — полное несвертывание крови).*** Развивается необратимый блок микроциркуляторного русла. Состояние больных крайне тяжелое или терминальное за счет синдрома полиорганной недостаточности: артериальная гипотензия; критические расстройства дыхания и газообмена (ОРДС III–IV стадий); нарушение сознания, вплоть до комы; олиго- или анурия; декомпенсированная дисфункция всех периферических органов и систем на фоне некупирующегося коагулопатического массивного кровотечения (профузное кровотечение из матки, тканей, желудочно-кишечного тракта, трахеобронхиального дерева, макрогематурия).

**Лабораторная диагностика ДВС-синдрома** [41, 70] (табл. 11.8)

*Время свертывания крови по Ли–Уайту*. В коническую сухую пробирку набирают 1 мл крови (лучше, когда она вытекает из иглы самостоятельно) и определяют время свертывания при температуре 37 °С. В норме этот показатель составляет 5–10 мин.

*Активированное время свертывания крови*. В пробирку с 12–16 мл каолина вводят 2 мл крови. В норме АВСК составляет 2–2,5 мин. Тест свидетельствует о гипер- или гипокоагуляционных нарушениях и используется для контроля гепаринотерапии.

*Активированное частичное тромбиновое время*. Норма составляет 25–40 с. Проба демонстрирует дефицит факторов внутреннего механизма свертывания, таких как XII, XI, IX, VIII, а также присутствие в крови их ингибитора (гепарина). В этих случаях наблюдается увеличение АЧТВ. Уменьшение АЧТВ указывает на гиперкоагуляцию.

*Тромбиновое время*. Норма 16–20 с. Характеризует скорость перехода фибриногена в фибрин. Увеличение тромбинового времени может быть обусловлено гипофибриногенемией, дисфибриногенемией, повышенным содержанием в плазме продуктов деградации фибриногена или присутствием прямых антикоагулянтов.

*Протромбиновое время*. Норма 11–12 с. Определяет активность или дефицит факторов протромбинового комплекса (V,

*Таблица 11.8*

**Лабораторные критерии стадий ДВС-синдрома**

| Стадия ДВС-синдрома | Время свертывания по Ли–Уайту, мин | Спонтанный лизис сгустка | АЧТВ, с | Количество тромбоцитов, $\times 10^9$/л | Протромбиновое время, с | Тромбиновое время, с | Фибриноген, г/л |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | < 5 | Нет | < 30 | 175–425 | < 10 | < 24 | > 5 |
| II | 5–12 | Нет | < 30 | 100–150 | 12–15 | > 60 | 1,5–3,0 |
| III | > 12 | Быстрый | 60–80 | 50–100 | 15–18 | > 100 | 0,5–1,5 |
| IV | > 60 | Сгусток не образуется | > 80 | < 50 | > 18 | > 180 | Не определен или следы |
| Норма | 5–10 | Нет | 25–40 | 150–300 | 11–12 | 16–20 | 2,0–4,5 |

VII, X, II) внешнего механизма коагуляции. Удлинение протромбинового времени при нормальном тромбиновом времени указывает на угнетение внешнего механизма свертывания крови, т.е. дефицит V и II факторов.

*Содержание фибриногена в плазме*. Норма 2,0–4,5 г/л. Снижение фибриногена наблюдается при прогрессировании ДВС-синдрома, лечении фибринолитическими препаратами или врожденной гипофибриногенемии и дисфибриногенемии.

*Продукты деградации фибрина*. Норма меньше 20 мг/л. Повышение их количества свидетельствует о прогрессировании внутрисосудистого свертывания и активации фибринолиза.

*Таблица 11.9*

**Лечение ДВС-синдрома при геморрагическом шоке**

| Стадия ДВС | Лечение на фоне коррекции ОЦК согласно показателям кровопотери |
|---|---|
| I — гиперкоагуляция | Кровопотеря 0,6–0,8% (400–600 мл): 100% кристаллоиды. Для улучшения реологии крови — трентал 100 мг в 100 мл физ. р-ра, курантил 0,5 мл 2% р-ра |
| II — гипокоагуляция без генерализованной активации фибринолиза | Кровопотеря 0,8–1% (600–750 мл): $^1/_3$ коллоиды, $^2/_3$ кристаллоиды.<br>Прокоагулянты: свежезамороженная плазма 500 мл<br>Транексамовая кислота (антиплазминовый препарат) — 500–750 мг. Ингибиторы протеаз: контрикал — суточная доза 100–200 тыс. ЕД, трасилол — 40 тыс. ЕД, гордокс — 100–200 тыс. ЕД. Дицинон 500 мг. Кортикостероиды — преднизолон 10 мг/кг, гидрокортизон — 100 мг/кг |
| III — гипокоагуляция с генерализованной активацией фибринолиза | Кровопотеря 1–2% (750–1500 мл): $^1/_4$ эритроцитарной массы, $^1/_2$ коллоиды, $^1/_4$ кристаллоиды. Ингибиторы протеаз: контрикал (суточная доза — 500 тыс. ЕД). Прокоагулянты — свежезамороженная плазма, альбумин (10–20%). Кортикостероиды. Препараты, усиливающие тромбоцитарную цепь гемостаза: желатина 10% — 30–40 мл, дицинон 500–700 мг; криопреципитат 200–400 ЕД, транексамовая кислота — 500–700 мг |
| IV — терминальная (полное несвертывание крови) | Кровопотеря 2% (1500 мл и более): $^2/_3$ крови и ее препараты; $^1/_3$ кристаллоиды, $^1/_3$ коллоиды. Лечение начинают с больших доз ингибиторов протеаз (контрикал — до 500 тыс. ЕД). Плазма свежезамороженная, кровозамещающие препараты, кортикостероиды по показаниям |

*Количество тромбоцитов*. Норма (150–300) · $10^9$/л. Уменьшение их количества свидетельствует об истощении тромбоцитарного звена гемостаза и развитии коагулопатии потребления.

**Лечение ДВС-синдрома** [41, 70] (табл. 11.9)

***Лечение основного заболевания***, которое стало причиной развития ДВС-синдрома (хирургическое и медикаментозное).

***Отказ от введения гепарина*** с целью прерывания внутрисосудистого свертывания, учитывая большую скорость перехода стадии гиперкоагуляции в стадию гипокоагуляции и отсутствие возможности четкой лабораторной диагностики.

Раннее и быстрое ***введение свежезамороженной донорской плазмы***. Внутривенно струйно вводят 700–1000 мл подогретой до 37 °С плазмы, которая содержит антитромбин III. Если кровотечение не прекращается, необходимо ввести еще 1000 мл свежезамороженной плазмы. В последующие (вторые, третьи) сутки плазму используют в дозе 400–600 мл/сут (при возможности вводят *антитромбин III* по 100 ЕД/кг каждые 3 ч). Основная цель использования плазмы состоит не в компенсации ОЦК, а в восстановлении гемостатического потенциала крови.

*При всех видах ДВС-синдрома абсолютно противопоказано использование фибриногена и препаратов сухой плазмы!*

***Стимуляция сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза*** — *дицинон* по 250–500 мг (1–2 мл 12,5% р-ра) в/в 3–4 раза в сутки.

Начиная со II стадии ДВС-синдрома показано ***введение ингибиторов протеолиза*** (*контрикал*, *гордокс*, *трасилол*) с целью угнетения излишнего фибринолиза и предупреждения прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови в связи с их антиагрегантным действием (табл. 11.10). Кроме того, ингибиторы протеаз регулируют взаимоотношения систем свертывания, фибринолиза и кининогенеза.

*Таблица 11.10*

**Ингибиторы протеолиза**

| Препарат | Фаза ДВС | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| Трасилол, ЕД | – | 50–100 тыс. | 100–300 тыс. | 300–500 тыс. |
| Контрикал, ЕД | – | 20–60 тыс. | 60–100 тыс. | 100–300 тыс. |
| Гордокс, ЕД | – | 200–600 тыс. | 0,6–1 млн | 1–4 млн |

***Возмещение факторов свертывания крови*** путем введения *криопреципитата плазмы* (200 ЕД — II стадия; 400 ЕД — III стадия, 600 ЕД — IV стадия). Показано в/в введение мужского рекомбинантного VIIa фактора (*новосевен*) — 60–90 мкг/кг (1–2 дозы).

***Тромбоконцентрат*** используют в случае снижения уровня тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$/л. Дозу тромбоконцентрата выбирают в зависимости от клинической ситуации.

***Остановка кровотечения*** из раневой поверхности проводится во всех случаях и достигается разными способами: удалением матки, перевязкой сосудов, тампонадой раны и др.

Возможно использование ***транексамовой кислоты*** — антиплазминового препарата (предупреждает деградацию фибриногена) в дозе 500–750 мг на изотоническом растворе хлорида натрия. Препарат угнетает активность плазмина, стабилизирует коагуляционные факторы и фибрин, снижает проницаемость сосудов и дает выраженный гемостатический эффект.

В случаях дальнейшего прогрессирования гипокоагуляционного кровотечения при уровне Hb < 60 г/л, Ht < 0,25, только по жизненным показаниям в соответствии с решением консилиума, согласия больной или ее близких родственников и в случае отсутствия препаратов или компонентов крови в медицинском учреждении и на станции переливания крови возможно введение ***теплой донорской крови*** в половинной дозе от объема кровопотери.

## 11.4. ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Закупорка основного ствола легочной артерии или одной из ее ветвей может быть вызвана тромбом (эмболом), принесенным током крови из периферических вен, септическим эмболом из полостей правых отделов сердца, капельками жира, околоплодными водами при беременности.

**Этиопатогенез тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)**

***Факторы риска тромбоэмболической болезни:***

- возраст старше 35 лет;
- ожирение, варикозное расширение вен, нефротический синдром;

- строгий постельный режим дольше 4 сут;
- беременность, послеродовой период;
- ранее перенесенные тромбозы глубоких вен или ТЭЛА;
- наличие тромбофилий (первичной или вторичной);
- перенесенные операции (на органах малого таза, бедре);
- сердечная недостаточность, инфаркт миокарда;
- генерализованные инфекции;
- другие заболевания (паралич нижних конечностей, воспалительные заболевания ЖКТ, полицитемия).

Источником ТЭЛА в 75–95% случаев являются тромбы из системы нижней полой вены (преимущественно илеофеморального сегмента), в 5–25% случаев — тромбы из правого предсердия или желудочка сердца [27, 114].

Основные патогенетические факторы, формирующие клинические появления ТЭЛА, — нарушения местной гемодинамики в легких вследствие тромбирования их сосудов с последующим развитием гипертензии в малом круге кровообращения и формированием острого легочного сердца.

К ведущим факторам тромбообразования относятся: нарушения кровотока в виде стаза, повышение свертывания крови, повреждения сосудистой стенки и ее эндотелия. При замедлении кровотока в краевую зону сосудов выходит большое количество тромбоцитов, осаждающихся на сосудистой стенке под действием поверхностно-активных сил притяжения между сосудистой стенкой и форменными элементами крови. Адгезия тромбоцитов особенно часто наблюдается после оперативных родоразрешений и большой кровопотери (за счет увеличения вязкости крови). В последующем происходит склеивание и разрушение тромбоцитов, а затем собственно коагуляция крови с выпадением нитей фибрина и вкрапленных в них форменных элементов. В условиях повреждения эндотелия сосудов включается цепная реакция внутрисосудистого свертывания, что приводит к росту тромба дистальнее места окклюзии. Мощным медиатором агрегации тромбоцитов и спазма сосудов являются синтезируемые в тромбоцитах циклические эндоперекиси, тромбоксан $A_2$ и серотонин, оказывающие выраженное вазоконстрикторное действие, что в еще большей степени ухудшает гемодинамические процессы.

После перенесения тромба током крови в легочные сосуды происходит прогрессирующий рост сопротивления кровотоку в них, что ведет к перикапиллярной гипертензии и повышению давления в легочной артерии в 3–4 раза. Пропорционально возрастает конечное диастолическое давление в правом желудочке и дилатация его полости, что обусловливает возникновение легочного сердца. Минутный объем кровообращения уменьшается, АД в большом круге кровообращения снижается, а ЦВД повышается с последующим развитием застойной недостаточности кровообращения.

Сопротивление кровотоку в легких несколько уменьшается за счет раскрытия артериовенозных анастомозов. Вместе с тем шунтирование венозной крови в левые отделы сердца и выключение из циркуляции значительных участков легочной ткани способствует стойкой артериальной гипоксии, не компенсируемой нарастающей одышкой по типу тахипноэ с развитием гипокапнии.

Высвободившиеся гистамин и серотонин усиливают бронхиальную обструкцию, которая усугубляет дыхательную недостаточность. Одновременно с этим увеличивается проницаемость сосудистой стенки, происходит просачивание плазмы в межуточную легочную ткань, за счет чего формируется ее интерстициальный отек и происходит заполнение альвеол жидкостью. Транссудат, поступающий в просвет альвеол, содержит холестерин и олеиновую кислоту, которые разрушают сурфактант. Альвеолы заполняются не только плазмой, но и форменными элементами. Это ведет к возникновению ателектаза с развитием в дальнейшем геморрагического инфаркта легких. При накоплении в плевральной полости серозно-геморрагического экссудата возможно формирование компрессионных ателектазов легких. Обтурация бронхов вязкой мокротой вызывает обтурационные ателектазы.

Одновременно с патофизиологическими и патоморфологическими изменениями, происходящими в легких, наблюдаются тяжелые дистрофические изменения всех органов и систем организма, развивается полиорганная недостаточность.

**Классификация ТЭЛА**

Выделяют 4 категории ТЭЛА.

1. *Массивная ТЭЛА* — облитерация главного ствола или одной из крупных ветвей легочной артерии. Возникает

неожиданно, с быстрым смертельным исходом (50% женщин — в течение 15 мин, $^{2}/_{3}$ — в течение 2 ч).

2. *ТЭЛА, которая быстро развивается*, — облитерация значительной части легочно-сосудистого русла. Без оказания помощи смерть наступает в течение нескольких часов. Данную форму можно быстро распознать на основе выраженного диспноэ без соответствующих аускультативных данных.
3. *ТЭЛА, диагностируемая по клиническим признакам.*
4. *Малые* (*бессимптомные*) *формы ТЭЛА*, к которым может быть отнесена и хроническая легочная гипертензия, обусловленная повторной тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии.

**Клиническая картина ТЭЛА**

- *Артериальная гипотензия* (транзиторная или стойкая). Степень снижения артериального давления может быть разной: от умеренной до шока с одновременным подъемом ЦВД. Она обусловлена эмболической блокадой легочного кровотока, что ведет к резкому снижению притока крови к левому сердцу.
- *Одышка инспираторная* — классический ведущий признак массивной и субмассивной эмболизации легочной артерии. В редких случаях, когда на фоне тяжелого нарушения системной гемодинамики на первый план выходит резкое снижение мозгового кровообращения, одышка не возникает.
- *Боль*. Выделяют 4 варианта боли: ангинозноподобная, легочно-плевральная, абдоминальная, смешанная.
- *Синусовая тахикардия* или тахисистолическая форма мерцательной аритмии — обязательный признак ТЭЛА.
- *Изменение цвета кожи и слизистых*. Наиболее характерен бледный цвет кожи в сочетании с цианозом слизистых оболочек и ногтевых лож. При тяжелой массивной ТЭЛА на фоне недостаточности кровообращения развивается выраженный (до «чугунного») цианоз кожи верхней половины туловища.
- *Признаки инфаркта легких* обычно встречаются при среднетяжелой форме ТЭЛА. Инфаркт легких практически

всегда развивается на фоне левожелудочковой недостаточности.

- *Кашель* появляется в первые сутки заболевания, вначале он сухой, потом — со скудной слизистой мокротой, которая только у 10–30% больных на 5–7-е сутки может окрашиваться кровью.
- *Повышение температуры тела.*
- *Церебральные нарушения* (обморок, судороги, рвота, кома), в основе которых лежит гипоксия головного мозга.
- *Кардиоваскулярный синдром* проявляется обмороком, холодным потом, тахикардией, аритмией, низким АД. Иногда этот синдром определяют как «острое легочное сердце». Он характеризуется: пульсацией во втором межреберье слева от грудины, расширением зоны сердечной тупости вправо, акцентом и расщеплением II тона над легочной артерией, систолическим шумом над местом проекции трехстворчатого клапана и легочной артерии, над мечевидным отростком или в четвертом межреберье у левого края грудины; отмечается ритм галопа, резкое повышение ЦВД. При тяжелой правожелудочковой недостаточности наблюдается набухание шейных вен, патологическая импульсация в эпигастрии, увеличение печени, иктеричность склер.

***Доминирующие клинические синдромы острой ТЭЛА:***

- *респираторный*, характеризуется тяжелой одышкой и кашлем на фоне бронхоспазма с начальными проявлениями отека легких;
- *ангинозный*, проявляется загрудинной болью, напоминая острую коронарную атаку;
- *кардиоваскулярный* (шокообразный) синдром — гипотония, обморок, тахикардия, аритмия, холодный пот;
- *церебральный*, который иногда следует за предыдущим и характеризуется чувством страха смерти, рвотой, потерей сознания, судорогами. При менее острых проявлениях синдрома церебральная недостаточность проявляется по типу мозгового инсульта;
- *синдром острого живота* вследствие набухания печени при нарастающей окклюзии легочного сосудистого русла и перегрузке правого сердца.

**Диагностика ТЭЛА**

***Общие диагностические исследования***

*Кислотно-основное состояние крови:*

- артериальная гипоксемия $PaO_2 < 80$ мм рт. ст.

*Электрокардиография:*

- синусовая тахикардия;
- признаки перегрузки правых отделов сердца;
- редко — мерцательная аритмия и трепетание предсердий;

*Рентгенография грудной клетки:*

- в начальных стадиях заболевания изменений нет;
- иногда: субсегментарные ателектазы, плевральный выпот, субплевральные инфильтраты, преимущественно в нижних отделах, области повышенной прозрачности легочной ткани.

***Специальные диагностические исследования***

*Вентиляционная и инфузионная сцинтиграмма легких:*

- вероятность ТЭЛА велика, если нарушена перфузия в одном и более сегментов без соответствующих вентиляционных изменений;
- отсутствие изменений на сцинтиграммах исключает ТЭЛА.

*Диагностика тромбоза глубоких вен:*

- импедансная плетизмография и допплеровское исследование кровотока;
- венография.

*Ангиопульмография показана*, когда клинические данные и результаты неинвазивных методов исследования сомнительны.

**Лечение ТЭЛА**

***Инотропные средства*** (повышают сердечный выброс и АД):

- *добутамин* — при достаточной преднагрузке в дозе 5–20 мкг/кг/мин;
- *дофамин* — в дозе 5–20 мкг/кг/мин;
- *изопротеренол* — инотропное средство, вазодилататор (в том числе и легочный), бронходилататор. Используется в дозе 1,5–6 мкг/кг/мин;
- *норадреналин* — начинают введение препарата с дозы 0,5 мкг/мин, постепенно увеличивая ее до 4 мкг/мин для поддержания систолического АД на уровне 90 мм рт. ст.

***Вазодилататоры.*** К сожалению, селективные легочные вазодилататоры в широкой клинической практике недоступны, а системная вазодилатация при тяжелой ТЭЛА нежелательна. Практически только 100% *кислород* и *гепарин* вызывают некоторое расширение легочных сосудов. Обосновано также введение *норадреналина* и *простагландина* $E_1$.

***Аортальная баллонная контрпульсация*** может устранить правожелудочковую недостаточность.

***Медикаментозная антитромботическая терапия:***

- *гепарин* при ТЭЛА проявляет антитромботическую, антисеротониновую, антибрадикининовую активность. Начальная доза гепарина составляет 10 000–20 000 ЕД болюсно, последующая инфузия — со скоростью 1000–2000 ЕД/ч. В случаях проблематичности венозного доступа возможно подкожное введение в дозе 7500–10 000 ЕД каждые 6 ч. Мониторинг: время свертывания крови по Ли–Уайту, тромбиновое время, АЧТВ;
- *клексан* (*эноксипарин*) в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки п/к;
- *фраксипарин* — по 0,1 мл/10 кг массы тела 2 раза в сутки.

***Тромболитическая терапия*** обеспечивает лизис тромбоэмболов. Ее следует начать в первые 3 ч от начала эмболизации:

- *стрептокиназа* — в дозе 250 000 МЕ в течение 30 мин. Затем продолжают инфузию со скоростью 100 000 ЕД/ч в течение 12–24 ч. Иногда поддерживающая доза составляет 750 000 МЕ в течение 6 ч. Продолжительность лечения: от 12 ч до 3–5 дней;
- *целиаза* — в/в капельно 3 млн МЕ в течение 18–24 ч. До введения целиазы в/в вводят 30–60 мг преднизолона. Начальную дозу 250 000 МЕ растворяют в 50 мл изотонического р-ра натрия хлорида, вводят со скоростью 30 кап./мин в течение 30 мин. Поддерживающая доза — 750 000 МЕ. Эту дозу растворяют в 400 мл раствора и вводят со скоростью 15–16 кап./мин в течение 6–7 ч;
- *тканевой активатор плазминогена*. Содержимое 2 флаконов по 50 мг сухого вещества (100 мг) растворяют в 100 мл физраствора, затем 10 мг вводят в/в в течение 2 мин; в последующие 60 мин вводят 50 мг, затем в течение 2 ч проводят инфузию оставшихся 40 мг препарата.

***Хирургическое лечение.*** Частота осложнений и летальность при проведении тромболизиса и эмболэктомии примерно равны. Эмболэктомия может иметь место только у больных, состояние которых продолжает ухудшаться несмотря на проводимую терапию, а также у больных, которым противопоказана медикаментозная антитромботическая терапия. Эффективен метод черезвенозной катетерной эмболэктомии.

***Профилактика повторных эмболий:***

- антикоагулянты:
  - в течение первых 7–10 дней гепарин;
  - варфарин — более 3 мес;
- *хирургическое вмешательство* на венах из системы нижней полой вены (тромбэктомия, перевязка поверхностных вен, установка cava-фильтра) для предупреждения возможной тромбоэмболии в будущем.

## 11.5. ГЕМОТРАНСФУЗИОННЫЙ ШОК

Клиническая картина гемотрансфузионного шока развивается при переливании крови, несовместимой по системе АВ0 и/или резус-фактору.

**Этиопатогенез гемотрансфузионного шока.** При переливании крови или эритромассы, несовместимых по групповым факторам системы АВ0 или резус-фактору, происходит агглютинация и разрушение эритроцитов донора под воздействием агглютининов реципиента, массивный внутрисосудистый гемолиз и поступление в кровоток гемоглобина. Причиной развития такого осложнения в большинстве случаев является нарушение правил, предусмотренных инструкциями по технике переливания крови, методики определения группы крови и резус-фактора, проведения проб на совместимость.

В патогенезе гемотрансфузионного шока основными повреждающими факторами являются свободный гемоглобин, биогенные амины, тромбопластин и другие продукты гемолиза. Под влиянием высоких концентраций этих биологически активных веществ возникает выраженный спазм периферических сосудов, быстро сменяющийся их паретическим расширением, что приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей.

Повышение проницаемости сосудистой стенки и вязкости крови ухудшают ее реологические свойства, что еще больше нарушает микроциркуляцию. Следствием длительной гипоксии и накопления кислых метаболитов являются функциональные и морфологические нарушения деятельности различных органов и систем.

Характерные изменения происходят в почках: в почечных канальцах накапливается солянокислый гематин (метаболит свободного гемоглобина) и остатки разрушенных эритроцитов, что наряду со спазмом почечных сосудов и снижением клубочковой фильтрации приводит к развитию острой почечной недостаточности.

Отличительная черта гемотрансфузионного шока — быстрое развитие ДВС-синдрома вследствие массивного поступления в кровоток тромбопластина из разрушенных эритроцитов с существенными изменениями в системе микроциркуляции и грубыми нарушениями центральной гемодинамики. Именно ДВС-синдрому принадлежит ведущая роль в патогенезе поражения легких, печени, эндокринных желез и других внутренних органов.

Гемотрансфузионный шок развивается непосредственно во время трансфузии, реже в ближайшие часы после переливания несовместимой крови и продолжается от нескольких минут до нескольких часов. У части больных он не имеет выраженных клинических проявлений, тогда как у других вызывает значительные гемодинамические расстройства, делая состояние больных критическим.

**Клиническая картина и диагностика гемотрансфузионного шока.** В течении осложнений при переливании несовместимой крови выделяют три периода:

1) гемотрансфузионный шок;
2) острая почечная недостаточность;
3) реконвалесценция.

***Гемотрансфузионный шок.*** Тяжесть клинического течения шока в значительной степени обусловлена объемом перелитых несовместимых эритроцитов, характером основного заболевания и общим состоянием больной перед гемотрансфузией. Клинические проявления шока вначале характеризуются общим беспокойством, кратковременным возбуждением, ознобом, болями в груди, животе, пояснице, затруднением дыхания, одышкой, ци-

анозом. Боль в поясничной области является патогномоничным признаком для данного осложнения. В дальнейшем постепенно нарастают циркуляторные нарушения, характерные для шокового состояния (тахикардия, снижение артериального давления, иногда нарушение ритма сердечной деятельности с явлениями острой сердечно-сосудистой недостаточности). Часто отмечаются изменения окраски лица (покраснение, сменяющееся бледностью), тошнота, рвота, повышение температуры тела, судороги. В зависимости от уровня АД различают три степени тяжести гемотрансфузионного шока:

- I степень — систолическое АД > 90 мм рт. ст.;
- II степень — систолическое АД 71–90 мм рт. ст.;
- III степень — систолическое АД < 70 мм рт. ст.

Наряду с симптомами шока ранним признаком является острый внутрисосудистый гемолиз. При этом сыворотка или плазма крови становится розовой или красной, кожа и склеры — желтушными. Увеличивается печень, моча бурого цвета. Прогрессирует анемия.

Развивается ДВС-синдром, который обусловлен высвобождением тромбопластических веществ из гемолизированных донорских эритроцитов. Коагулопатия потребления и активация фибринолиза обусловливают повышенную кровоточивость. Нарушается микроциркуляция, возможно развитие геморрагического шока и полиорганной недостаточности.

Основные лабораторные критерии повышенного распада эритроцитов: гемоглобинемия, гипербилирубинемия, анемия. В анализе мочи — выщелоченные эритроциты, гемоглобинурия, протеинурия.

При переливании несовместимой крови во время оперативного вмешательства под наркозом, а также на фоне гормональной либо лучевой терапии реактивные проявления могут быть стертыми и симптомы шока чаще всего выражены незначительно.

В большинстве случаев лечебные мероприятия позволяют ликвидировать циркуляторные расстройства и вывести больную из шока. Однако через некоторое время после трансфузии на первый план выступают нарушения функции почек, развивается острая почечная недостаточность.

***Острая почечная недостаточность.*** Возникновение ОПН при иногруппном переливании крови не может быть объяснено только закупоркой почечных канальцев гемоглобином. Значительную роль в ее развитии играет снижение почечного кортикального кровотока, обусловленное спазмом почечных сосудов под воздействием вазоактивных субстанций и отложением фибрина. Падение кортикального кровотока в почках ведет к ишемическим нарушениям в них. Характер этих повреждений (функциональные нарушения, канальцевый или кортикальный некроз) зависит от массивности гемотрансфузии. Снижение диуреза или анурия, увеличение содержания в крови креатинина, остаточного азота, мочевины свидетельствуют о сформировавшейся острой почечной недостаточности. Своевременно начатая терапия (в первые часы гемотрансфузионного конфликта) позволяет предупредить или уменьшить тяжесть ОПН.

*Степени тяжести ОПН* при гемолитических трансфузионных реакциях:

- *угрожающая ОПН*, или стадия «шоковой почки»; это острые функциональные почечные расстройства, которые поддаются консервативному лечению (стимуляция диуреза и вазодилататоры);
- *острый канальцевый некроз*, характеризуется гибелью эпителия канальцев и угнетением функции почек; после регенерации эпителия (обычно через 2–3 нед.) функция почек восстанавливается;
- *острый кортикальный некроз*, которому свойственно разрушение не только эпителия канальцев, но и клубочков; это необратимое состояние, ведущее к смерти больной.

***Период реконвалесценции*** характеризуется восстановлением функции всех внутренних органов, системы гемостаза и водно-электролитного баланса.

**Лечение гемотрансфузионного шока.** При появлении первых признаков гемотрансфузионного шока переливание крови прекращают, систему для переливания отсоединяют и подключают систему с солевым раствором. Ни в коем случае нельзя удалять иглу из вены, чтобы не потерять готового венозного доступа.

Гемотрансфузионный шок требует немедленного оказания экстренной медицинской помощи, проведения интенсивной те-

рапии. Чем раньше начато оказание помощи больной, тем благоприятнее исход. Основное лечение направлено на:

- выведение больной из состояния шока;
- восстановление и поддержание функции жизненно важных органов;
- купирование геморрагического синдрома;
- предупреждение развития острой почечной недостаточности.

**Лечебные мероприятия:**

- ***нормализация гемодинамики и устранение циркуляторных расстройств:*** кристаллоиды и коллоиды (*изотонический р-р натрия хлорида*, *венофундин*, *гелофузин*, *рефортан*, *стабизол*) в объеме, достаточном для восстановления и стабилизации систолического АД на уровне до 100 мм рт. ст. Максимально рано начинают введение *4% р-ра бикарбоната натрия* или *лактосола* для получения щелочной реакции мочи, что препятствует образованию солянокислого гематина. В последующем переливают полиионные растворы для удаления свободного гемоглобина и в целях предупреждения деградации фибриногена. Объем инфузионной терапии должен соответствовать диурезу и контролироваться величиной ЦВД;
- ***инотропная терапия*** проводится при недостаточной эффективности инфузионной терапии (*допамин*, *норадреналин*) в/в капельно;
- ***классическая противошоковая триада:*** *преднизолон* (90–120 мг, возможно до 5 мг/кг), *эуфиллин* (10 мл 2,4% р-ра) и *лазикс* (100 мг);
- ***антигистаминные препараты*** (*димедрол*, *тавегил*) и наркотические анальгетики (*промедол*);
- ***лечение коагулопатии****:* используя *гепарин* и его низкомолекулярные производные (*фраксипарин*, *клексан*, *энаксипарин*) возможно избежать развития ДВС. Очень важно как можно раньше ввести 5000 ЕД гепарина внутривенно, а в последующие 24 ч вводить медленно капельно по 1000–1500 ЕД/ч. Противопоказанием к использованию гепарина и его производных являются признаки гипокоагуляции и развернутый фибринолиз.

Рекомендуют следующую схему лечения нарушений свертывания крови при переливании несовместимой крови [27] (табл. 11.11);

*Таблица 11.11*

| Гемостатический препарат | Диссеминированное внутрисосудистое свертывание | | | |
|---|---|---|---|---|
| | гиперкоагуляция | гипокоагуляция без увеличения фибринолиза | гипокоагуляция с увеличением фибринолиза | полное несвертывание крови |
| Гепарин, ЕД/кг | 70 | 30 | 50 | – |
| Трасилол, ЕД | – | – | 50–100 тыс. | 100–300 тыс. |
| Контрикал, ЕД | – | – | 20–60 тыс. | 60–120 тыс. |
| Антигемофильная плазма, мл | – | 250 | 250–500 | 500–750 |
| Свежеконсервированная кровь, мл | – | 200 | 500–1000 | 1000–2000 |

- ***предупреждение и лечение ОПН*** следует проводить с момента ликвидации клинической картины гемотрансфузионного шока (АД > 90–100 мм рт. ст.). После нормализации АД необходимо в/в ввести 100–200 мг *лазикса*. Этот важный клинический тест позволяет отличить угрожаемую функциональную ОПН от сформировавшейся, которая обусловлена морфологическими изменениями (канальцевый и кортикальный некроз). Лазикс владеет способностью расширять почечные сосуды и стимулировать диурез. Если в ответ на введение лазикса диурез восстанавливается, значит имели место функциональные почечные расстройства и следует продолжать инфузию кристаллоидов, плазмозаменителей, а при необходимости — одногруппной крови и ее препаратов (при гиповолемии), введение гидрокарбоната натрия, стимуляция диуреза с помощью салуретиков и осмотических диуретиков (*маннитол* по 1 г/кг) до появления светлой мочи. Отсутствие диуреза несмотря на введение лазикса является следствием сформированной ОПН (канальцевый или кортикальный некроз). В таких случаях лечение острой

почечной недостаточности лучше проводить в условиях специализированного отделения, оснащенного аппаратом «искусственная почка»;

- ***форсированный диурез*** позволяет ускорить выведение из организма продуктов гемолиза, тромбопластических и вазоактивных субстанций. При необходимости вводится внутривенно до 8 л жидкости за сутки с обязательным назначением гидрокарбоната натрия и мочегонных;
- в период реконвалесценции проводится ***симптоматическая терапия***.

Результаты лечения гемотрансфузионного шока зависят от срока начала лечения. Если при запоздалом начале общая летальность составляет 28%, то при своевременном установлении диагноза (до развития сформированной ОПН) и соответствующем лечении летальность снижается до 4–6% [114].

## 11.6. АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Анафилактический шок — это системная генерализированная аллергическая реакция немедленного типа на повторное введение аллергена с быстрым массивным выделением медиаторов (опосредованным IgE) из тканевых базофилов (тучных клеток) и базофилов крови с последующей иммуноопосредованной декомпенсацией кровообращения, тканевой гипоксией и нарушением метаболизма.

По патогенетическому признаку выделяют анафилактический шок (истинно аллергический или IgE-зависимый) и анафилактоидный шок (псевдоаллергический или IgE-независимый) (табл. 11.12). В основе анафилактоидных реакций нет иммунного механизма (отсутствует взаимодействие антигена и антитела), а имеет место прямое высвобождение гистамина под влиянием чужеродных веществ (ксенобиотиков), например мышечных релаксантов, рентгеноконтрастных веществ, декстранов. Такие реакции возникают без предварительной сенсибилизации, всегда неожиданно у пациентов, которые подобные препараты никогда не принимали.

В практической деятельности анафилактоидные реакции относят к анафилактическому шоку, так как их клинические

проявления и лечение одинаковы, а дифференциация крайне затруднительна.

*Таблица 11.12*

**Классификация анафилактических и анафилактоидных реакций** (по Г. Лолору, Г. Розенблату, 1995)

| Анафилактическая реакция | Анафилактоидная реакция |
|---|---|
| • Опосредованные IgE<br>• Опосредованные IgG<br>• Опосредованные IgE и физической нагрузкой | • Опосредованные прямым выделением медиаторов:<br>– под действием лекарственных веществ<br>– под действием пищи<br>– под действием физических факторов (физическая нагрузка, холод и т.д.)<br>– при мастоцитозе.<br>• Опосредованные агрегатами иммуноглобулинов или иммунными комплексами:<br>– агрегатами IgG (при использовании нормального иммуноглобулина)<br>– иммунными комплексами, которые образованы IgA и IgG к IgA (при использовании нормального Ig для в/в введения)<br>– при в/в введении иммунных сывороток (антимоноцитарный иммуноглобулин, антилимфоцитарный иммуноглобулин).<br>• Опосредованные цитотоксическими антителами (при переливании крови) к эритроцитам и лейкоцитам.<br>• Опосредованные рентгеноконтрастными веществами |

**Этиология анафилактического шока.** Причиной анафилактического шока могут быть практически все лекарственные средства, включая кортикостероидные и антигистаминные препараты. Одни из них, будучи белками, гликопротеидами, сложными молекулами чужеродного происхождения (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины) или гормонами (инсулин), легко индуцируют иммунный ответ и анафилактическую реакцию. Другие — простые химические молекулы небольшой молекулярной массы (гаптены) — не способны самостоятельно запускать иммунный ответ и участвуют в иммунологической стадии анафилактического шока при соединении с белками, липидами, полисахаридами, модифицируясь в форму высокоиммуногенного комплекса (полноценного гаптена). Развитие иммунологической реакции

происходит при повторном поступлении в организм лекарственного вещества (табл. 11.13).

*Таблица 11.13*

**Вещества, вызывающе анафилактические и анафилактоидные реакции**
(по Г. Лолору, Г. Розенблату, 1995)

| | | |
|---|---|---|
| *Пищевые продукты:*<br>– яичный белок*<br>– молоко*<br>– моллюски*<br>– кунжут, соя, арахис*<br>– картошка, гречиха, свекла<br>– палтус, лосось, треска<br>– шоколад<br>– манго, цитрусовые<br>– горчица<br>– пищевые добавки.<br>*Гормональные средства:*<br>– инсулин<br>– вазопрессин<br>– кортикотропин<br>– эстрадиол.<br>*Яд и слюна животных:*<br>– перепончатокрылые<br>– пресмыкающиеся<br>– слепни<br>– клопы.<br>*Латекс* | *Препараты, приготовленные из сыворотки лошадей:*<br>– противостолбнячная и противодифтерийная сыворотки<br>– антилимфоцитарный Ig.<br>*Местные анестетики:*<br>– тетракаин<br>– лидокаин<br>– прокаин.<br>*Экстракты аллергенов*:*<br>– амброзия и другие травы<br>– плесневые грибы<br>– эпидермис животных.<br>*Препараты крови:*<br>– моноклональные антитела<br>– IL-2<br>– интерфероны α, β, γ.<br>*Рентгеноконтрастные средства:*<br>– сульфобромфталеин | *Противомикробные средства:*<br>– пенициллины*<br>– цефалоспорины*<br>– неомицин<br>– полимиксин В<br>– тетрациклин<br>– канамицин<br>– стрептомицин<br>– ванкомицин<br>– амфотерицин В<br>– сульфаниламиды.<br>*Полисахариды*:<br>– декстраны<br>– гуммиарабик.<br>*Разные лекарственные средства:*<br>– тиопентал натрия<br>– опиоиды<br>– витамины<br>– гепарин<br>– протамина сульфат<br>– аспирин* и другие НПВП<br>– маннитол<br>– седуксен |

* Самые частые причины анафилактических и анафилактоидных реакций.

**Патогенез анафилактического шока.** В основе развития анафилактического шока лежат иммунологические механизмы. При первичном попадании в организм антигена В-лимфоциты вырабатывают в большом количестве IgE. В случае повторного проникновения в сенсибилизированный организм того же самого антигена (аллергена), он связывается с молекулами IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов

периферической крови. При этом из данных клеток в большом количестве выделяются медиаторы анафилактической реакции — гистамин, брадикинин, серотонин, различные цитокины. Повышается проницаемость стенок капилляров, расширяются сосуды, в них депонируется кровь с развитием относительной гиповолемии и коллапса. Бронхиолоспазм в сочетании с усиленной секрецией слизи приводит к обструкции мелких бронхов. Нарастает гипоксическое поражение головного мозга. Важнейшим в патогенетической цепочке анафилактического шока являются прогрессирующие гемодинамические нарушения, которые и могут стать причиной смерти.

**Основные медиаторы развития анафилактического шока**

**I. *Медиаторы гранул тучных клеток***

- *Гистамин* — особенно большое его содержание в крови наблюдается через 1–2 мин после освобождения из гранул тучных клеток. Продолжительность действия — до 10 мин. Действуя на разные органы и ткани, гистамин вызывает следующие эффекты:
  - сокращение гладких мышц бронхов, расширение сосудов легких с увеличением их проницаемости, что приводит к отеку слизистой и еще большему сужению просвета бронхов;
  - расширение мелких и сужение крупных сосудов с увеличением проницаемости капилляров и венул. Если сосудистые изменения носят системный характер, возможны гипотония, крапивница, отек Квинке;
  - стимуляция секреторной активности желез слизистой желудка и гладких мышц кишечника с возникновением поноса.
- *Ферменты*: высвобождение протеаз вызывает:
  - увеличение проницаемости сосудов вследствие поражения базальной мембраны и выход клеток крови в ткани;
  - разрушение клеток;
  - активацию факторов роста, которые участвуют в заживлении ран.
- *Протеогликаны:* гранулы тучных клеток содержат гепарин и хондроитинсульфаты (молекулы с сильным отрицатель-

ным электрическим зарядом), которые связывают положительно заряженные молекулы гистамина и нейтральных протеаз, ограничивая их диффузию и инактивацию.

- *Факторы хемотаксиса:* способствуют направленной миграции клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов).

**II. *Медиаторы, которые синтезируются при активации тучных клеток:***

- *метаболиты арахидоновой кислоты* (табл. 11.14);
- *фактор активации тромбоцитов* синтезируется в тучных клетках, клетках крови и стимулирует агрегацию тромбоцитов с последующей активацией фактора XII (Хагемана) и образованием брадикинина.

*Таблица 11.14*

**Метаболиты арахидоновой кислоты**

| Действие | Метаболиты арахидоновой кислоты |
|---|---|
| Сокращение гладких мышц, бронхоспазм | Простагландины $D_2$, $E_2$, $F_{2\alpha}$, тромбоксан $A_2$, лейкотриены $C_4$, $D_4$, $E_4$ |
| Расширение сосудов и повышение их проницаемости | Простагландины $D_2$ и $E_2$, лейкотриены $C_4$, $D_4$, $E_4$ |
| Сужение сосудов легких | Простагландины $F_{2\alpha}$ и $I_2$, тромбоксан $A_2$ |
| Увеличение секреции слизи и реактивности бронхов | Лейкотриены $C_4$, $D_4$, $E_4$ |
| Хемотаксис и адгезия лейкоцитов | Тромбоксан $A_2$, лейкотриен $B_4$ |
| Угнетение секреторной и пролиферативной активности лимфоцитов | Простагландины $D_2$, $E_2$, $I_2$, лейкотриен $B_4$ |
| Увеличение агрегации и активности тромбоцитов | Тромбоксан $A_2$ |

**III. *Медиаторы воспаления:***

- *аденозин* — его уровень в крови резко возрастает после контакта организма с аллергеном;
- *брадикинин* — расширяет сосуды, вызывает бронхоспазм, раздражает болевые рецепторы;
- *комплемент* — в результате активации данного медиатора образуются анафилотоксины $C3_a$, $C4_a$, $C5_a$.

***В патогенезе анафилактического шока выделяют три стадии:*** иммунологическую, иммунохимическую, патофизиологическую.

В *иммунологической стадии* формируется повышенная чувствительность (сенсибилизация) организма, начинающаяся с момента первого поступления в него аллергена, выработки на этот аллерген IgE и продолжающаяся до акцепции последних специфическими рецепторами мембран тучных клеток и базофильных лейкоцитов. Фаза сенсибилизации продолжается 5–7 сут, однако нередко сенсибилизация организма протекает скрыто и длится многие годы.

*Иммунохимическая стадия* начинается с момента повторного поступления аллергена в уже сенсибилизированный организм. Аллерген взаимодействует с двумя молекулами IgE, фиксированными на мембранах тучных клеток или базофильных лейкоцитов. Следствием этого является дегрануляция тучных клеток с высвобождением биологически активных веществ (гистамина, ряда кининов, простагландинов, гепарина).

*Патофизиологическая стадия* проявляется активным действием выделившихся веществ и появлением клинических признаков. При этом ОЦК в течение нескольких минут может уменьшиться на 20–40%.

**Клиника и диагностика анафилактического шока.** При развитии анафилактического шока доза и способ введения аллергена особой роли не играют. Скорость развития шока может быть от нескольких секунд («на игле») до нескольких часов. Чем короче предшоковый промежуток, тем тяжелее его клинические проявления и тем вероятнее внезапная смерть.

В клинической картине анафилактического шока выделяют 5 вариантов: типичный (классический), гемодинамический, асфиктический, абдоминальный и церебральный.

*Типичный вариант анафилактического шока* встречается наиболее часто. При этом отмечаются слабость, ощущение зуда и покалывания в области лица и конечностей, жар в языке, голове, шум в ушах, головокружение и головная боль, нарушение зрения и слуха. У больных затрудняется дыхание на вдохе, а затем на выдохе, появляются загрудинные боли и боли в животе. Характерны страх смерти и депрессия.

При объективном обследовании обнаруживаются:

- гиперемия кожных покровов или их бледность;
- преимущественно уртикарная сыпь, отек век, губ, лица;
- одышка, кашель, пена изо рта;
- глухие сердечные тоны, тахиаритмия, гипотензия с преимущественным снижением диастолического АД (коллапс);
- при аускультации легких определяются участки «немого» легкого (бронхоспазм) и влажные хрипы;
- нарушение сознания, вплоть до комы;
- клонические судороги или развернутые судорожные припадки.

*Гемодинамический вариант* характеризуется преобладанием синдромов нарушения кровообращения. Основной признак — быстрое снижение АД. Наблюдается спазм или расширение периферических сосудов. При этом варианте возможен аллергический некроз миокарда, что требует тщательной дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда и обязательной регистрации ЭКГ в динамике.

*Асфиктический вариант* шока развивается, как правило, у лиц, страдающих хронической легочной патологией, и характеризуется преобладающей симптоматикой острой дыхательной недостаточности (отек гортани, ларингоспазм, бронхоспазм, отек легких). Этот приступ необходимо дифференцировать с приступом бронхиальной астмы.

*Абдоминальный вариант* шока таит в себе большую опасность из-за ошибочной трактовки его проявлений, напоминающих острую брюшную патологию. Обычно при этом варианте доминируют боли в животе, признаки раздражения брюшины (перитонизм), тошнота, рвота, метеоризм, отек языка, гипотензия, тахикардия. Дифференцировать этот вариант необходимо с прободными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, острой кишечной непроходимостью, абдоминальными формами инфаркта миокарда.

*Церебральный вариант* течения шока выявляется редко, для него характерно превалирование признаков поражения нервной системы: сильная головная боль, психомоторное возбуждение, парестезии, ригидность мышц затылка, эпилептиформные судо-

роги, нарушения сознания. Прогноз при этом варианте неблагоприятный. Основной дифференциальный диагноз проводится с острым нарушением мозгового кровообращения (инсультом).

***Течение анафилактического шока*** может быть острым злокачественным, острым доброкачественным, затяжным, рецидивирующим, абортивным.

*Острое злокачественное течение* обнаруживается при типичном варианте шока. Иногда больной даже не успевает высказать свои жалобы. В течение нескольких минут (до получаса) у него развиваются глубокий коллапс и кома, быстро прогрессирует дыхательная недостаточность, весьма характерна резистентность к противошоковой терапии.

*При остром доброкачественном* течении шока наблюдается оглушение, относительно умеренные нарушения функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Обычно противошоковая терапия эффективна.

*Затяжное течение* проявляется при возникновении шока на препараты пролонгированного действия, например бициллины. У больных обнаруживается устойчивость к противошоковой терапии, часто развивается тяжелая полиорганная недостаточность.

*Рецидивирующее течение* характеризуется относительно быстрым развитием повторного шока через несколько часов или суток после успешного купирования его основных симптомов, причем рецидивы обычно протекают более остро и тяжело, чем первичный шок, а терапия рецидивов часто малоэффективна.

*Абортивное течение* шока характеризуется довольно быстрым самокупированием типичного варианта. Это наиболее благоприятный для больного вариант течения шока.

***Диагноз анафилактических реакций*** ставится, в первую очередь, на основании клинической картины. В последующем проводят лабораторные исследования:

- *общий анализ крови*: иногда наблюдают повышение Ht;
- *биохимическое исследование крови:* повышение активности АСТ, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, триптазы в сыворотке;
- *рентгенография грудной клетки:* при бронхоспазме наблюдается повышение прозрачности легочных полей, иногда — ателектазы, возможен отек легких;

- *ЭКГ:* при отсутствии инфаркта миокарда изменения на ЭКГ обычно преходящи: депрессия сегмента *ST*, блокада ножек предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса), аритмии.

**Лечение анафилактического шока**

1. ***Блокирование дальнейшего поступления аллергена*** в организм (прекращение инфузии препарата, осторожное удаление жала насекомого, наложение жгута проксимальнее места поражения, местное охлаждение холодной водой или льдом) и укладывание больной в положение Тренделенбурга. Обколоть место введения аллергена р-ром *адреналина* (0,2–0,3 мл 0,1% р-ра на 5–10 мл 0,9% р-ра натрия хлорида) или *эпинефрина* (1 мл 0,1% р-ра). Если аллергический шок возник на введение пенициллина, *необходимо ввести 1 млн ЕД пенициллиназы* в 2 мл 0,9% р-ра хлорида натрия.
2. ***Методом титрования*** в/в вводят *адреналин* в разведение 2,5 мкг/мл со скоростью 20–60 кап./мин до достижения уровня систолического АД 90 мм рт. ст. и выше. При невозможности титрования раствор в разведении 0,5 мл 0,1% р-ра адреналина на 20 мл кристаллоида вводят медленно в/в по 0,5–1 мл с интервалом 30–60 с. При невозможности введения в вену препарат вводят в корень языка (0,5 мл 0,1% р-ра в 10 мл кристаллоида) или интратрахеально путем пункции щитоперстневидной связки.
3. Оптимальной дозой адреналина (0,04–0,11 мкг/кг/мин) реализуются бронходилатационный, кардиотонический и вазоконстрикторный эффекты. Превышение этой дозы может привести к отеку легких. Если в клинической картине доминирует тахикардиальный синдром (ЧСС 130 уд./мин и более), вместо адреналина используют *норадреналин* в половинной дозе.
4. ***Инфузионная терапия*** — для устранения гиповолемии и восстановления перфузии органов и тканей. Используют кристаллоиды (*0,9% р-р хлорида натрия*, *р-р Рингера*). При выраженной гиповолемии и стойкой гипотензии переливают 10–20% р-р *альбумина*, препараты гид-

роксиэтилированного крахмала (*рефортан*, *стабизол*) декстраны (*реополиглюкин*). Объем и темпы проведения инфузии зависят от выраженности гипотонии. При АД менее 100 мм рт. ст. за первый час вводят от 500 до 2000 мл жидкости.

5. В дальнейшем в качестве вазоконстрикторного и кардиотонического средства используют ***допамин*** в дозе 3–10 мкг/кг/мин; 15 мл 4% р-ра допамина растворяют в 400 мл кристаллоидного р-ра и вводят со скоростью 12–30 кап./мин (больной массой 70–80 кг).
6. ***При выраженном бронхоспазме*** вводят *изадрин* по 0,5–1,0 мкг/мин (2,0 мл 0,5% р-ра на 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида по 2–3 кап./мин) или *алупент*. При стабилизации гемодинамики для ликвидации стойкого бронхоспазма вводят *эуфиллин* в/в (20 мл 2,4% р-ра в течение 15–20 мин) с последующей поддерживающей дозой 0,5 мг/кг/ч.
7. ***Респираторная поддержка.*** Если неэффективна оксигенотерапия, больных переводят на ИВЛ. При развитии признаков клинической смерти бронхоспазм, как правило, исчезает. Своевременная сердечно-легочная реанимация проводится по общему стандарту.
8. ***Кортикостероиды*** не относятся к препаратам первого ряда для лечения анафилактических реакций, в том числе и шока. Но они предупреждают возобновление симптомов, ускоряют выздоровление, поэтому их назначают как можно раньше. *Гидрокортизон* используют при стойком бронхоспазме, гипотензии. Вводят в дозе 7–10 мг/кг в/в каждые 6 ч. *Метилпреднизолон* вводят в дозе 1–3 мг/кг, причем половину дозы необходимо ввести в/в струйно, а остальную — капельно.
9. ***Антигистаминные препараты.*** При абортивном течении шока можно обойтись без кортикостероидов, используя блокаторы $H_1$- и $H_2$-рецепторов. Вводят *дипразин*, *пипольфен*, *супрастин*, *тавегил* в дозе 1–2 мг/кг парентерально, а также используют *циметидин* — 2 мл 10% р-ра. Димедрол использовать нежелательно, так как он сам способен освобождать гистамин.

10. ***При отеке гортани*** вводят 0,3 мл (0,5 мг) *адреналина* п/к, *супрастин*, кортикостероиды, *лазикс* (20–40 мг). Необходимо быть готовым к интубации трахеи или коникотомии.
11. ***В случае возникновения отека легких*** необходимо проводить ИВЛ увлажненным, пропущенным через спирт кислородом с положительным давлением в конце выдоха. При отсутствии эффекта в течение нескольких минут под язык назначают по 1 таб. нитроглицерина (0,5 мг) через каждые 3 мин, контролируя состояние больного и уровень АД, при отсутствии эффекта после приема 3–4 таб. в течение 10 мин переходят к капельному введению нитроглицерина.

# Глава 12

# АНОМАЛИИ ПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

## 12.1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В норме матка занимает срединное положение в малом тазу, дно ее не выступает выше плоскости входа в малый таз, влагалищная часть шейки матки находится на уровне плоскости, проходящей через седалищные ости. Дно матки обращено кверху и кпереди, причем тело образует тупой угол по отношению к влагалищу (наклонено вперед) и согнуто кпереди. Влагалище расположено в полости малого таза косо, направляясь вниз и кпереди. Мочевой пузырь прилегает своим дном к передней стенке верхнего отдела влагалища и передней стенке матки в области перешейка, уретра соприкасается с передней стенкой влагалища в ее средней и нижней трети. Прямая кишка располагается сзади влагалища и связана с ним рыхлой клетчаткой. Верхняя часть задней стенки влагалища — задний свод, покрыта брюшиной прямокишечно-маточного пространства.

Таким образом, физиологическим расположением матки в малом тазу является наклон ее кпереди с образованием угла между телом и шейкой кпереди (anteversio-anteflexio).

Факторы, обеспечивающие нормальное расположение женских половых органов

1. Собственный тонус половых органов.
2. Взаимоотношение между внутренними органами и согласованная деятельность диафрагмы, мышц брюшной стенки и тазового дна.
3. Подвешивающий, закрепляющий и поддерживающий аппараты матки:
   — подвешивающий аппарат составляют круглые и широкие связки матки, собственная и подвешивающая связки яичника. Круглые связки притягивают дно матки кпереди и обеспечивают ее физиологический наклон, а остальные вышеперечисленные связки удерживают дно матки в срединном положении;
   — к закрепляющему аппарату относятся крестцово-маточные и пузырно-маточные связки, а также кардинальные связки, расположенные в рыхлой клетчатке таза и идущие от нижнего отдела матки к боковым, передней и задней стенкам таза. Закрепляющий аппарат фиксирует матку в центральном положении;
   — поддерживающий аппарат представлен мышцами тазового дна, составляющими три слоя: *нижний*, состоящий из непарной мышцы (наружный жом заднего прохода) и трех парных мышц (луковично-пещеристой, седалищно-пещеристой и поверхностной поперечной); *средний* — мочеполовая диафрагма; *верхний* (внутренний) образован мышцей, поднимающей задний проход, — диафрагма таза.

Положение половых органов меняется с возрастом. В детстве матка располагается выше, чем в период половой зрелости. В старческом возрасте, наоборот, ниже и нередко отклоняется кзади.

## 12.2. АНОМАЛИИ ПОЛОЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

**Аномалии положения половых органов** — стойкое отклонение их от нормальной анатомической локализации, что может приводить к патологическим проявлениям.

**Этиологические факторы:**

- опухоли, локализующиеся в половых органах (миома матки, кистомы яичников и др.) или за их пределами (опухоли прямой кишки, мочевого пузыря);
- воспалительные заболевания, спаечные процессы в малом тазу, приводящие к фиксации матки к париетальной брюшине;
- аномалии развития половых органов;
- повреждение промежности, влагалища, связочного аппарата;
- приобретенные заболевания, снижающие тонус тканей половых органов;
- гипоэстрогения постменопаузального периода;
- наследственно обусловленная системная дисплазия соединительной ткани.

**Виды аномалий.** Существует несколько вариантов аномалий положения половых органов.

1. Патологическая позиция (*positio*) и наклон (*versio*) матки.
2. Перегиб (*flexio*) тела матки.
3. Поворот (*rotatio*) и перекручивание (*torsio*) матки.
4. Смещение в вертикальной плоскости: поднятие кверху — элевация (*elevatio*), опущение (*descensus*), выпадение (*prolapsus*), выворот матки (*inversio*).

***Патологическая позиция*** (*positio*) — отклонение продольной оси матки от средней линии таза. Среди неправильных позиций матки (смещение в горизонтальной плоскости) выделяют следующие виды.

*Антепозиция* (*anteposition*) — смещение матки вперед. Как физиологическое явление наблюдается при переполнении прямой кишки. Может быть вызвано опухолью прямокишечно-маточного пространства или наличием в нем экссудата.

*Ретропозиция* (*retropositio*) — смещение матки назад при сохранении правильного направления оси матки. Возникает при переполнении мочевого пузыря, объемных образованиях малого таза, расположенных впереди матки.

*Латеропозиция* (*lateropositio*) — смещение матки в сторону. Латеропозиция может наблюдаться при опухолях малого таза,

воспалительных инфильтратах околоматочной клетчатки и бывает двух видов:

1) декстропозиция (*decstropositio*) — смещение матки вправо;
2) синистропозиция (*sinistropositio*) — смещение матки влево.

***Патологический наклон*** (*versio*) — смещение тела матки в одну сторону, а шейки матки — в другую. Возникает в результате воспалительных процессов в клетчатке таза и связочном аппарате внутренних половых органов. Существуют такие патологические наклоны матки:

1) *антеверзия* (*anteversio*) — тело матки смещено кпереди, шейка — кзади;
2) *ретроверзия* (*retroversio*) — тело матки смещено кзади, а шейка — кпереди;
3) *декстроверзия* (*decstroversio*) — тело матки наклонено вправо, а шейка — влево;
4) *синистроверзия* (*sinistroversio*) — тело матки наклонено влево, а шейка — вправо.

***Перегиб*** (*flexio*) тела матки относительно шейки.

*Гиперантефлексия* (*hyperanteflexio*) — патологический перегиб матки кпереди, когда между телом и шейкой матки образуется острый угол, открытый кпереди (в норме — тупой угол, открытый кпереди).

Гиперантефлексия часто сопутствует половому инфантилизму (размеры шейки матки превышают длину тела матки), реже — результат воспалительных процессов в органах малого таза, крестцово-маточных связках. При гиперантефлексии мочевой пузырь не прикрывает матку, при этом кишечные петли проникают между маткой и мочевым пузырем, оказывая давление на последний. При длительном воздействии возможно смещение мочевого пузыря и влагалища книзу. Наблюдается гипоменорея, альгодисменорея, постоянная боль в области таза, диспареуния, бесплодие. Часто обнаруживаются структурные и функциональные изменения, присущие гипоплазии матки: шейка матки имеет коническую форму, тело небольшой величины, соотношение между телом и шейкой матки соответствует детскому возрасту, когда шейка по длине приближается к размерам тела матки или превышает их. Кроме того, отмечается слабость связочного

аппарата, что обусловливает смещение матки (остроугольная гиперантефлексия) кзади.

*Ретрофлексия* (*retroflexio*) — перегиб тела матки дугообразно назад с образованием между телом и шейкой матки угла, открытого кзади, при этом тело матки направлено кзади, а шейка — кпереди. Мочевой пузырь не прикрыт маткой, при этом кишечные петли проникают в пузырно-маточное пространство и давят на стенку мочевого пузыря и на переднюю поверхность тела матки. При влагалищном исследовании шейка матки обращена кпереди, тело матки располагается кзади и определяется через задний свод, между телом и шейкой матки угол, открытый кзади.

*Ретродевиация* (*retrodeviatio*) — это сочетание ретрофлексии и ретроверсии. Существует два варианта ретродевиации: подвижная и фиксированная. Причинами подвижной ретродевиации являются анатомо-физиологические нарушения (снижение тонуса поддерживающего, подвешивающего и фиксирующего аппарата половых органов), резкое снижение массы тела, неправильное ведение послеродового периода. Фиксированная ретродевиация матки развивается вследствие перенесенных воспалительных заболеваний женских половых органов, наружного эндометриоза, опухолей органов малого таза. При фиксированной ретродевиации наблюдаются боли в нижних отделах живота и в области крестца, гиперполименорея, альгодисменорея, нарушение функции тазовых органов, невынашивание беременности.

***Поворот* (*rotatio*) *матки*.** При повороте матка повернута вокруг продольной оси. Возникает в результате воспаления крестцово-маточных связок, их укорочения, а также при наличии опухолей малого таза, которые находятся сзади и по бокам от матки.

***Перекручивание* (*torsio*) *матки*** — поворот тела матки в области нижнего сегмента при фиксированной шейке. Причинами данного состояния являются:

- односторонние объемные образования придатков матки;
- большие субсерозные миоматозные узлы на матке.

***Смещение внутренних половых органов в вертикальной плоскости***

*Элевация* (*elevatio*) *матки* — смещение вверх, при этом дно матки расположено выше входа в малый таз, а влагалищная

часть шейки матки выше спинальной плоскости. Среди причин развития этой патологии выделяют следующее.

1. Физиологические причины (переполнение мочевого пузыря и прямой кишки).
2. Патологические причины:
   — скопление менструальной крови во влагалище вследствие атрезии гимена или нижнего отдела влагалища;
   — объемные опухоли влагалища и прямой кишки;
   — осумкованные воспалительные выпоты в прямокишечно-маточном углублении;
   — сращение матки с передней брюшной стенкой после лапаротомии (кесарево сечение, вентрофиксация).

*Опущение* (*descensus*) и *выпадение* (*prolapsus*) матки и влагалища подробно описаны в пар. 12.3.

Клинические проявления у больных с неправильными положениями половых органов определяются основным патологическим процессом, который вызвал ту или иную аномалию положения. Лечение при всех аномалиях положения половых органов прежде всего должно быть направлено на коррекцию основного заболевания.

## 12.3. ОПУЩЕНИЕ И ВЫПАДЕНИЕ ВНУТРЕННИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Опущение (*descensus*) и выпадение (*prolapsus*) матки и влагалища являются единым патологическим процессом в силу непосредственной анатомической связи между ними.

**Классификация опущения и выпадения женских половых органов (ВОЗ)**

А. Опущение органов нижнего отдела женской половой системы

1. Уретроцеле.
2. Цистоцеле.
3. Цистоцеле с уретроцеле.
4. Выпадение передней стенки влагалища.

Б. Неполное выпадение матки и влагалища

1. Выпадение шейки матки.
2. Выпадение влагалища (I и II степени).

В. Полное выпадение матки и влагалища
1. Просиденция матки.
2. Выпадение матки III степени.

Г. Выпадение матки и влагалища неуточненное.

Д. Энтероцеле влагалища.

Е. Ректоцеле.

Ж. Другие формы выпадения женских половых органов
1. Недостаточность мышц тазового дна.
2. Старые разрывы мышц тазового дна.
3. Неуточненное выпадение женских половых органов.

**Классификация степени опущения и выпадения внутренних половых органов** [14]

I степень — начальная стадия опущения, связанная с частичным ослаблением мышц тазового дна и мочеполовой диафрагмы, при котором половая щель зияет, а передняя и задняя стенки влагалища незначительно опущены.

II степень — значительное ослабление мышц тазового дна; опущение стенок влагалища определяется опущением мочевого пузыря и передней стенки прямой кишки.

III степень — матка опущена, шейка доходит до входа во влагалище.

IV степень — неполное выпадение матки, при котором шейка выступает за пределы входа во влагалище.

V степень — полное выпадение матки с выворотом стенок влагалища.

**Классификация опущения внутренних половых органов по Международной классификации (International Continence Society — ISC)**

0 стадия — пролапса нет.

I стадия — наиболее выступающая точка пролапса расположена на 1 см выше входа во влагалище.

II стадия — наиболее выступающая точка пролапса расположена меньше чем на 1 см выше или ниже входа во влагалище.

III стадия — наиболее выступающая точка пролапса выступает не более чем на 2 см ниже входа во влагалище.

IV стадия — выпадение тазовых органов на всю длину влагалища (полное выпадение тазовых органов).

**Этиопатогенез.** Опущение и выпадение женских половых органов — заболевание полиэтиологическое, основу которого составляют дистрофия и несостоятельность связочного аппарата матки и мышц тазового дна, повышенное внутрибрюшное давление. В большинстве случаев данное явление возникает в результате травмы во время родов, поэтому часто это осложнение наблюдается у пожилых многорожавших женщин. Причинами релаксации (снижения тонуса) мышц диафрагмы таза могут быть повреждения во время травматического, особенно оперативного, родоразрешения (наложение акушерских щипцов, извлечение плода за тазовый конец, вакуум-экстракция плода), в результате длительных или стремительных родов, родов крупным плодом, при длительном повышении внутрибрюшного давления (тяжелый физический труд, хронические запоры). Факторами риска этого заболевания являются также физическая нагрузка в раннем послеродовом периоде, частые роды, ретроверзия матки, резкая потеря массы тела, инфантилизм, атрофия тканей во время менопаузы и в старческом возрасте, а также эстрогенная недостаточность, генетическая предрасположенность, экстрагенитальные заболевания и неблагоприятные социальные условия [20].

В патогенезе пролапса половых органов ведущую роль играет наследственно обусловленная системная дисплазия соединительной ткани, при которой формируется функциональная недостаточность связочного аппарата внутренних половых органов и тазового дна. К фенотипическим маркерам дисплазии соединительной ткани относятся:

- астеническое строение тела;
- гиперэластичность кожи;
- отсутствие послеродовых стрий на коже;
- рост зубов вне зубного ряда, неправильный прикус;
- синдром гипермобильности суставов;
- грыжи различной локализации;
- синдром «раздраженного» кишечника.

Выпадение матки часто сопровождается выпадением влагалища. В эпителиальном слое влагалища возникает гиперкератоз, в подэпителиальном — застойные явления, отечность, мелкие инфильтраты. Постепенно стенки влагалища становятся сухими

и грубыми, складки слизистой оболочки сглаживаются, нередко с образованием трещин и изъязвлений. Часто возникают псевдоэрозии, лейкоплакии, полипы. В слизистой оболочке цервикального канала нарушается складчатость и сосудистая сеть.

При полном выпадении матки и фиксированной ретродевиации шейка матки может вытягиваться и выпячиваться из половой щели.

В результате неполного выпадения половых органов на шейке матки и стенках влагалища развивается вторичная инфекция.

При смещении и выпадении матки и влагалища возникают выраженные изменения в мочевой системе. Нарушается нормальное положение мочевого пузыря и уретры, тазовых отделов и устьев мочеточников, формируется расширение и снижение тонуса мочеточников и сфинктера мочевого пузыря, появляется недостаточность анального сфинктера.

### Опущение и выпадение органов нижнего отдела женской половой системы

При этой аномалии наиболее часто встречается цисто-, уретро-, ректо- и энтероцеле.

**Цистоцеле** (*cystocoele*) — выпадение части мочевого пузыря вместе с передней стенкой влагалища.

Выделяют также **уретроцеле** (*urethrocoele*) — выпадение уретры, **ректоцеле** (*rectrocoele*) — опущение и выпадение передней стенки прямой кишки, задней стенки влагалища, образовавшееся вследствие ослабления или дефекта ректовагинальной фасции и мышцы, поднимающей задний проход, **энтероцеле** (*enterocoele*) — это грыжа прямокишечно-маточного пространства в ректовагинальной перегородке.

***Клиника цисто- и ректоцеле.*** Большинство случаев цистоцеле протекают бессимптомно. В запущенных случаях больные жалуются на ощущение тяжести, давление в области малого таза или влагалища, наличие инородного тела во влагалище (III степень — мочевой пузырь выпадает через влагалищное отверстие).

Опущение и выпадение задней стенки влагалища часто сопровождается ректоцеле. В большинстве случаев данная па-

тология протекает бессимптомно и выявляется во время гинекологического осмотра. Ректоцеле может сопровождаться запором, недержанием кала и газов во время кашля и чихания. В тяжелых случаях возникают трудности с актом дефекации, появляются ощущения объемного образования, наполнения во влагалище.

***Лечение цисто- и ректоцеле.*** Цистоцеле I и II степени корригируют влагалищным путем, удаляя небольшой V-образный клин передней стенки влагалища. При цистоцеле III степени операцию также проводят влагалищным доступом: выполняется передняя кольпоррафия — возобновление передней стенки влагалища (хирургическое создание складки передней влагалищной фасции, поддерживающей мочевой пузырь). При выпадении матки проводится гистерэктомия.

При ректоцеле выполняют заднюю кольпоррафию (разрез задней стенки влагалища над грыжевым дефектом и образование складки прямокишечно-влагалищной фасции).

При наличии противопоказаний к оперативному вмешательству используют влагалищные кольца (пессарии) или полную облитерацию влагалища (кольпоклейзис).

***Недержание мочи.*** Формирование цистоцеле сопровождается деформацией передней стенки влагалища, уретровезикулярного сегмента и, соответственно, нарушением мочеиспускания. Выделяют три типа недержания мочи (по этиологии) (табл. 12.1).

1. *Недержание мочи при напряжении* — возникает у женщин в связи с малой физической активностью. Этот тип недержания мочи развивается при повышении прессорного градиента между мочевым пузырем и проксимальной частью уретры.
2. *Вынужденное недержание мочи* может иметь вторичное происхождение в результате неконтролирумых сокращений детрузора или связано с хроническими инфекциями, опухолями.
3. *Избыточное недержание мочи* возникает вследствие нейрогенного мочевого пузыря (нарушение нормальной регуляции), при травме, сахарном диабете.

*Международная топографическая классификация стрессового недержания мочи* (по ISC, E. McGuire, 1982):

- 1-й тип — дислокация (опущение) неизмененной уретры и шейки мочевого пузыря;
- 2-й тип — дислокация неизмененной уретры и шейки мочевого пузыря в сочетании с цистоцеле и ректоцеле;
- 3-й тип — недостаточность внутреннего сфинктера уретры, повреждение структуры уретры и шейки мочевого пузыря вследствие предшествующих операций.

*Таблица 12.1*

**Характеристика недержания мочи**

| Характеристика | Недержание мочи | | |
|---|---|---|---|
| | при напряжении | вынужденное | избыточное |
| Обусловливающие симптомы | Повышение тазового давления | Позывы к мочеиспусканию. Никтурия | Ощущение переполнения, давления, частое мочеиспускание |
| Количество потерянной мочи | Незначительное | Большое, полное опустошение | Малые, дробные порции |
| Длительность эпизода недержания | Кратковременная, во время напряжения | Умеренная, вторично-значительная | Часто длительная |
| Обусловливающие факторы | Кашель, смех, чихание, физическая активность | Изменение положения тела, проточная вода | Отсутствуют |
| Положение | Стоя, сидя, иногда лежа | Любое | Любое |
| Причина | Структуральная (цистоцеле, уретроцеле) | Невозможность удержания мочи | Обструкция, нарушение иннервации |

*Лечение*. При избыточном и вынужденном недержании мочи назначают медикаментозную терапию, включающую антихолинергические препараты: *пропантелина бромид* (*ПроБантин*) — 15–30 мг каждые 4–6 ч; *оксибутинина хлорид* (*дитропан*) — 5–10 мг 3–4 раза в сутки; *гиосциамина сульфат* (*цистоспакс*) — 0,125–0,25 мг 3–4 раза в сутки; *флавоксата гидрохлорид* (*уриспас*) — 100–200 мг 3–4 раза в сутки.

При развитии инфекции мочевого пузыря показаны антибиотики. Как правило, используют нитрофураны и фторхинолоны. При значительном воспалении мочевого пузыря проводится инстиляция противовоспалительных средств в мочевой пузырь. Опухоли мочевого пузыря удаляют оперативным путем.

Недержание мочи при напряжении является показанием для хирургической реконструкции (табл. 12.2), цель которой — образование складки переднего везико-уретрального соединения.

*Таблица 12.2*

**Хирургические методы лечения недержания мочи при напряжении**

| Вид операции | Суть операции | Доступ |
|---|---|---|
| Возобновление передней стенки влагалища (кольпорафия, операция Kelly) | Создание поддержки мочевого пузыря и уретры путем укрепления внутренней тазовой и передней влагалищной фасции | Влагалищный |
| Позадилобковое подвешивание (Burch, Marshall-Marchetti, Krantz, паравагинальное возобновление) | Реконструкция дефекта внутренней тазовой фасции, ее укрепление | Абдоминальный |
| Подвешивающие процедуры (Pereyra, Stamey) | Усиление или возобновление поддержки шейки мочевого пузыря и уретры с помощью швов или подвешивания | Комбинированный, абдоминально-влагалищный |
| Облитерация (Le Fort, colpocleisis) | Обеспечение поддержки органа путем облитерации влагалищного пространства | Влагалищный |
| MESH — пластика дна мочевого пузыря с помощью полипропиленовой сетки | Синтетическая сетка дублирует влагалищно-пузырную фасцию | Лапароскопический |

### Опущение и выпадение матки и влагалища

**Опущение (*descensus*) матки** — это такое расположением матки, когда шейка находится ниже интерспинальной линии, но не выходит за пределы половой щели.

**Выпадение (*prolapsus*) матки** — матка выходит за пределы половой щели частично (*prolapsus partialis*) или полностью (*prolapsus totalis*).

Заболевание развивается постепенно, медленно прогрессирует и неблагоприятно отражается на общем состоянии больной. При этом нарушаются не только основные специфические функции половой системы, но и функции смежных органов (мочевая система, нижний отдел кишечника), снижается трудоспособность, в ряде случаев заболевание приводит к инвалидности.

Симптомы возникают при значительном опущении, когда матка выпячивается через отверстие влагалища и пальпируется, как инородное твердое тело. Отмечается ощущение тяжести и выпячивание во влагалище, боли тянущего характера в пояснично-крестцовой области и в нижних отделах живота. При выпадении матки может наблюдаться удлинение шейки. Выпадающая часть шейки подвергается постоянному трению об одежду, высыханию, инфицированию, что ведет к образованию трофических язв, нередко с гнойными налетами.

При полном выпадении матки могут возникать осложнения в виде ущемления и отека выпавшей матки, невозможности ее вправления, что приводит к затруднению и нарушению мочеиспускания и дефекации.

**Лечение опущения и выпадения матки и влагалища.** При незначительном опущении матки и влагалища используют лечебную гимнастику. Показаны также индуктотермия, грязевые тампоны, орошения. Ортопедическое лечение относится к неоперативному способу, используют пессарий (чаще кольцевидный), который временно устраняет выпадение матки, но после его извлечения матка выпадает вновь. При его использовании необходимо проводить спринцевание, применять мазевые тампоны, так как часто возникают пролежни.

Способы ***хирургической коррекции*** пролапса гениталий делят по грыжевому признаку, взяв за основу анатомическое образование, которое укрепляется для исправления неправильного положения половых органов:

- *1-я группа* операций — укрепление тазового дна — кольпоперинеолеваторопластика;
- *2-я группа* — применение различных модификаций укорочения и укрепления круглых связок матки. Наиболее часто используют укорочение круглых связок с фиксацией к передней поверхности матки;

- *3-я группа* — укрепление фиксирующего аппарата матки (кардинальных, крестцово-маточных связок) за счет сшивания их между собой, транспозиции;
- *4-я группа* — жесткая фиксация выпавших органов к стенкам таза — к лобковым костям, крестцовой кости;
- *5-я группа* — использование аллопластического материала для укрепления связок матки и ее фиксации;
- *6-я группа* — частичная облитерация влагалища (срединная кольпоррафия, влагалищно-промежностный клейзис).

В последние годы используют ***комбинированную коррекцию*** выпадения половых органов с применением лапароскопии и вагинального доступа, имеющую следующие этапы:

- ампутация шейки матки с укорочением и укреплением кардинальных связок при выраженной элонгации шейки матки;
- передняя кольпоррафия и укрепление фасций мочевого пузыря и уретры;
- кольпоперинеоррафия и леваторопластика;
- укорочение круглых связок матки путем проведения их через окна в местах широких маточных связок с последующей фиксацией к крестцово-маточным связкам с противоположных сторон;
- укрепление крестцово-маточных связок путем связывания их медиальных отделов между собой нерассасывающимися нитями после предварительного уменьшения площади брюшины маточно-прямокишечного углубления с помощью частичного иссечения или коагуляции.

С 2005 г. применяется так называемая *MESH-пластика* с использованием полипропиленовой сетки: передний, задний и тотальный пролифт внутренних половых органов. Общий принцип этих операций заключается в подшивании полипропиленовой сетки к влагалищному своду (после экстирпации матки) или к основанию шейки матки (при сохраненной матке) с последующим проведением концов сетки кзади, к мысу крестца, или кпереди, над апоневрозом, или через запирательные отверстия с фиксацией концов сетки к соответствующей структуре. В результате матка или влагалище оказываются подвешенными дополнительными (искусственными) связками.

**Профилактика.** Предупреждение выпадения половых органов заключается в правильном ведении родов, выполнении оперативных влагалищных вмешательств, бережном и тщательном ушивании разрывов мягких тканей родовых путей, а также своевременном оперативном лечении больных при небольшой степени опущения. Женщинам, относящимся к группе риска, следует рекомендовать специальный комплекс физических упражнений.

# Глава 13

# ГЕСТАЦИОННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Трофобластические болезни занимают особое место среди других злокачественных новообразований в онкологии. Встречаясь сравнительно редко, они поражают преимущественно женщин молодого репродуктивного возраста. В настоящее время заболеваемость женщин хорионкарциномой в европейских странах составляет 1:20 000–50 000 беременностей [94].

Трофобластическая болезнь включает родственные опухоли, развивающиеся из плаценты и, следовательно, связанные с беременностью: пузырный занос, деструирующий пузырный занос, хорионкарциному и трофобластическую опухоль плацентарной площадки. Эти опухоли различаются по способности к инвазивному росту и метастазированию. Учитывая сложность дифференциальной диагностики, опухоли, развивающиеся в исходе пузырного заноса и характеризующиеся инвазивным ростом или метастазами, принято объединять термином «трофобластические опухоли».

В 1991 г., согласно рекомендациям научной группы ВОЗ (Bagshawe K.D., 1991), термин «трофобластическая опухоль» заменен термином «трофобластическая болезнь», которая включает:

1. Пузырный занос — полный или частичный.
2. Инвазивный (деструирующий) пузырный занос.

3. Хорионкарциному (хорионэпителиому), связанную с беременностью.
4. Трофобластическую опухоль плацентарной площадки.
5. Реакцию плацентарной площадки.
6. Гидропическую регенерацию.

**Стадии трофобластических опухолей (Международная федерация акушеров и гинекологов)**

*Стадия I* — опухоль ограничена маткой; повышен уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке. *IA:* факторы риска отсутствуют; *IB:* имеется один фактор риска; *IC:* имеются два фактора риска.

*Стадия II* — поражение придатков матки, влагалища, параметрия. *IIA:* факторы риска отсутствуют; *IIB:* имеется один фактор риска; *IIC:* имеются два фактора риска.

*Стадия III* — метастазы в легкие (вне зависимости от поражения половых органов). Диагноз ставят на основании высокого уровня β-субъединицы ХГ в сыворотке, при наличии рентгенологических признаков метастазов и связи заболевания с беременностью. *IIIA:* факторы риска отсутствуют; *IIIB:* имеется один фактор риска; *IIIC:* имеются два фактора риска.

*Стадия IV* — отдаленные метастазы (кроме метастазов в легкие): в головной мозг, печень, почки или ЖКТ. Прогноз неблагоприятный, при значительной диссеминации высок риск резистентности опухоли к противоопухолевым средствам. *IVA:* факторы риска отсутствуют; *IVB:* имеется один фактор риска; *IVC:* имеются два фактора риска.

Факторами риска являются уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке более 100 000 МЕ/л и длительность заболевания (от окончания предшествующей беременности) более 6 мес.

## 13.1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Этиопатогенез трофобластической болезни все еще остается спорным и до конца не изученным. Наиболее определенными являются две позиции рассмотрения этого вопроса. Согласно первой теории, гестационная трофобластическая болезнь обусловлена патологией хориального эпителия плодового яйца. Согласно второй теории, развитие заболевания связывают с патологией

материнского организма (снижение иммунитета, гормональные нарушения). Подтверждением последней является тот факт, что риск возникновения трофобластической болезни значительно выше у женщин с осложненным течением предыдущих беременностей.

В последние годы все более актуальны предположения о *вирусной природе* трофобластической болезни. Трансформация нормальных клеток в раковые, индуцированные вирусом, приводит к появлению новых клеточных антигенов. Самостимуляция роста в результате действия неоантигенов, индуцирующих репликацию хромосом, может служить основой для последующего опухолевого процесса. Чужеродные отцовские хромосомы, имеющие чужой для материнской зародышевой клетки антиген HLA, могут служить сигналом, вызывающим митоз оплодотворенной яйцеклетки.

Причиной трофобластических новообразований также могут быть *хромосомные аберрации*. Выявлена корреляция между аномалиями кариотипа клеток человека и возникновением трофобластических опухолей. Клетки доброкачественного пузырного заноса могут иметь кариотип 46,XX, 46,XY, 46,YY, 46,XYY, 46,XXY и 46,XXX. Эти кариотипы связаны с гистологическим типом лимфоцитов человека биохимическими маркерами. Для полного пузырного заноса обычно характерен кариотип 46,XX, а кариотип 46,XY встречается приблизительно в 4% случаев. В случае триплоидного кариотипа отцовского происхождения всегда наблюдаются гидатидоподобные изменения плаценты.

Неоспоримыми в этиопатогенезе трофобластической болезни являются *иммунологические аспекты*. Они связаны с аллоантигенными свойствами плода, а также с механизмами, препятствующими инициации его иммунологических детерминант и его отторжению.

При условиях нормального течения беременности, аллоантигенный по своей структуре плод (он несет в себе 50% отцовской генетической информации и поэтому является чужеродным для материнского организма) не отторгается в силу комплекса защитных механизмов (маскировка антигенов трофобласта «блокирующими» антителами, перицеллюлярный слой фибриноида, покрывающий трофобласт, отсутствие в мембране трофобласта

антигенных детерминант HLA). Кроме того, иммунологические аспекты вынашивания беременности включают целый ряд супрессорных факторов, в том числе и наличие в крови беременных IgG, блокирующего цитотоксическую активность лимфоцитов матери против клеток трофобласта. Такой комплекс иммунологической толерантности организма матери против антигенных структур плода направлен на сохранение беременности, однако при определенных условиях он может приобрести патологическую направленность: попадая в кровоток матери, клетки трофобласта остаются не распознанными, не обезвреженными и приобретают способность к пролиферации (хорионкарцинома).

Вероятность возникновения трофобластических болезней наиболее высока у женщин молодого репродуктивного возраста или после 40 лет, в случае позднего менархе (позже 15 лет), раннего начала половой жизни (раньше 15 лет), высокого паритета (больше 5 родов), особенно при сочетании этих факторов [24]. Значительно возрастает риск развития заболевания при осложненном течении предыдущих беременностей (самопроизвольный аборт, искусственный аборт, эктопическая беременность и др.)

*Гормональные нарушения*, обусловленные гиперпродукцией эстрогенов, кистами яичников, значительно увеличивают частоту злокачественной трансформации пузырного заноса.

## 13.2. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

### 13.2.1. Пузырный занос

**Пузырный занос (ПЗ)** — это заболевание хориона, характеризующееся резким увеличением ворсин, которые превращаются в комплекс гроздевидных образований, состоящих из пузырьков разного размера, заполненных светлой прозрачной жидкостью. Выделяют полный, частичный и инвазивный пузырный занос.

*Полный пузырный занос* развивается, как правило, в первые 3 мес. беременности и характеризуется перерождением всех первичных ворсин хориона с четкой гиперплазией обоих слоев трофобласта. При этом плод фактически не определяется. Ворси-

ны центральной цистерны отечны, материнская соединительная ткань сдавливается, в строме ворсин хориона уменьшено количество кровеносных сосудов.

*Неполный пузырный занос* развивается в более поздние сроки беременности. Патологический процесс поражает только часть плаценты. Ее ворсины отекают, развивается гиперплазия синцитиотрофобласта. Неповрежденные ворсины имеют нормальный вид, васкуляризация их сохранена. Плод живой, но при повреждении более $^1/_3$ плаценты он погибает. В случае сохранения жизнеспособности плода роды обычно начинаются преждевременно, хотя иногда бывают и в срок. При многоплодной беременности ПЗ может ограничиваться одной из плацент.

*Инвазивный, или деструирующий, пузырный занос* чаще всего развивается как следствие полного или частичного ПЗ. Главная его характеристика — глубокое проникновение пузырьков с инвазией миометрия, гиперплазией трофобласта, но с сохранением плацентарной структуры ворсин. Ворсины могут проникать в мышечный слой матки, разрушать его и распространяться по кровеносным и лимфатическим путям в брюшную полость.

Пузырный занос в 3 раза чаще встречается у повторнобеременных. Образуется также у девушек с ранним половым развитием. Чаще заболевание развивается у женщин в преклимактерическом возрасте, особенно у многорожавших. На возраст 40–50 лет приходится почти $^1/_3$ ПЗ. Как осложнение внематочной беременности, ПЗ может развиться в трубе.

**Клиническая картина** характеризуется наличием признаков беременности с несоответствием ее срока и размеров матки. Как правило, размеры матки значительно больше нормы для данного срока гестации. Очень часто такая беременность сопровождается ранним гестозом с яркими проявлениями. Даже в малые сроки у женщин появляются гипертензия, отеки, протеинурия.

Кровянистые выделения — один из патогномоничных признаков при ПЗ — могут быть разной интенсивности, но обычно длительные. Иногда они приводят к анемизации женщины. Описаны случаи смертельных кровотечений. Обычно при полном ПЗ кровянистые выделения появляются с 2 мес. беременности, значительно усиливаясь при изгнании ПЗ, которое чаще всего

происходит на 4–5-м месяце беременности. Иногда с кровяными выделениями выходят частички ПЗ.

Рождение частичного ПЗ осуществляется в более поздние сроки, иногда беременность донашивается и изредка перенашивается. Даже после прерывания беременности и удаления ПЗ у некоторых женщин продолжается кровомазание. Это неблагоприятный прогностический признак в плане малигнизации ПЗ.

При вагинальном исследовании в случае ПЗ определяется плотно-эластическая консистенция матки с участками размягчения. При больших размерах матки не удается определить части плода, услышать его сердцебиение и ощутить движение.

Характерным для ПЗ является образование тека-лютеиновых двусторонних кист яичников. После удаления ПЗ они регрессируют.

В случае инвазивного ПЗ может развиться картина острого живота. Обычно диагноз этой формы ПЗ устанавливается на операционном столе.

Как инвазивная, так и другие формы ПЗ могут приводить к образованию метастазов во влагалище, вульве, легких, головном мозге. Обычно они исчезают самостоятельно при удалении пузырного заноса, но иногда развиваются гетеротопные хорионэпителиомы. Метастатическая диссеминация ПЗ встречается редко.

**Диагностика** ПЗ, кроме клинической симптоматики, базируется на *определении высокого уровня хорионического гонадотропина*. Во время нормальной беременности максимальный уровень гормона в моче приходится на 7–11-ю неделю и составляет не более 20–40 тыс. МЕ на 1 л мочи. В случае ПЗ концентрация ХГ в моче превышает 80–100 тыс. МЕ на 1 л. Кроме этого, ХГ при пузырном заносе, в отличие от ХГ при физиологической беременности, является термостабильным, т.е. устойчивым к нагреванию.

Для дифференциальной диагностики ПЗ и беременности в миоматозной матке также применяют *гормональный метод*. В случае сочетания миомы и беременности уровень ХГ всегда ниже даже в сравнении с нормальной беременностью аналогичного срока.

В последние годы в сыворотке крови определяют *трофобластический β-глобулин*. Этот тест также является одним из прогностических критериев в плане течения трофобластической патологии.

Ключевое значение имеет и *ультразвуковое исследование*. На эхограмме определяется увеличенная в размерах матка, выполненная гомогенной мелкозернистой тканью при отсутствии плода, а также кистозные перерождения яичников.

Окончательный диагноз устанавливается соответственно результатам *гистологического исследования* соскоба из полости матки. При микроскопии определяют отечные ворсины хориона, ограниченно васкуляризированные; вследствие накопления вилезной жидкости развивается так называемая «слоновость ворсин». Если пролиферация эпителия хориона отсутствует или выражена слабо, то вышеперечисленные признаки характеризуются как простой (непролиферирующий) ПЗ. Пролиферирующий ПЗ характеризуется еще и пролиферацией покровного эпителия хориона. Можно заметить нарушение архитектоники двух его слоев с образованием пролифератов (гиперплазия структурных элементов хориона), которые состоят из «смеси» лангхансовых клеток и синцития в разных количественных соотношениях.

Деструирующий ПЗ имеет все признаки пролиферирующего, но с инвазией его элементов в миометрий и сосуды матки, вплоть до ее перфорации. Последний признак тяжело определить при микроскопии соскоба, ибо он лимитируется эндометрием.

**Лечение** ПЗ и тактика врача в случае его выявления преимущественно зависят от срока постановки диагноза. В случае когда размеры матки не превышают 12-недельной беременности, следует произвести удаление ПЗ тупой кюреткой после расширения цервикального канала. Одновременно назначают сокращающие матку средства.

При больших размерах матки и незначительном кровотечении с целью ускорения изгнания назначают сокращающие средства (окситоцин, простагландины, производные эргометрина). Если кровотечение продолжается после изгнания ПЗ, проводят бережное выскабливание тупой кюреткой. В случае отсутствия кровотечения выскабливание из-за опасности пер-

форации матки лучше проводить на следующий день, когда матка сократится.

Значительное кровотечение является показанием для немедленного освобождения матки путем расширения цервикального канала и удаления ПЗ по возможности пальцевым методом. В случае когда развивается значительное кровотечение при больших размерах матки и неподготовленных родовых путях, следует произвести малое кесарево сечение.

При деструирующем ПЗ основным видом хирургического лечения является ***гистерэктомия***.

*Показания к проведению гистерэктомии*: развивающееся профузное кровотечение, перфорация матки, разрыв матки опухолью, большие размеры матки (больше 12-недельной беременности), возраст женщины старше 45 лет, в случае отсутствия успеха после 3 курсов полихимиотерапии вне зависимости от возраста.

При наличии у женщины кист яичника больших размеров (15–20 см в диаметре) рекомендуется освобождать их путем пункции через переднюю брюшную стенку. Процедура повторяется 4–8 раз. Когда кисты опустятся в полость малого таза, освобождение их осуществляется пункцией через задний свод влагалища.

***Химиотерапия.*** В определении тактики лечения играет роль не только стадия заболевания, но и риск резистентности к противоопухолевым средствам. Для его оценки ВОЗ разработала специальную шкалу. Если сумма баллов, полученная при оценке риска по шкале ВОЗ, составляет 8 и более, то риск резистентности опухоли к противоопухолевым средствам высокий. При этом показана полихимиотерапия. При первой стадии риск резистентности обычно низкий, при IV, как правило, высокий, поэтому использование шкалы особенно необходимо при планировании лечения больных трофобластическими опухолями II–IV стадий (табл. 13.1).

Монохимиотерапия. Показания к применению: опухоли, ограниченные маткой; возраст женщины до 45 лет; длительность болезни меньше 6 мес. с момента последней менструации; небольшие размеры опухоли (не больше 8-недельной беременной матки).

*Таблица 13.1*

**Шкала ВОЗ для оценки риска резистентности трофобластических опухолей к противоопухолевым средствам**

| Критерий | Баллы | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Возраст, лет | Не более 39 | Более 39 | — | — |
| Предшествующая беременность | Не было | Аборты | Роды | Пузырный занос |
| Длительность заболевания от окончания предшествующей беременности, мес. | Менее 4 | 4–6 | 7–12 | Более 12 |
| Уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке, МЕ/л | Менее 1000 | 1000–10 000 | 10 000–100 000 | Более 100 000 |
| Группа крови по системе АВ0 | — | 0 (I) или A (II) | B (III) или AB (IV) | — |
| Размер самой крупной опухоли, см | Менее 3 | 3–5 | Более 5 | — |
| Локализация метастазов | Метастазов нет | Селезенка, почки | ЖКТ, печень | Головной мозг |
| Число метастазов | — | 1–3 | 4–8 | Более 8 |
| Предшествующая химиотерапия | — | — | Монохимиотерапия | Полихимиотерапия |

*Примечание*. Риск оценивается по сумме баллов. Если она не превышает 4 баллов, то риск низкий, если 5–7 баллов — средний, если 8 баллов и более — высокий.

Проводят монохимиотерапию *метотрексатом* (75 мг/сут), *дактиномицином* (1500 мкг/сут), *циклофосфаном* (1,0 г/сут), *платидиамом* (50 мг/сут). Обычно их назначают по 5 дней с 5–7-дневными интервалами, всего 5–8 циклов. Оптимальной будет та схема, которая дает максимальную частоту ремиссий при минимальном риске осложнений и наименьшей стоимости.

Второй курс химиотерапии назначают в следующих случаях:

- если уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке не меняется в течение 3 нед. или начинает расти;

- если уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке не снизился на порядок в течение 18 сут после завершения первого курса химиотерапии.

Если чувствительность опухоли к вышеперечисленным препаратам оказывается недостаточной, назначают полихимиотерапию.

Полихимиотерапия. Показания к применению: неэффективность монотерапии (плато или увеличение хориогонадотропина), наличие метастазов, длительность болезни свыше 6 мес., развитие болезни связано с родами, наличие в анамнезе повторных случаев ПЗ.

*Комбинация этопозида, метотрексата, дактиномицина, циклофосфамида и винкристина* позволяет добиться полной ремиссии у 83% больных с высоким риском резистентности к противоопухолевым средствам. Данная комбинация обычно хорошо переносится больными и в настоящее время рекомендуется для первой линии химиотерапии при высоком риске резистентности к противоопухолевым средствам.

Продолжительность лечения. Режим химиотерапии должен быть настолько интенсивным, насколько позволяет состояние костного мозга и других органов. После того, как трижды зафиксирован нормальный уровень β-субъединицы ХГ в сыворотке крови, проводят еще два курса химиотерапии, что снижает риск прогрессирования болезни.

После ликвидации признаков заболевания проводят 3 курса профилактического лечения. Во время лечения обязательна стероидная контрацепция в течение года.

***Диспансерное наблюдение.*** Женщины с ПЗ подлежат 2-летнему диспансерному наблюдению. Назначают стероидную контрацепцию в течение 2 лет. Она должна не только предупредить нежелательную в этот период беременность, но и угнетать гонадотропную функцию гипофиза. Проводят определение уровня ХГ сначала ежедневно — 2 мес., затем на протяжении года ежемесячно. Также каждый месяц показано гинекологическое обследование. Один раз в месяц, а впоследствии — каждые 2 мес. назначают рентгенографию легких. В случае увеличения ХГ показана химиотерапия.

***Прогноз.*** В настоящее время поддается излечению почти 100% больных ПЗ [24]. Из осложнений ПЗ большую опасность представляет развитие хорионэпителиомы, возникающей в 4% случаев [17]. Иногда хорионэпителиома развивается длительно (так называемый *латентный период* может длиться десятилетиями). Летальный исход от кровотечений при ПЗ — явление очень редкое в наше время, значительно чаще встречаются инфекционные осложнения. Известны случаи септических заболеваний и тромбозов. У 28,7% женщин после перенесенного ПЗ развивается бесплодие, у 13,8 % — аменорея [34].

### 13.2.2. Хорионэпителиома (хорионкарцинома)

**Хорионэпителиома** — злокачественная опухоль, которая развивается из элементов трофобласта, синцития ворсин хориона, изредка — из зародышевых клеток женских и мужских гонад (из смешанных опухолей эмбрионального происхождения — тератогенная хорионкарцинома). В связи с этим выделяется *первичная опухоль* яичников у девочек до полового созревания, а также у небеременных женщин из тератобластомы. *Вторичная опухоль* развивается из трофобласта плодного яйца, который потерял связь с последним: стал автономным образованием с большими инвазивными возможностями. В большинстве случаев хорионэпителиома формируется на фоне пузырного заноса из его элементов.

Первичная хорионэпителиома встречается редко. Ее клетки идентичны хромосомным наборам всех других клеток поврежденного организма. Поэтому организм не имеет никаких способов защиты от такой опухоли.

Клетки вторичной хорионэпителиомы имеют хромосомные наборы материнского и отцовского происхождения, и в отношении последних организм активирует иммунную защиту.

*Макроскопически* хорионэпителиома имеет характерный вид: узлы ее сине-багровые, мягковатой консистенции, заполненные кровянистым содержимым, имеют небольшие размеры (с вишню или грецкий орех). Они могут быть единичными, иногда размещаются в полости матки на ножке. Границы узлов нечеткие.

Недавно образованные узлы на разрезе имеют вид ткани, пропитанной кровью; старые узлы серо-коричневые с распадом ткани в центре. Рост узлов происходит как в полость матки, так и в мышцу. Иногда они достигают серозной оболочки, повреждая ее.

*Микроскопия*. При хорионэпителиоме происходит разрастание обоих слоев трофобласта. В клетках цитотрофобласта четко определяется вакуолизация, метастатические процессы. Протоплазма синцития имеет множество вакуолей, канальцев и полостей в ядрах — множественные фигуры митоза. Возле очагов хорионкарциномы определяются большие клетки с одним большим и несколькими малыми ядрами. Элементы хорионкарциномы проникают в миометрий, повреждая кровеносные сосуды и образуя участки некроза. Собственных сосудов и стромы хорионэпителиома не имеет.

Образование множественных метастазов и их развитие происходит параллельно с развитием опухоли. Большинство исследователей считают, что метастазирование происходит исключительно по венозным путям. Метастазы развиваются в легких, влагалище, головном мозге, почках, реже в коже, скелетных мышцах, перикарде, поджелудочной железе, стенке кишечника, мочевого пузыря. Половые органы, за исключением влагалища, повреждаются метастазами редко.

Для метастатического повреждения легких характерна двусторонность процесса. Форма метастазов может быть различной: чаще — шаровидная, иногда — пневмониеподобная. Размер метастазов варьирует от мелких очагов до 7–8 см.

Возникновение метастазов во влагалище связывают с ретроградным током крови. Чаще очаги определяются в нижней трети влагалища, на передней и боковых стенках. Увеличиваясь в размерах, сужают и деформируют просвет влагалищной трубки и инфильтрируют паравагинальную клетчатку.

**Клиническая картина.** Как правило, хорионэпителиома развивается через 3–4 нед. после перенесенной беременности. Характерны кровянистые выделения различной интенсивности, боли внизу живота или в других участках тела (при метастазах в легкие, печень, мозг), повышение температуры тела, признаки интоксикации (головная боль, головокружение, недомогание, тошнота, рвота, сердцебиение).

Кровянистые выделения плохо поддаются лечению и не исчезают после выскабливания полости матки, наоборот, они провоцируют более быстрое метастазирование. Могут возникать кровотечения в ограниченной полости из очагов метастазирования в печени, кишечнике. При интрамуральном расположении узлов кровотечения, как правило, не бывает, что значительно осложняет диагностику.

Характерными также являются серозные выделения из влагалища. По мере распада опухоли они принимают гнойный характер.

При вагинальном исследовании определяется цианоз слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки, ее разрыхление. Матка различных размеров — от нормальной до 16–18 нед. беременности, неравномерной консистенции, бугриста, подвижна, безболезненна. Переход процесса на околоматочную клетчатку делает матку неподвижной.

Кровянистые длительные выделения, интоксикация при хорионэпителиоме ведут к анемизации и угнетению гемопоэза. Иногда анемия может быть значительно выражена. Некоторые авторы указывают на то, что у больных хорионэпителиомой отмечается характерный вид кожи, его сравнивают со спелым персиком (стекловидность, прозрачность). При прогрессировании заболевания отмечается потеря массы тела, вплоть до кахексии. Нередко увеличивается температура тела, СОЭ.

*Метастазы в легкие*. Жалобы на боль в грудной клетке, кашель, отдышку, кровохарканье. Эти симптомы могут возникать остро или наблюдаются длительно, в течение нескольких месяцев. Метастазы бывают бессимптомными. В этом случае их выявляют при рентгенографии грудной клетки.

Нарушения в дыхательной системе и рентгенологические изменения могут быть настолько выражены, что у больных ошибочно диагностируют заболевание органов дыхания. Особенно сложна дифференциальная диагностика в тех случаях, когда поражение половых органов минимально или отсутствует. Обычно это наблюдается при развитии трофобластических опухолей в исходе аборта, нормальной или внематочной беременности, а не пузырного заноса. Иногда диагноз устанавливают лишь после торакотомии. Быстрое развитие тяжелой дыхательной недоста-

точности, требующей ИВЛ, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

*Метастазы во влагалище* локализуются в области сводов или по передней стенке влагалища, проявляются кровянистыми или гнойными выделениями. Эти метастазы имеют хорошее кровоснабжение и сильно кровоточат при биопсии.

*Метастазы в печень.* Печень поражается поздно, обычно при большой первичной опухоли. Растяжение капсулы печени проявляется болью в эпигастрии или правом подреберье. При кровоизлиянии возможен разрыв печени и обильное внутрибрюшное кровотечение.

*Метастазы в головной мозг.* Как и печень, головной мозг поражается на поздних стадиях заболевания. У больных, как правило, уже имеются метастазы в легкие или во влагалище. Метастазирование сопровождается значительными головными болями, рвотой, гемиплегией. У $^{2}/_{3}$ больных наблюдается картина острого внутримозгового кровотечения. Во время операции при метастазах трофобластических опухолей в головной мозг диагностика хорионэпителиомы не представляет трудностей вследствие характерного для нее вида — темно-красные шаровидной формы губчатые узлы, четко отграниченные от окружающих тканей.

**Диагностика** хорионэпителиомы основывается на данных анамнеза и клинического обследования больной. Обращают внимание на связь с предыдущей беременностью, перенесенным пузырным заносом, имея в виду, что латентный период в развитии хорионэпителиомы может быть достаточно длительным.

Проводится общее объективное обследование и стандартное гинекологическое обследование больной.

*Гормональное исследование*. Определяют уровень хорионического гонадотропина. Количество ХГ в моче при хорионкарциноме достигает уровня 80 000–1 200 000 МЕ/л, в крови его уровень превышает 200 нг/мл (при показателе у здоровых женщин 1,7 нг/мл) [24], но в некоторых случаях (при распаде опухоли) увеличения концентрации гормона не отмечается. Термостабильный ХГ обнаруживается почти у половины больных хорионэпителиомой. Информативным методом также является определение трофобластического β-глобулина.

*Ультразвуковое исследование и КТ* брюшной полости показаны всем больным при изменениях биохимических показателей функций печени. КТ головы позволяет исключить бессимптомные метастазы в головной мозг. КТ грудной клетки иногда выявляет мелкие метастазы в легкие, невидимые при рентгенографии. УЗИ позволяет определить распространенность первичной опухоли, так как это неинвазивное исследование дает возможность точно определить размеры и локализацию опухоли в матке. Его используют для отбора больных, которым показано хирургическое лечение.

*Рентгенологические исследования* позволяют определить метастазирование в легкие. Метастазы могут быть солитарными (одиночными) и множественными; определяются в виде очагов округлой формы чаще в обоих легких. Возможны солитарные поражения, когда очаги достигают 10 см и больше в диаметре, имеют полости, заполненные воздухом или жидкостью. Определяется также локализация хорионэпителиомы в матке.

*Гистерография* позволяет выявить зазубренность контуров полости матки и дефекты наполнения.

При *тазовой ангиографии* прослеживаются асимметрия, извилистость и расширение маточных артерий, расширение и деформация внутристеночных сосудов, задержка контрастного вещества в опухоли, расширение дренирующих и других вен. Данный метод позволяет судить об эффективности консервативного лечения и регрессе опухоли.

Перспективным является метод определения *маркеров злокачественных опухолей* — веществ, которые продуцируются опухолями. К маркерам опухолевого роста относят онкофетальные антигены — *карциоэмбриональный* α-*фетопротеин*, β-*хориогонин*. Их определение в крови проводят с помощью моноклональных антител и радиоиммунного метода.

*Гистологическое исследование соскоба* из полости матки или биоптического материала, полученного при *гистероскопии*. Во время микроскопии определяются частицы хориона с атипичными пролифератами синцития и цитотрофобласта при отсутствии среди них стромы. Клетки трофобласта полиморфные с гиперхромными большими ядрами, имеют место фигуры патологических митозов. Одно- и многоядерные гигантские клеточные

формы принципиально отличаются от карцином и эндотелиальных сарком матки.

При внутристеночном или подсерозном расположении опухоли гистологическое исследование соскоба полости матки может быть ложноотрицательным. Поэтому диагноз заболевания ставится с учетом данных клинического, гормонального, рентгенологического, гистологического исследований, а также данных УЗИ и КТ.

**Тактика лечения** больных хорионэпителиомой зависит от распространенности процесса, длительности заболевания, общего состояния больной. Раньше оперативное вмешательство считалось обязательным, но с учетом большой эффективности химиотерапии при хорионэпителиоме в настоящее время, как правило, обходятся без него.

*Абсолютные показания к хирургическому вмешательству:* внутреннее или наружное кровотечение, не поддающееся консервативной терапии; угроза разрыва матки или кисты яичника растущей опухолью; большие размеры матки, соответствующие 9–10 нед. беременности и больше.

*Относительные показания:* резистентность опухоли к химиотерапии, возраст больной старше 40–45 лет, продолжительность болезни более 6 мес., выраженная интоксикация в результате некроза опухоли, инфицирование пораженного органа.

У больных с хорионэпителиомой без метастазов, если опухоль ограничена маткой, операция проводится перед химиотерапией. В случае наличия метастазов обычно проводят предоперационные курсы химиотерапии. Удаление матки у больных с метастазами способствует регрессии последних в послеоперационном периоде. Удаление лимфатических узлов при проведении оперативного вмешательства нецелесообразно, так как метастазирование происходит гематогенно.

При единичном узле в матке без метастатического процесса выполняется гистерэктомия с сохранением яичников. В случае подозрения на наличие метастазов, а также при наличии кист в яичниках выполняют экстирпацию матки с придатками.

Химиотерапевтические средства используются в режиме моно- и полихимиотерапии. При оперативном лечении химио-

терапия назначается как в процессе исполнения, так и в послеоперационном периоде (через 10 дней после операции). Назначают один препарат или сочетают несколько препаратов противоопухолевого действия, аналогичных тем, что используют при пузырном заносе. Лечение проводится курсами по 8–15 дней с интервалами между ними 10–15 дней.

При стойкой ремиссии заболевания возможна повторная беременность и рождение ребенка, но не раньше чем через 2–3 года. На этот период женщине назначают гормональную контрацепцию. После успешного первичного лечения целесообразно провести 2–3 курса профилактической химиотерапии в сочетании со средствами, повышающими иммунобиологическую реактивность организма, общеукрепляющими средствами, адаптогенами.

В настоящее время удается излечить 90–95% больных с неметастатической хорионкарциномой и 80–85% больных хорионкарциномой с метастазами [20].

### 13.2.3. Другие формы трофобластической болезни

По классификации ВОЗ определяют еще несколько форм гестационной трофобластической болезни.

*Трофобластическая опухоль плацентарной площадки* встречается достаточно редко. Ряд авторов считает ее разновидностью хорионкарциномы [24, 29]. Она образована преимущественно клетками цитотрофобласта. Секреция ХГ и плацентарного лактогена при трофобластической опухоли плацентарной площадки низкая. Опухоль характеризуется в основном инвазивным ростом, отдаленные метастазы появляются поздно. По сравнению с другими трофобластическими опухолями химиотерапия при трофобластической опухоли плацентарной площадки малоэффективна.

*Реакция плацентарной площадки* — расположение трофобластных и воспалительных клеток в области ложа плаценты.

*Гидропическая дегенерация* — состояние, когда плацентарные ворсины расширяются за счет увеличения содержания в них и в окружающей строме жидкости. При этом гиперплазии трофобласта не происходит. Это состояние напоминает ПЗ, но не приводит к развитию хорионкарциномы.

*Гетеротрофная хорионкарцинома* — развитие первичных очагов в разных органах (легкие, влагалище, головной мозг), за исключением матки и области плодного яйца.

*Тератогенная хорионкарцинома* исходит из смешанных опухолей эмбрионального происхождения; редко встречается у небеременных женщин.

Терапия женщин с такими формами гестационной трофобластической болезни отвечает принципам ведения больных хорионэпителиомой. После лечения они также подлежат диспансерному наблюдению с обязательными физикальными, инструментальными, гормональными исследованиями.

## 13.3. ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Профилактические курсы химиотерапии рекомендуют через 2 мес. после окончания первичного лечения, а также через 6 мес. в течение 2 лет у больных ПЗ и в течение 3 лет у больных хорионкарциномой. Женщины с трофобластической болезнью подлежат диспансерному наблюдению под контролем уровня ХГ. Концентрацию этого гормона определяют 1 раз в 2–3 мес. на протяжении 2 лет у больных ПЗ и до 3 лет у больных хорионкарциномой, затем 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет. По истечении пятилетнего срока больные гестационной трофобластической болезнью могут быть сняты с обязательного учета.

# Глава 14

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРАЦЕПЦИИ

*В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская*

**Контрацепция** (от лат. *contra* — против и *conceptio* — зачатие, восприятие) — метод контроля над рождаемостью, а также сохранением здоровья женщины (табл. 14.1).

*Классификация контрацептивных средств*

1. Методы естественного планирования семьи.
2. Барьерные методы контрацепции.
3. Спермициды.
4. Гормональная контрацепция.
5. Внутриматочная контрацепция.
6. Добровольная хирургическая контрацепция.
7. Неотложная контрацепция.

*Таблица 14.1*

**Классификация ВОЗ возможностей использования контрацепции в зависимости от состояния здоровья женщины** [136]

| Категория женщин | Клиническое исследование, произведенное в полном объеме | Провести клиническое исследование в полном объеме нет возможности |
|---|---|---|
| 1-й класс — состояние здоровья, при котором противопоказания к использованию данного метода контрацепции отсутствуют | Использование метода допускается при любых обстоятельствах | Да (метод допускается к использованию) |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 14.1*

| Категория женщин | Клиническое исследование, произведенное в полном объеме | Провести клиническое исследование в полном объеме нет возможности |
|---|---|---|
| 2-й класс — состояние здоровья, при котором ожидаемая польза от использования данного метода контрацепции в целом превышает теоретические или доказанные риски | В большинстве случаев нет противопоказаний к использованию метода | |
| 3-й класс — состояние здоровья, при котором теоретические или доказанные риски в целом превышают ожидаемую пользу от использования данного метода контрацепции | Использование метода, как правило, не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда применение более подходящего средства не является приемлемым для пациентки | Нет (использование метода не рекомендуется) |
| 4-й класс — состояние здоровья, при котором использование данного метода контрацепции абсолютно противопоказано | Использование метода абсолютно противопоказано | |

*Примечание.* При невозможности проведения клинического обследования в соответствующем объеме отнесение состояния здоровья женщины к категории «3» означает, что использование данного метода контрацепции недопустимо по причинам медицинского характера.

*Требования к контрацептивам*: высокая эффективность, простота применения, обратимость действия; к дополнительным требованиям можно отнести доступную цену и возможность конфиденциального применения.

## 14.1. МЕТОДЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ

**Метод прерванного полового акта** (*coitus interruptus*)

*Преимущества:* немедленная эффективность, не влияет на лактацию, метод не связан с какими-либо материальными затратами, не требует химических средств или инструментов.

*Недостатки*: низкая эффективность (4–27 беременностей на 100 женщин в течение 1 года использования); снижение эффективности из-за возможного наличия спермы в уретре, сохранившейся после недавней (менее 24 ч назад) эякуляции; возможно снижение сексуальных ощущений у партнеров; не защищает от заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП).

Метод противопоказан мужчинам, страдающим преждевременной эякуляцией, испытывающим трудности с самоконтролем, имеющим психические расстройства.

**Абстиненция** — временное воздержание от полового сношения.

*Показания:*

- существующая или предполагаемая ИППП;
- послеоперационный период (после перенесения вазэктомии, эпизиотомии или других вмешательств);
- воспалительные заболевания органов малого таза, влагалища или мочевых путей;
- диспареуния;
- кровотечение, возникающее после полового сношения;
- атрофический вагинит климактерического периода;
- период после недавно перенесенного аборта;
- период после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта;
- аллергическая гиперчувствительность к сперме полового партнера.

**Метод лактационной аменореи (МЛА)** — использование грудного вскармливания в качестве метода предохранения от беременности. Базируется на физиологическом эффекте, заключающемся в подавлении овуляции благодаря сосанию ребенком груди матери (в основном за счет возникновения физиологической гиперпролактинемии). Ановуляторное бесплодие при этом развивается в результате уменьшения пульсирующего выделения ГнРГ, что, в свою очередь, приводит к торможению секреции ФСГ и ЛГ.

*Обязательные условия* при использовании МЛА:

- грудное вскармливание должно быть единственным источником пищи для ребенка. Нельзя использовать готовые молочные смеси, докормы и прикормы (до 6 мес.);

исключается кормление сцеженным (при помощи молокоотсоса) молоком;
- кормления должны быть частыми. Общепринятые стандарты МЛА: промежуток между кормлениями не должен превышать 4 ч в течение дня и 6 ч ночью. Предпочтительным является более частое кормление без соблюдения графика (по требованию ребенка);
- ребенок должен спать с матерью в одной комнате; женщина не должна отлучаться от него больше чем на 3 ч в день;
- аменорея после 56 дней от родов (кровотечения до этого срока не имеют значения);
- использование метода эффективно не более 6 мес. после родов.

*Преимущества МЛА*: достаточно высокая эффективность (1–2 беременностей на 100 женщин в первые 6 мес. использования), немедленное действие, нет побочных эффектов, не нужен специальный медицинский осмотр, уменьшает послеродовую кровопотерю.

*Недостатки*: необходимо строгое соблюдение правил грудного вскармливания, обладает высокой эффективностью только до возобновления менструаций или не более 6 мес., не защищает от ИППП.

**Ритмические методы контрацепции** имеют низкую эффективность (9–20 беременностей на 100 женщин в течение 1 года использования) и показаны только женщинам с регулярным менструальным циклом.

*Календарный метод Ogino-Knaus*. Применение календарного метода основано на определении средних сроков овуляции (в среднем на 14-й день ± 2 дня при 28-дневном цикле), продолжительности жизни сперматозоидов (в среднем 48–72 ч) и яйцеклетки (в среднем 24 ч). При 28-дневном цикле фертильный период продолжается с 9-го по 17-й день МЦ. Если продолжительность МЦ не постоянна (определяется продолжительность как минимум 6 последних МЦ), то фертильный период определяют, вычитая из самого короткого 18 дней, из самого длинного — 11 дней. При колебании длительности МЦ от 26 до 30 дней фертильным будет период с 8-го (26–18 = 8) по 19-й (30–11 = 19) день. Метод

приемлем только для женщин с регулярным менструальным циклом. При значительных колебаниях продолжительности МЦ фертильным становится практически весь цикл.

*Температурный метод* основан на определении овуляции по ректальной температуре. Яйцеклетка выживает максимум в течение 3 дней после овуляции. Фертильным считается период от начала МЦ до истечения 3 дней с момента повышения ректальной температуры. Большая продолжительность фертильного периода делает метод неприемлемым для пар, ведущих активную половую жизнь. Измерять базальную температуру необходимо каждое утро сразу же после сна, не вставая с постели одним и тем же термометром, в одно и то же время, в течение 10 мин.

*Цервикальный метод Биллинга* основан на циклических изменениях цервикальной слизи (табл. 14.2). Обычно овуляция наблюдается спустя день после исчезновения обильной и эластичной слизи, поэтому женщина, пользующаяся методом Биллинга, должна допустить развитие овуляции еще за 2 дня до появления «пиковых признаков» шеечной слизи, при этом фертильный период увеличивается дополнительно на 4 дня после исчезновения обильных, светлых и эластичных слизистых выделений.

*Таблица 14.2*

**Характерные особенности цервикальной слизи в течение нормального менструального цикла**

| Фаза | Длительность фазы (в 28-дневном МЦ), дни | Характерная особенность слизи | Правило полового сношения |
|---|---|---|---|
| Менструация | 3–5 | Присутствует, но незаметна в результате менструального кровотечения | Необходимо воздержаться |
| Густая слизь или «сухие» дни | 2–4 | Слизи нет или присутствует в малом количестве | Половое сношение разрешается |
| «Влажные» дни | 2 | Мутная, желтого или белого цвета, клейкой консистенции | Необходимо воздержаться |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 14.2*

| Фаза | Длительность фазы (в 28-дневном МЦ), дни | Характерная особенность слизи | Правило полового сношения |
|---|---|---|---|
| Овуляция | 3–5 | Прозрачная, скользкая, влажная и тягучая, с консистенцией сырого яичного белка. Последний день фазы известен как «пиковый симптом» | Необходимо воздержаться |
| Густая слизь или «сухие» дни | 0–3 | Малое количество мутной, клейкой слизи или ее совсем нет | Половое сношение с 4-го дня после последнего дня наличия влажной, тягучей слизи |
| «Сухие» дни | 7–12 | Обычно слизи нет, сухая | Половое сношение разрешается |
| Дни «влажной» слизи | 0–3 | Прозрачная и водянистая | Половое сношение разрешается |

*Симптомотермальный (мультикомпонентный) метод.* Включает в себя измерение базальной температуры, учет изменений цервикальной слизи, данных календарного метода и ряд субъективных признаков.

## 14.2. БАРЬЕРНЫЕ МЕТОДЫ КОНТРАЦЕПЦИИ

В последние годы широкую популярность приобрело применение барьерных методов контрацепции, предупреждающих заболевания, передающиеся половым путем. Барьерные методы контрацепции позволяют не только снизить риск возникновения трансмиссивных инфекций, но и предотвратить их возможные последствия — заболевания шейки матки, опухоли, нарушение менструального цикла и др.

*Классификация*

1. «Мужской» метод — презерватив.
2. «Женские» методы — женский презерватив, влагалищная диафрагма, шеечный противозачаточный колпачок, контрацептивные губки.

**Презерватив (мужской)** — тонкий чехол, изготовленный из резины (латекса), винила или натуральных (животных) продуктов, который может быть обработан спермицидом для дополнительной защиты. Презерватив надевается на половой член в состоянии эрекции. Презервативы различаются по форме, цвету, смазке, толщине, составу материала и добавления спермицида (обычно ноноксинол-9). Контрацепционные неудачи применения презерватива составляют 12–15%.

*Механизм действия:* предотвращает попадание спермы в женский репродуктивный тракт.

*Преимущества:*

- является наиболее доступным средством предохранения от беременности, не требующим рецепта, специального обследования или подготовки;
- используется для поддержания эрекции;
- презервативы в сочетании со спермицидными средствами снижают вероятность механического раздражения полового члена и влагалища вследствие уменьшения трения;
- в случаях бесплодия, причиной которого является выработка антиспермальных антител женским организмом, применение презервативов в течение 3–6 мес. (продолжительность зависит от титра антител) является одним из методов лечения, в основе которого лежит предотвращение попадания соответствующих антигенов во влагалище;
- применяется в виде профилактического средства при редких случаях наличия у женщин аллергических реакций на сперму;
- применение презервативов может предотвратить инфицирование и возникновение ЗППП.

*Недостатки:*

- средняя эффективность (12–15 беременностей на 100 женщин в течение 1 года использования);
- возможно снижение чувствительности полового члена, для предотвращения чего применяют презервативы из натуральных мембран, ткани с рифленой поверхностью или сверхтонких материалов.

*Противопоказания:*

- наличие аллергии у одного из партнеров на материалы, из которых изготавливаются презервативы;
- потребность в высокоэффективном методе контрацепции.

**Женский презерватив** представляет собой свободную полиуретановую трубку, закрытую с одного конца. Презерватив имеет два эластичных кольца, одно из них предназначено для введения и закрепления во влагалище, второе остается снаружи и прикрывает наружные половые органы. Женский презерватив одноразовый, длиннее и шире мужского, его можно ввести во влагалище за 8 ч до полового акта, а извлечь следует сразу после окончания акта.

Эффективность женского презерватива при точном соблюдении инструкции и регулярном использовании достигает 95%. Женский презерватив также предохраняет от заражения ЗППП.

**Влагалищные диафрагмы** представляют собой выпуклые колпачки с плотным валиком по краям, различающиеся между собой по размеру, который определяется диаметром ободка в миллиметрах. Существует 4 основных вида диафрагм в зависимости от строения ободка: с плоской пружиной, со спиральной пружиной, с дугообразной пружиной, с широкой перемычкой. Эффективность применения разных модификаций диафрагм: от 6 до 16 случаев беременности на 100 женщин в течение 1 года использования.

*Механизм действия:* препятствует попаданию спермы в верхний репродуктивный тракт женщины.

*Техника введения:* диафрагму вводят во влагалище так, чтобы задняя часть ободка находилась в заднем своде влагалища, а передняя плотно покрывала шейку матки, фиксируясь непосредственно за лобковой костью. Купол диафрагмы покрывает шейку матки, а спермицидная паста или гель, заложенные внутрь купола перед введением диафрагмы, контактируют с поверхностью шейки матки. Диафрагму можно ввести за 6 ч до коитуса. Через 10–12 ч после полового акта диафрагма извлекается, моется с мылом, обрабатывается кипятком и хранится в чистой стерилизованной банке до следующего использования.

**Шеечные колпачки** — это приспособления в форме чашки (миниатюрная диафрагма с высоким куполом), которые надеваются на шейку матки и удерживаются на месте путем создания отрицательного давления между крепким и гибким ободком колпачка и поверхностью шейки матки или верхней частью стенки влагалища. Все виды колпачков подбираются и надеваются персоналом женской консультации или самой женщиной после должного обучения. Эффективность метода — 74–84%.

*Механизм действия:* предотвращают попадание спермы в цервикальный канал.

*Колпачок Прентифа* — глубокий, мягкий резиновый колпачок с твердым ободком и выемкой вдоль внутренней окружности ободка для усиления присоса. Является самой распространенной моделью.

*Колпачок Думаса* — неглубокий, толстый колпачок из мягкой резины, примыкает к влагалищному своду так же, как и диафрагма маленького размера.

*Колпачок Кафки* — металлический, одевается гинекологом на шейку матки на 3-й день менструального цикла и снимается за 3 дня до следующей менструации.

*Колпачок Вимуля* — мягкий резиновый колпачок, который прилегает к влагалищному своду, а не к самой шейке. Колпачок Вимуля предназначен для тех женщин, размер или асимметрия шейки матки которых мешают удовлетворительному применению модели Прентифа.

**Контрацептивные губки** — губки из синтетических материалов, пропитанные спермицидными веществами, чаще ноноксинолом (губка Today, США) или хлорида бензалконием (губка «Фарматекс», Франция). Губки предотвращают попадание спермы в верхние отделы репродуктивного тракта женщины, сочетая качества барьерного и спермицидного методов контрацепции.

*Преимущества диафрагм, колпачков, губок:* немедленный эффект, не влияют на грудное вскармливание, метод не нарушает течение полового акта (можно вводить за 6 ч до него), некоторая защита от ИППП (ВИЧ/СПИД, вирусы гепатитов), задерживают менструальную кровь при использовании во время менструации.

*Недостатки:* невысокая эффективность (беременность у 100 женщин, использующих губки в течение 1 года, наступает в 9–20 случаях), требуется проведение гинекологического осмотра для первичной послеродовой примерки, в случае больших размеров могут мешать коитусу.

*Возможные побочные эффекты*: аллергическая реакция на резину или спермицид, кандидозный кольпит (при несоблюдении гигиенических правил), рецидивирующий цистит (в результате давления ободка диафрагмы на мочеиспускательный канал), синдром токсического шока.

*Противопоказания к использованию вагинальных диафрагм, шеечных колпачков и контрацептивных губок*: аллергия на резину, спермициды; эндоцервицит, эрозия шейки матки, кольпит; рецидивирующие воспалительные заболевания матки, придатков, мочевых путей; синдром токсического шока в анамнезе; аномалии развития влагалища, вагинальный стеноз; цистоцеле, ректоцеле; пролапс матки, рубцовая деформация шейки матки (для шеечных колпачков); папилломавирусная инфекция; недавние роды или аборты (менее чем 2 нед.), маточные кровотечения.

## 14.3. СПЕРМИЦИДЫ

Это химические вещества, инактивирующие или убивающие сперматозоиды во влагалище до того, как они успевают проникнуть в верхние отделы полового тракта.

**Состав спермицидов**

1. Спермоповреждающее вещество (сурфактант — поверхностно-активное вещество, разрушающее клеточные мембраны сперматозоидов): ноноксилон-9, октосилон-9, менфегол, хлорид бензалкониума.
2. Основание (носитель), создающее условия для действия химического агента: обволакивание шейки матки, удерживание спермицида на месте так, чтобы ни один сперматозоид не избежал контакта с ним.

Спермициды выпускаются в виде аэрозолей (пены), паст, гелей (крема); вагинальных пенящихся таблеток или суппозиториев; растворимых суппозиториев или пленок; веществ, используемых для смазки презервативов; пропитки для губок.

**Тип носителя спермицидов:**

- *кремы*, *желе* (вводят глубоко во влагалище с помощью аппликатора); спермицидными агентами являются ноноксилон-9 (Делфин, Концептрол, Рамзес, Ренделл), октосилон (Коромекс, Орто-Гинол, Ралуек), хлорид бензалкониума (Алпагель, Фарматекс). Обеспечивается немедленная контрацептивная защита. При изолированном использовании эффект сохраняется 1 ч, в сочетании с диафрагмой или колпачком — 6–8 ч;
- *свечи*, *таблетки* вводят глубоко во влагалище за 10–20 мин до полового акта. Спермицид — менфегол (Нео-сампун), хлорид бензалкониума (Фарматекс, Эротекс). Защита наступает через 10–15 мин после введения и длится от 1 ч до 3–4 ч;
- *вагинальная контрацептивная пленка* вводится глубоко во влагалище до шейки матки за 15 мин до полового акта; содержит ноноксилон-9 (Женитим). Контрацептивная защита наступает через 15 мин после введения и длится более 1 ч;
- *пена* вводится с помощью аппликатора, спермицидный агент — ноноксинол-9 (Делфин, Патентекс, Фарматекс, Эмко Коромекс). Немедленная защита, длящаяся 1 ч.

Для увеличения эффективности спермицидные вещества необходимо использовать вместе с барьерными или ритмическими методами. В течение 6–8 ч после коитуса запрещается спринцевание.

*Преимущества:* немедленная эффективность (пена, крем), не влияют на лактацию, простота применения; дополнительное увлажнение (смазка) во время полового акта, защита от ЗППП, возможность использования в период после родов и в период кормления грудью.

*Недостатки:* средняя эффективность (до 21 беременности на 100 женщин в течение 1 года использования), необходимость ввести контрацептив во влагалище за 10–15 мин до полового акта, каждое введение эффективно только в течение 1–2 ч.

*Противопоказания*: аллергия на спермициды, генитальные аномалии.

## 14.4. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

**Классификация гормональных контрацептивов.** В последние десятилетие гормональная контрацепция за счет своей высокой эффективности, обратимости, наличия неконтрацептивных лечебных эффектов приобрела наибольшую популярность в мире. По данным ВОЗ, от 100 до 120 млн женщин ежегодно используют разнообразные гормональные контрацептивы [137], которые подразделяются на:

- *оральные контрацептивы* (комбинированные эстроген-гестагенные препараты, чисто гестагенные оральные контрацептивы);
- *имплантаты* (*Норплант*);
- *инъекционные препараты* (комбинированные инъекционные контрацептивы — *Cyclofen*, *Mesigyna*, чисто гестагенные инъекционные контрацептивы — *Депо-Провера*, *Нористерат*);
- *пластыри* (трансдермальная терапевтическая система *Евра*);
- *вагинальные кольца* (*НоваРинг*);
- *внутриматочная левоноргестрелвыделяющая система* (*Мирена*).

### 14.4.1. Оральная гормональная контрацепция

**Классификация оральных гормональных контрацептивов (ОГК)**

***А. По составу***

- Комбинированные ОГК (содержащие эстрогены и прогестагены):
  - — монофазные;
  - — многофазные (двух-, трехфазные).
- Чистые прогестагены (мини-пили).

***Б. По виду и дозе эстрогенных стероидов:***

- содержащие ЭЭ:
  - — микродозированные (количество ЭЭ < 30 мкг: *логест*, *джаз*, *новинет*, *линдинет-20*);
  - — низкодозированные (количество ЭЭ 30–35 мкг: *ригевидон*, *регулон*, *белара*, *жанин*, *ярина*);

  - высокодозированные (количество ЭЭ > 35 мкг: *нон-овлон*, *овидон* — используются только с лечебной целью);
- содержащие эстрадиола валерат ($Э_2В$):
  - динамическая дозировка — 3–2–2–1 мг (*клайра*).

***В. По виду прогестагена***

- I поколение — препараты, имеющие в своем составе:
  - норэтинодрел;
  - этинодиола диацетат (*бисекурин*, *демулен*, *фемулен*);
  - норэтиндрон (*инфекундин*, *бревикон*, *норетин*).
- II поколение:
  - норэтистерон (*норинил*, *триновум*, *микронор*, *нон-овлон*);
  - норгестрел (*оврал*, *эугинон*);
  - левоноргестрел (*ригевидон*, *микрогинон*, *минизистон*).
- III поколение:
  - гестоден (*фемоден*, *минулет*, *триминулет*, *логест*);
  - дезогестрел (*марвелон*, *мерсилон*, *регулон*, *новинет*);
  - норгестимат (*силест*, *трисилест*);
  - диеногест (*жанин*, *клайра*);
  - дроспиренон (*ярина*, *джаз*).

### Механизм действия ОГК

Контрацептивное и лечебно-профилактическое действие ОГК связано с эффектами ЭЭ и прогестагенов.

**Этинилэстрадиол.** Основной контрацептивный эффект ЭЭ обусловлен его антиовуляторным действием. Но уже в 60–70-е годы XX в. была обнаружена взаимосвязь высоких доз ЭЭ в КОК с риском венозных тромбоэмболий. С этого времени дальнейшая разработка КОК сопровождалась постоянным снижением дозы ЭЭ. Предполагаемое ослабление антиовуляторного эффекта, связанное с уменьшением дозы эстрогенного компонента, компенсировалось внедрением активных гестагенов, которые присутствуют в большинстве препаратов в дозировках, вполне достаточных для надежной контрацепции даже без ЭЭ.

С 1980-х годов в клинической практике появились КОК, содержащие 20 мкг ЭЭ в соединении с разными гестагенами (гестоден, левоноргестрел, дезогестрел). Анализ рандомизированного

исследования, в процессе которого сравнивалась эффективность комбинированных препаратов с 20 мкг ЭЭ и препаратов с 30 мкг ЭЭ и больше, не выявил никаких различий в эффективности контрацепции.

**Прогестагены.** Благодаря широкому спектру прогестагенов — синтетических аналогов эндогенного прогестерона — клиницисты сегодня имеют уникальную возможность индивидуального подбора гормонального препарата каждой пациентке с учетом дополнительных лечебно-профилактических эффектов, соматического, гинекологического, психоэмоционального статуса женщины.

***Требования к современным прогестагенам, входящим в состав КОК:***

- высокая антиовуляторная активность (табл. 14.3);
- эффективная трансформация эндометрия (см. табл. 14.3);
- высокая биодоступность;
- отсутствие нежелательных побочных эффектов.

***Виды прогестинов по химическому происхождению***

*Производные 17-гидроксипрогестерона*: ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, медроксипрогестерона ацетат.

*Производные 19-нортестостерона:* норэтинодрел, этинодиола ацетат, норэтинодрона ацетат (I поколение); норэтистерон, линестренол, левоноргестрел, норгестрел (II поколение); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III поколение); диеногест (имеет преимущества производных 19-нортестостерона и 17-гидроксипрогестерона).

*Производные спиронолактона:* дроспиренон (имеет антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства, благодаря которым он препятствует задержке жидкости в организме).

***Производным 17-гидроксипрогестерона*** присуща метаболическая нейтральность, менее выраженное трансформирующее влияние на эндометрий, периферический тип действия, отсутствие андрогенного эффекта, меньшая биодоступность, более продолжительный период полувыведения.

*Ципротерона ацетат* отличается выраженным антиандрогенным действием и обеспечивает косметические эффекты при акне, себорее, гирсутизме; регулирует менструальный цикл; уменьшает выраженность кистозно-дегенеративных изменений

яичников; служит для профилактики развития метаболического синдрома (абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа), кардиоваскулярной патологии.

*Таблица 14.3*

**Выраженность влияния различных прогестагенов на эндометрий (трансформация и антипролиферативное действие) и яичники (ингибиция овуляции)** [138]

| Прогестаген (пероральный) | Доза ингибиции овуляции, мг/сут | Доза трансформации эндометрия, мг/цикл |
|---|---|---|
| Прогестерон | 300 | 4200 |
| Дидрогестерон | > 30 | 140 |
| Медроксипрогестерона ацетат | 10 | 80 |
| Ципротерона ацетат | 1 | 20 |
| Норэтистерона ацетат | 0,5 | 30–60 |
| Линестренол | 2 | 70 |
| Левоноргестрел | 0,05 | 6 |
| Дезогестрел | 0,06 | 2 |
| Гестоден | 0,03 | 3 |
| Норгестимат | 0,2 | 7 |
| Диеногест | 1 | 6 |
| Дроспиренон | 2 | 50 |

***Производные 19-нортестостерона*** обладают высокой антиовуляторной активностью, коротким периодом полувыведения, высокой биодоступностью, способностью вызывать эффективную трансформацию эндометрия в низких дозах. Ранее созданные прогестагены этой группы (норэтинодрел, линестренол) характеризуются частичной андрогенной активностью.

Уникальный прогестин этой группы *диеногест* обладает одновременно преимуществами:

- производных 19-норстероидов (выраженное антипролиферативное влияние на эндометрий, высокая биодоступность, отсутствие кумуляции);
- производных прогестерона (слабый антигонадотропный эффект; антиандрогенная активность, которая составляет 40% антиандрогенной активности ЦПА; минимальное

влияние на липидный, углеводный метаболизм и ферменты печени).

***Производные спиронолактона*** обладают свойствами как прогестерона, так и диуретиков; отличаются антиандрогенными эффектами; практически не влияют на ферменты печени и обладают уникальным специфическим свойством — антиминералокортикоидным (антиальдостероновым) калийсберегающим эффектом, что клинически выражается в предупреждении задержки жидкости и натрия.

*Дроспиренон* по химической структуре сходен как с натуральным прогестероном, так и со спиронолактоном, поэтому от обоих унаследовал антиминералокортикоидный эффект, проявляющийся отсутствием задержки жидкости (отечности) и напряжения молочных желез, стабильностью артериального давления, массы тела и даже некоторым ее снижением. Он обладает также антиандрогенными свойствами (30% относительно ЦПА), что положительно влияет на кожу — уменьшаются проявления акне и себореи. Особого внимания заслуживает благоприятное действие дроспиренона на проявления ПМС и синдрома предменструальных дисфорических расстройств.

### 14.4.2. Общие подходы к назначению оральных гормональных контрацептивов

**Показания к применению ОГК**

1. Контрацепция.
2. С лечебной целью:
   - при нарушении менструальной функции и/или патологических состояниях гениталий (дисменорея, гиперполименорея, нерегулярный МЦ, функциональные кисты яичников у молодых женщин, предменструальный синдром, воспалительные процессы матки и ее придатков в стадии разрешения);
   - лечение эндокринного бесплодия (для получения ребаунд-эффекта), реабилитация после эктопической беременности;
   - назначение КОК, содержащих прогестины-антиандрогены (*диане-35*, *жанин*, *ярина*, *джаз*, *бела-*

*ра*, *клайра*), является патогенетической терапией гиперандрогенных состояний у женщин, включая синдром поликистозных яичников, акне, себорею, гирсутизм;
— лечение эндометриоза (*жанин*).

3. Профилактика эндометриоза, внематочной беременности и функциональных кист яичников, мастопатии (кроме узловых форм) и доброкачественных опухолей молочных желез, постабортных осложнений.

**Противопоказания к применению КОК** [136]:

- период лактации менее 6 нед. после родов;
- подтвержденная или предполагаемая беременность;
- кровотечение из половых путей неясной этиологии;
- тяжелые заболевания печени или желтуха;
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе;
- нарушения кровообращения в настоящее время или в анамнезе, особенно если они связаны с тромбозами (тромбоз глубоких вен, легких, ишемическая болезнь сердца, инсульт и т.д.);
- гипертоническая болезнь: систолическое АД > 160 мм рт. ст. и диастолическое АД > 100 мм рт. ст.;
- нарушения свертывания крови или осложненное течение сахарного диабета в анамнезе;
- рак молочной железы или половых органов в настоящее время или в анамнезе;
- мигрени и очаговая неврологическая симптоматика;
- аллергия на какой-либо компонент КОК;
- склонность к забыванию ежедневного приема таблеток;
- курение в возрасте старше 35 лет;
- 4 нед. до и 4 нед. после оперативного лечения варикозного расширения вен нижних конечностей и других операций на сосудах;
- 4 нед. до предстоящего полостного оперативного вмешательства и не ранее 2 нед. после такового.

**Побочные эффекты КОК**

*Малые* (*минорные*) *побочные эффекты:*

- *эстрогензависимые* побочные эффекты: тошнота, рвота; гипер-, дисменорея; нагрубание и болезненность молоч-

ных желез; увеличение влагалищной секреции; головные боли; отеки, пастозность конечностей; отек роговицы;
- *прогестагензависимые* побочные эффекты: гипертрихоз, угревая сыпь, себорея; увеличение массы тела; снижение либидо; перемены настроения и депрессия; аменорея.

*Серьезные* (*мажорные*) *побочные эффекты:*
- односторонние болевые ощущения и отек икроножной области;
- острые болевые ощущения в области грудины;
- боли в мезогастральной области;
- сильные и длительные головные боли по типу мигрени;
- затруднение дыхания, кашель (мокрота с прожилками крови);
- резкие повышения АД;
- коллаптоидные состояния;
- выпадение полей зрения;
- обильные и болезненные высыпания на коже;
- затруднение речи;
- желтуха.

**Преимущества КОК:**
- стабилизация менструального цикла;
- уменьшение проявлений первичной дисменореи и овуляторных болей;
- снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза в связи с улучшением барьерных свойств цервикальной слизи;
- уменьшение риска развития рака эндометрия, яичников; доброкачественных опухолей и функциональных кист яичников благодаря антигонадотропному действию КОК (прием КОК на протяжении 1 года понижает риск развития рака яичников на 40% и этот эффект сохраняется 10–15 лет);
- профилактика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез;
- лечение вирильных симптомов (акне, себорея, гирсутизм);
- увеличение плотности костной ткани (эстрогены тормозят резорбцию и стимулируют образование костей);

- фертильность у женщин после отмены КОК в течение года достигает уровня фертильности в популяции;
- применение КОК не влияет на течение последующих беременностей и родов, не увеличивает показатели преждевременных и патологических родов, перинатальной смертности.

**Недостатки ОГК:**

- необходимость ежедневного употребления ОГК;
- наличие побочных эффектов;
- снижение эффективности при одновременном использовании противосудорожных (фенлиптин и барбитураты) или противотуберкулезных (рифампицин) препаратов;
- отсутствие защиты от ЗППП;
- задержка восстановления фертильности после прекращения приема;
- изменение массы тела и психоэмоционального состояния.

**Необходимый объем обследования перед назначением ОГК** [136]:

- тщательный сбор анамнеза (для выяснения возможных противопоказаний к назначению ОГК);
- исключение беременности;
- измерение АД.

**Возможная длительность приема КОК здоровыми женщинами.** Поскольку современные КОК не вызывают осложнений у здоровых женщин, применение препаратов возможно до возраста менопаузы [138].

### 14.4.3. Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы лидируют среди методов планирования семьи как наиболее распространенные в мире, поскольку признаны высокоэффективными, обратимыми и безопасными методами контрацепции при условии учета противопоказаний и соблюдения режимов приема [136, 138].

Ценными являются и лечебно-профилактические, онкопротекторные свойства КОК: снижение риска эктопической беременности (на 90%), рака яичников и эндометрия (на 50–80%), колоректального рака (на 40–50%), хорионэпителиомы

(на 100%) в зависимости от длительности применения, а также снижение риска развития дисгормональной патологии молочных желез [138].

**Механизм действия КОК:** угнетение овуляции, сгущение цервикальной слизи (препятствие проникновению сперматозоидов), снижение активности сперматозоидов в маточных трубах, изменение структуры эндометрия (уменьшение вероятности имплантации).

Как правило, среди КОК различают одно-, двух-, трех- и четырехфазные препараты (табл. 14.4–14.7).

*Таблица 14.4*

**Однофазные препараты (содержат постоянную дозу эстрогенов и гестагенов)**

| Контрацептив | Количество таблеток | Эстроген, мг в 1 таб. | Прогестаген, мг |
|---|---|---|---|
| *А. Микродозированные однофазные препараты* | | | |
| *Мирелль* | 21 | ЭЭ 0,015 | Гестоден 0,06 |
| *Джаз* (Bayer, Schering) | 24 + 4 | ЭЭ 0,02 | Дроспиренон 3,0 |
| *Логест* (Schering) | 21 | ЭЭ 0,02 | Гестоден 0,075 |
| *Линдинет-20* (Gedeon Rihter) | 21 | ЭЭ 0,02 | Гестоден 0,075 |
| *Мерсилон* (Organon) | 21 | ЭЭ 0,02 | Дезогестрел 0,15 |
| *Новинет* (Gedeon Rihter) | 21 | ЭЭ 0,02 | Дезогестрел 0,15 |
| *Б. Низкодозированные однофазные препараты* | | | |
| *Марвелон* (Organon) | 21 | ЭЭ 0,03 | Дезогестрел 0,15 |
| *Регулон* (Gedeon Rihter) | 21 | ЭЭ 0,03 | Дезогестрел 0,15 |
| *Фемоден* (Schering) | 21 | ЭЭ 0,03 | Гестоден 0,075 |
| *Жанин* (Bayer, Jenapharm) | 21 | ЭЭ 0,03 | Диеногест 2,0 |
| *Ярина* (Schering) | 21 | ЭЭ 0,03 | Дроспиренон 3,0 |
| *Мидиана* (Gedeon Rihter) | 21 | ЭЭ 0,03 | Дроспиренон 3,0 |
| *Ригевидон* (Gedeon Rihter) | 21 + 7 | ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,15 |
| *Микрогинон 28* (Schering) | 21 + 7 | ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,15 |
| *Минизистон* (Jenapharm) | 21 | ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,125 |

| Контрацептив | Количество таблеток | Эстроген, мг в 1 таб. | Прогестаген, мг |
|---|---|---|---|
| *Микрогинон* (Bayer) | 21 | ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,15 |
| *Белара* (Berlin-chemie) | 21 | ЭЭ 0,03 | Хлормадинона ацетат 2 мг |
| *Фемоден* (Bayer) | 21 | ЭЭ 0,03 | Гестоден 0,075 |
| *Демулен* (Searle) | 21 | ЭЭ 0,035 | Этинодиола ацетат 1,0 |
| *Диане-35* (Bayer-Schering) | 21 | ЭЭ 0,035 | Ципротерона ацетат 2 мг |
| *Джинет 35* (Cilpa) | 21 | ЭЭ 0,035 | Ципротерона ацетат 2 мг |
| *Силест* (Celag) | 21 | ЭЭ 0,035 | Норгестимат 0,25 |
| *В. Высокодозированные однофазные препараты* | | | |
| *Овидон* | 21 | ЭЭ 0,05 | Левоноргестрел 0,25 |
| *Гравистат* | 21 | ЭЭ 0,05 | Левоноргестрел 0,125 |
| *Нон-овлон* | 21 | ЭЭ 0,05 | Норэтистерон 1,0 |
| *Норинил* | 21 | Местранол 0,05 | Норэтистерон 1,0 |
| *Ановлар* | 21 | ЭЭ 0,05 | Норэтистерон 4,0 |
| *Гиновлар* | 21 | ЭЭ 0,05 | Норэтистерон 3,0 |
| *Норлестрин* | 21 | ЭЭ 0,05 | Норэтистерон 2,5 |

*Таблица 14.5*

**Двухфазные препараты (содержат постоянную дозу эстрогенов и сменную дозу гестагенов в зависимости от фазы менструального цикла)**

| Контрацептив | Количество таблеток | Эстроген, мг в 1 таб. | Прогестаген, мг |
|---|---|---|---|
| *Антеовин* | 11<br>10 | ЭЭ 0,05<br>ЭЭ 0,05 | Левоноргестрел 0,05<br>Левоноргестрел 0,125 |
| *Орто-новум* | 11<br>10 | ЭЭ 0,035<br>ЭЭ 0,035 | Норэтиндрон 0,5<br>Норэтиндрон 1,0 |
| *Синовула* | 11<br>10 | ЭЭ 0,05<br>ЭЭ 0,05 | Норэтистерона ацетат 1,0<br>Норэтистерона ацетат 2,0 |
| *Нео-эуномин* | 11<br>11 | ЭЭ 0,05<br>ЭЭ 0,05 | Хлормадинона ацетат 1,0<br>Хлормадинона ацетат 2,0 |

*Таблица 14.6*

**Трехфазные препараты (содержат сменную дозу стероидов, соответствующую фазе менструального цикла)**

| Контрацептив | Количество таблеток | Эстроген, мг в 1 таб. | Прогестаген, мг |
|---|---|---|---|
| *Три-Мерси* | 7<br>7<br>7 | ЭЭ 0,035<br>ЭЭ 0,03<br>ЭЭ 0,03 | Дезогестрел 0,05<br>Дезогестрел 0,1<br>Дезогестрел 0,15 |
| *Три-регол* | 6<br>5<br>10 | ЭЭ 0,03<br>ЭЭ 0,04<br>ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,05<br>Левоноргестрел 0,075<br>Левоноргестрел 0,125 |
| *Триквилар-28* | 6<br>5<br>10<br>7 драже-плацебо | ЭЭ 0,03<br>ЭЭ 0,04<br>ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,05<br>Левоноргестрел 0,075<br>Левоноргестрел 0,125 |
| *Тринордиол-21* | 6<br>5<br>10 | ЭЭ 0,03<br>ЭЭ 0,04<br>ЭЭ 0,03 | Левоноргестрел 0,05<br>Левоноргестрел 0,075<br>Левоноргестрел 0,125 |
| *Триновум* | 7<br>7<br>7 | ЭЭ 0,035<br>ЭЭ 0,035<br>ЭЭ 0,035 | Норэтистерон 0,5<br>Норэтистерон 0,75<br>Норэтистерон 1,0 |

*Таблица 14.7*

**Препарат с динамическим (четырехфазным) режимом дозирования**

| Контрацептив | Количество таблеток | Эстроген, мг в 1 таб. | Прогестаген, мг |
|---|---|---|---|
| Клайра | 2<br>5<br>17<br>2<br>2 | Эстрадиола валерат ($Э_2В$) 3<br>$Э_2В$ 2<br>$Э_2В$ 2<br>$Э_2В$ 1<br>Плацебо | –<br>Диеногест 2<br>Диеногест 3<br>–<br>Плацебо |

**Препараты с антиандрогенным эффектом.** Влияние андрогенов на функционирование практически всех систем женского организма и участие в развитии многих патологических состояний весьма существенно и разнообразно. Связываясь с рецепторами лимбической системы головного мозга, андрогены

формируют либидо, инициативность в поступках, агрессивность в поведении. Под действием андрогенов происходит линейный рост и закрытие эпифизов в трубчатых костях. В костном мозге андрогены стимулируют митотическую активность стволовых клеток, в почках — продукцию эритропоэтина, в печени — белков крови. Увеличение мышечной массы, рост волос, функционирование апокриновых и сальных желез являются андрогензависимыми процессами.

Вместе с тем гиперандрогения обусловливает формирование мужских половых признаков (вирилизацию женского организма). Клиника может проявляться в виде гирсутизма, низкого голоса, нерегулярных менструаций по типу гипоменореи, недоразвития молочных желез, малых половых губ и матки, бесплодия, гиперсексуальности.

Препаратами выбора у женщин с симптомами гиперандрогении являются КОК с антиандрогенным эффектом:

- *Диане-35* (0,035 мг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата);
- *Марвелон* (0,03 мг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела);
- *Овозиста* (0,08 мг местранола и 1,2 мг хлормадинона ацетат);
- *Нео-эуномин* (11 белых таблеток по 0,05 мг ЭЭ и 1 мг хлормадинона ацетат, 11 желтых таблеток по 0,05 мг ЭЭ и 2 мг хлормадинона ацетат);
- *Жанин* (0,03 мг ЭЭ, 2 мг диеногеста);
- *Ярина* (0,03 мг ЭЭ, 3 мг дроспиренона);
- *Белара* (0,03 мг ЭЭ, 2 мг хлормадинона ацетата).

**Общие принципы подбора препаратов КОК.** Комбинированные оральные контрацептивы следует назначать с учетом:

- женского фенотипа, формирующегося в зависимости от гормональной доминанты (соотношения половых гормонов), характерной для данной конкретной женщины (табл. 14.8, 14.9):
  - — фенотип с преобладанием эстрогенов;
  - — сбалансированный или уравновешенный фенотип (по соотношению эстрогенов и прогестерона);
  - — фенотип с преобладанием гестагенов/андрогенов;
- возраста женщины;

*Таблица 14.8*

**Определение женского фенотипа**

(по Д. Шерегей, 1981; С.И. Жук и соавт., 2007, с уточн.)

| Показатель | Фенотип | | |
|---|---|---|---|
| | **Преобладание эстрогенов** | **Уравновешенный** | **Преобладание гестагенов/ андрогенов** |
| I. Анамнез | | | |
| Менструальный цикл | Удлиненный | Нормальный (28–30 дней) | Укороченный (21–25 дней) |
| Альгоменорея | Выраженная | Не характерна | Умеренная |
| Длительность менструации | Более 5 дней | 4–5 дней | 1–3 дня |
| Объем кровопотери | Обильные | Умеренные | Скудные |
| Либидо | Повышенное | Нормальное | Сниженное |
| II. Общий осмотр | | | |
| Рост | Ниже среднего | Средний | Выше среднего |
| Телосложение | Широкие бедра и узкие плечи | Широкие бедра, широкие плечи (плечи шире бедер) | Узкие бедра, широкие плечи, развита мускулатура |
| Масса тела | Снижена | Нормальная | Избыточная (живот, плечи)/ нормальная |
| Молочные железы | Большие | Хорошо развиты | Слаборазвиты |
| Голос | Глубокий, женственный | Обычного тембра | Низкий |
| Оволосение на теле | Выраженное на лобке, в подмышечных впадинах | Умеренное на лобке, в подмышечных впадинах | Скудное на лобке, в подмышечных впадинах, возможно в андрогензависимых зонах |

| Показатель | Фенотип | | |
|---|---|---|---|
| | **Преобладание эстрогенов** | **Уравновешенный** | **Преобладание гестагенов/ андрогенов** |
| Кожа | Сухая, тонкая | Нормальная | Жирная, акне |
| Угревая сыпь | Умеренная/выраженная | Редко | Редко |
| III. Гинекологическое обследование | | | |
| Лобковое оволосение | Выраженное по женскому типу | Выраженное по женскому типу | Скудное по женскому типу |
| Бели | Обильные, густые | Умеренные | Скудные, водянистые |
| Шеечная слизь | Обильная, вязкая | Обильная, невязкая | Скудная, вязкая |
| Размеры матки | Нормальные/увеличены | Нормальные | Нормальные/уменьшены |
| Наличие миомы, эндометриоза, мастопатии | Часто | Нечасто | Редко |
| IV. Гормональный уровень | | | |
| Эстрадиол | Повышен | Норма | Норма/понижен |
| Прогестерон | Норма | Норма | Повышен |
| Тестостерон | Норма/повышен | Норма | Повышен |

*Таблица 14.9*

**Подбор КОК в зависимости от женского фенотипа, дозы и активности содержащихся в них препаратов**

| Гормоны | Фенотип | | |
|---|---|---|---|
| | **Преобладание эстрогенов** | **Уравновешенный** | **Преобладание гестагенов/ андрогенов** |
| Эстрогены (этинилэстрадиол) | Низкая доза | Низкая/средняя доза | Повышенная доза |
| Гестагены | Повышенная доза и/или повышенная антиовуляторная и эндометрийсупрессивная активность (производные 19-нортестостерона: гестоден, дезогестрел, левоноргестрел) | Низкая/средняя доза — производные 19-нортестостерона (диеногест, дезогестрел, левоноргестрел) и спиронолактона (дроспиренон) | Низкая доза препаратов без антиандрогенной активности (норэтистерон) или средняя доза препаратов с антиандрогенным эффектом (ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, норгестимат, дезогестрел) |
| Примерный перечень препаратов КОК | *Мирелль*<br>*Линдинет*<br>*Логест*<br>*Новинет*<br>*Мерсилон*<br>*Микрогинон* | *Жанин*<br>*Марвелон*<br>*Регулон*<br>*Ригевидон*<br>*Минизистон*<br>*Фемоден*<br>*Ярина*<br>*Мидиана* | *Диане-35*<br>*Жанин*<br>*Ярина*<br>*Мидиана*<br>*Марвелон*<br>*Силест*<br>*Нон-овлон*<br>*Гравистат*<br>*Неорлест*<br>*Бревикон* |

- дозы этинилэстрадиола и гестагена;
- особенностей действия гестагенного компонента (см. табл. 14.3):
  - — *производные 17-гидроксипрогестерона* (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, медроксипрогестерона ацетат) — которые характеризуются умеренно выраженным эндометрийсупрессивным действием и антиандрогенными эффектами;
  - — *производные 19-нортестостерона* (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест) — обладают высокой антиовуляторной и эндометрийсупрессивной активностью, однако некоторые из них имеют частичную андрогенную активность;
  - — *производные спиронолактона* (дроспиренон) — имеют антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства, а также умеренное антиандрогенное действие.

Молодым нерожавшим женщинам следует рекомендовать препараты КОК с самой низкой дозой гормонов (*мирелль*, *джаз*, *логест*, *линдинет*, *мерсилон*, *новинет*). Рожавшим женщинам среднего репродуктивного возраста показаны низкодозированные КОК (*жанин*, *ярина*, *ригевидон*, *микрогинон*, *фемоден*, *регулон и т.д.*). В старшем репродуктивном возрасте (после 35 лет) предпочтение следует отдавать препаратам КОК, содержащим дезогестрел (*марвелон*, *регулон*, *мерсилон*, *новинет*), который оказывает минимальное влияние на метаболические показатели [138]; без опасений женщинам данной возрастной группы можно назначать чисто прогестиновые контрацептивы — ЧПК (мини-пили), инъекционные ЧПК (ЧПИК), импланты.

Женщинам всех возрастных категорий показаны также *альтернативные пути введения* гормональных препаратов:

- *влагалищное кольцо НоваРинг* — путем диффузии из него во влагалище ежесуточно выделяется 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела. Кольцо устанавливается пациенткой самостоятельно 1 раз в месяц, на 5-й день МЦ сроком на 3 нед.; после недельного перерыва вводится новое кольцо;
- *трансдермальная система Евра* — тонкий пластырь, выделяющий в сутки 20 мкг ЭЭ и 150 мкг норэлгестромина;

в течение месяца используют 3 пластыря, меняя их каждые 7 дней с последующим 7-дневным перерывом.

После назначения конкретного препарата КОК следует предусмотреть повторное консультирование женщины через 2–3 мес. для оценки переносимости и приемлемости данного вида контрацепции.

**Режим приема КОК.** Препараты принимают с 1-го дня МЦ в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, во время которого (как правило, через 2–3 дня после приема последней таблетки) начинается менструальноподобная реакция. После 7-дневного перерыва начинают прием следующей упаковки. Если препарат начинают принимать после 5-го дня МЦ, то противозачаточный эффект в этом цикле нельзя считать надежным, поэтому необходимо использовать дополнительную контрацепцию.

Комбинированные оральные контрацептивы необходимо принимать в одно и то же время. Таблетка считается пропущенной, если прошло более 12 ч со времени приема. В этом случае надо немедленно принять пропущенную таблетку. Параллельно необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

**Применение КОК в пролонгированном режиме.** Основным аргументом в пользу пролонгированного применения КОК является значительное снижение частоты головной боли, дисменореи, гиперменореи и предменструальных симптомов при приеме КОК в длительном режиме (из-за отсутствия скачков уровня половых гормонов во время 7-дневных перерывов в приеме препарата) [120, 136]: 42 дня + 7 дней перерыва, 63 дней + 7 дней перерыва, 84 дней + 7 дней перерыва, 168 дней + 7 дней перерыва и т.д. *Наиболее часто используемый режим:* прием таблеток в течение 63 дней с 7-дневным перерывом или 84 дней с 7-дневным перерывом, что обеспечивает 5 или 4 менструации в год.

*Показания* к применению КОК в пролонгированном режиме:

- эндометриоз;
- предменструальный синдром, ДМК;
- анемия, связанная с гиперполименореей;
- синдром поликистозных яичников;
- дисменорея;
- «менструальная» мигрень.

Применение КОК в непрерывном режиме является предпочтительным и абсолютно безопасным, поскольку [96, 136, 138]:

- гормоны не кумулируются в организме женщины;
- с точки зрения медицины, нет необходимости в перерывах в приеме КОК. При возобновлении приема после отмены может повышаться частота побочных эффектов (в том числе межменструальных кровотечений) в течение первых 3 мес., так как организм после 7-дневного перерыва будет вынужден вновь адаптироваться к приему КОК;
- во время перерывов может возникнуть нежелательная беременность;
- могут уменьшаться положительные неконтрацептивные эффекты, связанные с применением КОК.

Правомерна точка зрения современных специалистов о возможности и необходимости приема КОК без перерывов так долго, пока существует потребность в контрацепции [96, 120].

**Контроль менструального цикла на фоне приема современных КОК.** На фоне приема КОК менструальноподобные кровотечения наступают регулярно (28-дневный цикл), кроме того, КОК положительно действуют на характер кровотечения при дисменорее и гиперполименорее. В первые месяцы приема КОК у некоторых женщин могут возникать межменструальные кровянистые выделения (во время интервала между двумя циклическими менструальными кровотечениями). По интенсивности ***межменструальные кровянистые выделения*** (МКВ) разделяют на кровотечения «прорыва» (напоминают обычное менструальное кровотечение) и кровомазания (скудные кровянистые выделения).

С каждым последующим месяцем приема КОК частота МКВ существенно снижается и к окончанию периода адаптации наблюдаются не более чем у 1–2% женщин [90, 109]. Если же ациклические кровотечения персистируют длительно (более 3–6 мес.) или возникают впервые после нескольких циклов применения КОК, следует исключить органическую патологию или беременность.

Наибольшее значение в предотвращении МКВ имеет ЭЭ. Возникновение МКВ в первой половине цикла указывает на недостаточную дозу эстрогенного компонента для данной женщи-

ны. Если же МКВ появляются во 2-й половине цикла, возможно, не подходит тип прогестина или его доза недостаточна для эффективной трансформации функционального слоя.

*МКВ могут возникать в результате следующих причин:*

- пропущенная или принятая с опозданием таблетка;
- ошибочно принята вторая, дополнительная таблетка;
- изменение всасывания и метаболизма половых стероидов (сопутствующее медикаментозное лечение, инфекционные заболевания, вегетарианская диета, стресс, изменение географической полосы и климата);
- недиагностированная до применения КОК беременность или органическая патология органов малого таза (воспалительные заболевания гениталий, миома, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, полипы шейки и тела матки; эктопия эпителия шейки матки; рак тела и шейки матки);
- назначение КОК, особенно с активным прогестином, на фоне истонченного эндометрия.

*Методы остановки и профилактики МКВ*:

- переждать период адаптации — первые 3 мес. приема препарата, в течение которых, как правило, побочные эффекты устраняются самопроизвольно;
- сменить препарат, содержащий 20 мкг ЭЭ на препарат, содержащий 30–35 мкг ЭЭ (жанин, фемоден, микрогинон, ярина);
- перейти с трехфазного препарата на однофазный;
- если применялся препарат, содержащий производное прогестерона, сменить его на КОК с более активным производным 19-нортестостерона (диеногест, левоноргестрел);
- в течение 5 дней использовать нестероидные противовоспалительные средства, предпочтительно в виде инъекций или ректально.

При возникновении кровотечения «прорыва» проводят гормональный гемостаз: дополнительный прием каждые 2–4 ч по 1 таб. применяемого КОК (из другой упаковки) до уменьшения интенсивности или остановки кровотечения. После остановки кровотечения дозу препарата постепенно снижают каждые 3 дня на 1 таб./сут, до 1 таб. Если кровотечение «прорыва» возникло на 3-й неделе, то необходимо прекратить прием КОК на 7 дней.

**Коррекция побочных эффектов КОК.** Помимо серьезных побочных эффектов, описанных выше, при приеме КОК также возможно возникновение ряда других побочных эффектов. Эти проявления и пути их коррекции представлены в табл. 14.10.

*Таблица 14.10*

**Типичные побочные эффекты КОК и методы их коррекции**

| Побочный эффект | Возможная причина развития | Коррекция |
|---|---|---|
| Прибавка массы тела:<br>– быстрая, в начале приема КОК<br>– умеренная, постоянная | Эстрогенное влияние<br><br>Анаболическое влияние | КОК с низкой дозой эстрогенов (логест, мерсилон)<br>КОК с низкой дозой прогестинов (логест, фемоден) |
| Тошнота | Эстрогенное влияние | КОК с более низкой дозой эстрогенов |
| Акне | Андрогенное влияние | КОК с антиандрогенами (диане-35, ярина, джаз) |
| Мигрень | Высокая доза эстрогенов | КОК с более низкой дозой эстрогенов (логест, мерсилон) |
| Депрессия | Действие прогестинов | КОК с низкой дозой прогестинов + витамин $B_6$ по 50 мг в течение 2 мес. (левоноргестрелсодержащие КОК) |
| Нагрубание молочных желез | Избыток эстрогенов | КОК с более низкой дозой эстрогенов (логест), Прожестожель на молочную железу |
| Приливы | Дефицит эстрогенов и избыток гестагенов | КОК с большей дозой эстрогенов и меньшей дозой прогестинов (фемоден, марвелон) |
| Сухость влагалища | Дефицит эстрогенов | Высокодозированные КОК (содержащие 50 мкг эстрогена) |
| Утомляемость | Действие прогестинов | КОК с минимальным содержанием прогестинов (логест, фемоден и др.) |
| Головные боли | Слишком высокая доза стероидов | Низкодозированные КОК последнего поколения (логест, жанин, джаз) |

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что при правильном назначении КОК являются эффективным и безопасным методом контрацепции. Длительный прием КОК не снижает фертильность, сохраняет «яичниковый резерв», приводит к ряду положительных неконтрацептивных эффектов, благоприятно сказывающихся на здоровье женщины.

### 14.4.4. Чисто прогестиновые контрацептивы

**Гестагены** (от лат. *gesto* — носить, быть беременной + греч. *genes* — порождающий, производящий) — группа природных гормонов и их синтетических аналогов, обладающих биологической активностью прогестерона (гормона желтого тела, плаценты, коры надпочечников).

*Функции прогестерона*:

- способствует преобразованию эндометрия из состояния пролиферации в состояние секреции;
- инициирует отторжение эндометрия (при ненаступлении беременности);
- противодействует усилению пролиферации эндометрия в присутствии эстрогенов, вызывая обратное развитие его аденоматозной гиперплазии;
- усиливает превращение эстрадиола в менее активные фракции (эстрон и эстриол);
- расслабляет маточную мускулатуру, усиливая потенциал покоя миометрия;
- уменьшает сократимость маточных труб, увеличивает вязкость цервикальной слизи;
- способствует высвобождению из гипофиза ФСГ;
- в малых дозах стимулирует выделение ЛГ, в больших дозах — угнетает его выработку.

К гестагенам (прогестинам) относятся вещества, которые подобно прогестерону способны трансформировать эндометрий, предварительно подвергнутый воздействию эстрогенов, в секреторное состояние.

Характеристика прогестинов по химическому происхождению и механизмам биологического действия приведена в пар. 14.4.1. «Оральная гормональная контрацепция».

**Чисто прогестиновые контрацептивы (мини-пили)** (табл. 14.11)

*Показания к применению:*

- кормление грудью;
- курение;
- гипертоническая болезнь;
- нарушения свертывающей системы крови;
- женщины, которым противопоказаны КОК, содержащие этинилэстрадиол.

Принимаются в непрерывном режиме по 1 таб. ежедневно в течение 6–8–12 мес.

*Таблица 14.11*

**Чисто прогестиновые контрацептивы**

| Препарат | Прогестаген | Доза в 1 таб., мг |
|---|---|---|
| Эксклютон | Линестренол | 0,5 |
| Чарозетта | Дезогестрел | 0,075 |
| Лактинет | Дезогестрел | 0,075 |
| Континуин, Фемулен | Этинодиола диацетат | 0,5 |
| Микронор, Микроновум | Норэтистерон | 0,35 |
| Микролют | Левоноргестрел | 0,3 |
| Овретт | Левоноргестрел | 0,375 |
| Деновис | Квингестанола ацетат | 0,3 |
| Ацетомепрегенол | Ацетомепрегенол | 0,5 |

*Механизм противозачаточного действия ЧПК*:

- шеечный фактор — уменьшение количества шеечной слизи, увеличение ее вязкости, что обеспечивает снижение пенетрирующей способности сперматозоидов в периовуляторный период;
- маточный фактор — происходят изменения эндометрия, препятствующие имплантации;
- трубный фактор — замедление миграции яйцеклетки по маточной трубе;
- центральный фактор — угнетение овуляции (у 50% пациенток [11, 109]).

*Преимущества чисто прогестиновых контрацептивов*:

- увеличивают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет попадание сперматозоидов в полость матки;
- уменьшают число и диаметр желез в эндометрии, а также его толщину, что снижает возможность имплантации;
- назначают при лактации, так как ЧПК не угнетают выработку молока;
- селективно действуют на рецепторы прогестерона (гестоден, дезогестрел, норгестимат) и обеспечивают эффективную трансформацию эндометрия в очень низких дозах;
- не нарушают метаболизм липидов, не увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- не имеют андрогенного действия.

*Недостатки ЧПК*: нерегулярные мажущие кровотечения на ранних этапах применения, аменорея, головные боли, масталгия, метеоризм, увеличение массы тела, необходимость строго соблюдать время приема препарата.

### 14.4.5. Инъекционные контрацептивы

В качестве инъекционных контрацептивов используют прогестины пролонгированного действия (депо-медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона энантат) и комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (циклофем, мезигина).

**Чисто прогестиновые инъекционные контрацептивы**

*Показания к применению ЧПИК:*

- период лактации;
- у женщин, выполнивших репродуктивные планы и нуждающихся в длительной контрацепции;
- в позднем репродуктивном периоде (когда увеличен риск осложнений, связанных с приемом КОК);
- серповидно-клеточная анемия, при которой нежелательно применение КОК.

*Депо-Провера* (медроксипрогестерона ацетат) по 150 мг в ампуле. Представляет собой высокоэффективное контрацептивное средство длительного и непрерывного действия, вводимое в/м с 3-месячными (иногда с 6-месячными) интервалами. Не имеет эстрогенного и андрогенного действия. Первую дозу

вводят в/м в первые 5 дней МЦ, следующие инъекции делают каждые 12 нед.

*Нористерат* — 200 мг норэтистерона энантата — инъекции делают каждые 2 мес. Инъекция может быть сделана на 14 дней раньше или на 14 дней позже вышеуказанного срока.

*Механизм действия ЧПИК:*

- угнетают овуляцию (ингибируют гипоталамо-гипофизарную систему);
- увеличивают вязкость цервикальной слизи, препятствуя проникновению сперматозоидов;
- нарушают уровень ферментов, ответственных за оплодотворение;
- вызывают изменения эндометрия, препятствующие имплантации.

*Преимущества ЧПИК*:

- уменьшение интенсивности овуляторных, предменструальных и менструальных болей, менструальной кровопотери;
- лечебный эффект при обильных и болезненных менструациях, сопровождающихся анемией, дисменореей, эндометриозом;
- эффективны в терапии климактерического синдрома;
- не подавляют секрецию грудного молока.

*Недостатки ЧПИК*:

- аменорея, ациклические маточные кровотечения;
- может увеличиться риск развития рака эндометрия и молочной железы;
- возможно увеличение массы тела, изменения настроения, головные боли;
- позднее восстановление фертильности — в течение года после прекращения приема ЧПИК.

**Комбинированные инъекционные контрацептивы (КИК)**

*Cyclofem* — 25 мг медроксипрогестерона ацетата и 5 мг эстрадиола ципионата. Первую дозу вводят в первые 7 дней МЦ, следующие — 1 раз в месяц.

*Mesigyna* — 50 мг норэтистерона энантата и 5 мг эстрадиола валерата. Первую дозу вводят в/м в первые 7 дней МЦ, следующие — 1 раз в месяц.

Эстроген, используемый в КИК, составляет приблизительно физиологическую дозу «природного» эстрогена (эстрадиола) в отличие от синтетических эстрогенов, используемых в КОК. Эстрадиол, выделяемый из обеих форм КИК, присутствует в организме только первые 8–11 дней месяца, когда его концентрация составляет приблизительно норму для МЦ. Эстрогены в КИК в большей степени соответствуют физиологии, обладают меньшим сроком действия, меньшей активностью и меньшими побочными эффектами по сравнению с синтетическими эстрогенами.

*Механизм действия КИК:*

- угнетают овуляцию;
- вызывают сгущение цервикальной слизи;
- уменьшают толщину эндометрия;
- ограничивают движение сперматозоидов в маточных трубах.

*Преимущества КИК:*

- высокая и мгновенная эффективность;
- мало побочных эффектов;
- метод не связан с половым актом;
- уменьшаются менструальные боли и кровотечения;
- снижается риск развития анемии, рака яичников и эндометрия, кист яичников, доброкачественных опухолей молочных желез;
- уменьшается элиминация вводимых гормонов через печень.

*Недостатки КИК:*

- невозможность устранения побочных эффектов до окончания срока действия препарата;
- возможны метроррагия, аменорея;
- задержка восстановления фертильности после отмены КИК до 12 мес.;
- головокружения, утомляемость, раздражительность, метеоризм, увеличение массы тела.

*Комбинированные инъекционные контрацептивы не рекомендуется назначать женщинам:*

- беременным (установленная или подозреваемая беременность);
- кормящим грудью;

- имеющим необъяснимые вагинальные кровотечения;
- с активным заболеванием печени (вирусным гепатитом);
- курящим женщинам старше 35 лет;
- женщинам, имеющим инфаркт, инсульт или повышенное АД (более 180/110 мм рт. ст.) в анамнезе;
- имеющим нарушения свертывания крови, осложненное течение диабета, мигрени и очаговые неврологические симптомы;
- имеющим рак молочной железы.

Комбинированные инъекционные контрацептивы — относительно новый метод контрацепции, и имеется немного эпидемиологических данных об их долгосрочном действии. Следует иметь в виду, что в то время как гормональная нагрузка, связанная с КОК, уменьшается сразу же после прекращения их приема, при использовании КИК их действие продолжается в течение некоторого времени после прекращения приема препарата.

### 14.4.6. Имплантационные методы

*Норплант* — состоит из 6 цилиндрических капсул, подкожное введение которых не вызывает тканевую несовместимость и производится под местной анестезией. Каждая из 6 гибких капсул содержит 35 мг левоноргестрела, который диффундирует сквозь силастиковую стенку капсул с постоянной скоростью около 30 мкг/сут и обнаруживается в крови в средних концентрациях от 300 до 400 пг/мл. Препарат предупреждает беременность в течение 5 лет.

*Норплант-2* — две тонкие гибкие цилиндрические капсулы с левоноргестрелом; предупреждают наступление беременности в течение 3 лет.

*Импланон* — одна капсула, наполненная этоногестрелом, длиной 40 мм, диаметром 2 мм, препятствует наступлению беременности в течение 3 лет.

*Механизм действия:* тот же, что и для всех ЧПК.

Имплантационный метод представляет собой один из наиболее эффективных методов контрацепции. Вероятность наступления беременности за первый год применения составляет не более 0,2%. Возможность беременности более вероятна у женщин, имеющих большую массу тела, принимающих лекарственные пре-

параты, которые вызывают усиленную выработку печеночных ферментов, участвующих в метаболизме прогестинов (противосудорожные средства, рифампицин, противовоспалительные средства), что сопровождается понижением их уровня в крови и уменьшением контрацептивного действия.

Имплантационный метод относится к обратимым методам контрацепции. Фертильность восстанавливается в течение ближайших месяцев после удаления капсул препарата у 90% женщин.

### 14.4.7. Альтернативные пути введения гормональных контрацептивных средств

Альтернативные пути введения гормональных препаратов с целью контрацепции — гибкое контрацептивное влагалищное кольцо НоваРинг и трансдермальная контрацептивная система Евра. Удобны для женщин, которые не могут контролировать ежедневный прием препаратов (вследствие занятости или особенностей характера).

*Влагалищное кольцо НоваРинг* — в его состав входит 2,7 мг ЭЭ и 11,7 мг этоногестрела. Путем диффузии во влагалище ежесуточно в непрерывном режиме выделяется 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоногестрела. Стероиды через слизистую оболочку влагалища поступают в кровоток. Кольцо устанавливается во влагалище пациенткой самостоятельно 1 раз в месяц, на 5-й день менструального цикла сроком на 3 нед. После недельного перерыва вводится новое кольцо.

Преимущества влагалищного пути введения:

- достигается стабильный гормональный фон при минимальном системном влиянии на организм женщины;
- нет необходимости контроля за ежедневным приемом контрацептива;
- отсутствует первичное прохождение через печень и желудочно-кишечный тракт;
- высокая эффективность (98,5%) и отличная переносимость при меньших, чем в КОК, ежедневных дозах гормонов;
- быстрое восстановление фертильности после отмены препарата;
- неконтрацептивные лечебные эффекты.

*Трансдермальная система Евра* представлена тонким пластырем, содержащим 600 мкг ЭЭ и 6 мг норэлгестромина. На протяжении суток в системный кровоток поступает 20 мкг ЭЭ и 150 мкг норэлгестромина. Пластырь наклеивают на чистую здоровую кожу в области плеча, живота, ягодиц (кроме молочных желез), плотно прижимая края к коже. Первый пластырь наклеивается на 5-й день МЦ. В течение месяца используют три контрацептивных пластыря, которые меняют каждые 7 дней. Затем следует 7-дневный перерыв, в течение которого наступает менструальноподобная реакция.

Преимущества данного метода контрацепции, такие же, как и при использовании кольца НоваРинг.

*Побочные эффекты* при использовании влагалищного кольца и трансдермальной системы те же, что и при приеме КОК. Пластырь иногда может отклеиваться — в таком случае его необходимо заново приклеить или использовать новый пластырь, так как контрацептивный эффект при отсутствии системы длится не более 24 ч. Данный метод контрацепции не рекомендован женщинам с ожирением.

### 14.4.8. Неконтрацептивные (лечебно-профилактические) эффекты гормональных противозачаточных средств

Особенную ценность для клиницистов и пациенток имеют лечебно-профилактические свойства гормональных контрацептивов. При их приеме наблюдается снижение риска:

- внематочной беременности (на 90%);
- рака яичников и эндометрия (на 40–80% в зависимости от длительности применения);
- доброкачественных заболеваний молочной железы (на 40%);
- фолликулярных кист и кист желтого тела (до 78%).

Эти эффекты основаны как на центральном, так и на периферическом механизме действия КОК. Центральный механизм — угнетение овуляции вследствие снижения циклической секреции гонадотропинов, в результате чего отсутствуют нежелательные пиковые концентрации эстрогенов и излишняя эстрогенная стимуляция органов-мишеней.

Важным механизмом действия КОК является их периферическое действие, которое выражается в угнетении пролиферации эндометрия и некрозе гиперплазированной железистой ткани эндометрия (гиперплазия эндометрия, эндометриоз).

Следует учитывать, что механизм действия гормональных контрацептивов на отдельные звенья репродуктивной системы неоднозначен и зависит от вида и дозы препаратов, потому клинические аспекты их применение также разные.

*Требования к прогестагенам, которые используются с лечебно-профилактической целью:*

- высокая антиовуляторная активность (при функциональных кистах яичников, периовуляторном синдроме, для профилактики апоплексии яичника и внематочной беременности, при гиперэстрогенных состояниях, нерегулярном менструальном цикле);
- высокая антипролиферативная активность, преимущество отдается производным 19-нортестостерона (при эндометриозе, гиперплазии эндометрия, для профилактики рака эндрометрия); подробнее свойства прогестагенов приведены в табл. 14.3 в пар. 14.4.1.

*Состояния, при которых используются лечебно-профилактические эффекты КОК:*

- рак эндометрия, яичников, колоректальный рак;
- нарушения менструального цикла и дисфункциональные маточные кровотечения;
- дисменорея;
- предменструальный синдром;
- опухолевидные образования яичников (фолликулярные и лютеиновые кисты) показано назначение комбинированных оральных контрацептивов с дозой ЭЭ 30–50 мкг/сут на 3–6 мес.;
- периовуляторный синдром;
- олиго- или аменорея на фоне хронической ановуляции при синдроме поликистозных яичников и/либо андрогении;
- лейомиома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия;
- диффузная мастопатия;
- некоторые формы акнэ, себореи, алопеции.

**Комбинированные оральные контрацептивы, опухолевидные образования и опухоли яичников.** Доказана эффективность КОК в профилактике и лечении опухолевидных образований яичников (фолликулярных и лютеиновых кист). Потенциальная возможность для возникновения таких образований происходит при повышении уровня гонадотропинов, а угнетение выработки гонадотропина вследствие применения КОК и обеспечивает лечебный эффект. Следует учитывать, что степень угнетения уровня гонадотропинов определяется дозой ЭЭ и видом примененного прогестина. Поэтому для лечения фолликулярной либо лютеиновой кисты показано назначение КОК, содержащих 30–35 мкг и более этинилэстрадиола и прогестаген с выраженной антиовуляторной и антипролиферативной активностью — дезогестрел (*марвелон*, *регулон*), гестоден (*линдинет 30*, *фемоден*), диеногест (*жанин*, *клайра*) и левоноргестрел (*микрогинон*, *ригевидон*, *овидон*, *овосепт*). Длительность лечения 3–6 мес., преимущество имеют пролонгированные режимы назначения. Кистозные образования, как правило, исчезают в течение 1–2 менструальных циклов, однако прием препаратов следует продолжить для профилактики рецидивов.

Истинными опухолями яичников, которые встречаются чаще всего, являются тератомы (дермоидные кисты), эпителиальные опухоли (серозные или муцинозные цистаденомы) и эндометриоидные кисты яичников. Использование КОК не влияет на частоту возникновения цистаденом и не обеспечивает исчезновения тератом. Эффект применение оральных контрацептивов наблюдается только в отношении эндометриоидных кист яичников — имеет место значительное снижение риска их образования на фоне КОК.

**Комбинированные оральные контрацептивы и эндометриоз.** Наиболее частой причиной хронической тазовой боли является эндометриоз, поражающий 15–50% женщин репродуктивного возраста. При лапароскопически подтвержденном эндометриозе эффективность низкодозированных КОК в циклическом режиме соответствует эффективности агонистов ГнРГ. Американские гинекологи относят применение низкодозированных КОК у женщин с подозрением на эндометриоз к первой линии

лечения (в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами); КОК следует принимать не менее 6 мес.

Применять следует прогестины, вызывающие децидуализирующий эффект и индуцирующие ацикличность эндометрия (и эндометриоидной ткани). Из препаратов группы производных прогестерона доказана эффективность в лечении эндометриоза медроксипрогестерона ацетата (в форме депо), тогда как терапия дидрогестероном (в дозах 40 и 60 мг/сут) во вторую фазу МЦ признана не более эффективной, чем плацебо [138]. Наиболее перспективными в лечении эндометриоза являются КОК, содержащие прогестины 19-норстероидного ряда: норэтистерон (*нон-овлон*, *гиновлар*, *ановлар*), левоноргестрел (*минизистон*, *микрогинон*, *ригевидон*), диеногест (*жанин*, *клайра*).

**Комбинированные оральные контрацептивы и предменструальные расстройства.** У женщин с предменструальными расстройствами, в том числе с предменструальным синдромом, эффективным является использование монофазных КОК, которые выключают циклическую активность яичников и, как следствие, нормализуют метаболизм нейростероидов в головном мозге. Поэтому КОК являются средствами первого выбора для данной категории пациенток. В большинстве случаев КОК эффективны при психопатологических или кожных проявлениях ПМС. В случае же наличия симптомов, обусловленных задержкой жидкости и нарушением водно-электролитного баланса (периферические отеки, увеличение массы тела, снижение диуреза, вздутие живота, запоры, повышение АД), особого внимания заслуживают КОК, содержащие дроспиренон (*ярина*, *джаз*). Среди всех синтетических прогестинов только дроспиренон обладает выраженным антиальдостероновым действием, поскольку является производным 17α-спиролактона, как и известный антагонист альдостерона спиронолактон. Поэтому дроспиренон не только устраняет циклическую активность яичников, но и, стабилизируя систему ренин–ангиотензин–альдостерон, устраняет симптомы задержки жидкости при ПМС. Эффективным является использование у женщин с выраженным ПМС (в том числе с дисфорическими расстройствами) комбинированного орального контрацептива *джаз*, который содержит 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола; препарат принимается в ре-

жиме 24 + 4 (перерыв в использование таблеток укорочен до 6 дней, а каждый блистер содержит 24 таб.).

**Комбинированные оральные контрацептивы и гиперандрогенные состояния.** Все КОК оказывают определенное позитивное влияние при гиперандрогении у женщин. Это объясняется их антигонадотропным действием (при снижении уровня ЛГ существенно уменьшается синтез андрогенов) и влиянием эстрогенного компонента препаратов (способствует повышению уровня глобулинов, связывающих половые стероиды, и инактивации свободного тестостерона).

Однако для прицельного лечения гиперандрогенных состояний следует применять КОК, содержащие прогестины-антиандрогены: ципротерона ацетат (*диане-35*, *джинет-35*), диеногест (*жанин*, *клайра*), дроспиренон (*ярина*, *джаз*), хлормадинон (*белара*), дезогестрел (*мерсилон*, *марвелон*, *регулон*). Благодаря конкурентному связыванию с андрогенными рецепторами эти прогестины препятствуют негативному влиянию наиболее активного андрогена — дегидротестостерона. Поэтому контрацептивами первого выбора для женщин с косметическими проблемами (акнэ, себорея, гирсутизм, андрогенная алопеция) и при СПКЯ являются КОК с прогестинами-антиандрогенами. Результаты недавних исследований показали высокую эффективность в лечении гиперандрогенных состояний у женщин препаратами *диане-35 и ярина*. Лечение должно проводиться длительно — не менее 6–9 циклов при акнэ и себорее и 9–12 циклов при гирсутизме, алопеции и СПКЯ.

**Комбинированные оральные контрацептивы и лейомиома матки.** Развитие и рост гормонозависимой опухоли — лейомиомы матки — определяется уровнем и соотношением половых гормонов в организме женщины, а также количеством и доминированием соответствующих рецепторов в клетках миометрия. В отличие от нормальных клеток миометрия клетки узлов лейомиомы содержат значительно большее количество эстрогенных рецепторов и поэтому очень чувствительны к действию эстрогенов. Вместе с тем показано [104], что и прогестерон также играет ключевую роль в стимуляции пролиферативного потенциала клеточных элементов миомы матки за счет индуцирования эпидермального и инсулиноподобного факторов роста (см. пар. 8.1).

Многолетние мультицентровые исследования показали, что применение КОК приводит к снижению риска развития миомы матки лишь при длительном (больше 7–12 лет) их использования — приблизительно на 17% за каждые 5 лет лечения [138]. Поэтому эстроген-гестагенные препараты (*ригевидон*, *нон-овлон*, *микрогинон*, *норинил*, *жанин*, *ярина*) назначают женщинам репродуктивного возраста не с целью лечения лейомиомы матки, а для достижения контрацептивного эффекта. Применение КОК эффективно также в отношении устранения симптомов опухоли, особенно при мено- и метроррагии (за исключением субмукозной локализации узла), однако не оказывает существенного влияния на размеры миомы.

## 14.5. ВНУТРИМАТОЧНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

**Немедикаментозные ВМК** (в настоящее время практически не используются) — инертные, полиэтиленовые (*петля Липпса*, Lippes, 1962)

*Петля Липпса* — нейтральное ВМК из полиэтилена с добавлением сульфата бария для рентгеноконтрастности, с двумя нитями. Выпускается четырех размеров: A (ширина — 22,2 мм, нити синие), B (27,4 мм, нити черные), C (30,0 мм, нити желтые), D (ширина — 32,0 мм, нити белые). Петля Липпса вводится в полость матки с помощью специального стержня — «выталкивающего» проводника диаметром 4,7 мм.

**Медикаментозные ВМК, содержащие медь, серебро, золото**

1. *Copper-T380A* (*TCu-380A*) — наиболее распространенные. Медная проволока накручена на вертикальную ось, на каждом горизонтальном плече закреплено по медному рукаву. Общая площадь медной поверхности составляет 314 мм$^2$. Модификация *380Ag* (проволока имеет серебряную сердцевину). Длина — 36 мм, ширина — 32 мм, две белые нити. Контрацептивный эффект — 4–5 лет.
2. *Copper-7* — выпускается в стерильных упаковках вместе с проводником и является медьсодержащим ВМК. Небольшие размеры контрацептива дают преимущества для его постановки нерожавшим женщинам.

3. *Copper-T220C* (*TCu-220C*) имеет 7 медных рукавов: 2 на плечах и 5 на оси. Длина — 36 мм, ширина — 32 мм, две нити различных цветов. Техника введения предусматривает применение специального инструмента — «извлекающегося» проводника диаметром 4,4 мм.
4. *Multiload Cu-250* (общая площадь медной поверхности 250 мм$^2$) *и Cu-375* (общая площадь медной поверхности 375 мм$^2$) с двумя гибкими зубчатыми плечами выпускают трех размеров: стандартный (длина 35 мм, ширина 18 мм), короткий (длина 24 мм) и мини. Используются две черные или бесцветные нити. Проводник диаметром 9 мм (для мини) или 12 мм. Действует 3 года (MlCи-250) и 5 лет (MlCи-375).
5. *Nova-T Cu Ag* — контрацептивный эффект в течение 5 лет. Вертикальная ветвь содержит медь особой чистоты (200 мм$^2$), внутри укреплена стержнем из серебра, что обеспечивает меньший процент аллергических реакций. Длина — 32 мм, ширина — 32 мм, имеет две белые нити особой прочности. При установке спирали плечики полностью прячутся в проводник, что предотвращает травмирование эпителия цервикального канала.
6. *«Юнона-Биo-Т»* — кольцевидный контрацептив для введения сразу же после аборта или вакуум-аспирации, а также в случае наличия недостаточности шейки матки функционального или органического характера. Серебряная сердцевина увеличивает длительность использования контрацептива. Модель размера № 1 — для нерожавших женщин, № 2 — для рожавших.

*Механизм контрацептивного действия ВМК обусловлен:*

- торможением миграции сперматозоидов из влагалища в трубы;
- стимуляцией перистальтики труб, что способствует быстрому передвижению неоплодотворенной яйцеклетки в полость матки;
- угнетением процесса оплодотворения яйцеклетки;
- препятствием имплантации вследствие развития местного асептического воспаления эндометрия (реакция на инородное тело).

*Преимущества метода:*

- надежный контрацептивный эффект (0,5–0,8 беременностей на 100 женщин в течение 1 года использования);
- высокая безопасность;
- обратимость контрацептивного действия (фертильность восстанавливается через 6–24 мес. после окончания действия средства);
- отсутствие связи с половым контактом и необходимость самоконтроля;
- возможность применения при миоме матки небольших размеров.

*Показания к применению ВМК:*

- здоровым женщинам репродуктивного возраста при противопоказаниях к беременности в связи с экстрагенитальными заболеваниями;
- женщинам с повышенной плодовитостью, многорожавшим;
- пациенткам, имевшим в прошлом неоднократные аборты, осложнения в родах;
- женщинам с резус-отрицательным типом крови;
- женщинам, успешно пользовавшимся ВМК в прошлом;
- кормящим матерям;
- при наличии противопоказаний к применению КОК (ожирение, риск тромбоэмболий, ишемическая болезнь сердца, перенесенные инсульты, высокое АД и др.);
- забывчивым пациенткам, которые не могут помнить о необходимости приема таблеток КОК ежедневно;
- женщинам, имеющим одного полового партнера и минимальный риск заражения ЗППП.

*Противопоказания к использованию ВМК:*

- беременность или подозрение на ее наличие;
- воспалительные заболевания влагалища, матки и придатков (острые, подострые, хронические с частыми рецидивами);
- заболевания шейки матки (лейкоплакия, эндоцервикоз, полипоз цервикального канала, эндоцервицит), деформация шейки матки, стеноз цервикального канала;
- аномалии развития матки, несовместимость с конструкцией ВМК, внутриматочные синехии, миоматозные узлы, деформирующие полость матки;

- самопроизвольный выкидыш или искусственный аборт менее чем за 3 нед. до введения ВМК;
- послеродовые инфекции менее чем за 3 мес. до введения ВМК;
- злокачественные и доброкачественные новообразования внутренних половых органов;
- нарушения менструального цикла по типу мено- и метроррагий;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- острые инфекционные или экстрагенитальные заболевания;
- экспульсии ВМК в анамнезе;
- аллергические реакции на вещества, которые выделяют ВМК;
- наличие нескольких половых партнеров (риск развития ЗППП).

*Осложнения и побочные действия ВМК:*

- повышение частоты возникновения внематочной беременности;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- экспульсии ВМК;
- перфорация матки (во время введения ВМК);
- болевой синдром в области органов малого таза;
- мено- и метроррагии.

**Медикаментозные ВМК, содержащие прогестины.** Эти ВМК имеют различную форму, состоят из контейнеров с гормонами, которые медленно высвобождаются (в течение 1–5 лет) и оказывают прямое локальное действие на эндометрий матки (предотвращают пролиферацию эндометрия и вызывают сгущение цервикальной слизи), не вызывая системного влияния на организм:

- *Progestasert-T* — выделяет норэтистерон и норгестрел со скоростью 65 мкг/сут на протяжении 1 года;
- *Levonorgestrel-20* — выделяет левоноргестрел со скоростью 20 мкг/сут; срок использования — 2 года;
- *«Мирена»/Levonova* — содержит 52 мг левоноргестрела, который выделяется со скоростью 20 мкг/сут. Срок использования — 5 лет.

*Механизм контрацептивного действия ВМК, содержащих прогестины:*

- торможение миграции сперматозоидов из влагалища в фаллопиевые трубы;
- торможение процесса оплодотворения яйцеклетки;
- ускорение перехода оплодотворенной яйцеклетки через фаллопиевые трубы и ее попадание в матку в стадии неготовности трофобласта к имплантации;
- лизис бластоцисты и/или препятствие имплантации вследствие развития местных асептических воспалительных процессов (реакция на инородное тело);
- абортивное влияние ВМК путем механического отторжения имплантированной бластоцисты;
- торможение или нарушение пролиферативно-секреторных процессов в эндометрии.

*Показания к использованию ВМК, содержащих прогестины:*

- контрацепция — эффективность достигает хирургической стерилизации женщины (индекс Перля составляет 0,1 за 5 лет);
- обильные менструальные кровотечения;
- болезненные менструации;
- длительные менструации;
- женщинам старшей возрастной группы для снижения риска пролиферативных процессов эндометрия (гиперпластические процессы, аденомиоз).

*Преимущества ВМК, содержащих прогестины:*

- максимально эффективная контрацепция;
- исключительно низкая частота внематочной беременности;
- меньшая продолжительность менструальных кровотечений;
- меньший объем менструальных кровопотерь;
- эффективное лечение альгодисменореи;
- профилактика воспалительных заболеваний органов малого таза и эндометрия;
- не оказывает влияние на липидный обмен и процессы свертывания крови;
- быстрое восстановление фертильности.

**Принципы применения ВМК.** До введения ВМК убедиться в отсутствии воспалительных процессов органов малого таза и инфицирования влагалища и цервикального канала. Вводить ВМК лучше во время или сразу же после менструации. Однако при необходимости контрацептив можно вводить в любой день МЦ (при условии, что беременность исключена), а также непосредственно после аборта или через 6 нед. после неосложненных родов [109]. Первый осмотр женщины проводят через 3–5 дней после введения ВМК. Возобновление половой жизни рекомендуется только после осмотра. Повторные осмотры каждые 3–6 мес.

## 14.6. ДОБРОВОЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ (СТЕРИЛИЗАЦИЯ)

**Добровольная хирургическая стерилизация (ДХС)** является наименее распространенным методом планирования семьи в европейских странах. Представляет собой необратимый, самый эффективный метод предохранения от беременности для женщин и мужчин, и в то же время самый безопасный и экономный способ контрацепции. Хирургическая контрацепция начала применяться с целью улучшения состояния здоровья, а позднее — по более широким социальным и контрацептивным соображениям.

**Добровольная хирургическая стерилизация женщин** — создание искусственной непроходимости маточных труб (трубная окклюзия). Существует несколько ее методов:

- метод перевязки и разделения пересеченных концов маточных труб по Померою, по Паркленду;
- механические методы блокирования маточных труб с помощью силиконовых колец и зажимов (трубная окклюзия);
- методы с использованием теплоэнергетического влияния (моно-, биполярная электрохирургия, диатермия);
- введение в маточные трубы жидких химических веществ, вызывающих рубцовые стриктуры труб.

Пациенткам необходимо разъяснить преимущества ДХС: одноразовое решение обеспечит постоянное, естественное и наиболее эффективное предохранение от беременности.

Добровольную хирургическую стерилизацию проводят в следующие сроки:

- интервальная ДХС: во 2-ю фазу менструального цикла; через 6 нед. после родов; во время гинекологических операций;
- послеабортная ДХС;
- послеродовая ДХС: во время кесарева сечения; в течение 48 ч или через 3–7 дней после родов.

Добровольную хирургическую стерилизацию можно произвести во время лапароскопии, минилапаротомии, кесарева сечения, после аборта.

***Послеродовая минилапаротомия*** выполняется через небольшой разрез (1,5–3 см) ниже пупка под местной анестезией.

*Метод Помероя:* используют кетгут для перевязки маточных труб, при этом петля фаллопиевой трубы лигируется в средней части, а затем иссекается.

*Метод Притчарда* (*Паркленда*)*:* брыжейка каждой маточной трубы иссекается на бессосудистом участке, труба лигируется в двух местах хромовым кетгутом (1–0), а находящийся между ними сегмент иссекается.

После родов можно применить также *зажимы* (*клеммы*) *Фильши*, которые накладываются на маточные трубы на расстоянии 1–2 см от матки.

После кесарева сечения применяют *метод Ирвинга*, заключающийся во вшивании конца маточной трубы в стенку матки.

***Интервальная надлобковая минилапаротомия*** проводится после полной инволюции матки через 6 нед. после родов или в любой день менструального цикла при уверенности, что пациентка не беременна. Выполняется два разреза в надлобковой области длиной 2–2,5 см. Используется металлический подъемник матки, чтобы приблизить матку и трубы ближе к разрезу. Для стерилизации используют методы Помероя или Паркленда, применяют зажимы и кольца.

Предпочтительнее для ДХС использовать ***лапароскопию***. При этом применяют фаллопиевы кольца, специальные зажимы для маточных труб или проводится электрокоагуляция. В зависимости от места разреза лапароскопия может проводиться через переднюю брюшную стенку или через разрез слизистой оболоч-

ки заднего свода влагалища под контролем непосредственной визуализации (кольпотомия).

Лапароскопию не рекомендуют использовать в послеродовом периоде, а также после прерывания беременности сроком более 24 нед.

*Преимущества ДХС:* высокая эффективность (0,5 беременностей на 100 женщин в течение 1 года использования), немедленность действия, постоянный противозачаточный эффект, не влияет на лактацию, не изменяет половую функцию.

*Недостатки ДХС:* метод необратим, пациентка впоследствии может сожалеть о своем решении, не защищает от ИППП, требуется квалифицированный врач и дорогостоящая аппаратура, кратковременный дискомфорт/боль после операции.

*Показания к ДХС:*

- медицинские: наличие противопоказаний к беременности и родам по состоянию здоровья женщины (тяжелые пороки развития и заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой и нервной систем, злокачественные опухоли, болезни крови);
- желание женщины — соответственно законодательству ДХС может быть проведена по заявлению женщины при условии, что ее возраст больше 32 лет и при наличии в семье одного или более детей.

*Противопоказания к ДХС:*

- абсолютные: острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- относительные: экстрагенитальная инфекция, сердечно-сосудистые болезни (аритмии, артериальная гипертензия), респираторные заболевания, опухоли малого таза, сахарный диабет, кровотечения, спаечный процесс органов брюшной полости и малого таза, пупочная или паховая грыжа, выраженная анемия.

*Пациентка должна дать добровольное письменное согласие на проведение ДХС!*

**Добровольная хирургическая стерилизация мужчин.** Проводится путем вазэктомии — блокированием семявыносящих протоков (*vasa deferentia*) с целью предотвращения проходимости их для спермы.

*Преимущества:* высокая эффективность (индекс Перля — 0,1), постоянный метод, не влияет на выработку гормонов яичками.

*Недостатки:* необратимость метода, задержка эффективности (требуется применение другого метода контрацепции в течение 3 мес. или 20 эякуляций после операции), не защищает от ЗППП.

## 14.7. НЕОТЛОЖНАЯ (ЭКСТРЕННАЯ) КОНТРАЦЕПЦИЯ

Современная **экстренная контрацепция (ЭК)**, или посткоитальная контрацепция, — собирательное понятие. В его основе лежит принцип использования различных видов контрацепции (КОК, таблетированные контрацептивы прогестинового ряда, ВМК и др.) в первые часы после незащищенного полового акта с целью предохранения от нежелательной беременности; в случае незащищенного полового контакта или при обнаружении дефектов барьерных противозачаточных средств (презервативы, диафрагмы); при ошибках в использовании гормональных контрацептивов (пропуск приема очередной дозы); после изнасилования, а также в иных случаях, когда беременность нежелательна или опасна. Предупреждение нежелательной беременности возможно на этапе овуляции, оплодотворения, имплантации. Эффективность метода достаточно высока и достигает 96%, если с момента незащищенного полового акта прошло не более 72 ч.

Наиболее эффективными в настоящее время являются два пути экстренной контрацепции: использование гормональных препаратов и введение внутриматочного контрацептива.

**Гормональная посткоитальная контрацепция.** Основным механизмом действия посткоитальных гормональных препаратов является поступление в организм женщины больших доз гормонов, десинхронизирующих физиологические гормональные изменения при нормальном менструальном цикле, что и приводит к развитию «менструального хаоса».

Для гормональной ЭК используются следующие средства:

- эстроген-гестагенные препараты;
- гестагены;
- антигонадотропины (даназол);
- антипрогестины (мифепристон).

*Механизм действия гормональной ЭК* заключается в подавлении или отдалении процесса овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации. Основное влияние она оказывает на эндометрий: происходит изменение чувствительности эндометрия к стероидам, приводит к нарушению процесса имплантации эмбриона.

*Показания:* незащищенный коитус; несостоятельность диафрагмы или презерватива (разрыв, соскальзывание); полное или частичное выпадение ВМК; применение при половом акте только спермицидов; пропуск приема орального контрацептива; изнасилование; редкие, эпизодические случаи половой близости; дефлорация.

*Противопоказания:* сердечно-сосудистые заболевания (ИБС), нарушение мозгового кровообращения, стенокардия, острые приступы мигрени с фокальными неврологическими нарушениями; избыточная масса тела; АД более 180/110 мм рт. ст.; тромбоэмболические состояния; заболевания, сопровождающиеся энзимными нарушениями работы печени и желтухой; частое применение посткоитальной гормональной контрацепции.

***Метод Юзпе*** (Yuzpe) — прием дозы однофазных КОК, соответствующей 100 мкг ЭЭ и 500 мкг левоноргестрела, в течение первых 36 ч после незащищенного полового акта с последующим повторным приемом этой же дозы через 12 ч (т.е. общая доза гормонов составляет 200 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела). Используются следующие группы ОК:

- 1-я группа — высокие дозы гормонов: бисекурин, нонovлон, овулен;
- 2-я группа — средние дозы гормонов: овидон, гравистат;
- 3-я группа — малые дозы гормонов: ригевидон, демулен, микрогинон, минизистон;
- 4-я группа — особенно малые дозы: логест, мерсилон, линдинет, джаз.

*Схемы применения*

- Препараты 1-й и 2-й групп принимаются по 2 таб. немедленно после полового акта и по 2 таб. через 12 ч.
- Препараты 3-й группы — 3 таб. немедленно и 3 таб. через 12 ч.

- Препараты 4-й группы — 4 таб. немедленно и 4 таб. через 12 ч.

Эффективность метода экстренной контрацепции по Юзпе составляет 75%. Следует учитывать, что эффективность данного метода снижается, если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией.

***Чистые гестагены***

- *Контенуин* (500 мкг этинодиола диацетата).
- *Постинор* (750 мкг левоноргестрела).
- *Норэтистерон* (500 мкг норэтистерона ацетат).
- *Эскапел* (1,5 мг левоноргестрела).

Препаратами выбора являются постинор и эскапел:

- *постинор* принимают дважды: первую таблетку (0,75 мг левоноргестрела) в течение 48 ч после незащищенного полового акта, а вторую таблетку — через 12 ч после первого приема (всего 2 таб. — 1,5 мг левоноргестрела);
- *эскапел*, содержащий в одной таблетке 1,5 мг левоноргестрела, принимается однократно, не позже 12 ч после полового акта.

Контрацептивная эффективность постинора и эскапела при правильном их применении достигает 98%. Быстропроходящие побочные эффекты отмечены у небольшого количества женщин (тошнота, межменструальные кровянистые выделения). Возможно проявление и таких побочных реакций, как головокружение, утомляемость, масталгия, головные боли и др. Как правило, побочные реакции наблюдаются в течение первых суток и не требуют назначения каких-либо медикаментозных средств. Изредка используются противорвотные препараты.

Сравнительное исследование гестагенного метода контрацепции и метода Юзпе показало, что эффективность гестагенного метода ЭК была выше, чем ЭК методом Юзпе [117].

***Даназол*** — антигонадотропный препарат, подавляющий продукцию ЛГ и ФСГ гипофизом, в результате чего происходит торможение овуляции и атрофия эндометрия. Побочных эффектов при использовании даназола с целью ЭК меньше, чем при методе Юзпе [96]. Данный препарат могут использовать пациентки с противопоказаниями к применению эстроген-гестагенных

препаратов. О применении этого метода в литературе имеется пока небольшое число сообщений.

С целью ЭК даназол следует принимать 3 раза по 400 мг с интервалом 12 ч после незащищенного полового акта.

***Мифепристон*** (RU-486, гинепристон) — синтетический антипрогестаген, является 19-норстероидом, который специфически блокирует рецепторы прогестерона и активен при пероральном введении. Блокада рецепторов прогестерона приводит к разрушению материнских капилляров в отпадающей оболочке, синтезу простагландинов в эпителии децидуальных желез и угнетению простагландиндегидрогеназы. Возросшие в результате этого концентрации простагландинов индуцируют сокращения тела матки, которым предшествует размягчение шейки матки.

Для ЭК применяют препарат *гинепристон* (содержит 10 мг мифепристона) — одну таблетку однократно в течение 72 ч после незащищенного полового контакта.

Недостаток мифепристона как средства для ЭК — задержка начала последующих менструаций, которая более выражена, чем на фоне левоноргестрела. Кроме того, если у женщины после приема этого препарата имелись незащищенные половые акты, риск забеременеть выше, чем в аналогичной ситуации на фоне левоноргестрела. Это связано с тем, что после приема мифепристона овуляция задерживается, и повторный незащищенный половой акт может совпасть с отсроченной овуляцией. В результате этого вероятность развития беременности повышается.

*Особенности гормональной посткоитальной контрацепции:*

- эффективность метода — 96%;
- побочные действия: тошнота, рвота, нагрубание молочных желез, головная боль;
- после использования ЭК до наступления менструации необходимо регулярно пользоваться дополнительными методами контрацепции (лучше КОК);
- не рекомендуется использовать этот метод чаще 1 раза в год.

Через 1–2 дня после использования метода посткоитальной контрацепции должна появиться менструальноподобная реак-

ция. Если она отсутствует, используют введение медьсодержащих ВМК.

**Введение медьсодержащих ВМК.** Этот метод посткоитальной контрацепции используют не позже чем через 5 дней после незащищенного полового акта. Эффективность метода — 98% [11, 109].

Используя внутриматочную контрацепцию (как ЭК), следует учитывать индивидуальные особенности женщины, наличие противопоказаний к введению ВМК, желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод, возможность возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза в течение первых 10–14 дней после введения контрацептива. ВМК можно применять и тем женщинам, которые обратились к врачу позже 72 ч после незащищенного полового контакта, когда гормональный метод использовать уже поздно [90, 120].

*Противопоказания* к применению внутриматочной ЭК: беременность, кровотечения из половых путей неясного генеза, рак шейки матки и эндометрия, злокачественная гестационная опухоль, ЗППП или воспалительные заболевания органов малого таза в настоящем или в последние 3 мес. перед введением ВМК, предшествующий септический аборт или послеродовые заболевания, аномалии развития половых органов с деформацией полости матки, туберкулез органов малого таза. Метод нецелесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам при наличии большого числа половых контактов и партнеров, при случайных половых связях.

## 14.8. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ

**Подростки и молодые нерожавшие женщины**

1. Предпочтение следует отдать низкодозированным КОК (*логест*, *жанин*, *ярина*, *новинет*, *мерсилон*, *линдинет*, *ждаз*, *регулон*, *мидиана*, *фемоден*). В случае возникновения кровотечения «прорыва» необходимо увеличить дозу КОК до 1,5–2 таб./сут до исчезновения кровотечения, затем медленно уменьшить дозу до 1 таб./сут, довести прием

таблеток до 21 дня, прекратить прием КОК и использовать другой метод контрацепции. Длительность приема КОК определяется индивидуально в зависимости от потребностей пациентки.

2. В случае незащищенного полового акта — посткоитальная контрацепция, предпочтительнее *гинопростолом*. Возможно применение метода Юзпе (не чаще 1 раза в год) или чисто гестагенных препаратов (*эскапел*, *постинор*). Подробнее — см. пар. 14.7.
3. Сексуально активным подросткам, входящим в группу высокого риска инфицирования возбудителями ИППП, — «двойной голландский метод» (КОК и презерватив).
4. Альтернативные методы контрацепции (*вагинальное кольцо НоваРинг*, *трансдермальный пластырь Евра*).
5. За 4 мес. до запланированной беременности перейти на барьерные методы контрацепции [90, 96].

**Рожавшие женщины в возрасте до 35 лет**

1. Начинают прием с однофазных низкодозированных КОК (*логест*, *жанин*, *ярина*, *новинет*, *ригевидон*, *фемоден*, *регулон*, *микрогинон*, *минизистон*, *силест*).
2. Если возникают межменструальные кровотечения «прорыва», дозу увеличивают до 2–3 таб./сут до исчезновения кровотечений, после заканчивают прием КОК до 21 дня и переходят на прием КОК с более высоким содержанием гормонов (*овидон*, *нон-овлон*, *норенил*, *гравистат*).
3. Женщины, редко имеющие половые сношения, при необходимости могут использовать посткоитальную контрацепцию (см. пар. 14.7).
4. Альтернативные методы контрацепции (*вагинальное кольцо НоваРинг*, *трансдермальный пластырь Евра*).
5. Рекомендуются ВМК, инъекционные препараты, барьерные методы, спермициды.

**Женщины старше 35 лет**

1. Использование однофазных низкодозированных КОК (*логест*, *линдинет*, *жанин*, *ярина*, *джаз*, *мидиана*, *регулон*, *фемоден*). Гормональная контрацепция у женщин после 40 лет связана с повышением риска развития сосудистых

и тромбоэмболических осложнений. Предпочтение отдают КОК, содержащим гестагены последних поколений (дезогестрел, гестоден, диеногест, дроспиренон), так как они меньше влияют на процессы метаболизма, гемостаз, функцию печени, углеводный обмен, показатели АД.

При использовании КОК женщине запрещается курение. При возникновении межменструальных кровотечений «прорыва» необходимо увеличить дозу КОК 2–3 таб./сут до остановки кровотечения, затем постепенно уменьшить дозу до 1 таб., довести прием до 21 дня, потом прекратить использование КОК и выбрать другой метод контрацепции.

Женщинам позднего репродуктивного возраста показаны также *альтернативные пути введения* гормональных препаратов:

- *влагалищное кольцо НоваРинг* — путем диффузии из него ежесуточно выделяется во влагалище 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела. Пациентка устанавливает кольцо самостоятельно 1 раз в месяц, на 5-й день МЦ сроком на 3 нед.; после недельного перерыва вводится новое кольцо;
- *трансдермальная система Евра* — тонкий пластырь, выделяющий в сутки 20 мкг ЭЭ и 150 мкг норэлгестромина; в течение месяца используют 3 пластыря, меняя их каждые 7 дней с последующим 7-дневным перерывом.

2. При гиперандрогении (жирная кожа, гирсутизм, гипертрихоз) применяют *диане-35*, *марвелон*, *ярину*, *овозистон* с обязательным контролем каждые 3 мес.
3. Женщинам, которым противопоказаны эстрогены, рекомендуется следующая контрацепция:
   - чистые гестагены — *контенуин*, *микронор*, *овретт* в непрерывном режиме (гестагены не вызывают изменений свертывающей системы крови, липидного обмена, не оказывают отрицательного влияния на функцию печени);
   - инъекционные пролонгированные препараты — *Депопровера* (депо-медроксипрогестерона ацетата) по 150 мг в ампуле. Не имеет эстрогенного и андрогенного действия. Первую дозу вводят в/м в первые 5 дней мен-

струального цикла; последующие введения повторяют каждые 12 нед. (3 мес. и 5 дней). Депо-провера снижает риск возникновения ВЗОМТ, в том числе кандидозного вульвовагинита. Не оказывает отрицательного действия на ЖКТ и функцию печени; как недостаток — возможно нарушение МЦ [43, 109];

- подкожные имплантанты — *норплант* (мягкие капсулы, содержащие по 35 мг левоноргестрела); имплантируется под кожу плеча, защита наступает через 1 сут после имплантации и длится 5 лет.

При применении гестагенов пролонгированного действия наблюдается отсроченное восстановление фертильности — функция яичников может длительно (до 3 лет) не восстанавливаться.

4. Гестагенсодержащие ВМК (*прогестасерт*, *Мирена*).
5. Барьерные методы контрацепции.
6. Естественные методы контрацепции (прерванный половой акт, периодическое воздержание).
7. Добровольная хирургическая стерилизация.

**Контрацепция после родов.** Акушеры-гинекологи должны акцентировать внимание женщин уже в III триместре беременности на необходимости послеродовой контрацепции. Выбор метода и времени начала его использования для кормящей женщины — это вопросы первостепенной важности. При этом следует учитывать ее персональные предпочтения и образ жизни. Идеальной будет ситуация, когда женщина информирована обо всех альтернативных контрацептивных методах и может выбрать метод, не оказывающий влияния как на лактацию, так и на новорожденного.

***Основные требования к методам контрацепции в период лактации:***

- отсутствие влияния на лактацию;
- надежность и, при необходимости, обратимость метода;
- возможность длительного применения;
- защита от ЗППП (при наличии непостоянного или нескольких партнеров).

Контрацептивные методы по характеру их влияния на лактацию и ребенка можно разделить на три категории.

1. *Методы преимущественного выбора*, не влияющие ни на лактацию, ни на ребенка, безопасные в любое время после рождения:

- МЛА;
- презервативы, диафрагмы и колпачки;
- спермициды;
- негормональный ВМК;
- вазэктомия у мужчины;
- перевязка маточных труб у женщины.

2. *Методы второго выбора* (средства, содержащие прогестины):

- мини-пили;
- инъекционные контрацептивы (Депо-провера);
- импланты (норплант);
- ВМК с гестагенами (Мирена).

3. *Контрацептивы, не рекомендуемые к использованию при кормлении*, поскольку содержат эстроген, способный уменьшать выработку молока: КОК, контрацептивный пластырь, вагинальные кольца.

***Подходы к определению сроков начала использования средств контрацепции в послеродовом периоде:***

- *некормящая женщина* должна начинать пользоваться контрацептивами незамедлительно с началом половой жизни;
- при *нечастом кормлении грудью* женщине необходимо начать пользоваться методами предохранения от беременности немедленно после начала половой жизни (после обязательного послеродового обследования);
- в случае *прекращения ночного кормления* или *преждевременного начала дополнительного вскармливания* женщина должна начать применение дополнительной контрацепции после послеродового обследования у врача спустя 6–8 нед. после родов;
- если *женщина хочет кормить ребенка грудью по его требованию*, а также *в ночные часы*, не прибегая к дополнительному вскармливанию, она может отложить начало применения контрацептивных средств на 6 мес. до време-

ни начала искусственного вскармливания или возобновления менструации (МЛА).

С целью контрацепции после родов, в первую очередь для кормящих матерей, предпочтение следует отдать гестагенам (мини-пили, а также имплантаты Норплант или препараты для инъекций типа Депо-провера). Применение чистых гестагенов не оказывает воздействия на грудное вскармливание, а КОК имеют хоть и незначительное, но негативное воздействие на продукцию молока. Прогестины также способствуют усилению лактации, повышая освобождение пролактина. Не рекомендуется принимать КОК в течение первых 2 нед. после родов даже не кормящим грудью женщинам. Применение гестагенов в первые недели после родов может вызвать мажущие кровянистые выделения из половых путей.

**Контрацепция после аборта.** После искусственного или самопроизвольного аборта женщина должна получить консультацию по поводу предупреждения нежелательной беременности. Следует сообщить пациентке, что обычно способность к зачатию восстанавливается в течение 2 нед. после аборта в I триместре беременности и в течение 4 нед. после аборта во II триместре.

Существуют общие рекомендации для женщин, сделавших аборт:

- все современные методы контрацепции можно применять сразу после неосложненного аборта в I триместре;
- следует воздержаться от полового контакта до тех пор, пока наблюдаются кровянистые выделения из половых путей или осложнения после аборта.

При отсутствии осложнений после аборта гормональный способ контрацепции (Норплант, КОК) является методом выбора. Его использование начинают в течение 1-й недели после аборта, лучше в день аборта, ВМК можно вводить немедленно, если исключен риск внутриматочной инфекции.

После аборта во II триместре беременности матка значительно увеличена, поэтому риск ее перфорации при введении ВМК достаточно высокий, в связи с чем его необходимо отложить на 4–6 нед.

*Таблица 14.12*

**Приемлемость, достоинства и недостатки методов контрацепции после аборта**

| Метод контрацепции | Срок применения и комментарий |
|---|---|
| 1. Барьерные методы, не требующие индивидуального подбора, — временные методы при необходимости отложить применение более эффективных методов. Не требуют медицинского наблюдения. Обеспечивают некоторое предохранение от ЗППП | Используют сразу же после возобновления половой жизни. Менее эффективны, чем ВМК или гормональные методы. Необходимы самодисциплина и правильное их применение. Следует помнить о пополнении запаса изделий по мере использования. Применение связано с половым актом |
| 2. Барьерные методы, требующие индивидуального подбора, и спермициды (диафрагмы, цервикальные колпачки с пенообразующими веществами или гелем) — временные способы при необходимости отложить применение более эффективных методов. Обеспечивают частичное предохранение от ЗППП | Диафрагму нежелательно вводить сразу же после аборта, произведенного в I триместре. После аборта во II триместре введение диафрагмы также следует отложить до окончания инволюции матки. Менее эффективны, чем ВМК или гормональные методы. Необходимо их правильное использование. Следует помнить о пополнении запаса изделий по мере использования. Применение связано с половым актом |
| 3. Оральные контрацептивы высокоэффективны. Прием можно начинать немедленно, даже при наличии инфекции | Прием таблеток следует начинать сразу, лучше в день аборта. Требуется высокая самодисциплина и регулярный прием. Следует помнить о пополнении запаса препарата. Эффективность может снижаться при одновременном приеме других лекарств (например, антибиотиков). Применение не связано с половым актом |
| 4. Инъекционные гормональные контрацептивы обладают высокой эффективностью. Легко вводятся не только врачом, но и средним медицинским работником | Первую инъекцию можно сделать сразу же после аборта, произведенного в I или во II триместре. Могут вызвать аменорею или ациклические кровотечения, в редких случаях может возникнуть обильное кровотечение. Возможна задержка восстановления фертильности. Необходимо пополнение запаса контрацептива. Должна быть возможность обращения в медицинское учреждение. Применение не связано с половым актом |

| Метод контрацепции | Срок применения и комментарий |
|---|---|
| 5. Импланты (Норплант) обладают высокой эффективностью. Обеспечивают длительное предохранение от беременности. Немедленное восстановление фертильности после истечения срока действия или удаления | Введение можно произвести сразу после аборта. Могут вызывать ациклические кровотечения или аменорею, в редких случаях возможны «прорывные» кровотечения. Менее эффективны у женщин с большой массой тела. Для введения и удаления необходимо специальное обучение персонала. Удаление имплантов проводится через 5 лет, так как в последующем снижается их эффективность и увеличивается риск внематочной беременности. Применение не связано с половым актом |
| 6. ВМК — высокоэффективный метод. Обеспечивается длительное предохранение от беременности. После удаления ВМК наступает немедленное восстановление фертильности | Могут вводиться сразу же после спонтанного или искусственного аборта, произведенного в I триместре, при отсутствии инфицирования матки. После аборта, произведенного во II триместре, вводить ВМК не ранее чем через 6 нед. Возрастает вероятность возникновения ВЗОМТ и последующего бесплодия у женщин с риском инфицирования ЗППП. Для введения и удаления необходим обученный работник. Возможно усиление болей и кровотечения при менструации. Применение не связано с половым актом |
| 7. Стерилизация женщины обеспечивает постоянную контрацепцию. Наиболее эффективный метод контрацепции для женщин. Произведенная однажды, впоследствии не требует никаких дальнейших действий | Операция может быть произведена сразу же после аборта (спонтанного или искусственного) в I и II триместрах; после окончания лечения осложнений аборта, при отсутствии инфекции или сильной кровопотери. Необратимость метода повышает значимость проведения надлежащего консультирования и принятия осознанного информированного решения. Существует небольшая вероятность послеоперационных осложнений |
| 8. Стерилизация мужчины обеспечивает постоянную контрацепцию. Наиболее эффективный метод контрацепции для мужчин. Однажды произведенная, впоследствии не требует никаких дальнейших действий | Следует получить письменное согласие мужчины после его полноценного информирования |
| 9. Периодическое воздержание не требует затрат | Не рекомендуется применять сразу же после произведенного аборта, так как трудно определить время первой после аборта овуляции. До восстановления нормального МЦ рекомендуется применение других методов контрацепции. Партнеры должны хорошо знать сущность применяемого метода |

Трубная стерилизация (минилапаротомия) возможна сразу же после окончания лечения осложнений аборта, за исключением случаев с большой кровопотерей или инфекцией.

Более полные сведения о достоинствах и недостатках разных методов контрацепции после аборта приведены в табл. 14.12.

**Контрацепция у женщин групп риска**

1. *Контрацепция при заболеваниях репродуктивной системы*. Гормональная контрацепция и ВМК противопоказаны при: кровотечениях неясной этиологии; воспалительных заболевания органов малого таза; ЗППП; трофобластической болезни; злокачественных новообразованиях шейки матки, эндометрия, яичников, молочных желез. При нерегулярных, обильных, длительных менструациях рекомендуются КОК. При миоме матки, доброкачественных опухолях яичников и молочных желез можно использовать чистые прогестины [101].
2. *Контрацепция у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями*. Противопоказания к применению КОК: высокое АД, ангиопатии, тромбозы глубоких вен, заболевания клапанного аппарата сердца с осложненным течением (гипертензия малого круга кровообращения, фибрилляции предсердий, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе). В данном случае препаратами выбора являются чистые прогестины. При тромбофлебите поверхностных вен или варикозном расширении вен можно применять низкодозированные КОК и прогестагенные контрацептивы.
3. *Контрацепция у женщин с заболеваниями ЖКТ*. При заболеваниях печени (желтухе, вызванной вирусным гепатитом, желчнокаменной болезни, опухоли печени или циррозе) нецелесообразно использовать КОК. Они могут усугубить течение уже существующей патологии желчных путей. В данном случае показаны прогестиновые препараты, барьерные методы, спермициды.
4. *Контрацепция у женщин с эндокринной патологией*. При инсулинзависимом и инсулиннезависимом диабете без сосудистых осложнений можно применять различные методы контрацепции. Нефропатия и ретинопатия являются

противопоказанием к применению КОК. Такие больные могут использовать только прогестагены или ВМК.

Ожирение и патология щитовидной железы не являются противопоказанием к использованию современных низкодозированных КОК и препаратов, содержащих прогестагены.

5. *Контрацепция у женщин с другими экстрагенитальными заболеваниями*. При мигрени без очаговых неврологических симптомов, а также при железодефицитной анемии возможно применение всех средств контрацепции. КОК противопоказаны в случаях мигрени с очаговыми симптомами. При железодефицитной анемии не рекомендуется использование медьсодержащих ВМК в связи с увеличением кровопотери во время менструации [75].

   При эпилепсии можно применять любые средства контрацепции, однако противоэпилептические препараты снижают эффективность гормональных контрацептивов. Поэтому необходимо использовать дополнительные методы контрацепции или методы, эффективность которых не зависит от применения других препаратов (ВМК).

   При туберкулезе половых органов ВМК противопоказана.

## 14.9. КОНТРАЦЕПЦИЯ БУДУЩЕГО

В настоящее время во многих странах мира ведутся интенсивные научные разработки по созданию контрацептивов будущего [96, 137]. Новые идеальные методы и средства контрацепции должны отвечать следующим требованиям:

- должны быть легко контролируемы самими пациентами;
- просты, доступны, конфиденциальны и безопасны в применении для молодежи;
- безопасны при использовании кормящими матерями;
- обладать способностью защищать партнеров от ЗППП и ВИЧ-инфицирования;
- легкодоступны.

Среди женских методов контрацепции наибольшие перспективы просматриваются в разработке и внедрении в клиническую

практику новых стероидных гормональных средств. Это в первую очередь:

- введение в состав КОК *17β-эстрадиола* вместо этинилэстрадиола (для позднего репродуктивного возраста);
- внедрение новых прогестагенов: *тримегестона*, *несторона*;
- использование для контрацепции антипрогестинов (*мефипристон*, *онапристон*), вводимых в таблетке 1 раз в месяц;
- инновационные гормональные контрацептивы (пластырь с гестоденом, назальный спрей с нестороном, внутриматочная гормональная система меньшего размера, чем «Мирена», выделяющая всего 14 мкг левоноргестрела в сутки).

**Импланты:**

- *норплант II* — состоит из 2 капсул, содержащих левоноргестрел. Применяется в США последние 2–3 года. Эффективен в течение 3 лет. Одобрен к использованию в Финляндии и Китае;
- *юнипланта* — содержит 1 капсулу с номегестролом ацетатом; эффективен в течение года;
- *импланон* — одна капсула, содержащая 3-кетодезогестрел; эффективен до 2 лет;
- *несторон* — одна капсула, содержащая прогестин 8Т-1435; эффективен до 2 лет.

**Биологически распадающиеся импланты:**

- *капронор* — одна полимерная (ε-капролактон) длиной 4 см капсула, содержащая левоноргестрел. Эффективность и время полного распада окончательно не определены; недостаток — невозможность раннего удаления;
- *гранулы норэтиндрона* — содержат норэтиндрон и холестерин, эффективны 2 года; недостаток — невозможность раннего удаления;
- *микросфера норэтиндрона* — содержит стерильную суспензию норэтиндрона, вшивается при помощи биологически рассасывающихся материалов. Обеспечивается контрацепция на 1, 3 и 6 мес.; недостаток — невозможность раннего удаления;

- *прогестин синтетический* (ST-1435) — подкожный контрацептив в желеобразном виде.

**Нехирургическая стерилизация женщин:**

- *квинакрин* — химическое вещество для трансцервикального введения;
- скобки или силикон для введения в маточные трубы для обратимой стерилизации;
- *фемкепт* — приспособление для введения в маточные трубы биологического клея метилцианоакрилат (эффективность после однократного введения составляет 71,4%, после повторного — 89,4%);
- *эндокоагуляция маточных труб*;
- *мепакрин* — шарик, содержащий 252 мг препарата, вводится в полость матки в лютеиновую фазу менструального цикла. Процедура повторяется через 1 мес.

**Нехирургическая стерилизация мужчин** — чрескожная окклюзия семявыносящего протока. В просвет семявыносящего протока вводится жидкий полиуретан, который после затвердевания образует пробку. Для восстановления проходимости протока пробку извлекают под местной анестезией. Фертильность восстанавливается в большинстве случаев даже через 4 года после введения полимера [96].

**Иммунологические методы.** Индийские ученые предлагают вводить женщинам β-субъединицу ХГ. При этом вырабатываются антитела к β-субъединице ХГ. Метод достаточно эффективный и обратимый. Для поддержания необходимого титра антител необходима повторная иммунизация. Исследуется возможность иммунизации мужчин и женщин против антигенов сперматозоидов и прозрачной оболочки яйцеклеток.

**Мужские гормональные методы.** Изучается возможность использования в качестве мужских противозачаточных средств инъекции тестостерона, тестостерона в комбинации с прогестинами, различных пептидных гормонов, ингибина и др.

# Глава 15

# НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Невынашиванием беременности* (НБ) считают самопроизвольное ее прерывание от начала до 36 нед. + 6 дней. Если самопроизвольное прерывание беременности происходит более 2 раз, то оно считается привычным. В зависимости от срока прерывания беременности различают самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды.

*Самопроизвольным выкидышем* (абортом) принято считать прерывание беременности в первые 22 нед. Масса плода при этом не превышает 500 г. Различают ранний самопроизвольный аборт до 11 нед. + 6 дней беременности и поздний самопроизвольный аборт от 12 нед. до 21 нед. + 6 дней беременности.

*Преждевременными родами* называют прерывание беременности при сроке от 22 до 36 нед. + 6 дней (154–259 дней). В эти сроки рождается недоношенный ребенок массой 500–2500 г. В связи с различиями в акушерской тактике и особенностями выхаживания детей, которые рождаются при разных сроках гестации, при преждевременных родах выделяют следующие периоды: 22–27 нед., 28–33 нед., 34–36 нед. + 6 дней гестации.

Предметом рассмотрения в данной главе являются только самопроизвольные аборты (до 22 нед. беременности), поскольку именно этот контингент больных лечится в условиях гинекологического стационара.

## 15.1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Причины самопроизвольных абортов и преждевременных родов довольно схожи и чрезвычайно разнообразны. Нередко к прерыванию беременности приводит не один, а несколько причинных факторов, которые можно сгруппировать следующим образом [20, 69, 141, 142, 146]:

**I. Генетические факторы и хромосомные аномалии.**

**II. Нейроэндокринные факторы:** гипофункция гипофиза, СПКЯ, гиперпролактинемия, гиперандрогения (яичникового, надпочечникового, смешанного генеза), гипофункция яичников, патология щитовидной железы.

**III. Инфекционные факторы:** бактериальные, вирусные, паразитарные, вызванные условно-патогенными микроорганизмами.

**IV. Генитальные факторы:** пороки развития половых органов, истмико-цервикальная недостаточность, гипоплазия матки, аденомиоз, хронический эндометрит, опухоли матки, яичников.

**V. Иммунологические факторы**

1. *Иммунологический дисбаланс.*
2. *Аллоиммунные процессы:*
   - изоантигенная несовместимость крови матери и плода по резус-фактору и системе АВ0;
   - сенсибилизация к фетальным антигенам.
3. *Аутоиммунные процессы:*
   - антифосфолипидный синдром;
   - тромбофилические состояния (обусловленные генетически).

**VI. Факторы, связанные с беременностью:** преэклампсия, неправильные положения плода, многоплодная беременность, аномалии прикрепления и развития плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, многоводие, маловодие.

**VII. Экстрагенитальные факторы:** сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, сахарный диабет, заболевания органов брюшной полости.

**VIII. Социальные факторы и факторы окружающей среды**: юный или старший возраст матери, неблагоприятные бытовые условия, экологический канцеро- и мутагенез, в том числе промышленный, вредные привычки, стрессы.

**IX. Неблагоприятные состояния организма отца** (в том числе патологические изменения эякулята).

**X. Факторы неясной этиологии.** Некоторые причины, вызывающие прекращение развития беременности, могут реализовываться на протяжении всей беременности, другие причины — лишь в определенные сроки:

- ***в любом сроке*** беременность может прерваться из-за генитальной инфекции, острого гепатита, аномалий и миомы матки, сахарного диабета, экологических причин, в том числе профвредностей, иммунологических нарушений, стресса и др.;
- ***в I триместре*** беременность чаще всего прерывается:
  - *до 6 нед. беременности:* вследствие хромосомных аномалий развития, полиморфизма генов, иммунологических нарушений: из-за несовместимости антигенов родителей по системе HLA, повышения уровня материнских натуральных киллеров (NK) и провоспалительных цитокинов;
  - *в сроке 7–10 нед.:* из-за недостаточной гормональной функции яичников (в первую очередь, недостаточности лютеиновой фазы), гиперандрогении, генитальной инфекции, гипоплазии матки и аномалий ее развития, при сахарном диабете, гипо- и гипертиреозе, гломерулонефрите, аутосенсибилизации к ХГ и эндогенному прогестерону;
- ***во II триместре*** причиной невынашивания беременности служат прежде всего:
  - урогенитальная инфекция;
  - истмико-цервикальная недостаточность;
  - антифосфолипидный синдром и другие тромбофилические состояния;
  - операции на матке и придатках;
- ***в конце II и в III триместре*** невынашиванием может завершиться беременность у женщин, страдающих:
  - тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями (пиелонефрит, бронхиальная астма, заболевания желудоч-

но-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем);
- различными осложнениями беременности (преэклампсия, аномалии предлежания плаценты, преждевременная отслойка плаценты, многоводие и многоплодие, преждевременный разрыв плодных оболочек и хорионамнионит).

В патогенезе прерывания беременности определенное значение имеет повышение возбудимости и сократительной деятельности матки под воздействием активации местных факторов: простагландинов, цитокинов, кининов, гормонов и факторов роста, медиаторов, систем фибринолиза и свертывания крови. Так, повышение синтеза простагландинов $E_2$ и $F_{2\alpha}$ или уменьшение продукции их ингибиторов приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и модуляции кальцийзависимых процессов в миоцитах миометрия, снижению уровня межклеточного медиатора — цАМФ и сопровождается повышением тонуса матки. Смещение баланса половых гормонов в пользу эстрогенов увеличивает биосинтез простагландинов, повышает чувствительность α-адренорецепторов и концентрацию рецепторов окситоцина в миометрии. Заметную роль в механизмах НБ играют мембранно-деструктивные процессы с активацией перекисного окисления липидов и снижением активности антиоксидантной системы защиты.

Приводим краткое описание наиболее значимых причин невынашивания беременности.

### 15.1.1. Генетические факторы и хромосомные аномалии

На ранних стадиях беременности самопроизвольный выкидыш рассматривается как защитная реакция материнского организма, приводящая к отторжению дефектных плодов, возникшая и закрепившаяся в процессе эволюции [20, 73].

Доминирующее значение в генезе репродуктивных потерь, связанных с генетическими факторами, принадлежит мутациям. Выделяют следующие уровни мутаций:

- *генные мутации* — изменения структуры генов вследствие замен, делеций, инсерций нуклеотидов в цепочке ДНК,

приводящие к возникновению новых аллельных вариантов мутировавшего гена;

- *хромосомные мутации* — нарушения структуры хромосом вследствие транслокаций, делеций, дупликаций, инверсий;
- *геномные мутации* — изменения числа хромосом (сопровождаются значительными изменениями фенотипа); приводят к спонтанным абортам либо к тяжелым множественным врожденным аномалиям развития плода.

От 40 до 60% самопроизвольных абортов, происходящих до 6 нед. беременности, связаны с хромосомными аномалиями у плода. В большинстве случаев они представлены изменением числа хромосом, что является результатом ошибок, происходящих во время гаметогенеза (нерасхождение хромосом во время мейоза), в момент оплодотворения яйцеклетки (триплоидия) или вследствие подавления первого деления оплодотворенной яйцеклетки (тетраплоидия). Аутосомная трисомия чаще наблюдается в хромосомах 13, 16, 18, 21 и 22-й.

Мутации могут быть спонтанными (в результате нарушения метаболизма клеток, ошибок репликации) и индуцированными (возникающими под воздействием внешних повреждающих факторов). Один и тот же мутагенный фактор в разные сроки беременности может приводить к различным аномалиям развития. Так, нервная система плода наиболее уязвима с 15-го дня до 5-й недели беременности; сердце и легкие — с 3-й до 8-й недели; аномалии системы слуха формируются с 3-й по 11-ю неделю, зрения — с 4-й по 9-ю неделю, конечности чаще поражаются с 4-й до 7-й недели беременности, мочевая система — на 12-й неделе, половые органы — с 7-й недели до 4 мес. беременности.

В зависимости от того, на каком этапе внутриутробного развития возникли поражения плода, выделяют:

- *гаметопатии* (генные мутации и хромосомные аберрации в половых клетках родителей);
- *бластопатии* (генные мутации на ранних этапах деления оплодотворенной яйцеклетки);
- *эмбриопатии* (изменения, возникающие до 8-й недели беременности);

- *фетопатии* (изменения, которые возникают до рождения ребенка);
- *неонатопатии* (изменения, возникающие в неонатальном периоде).

У пар, перенесших потерю 2 и более беременностей, вероятность наличия хромосомной или генной аномалии у одного из родителей велика. Привычное невынашивание может быть обусловлено полиморфизмом следующих генов:

- генов 2-й фазы детоксикации: *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*;
- генов, ответственных за обмен гомоцистеина: *MTHFR*, *MTRR*;
- генов главного комплекса гистосовместимости: *DQA1*, *DQB1*;
- генов, регулирующих давление крови: *ACE*, *NOS3*.

В случае установления привычного невынашивания следует определять кариотип и возможный полиморфизм указанных генов у обоих родителей.

У родителей старшего возраста аномалии развития плода возникают чаще. Например, у женщин в возрасте до 30 лет частота рождения ребенка с хромосомной патологией составляет 1 на 510 родов, после 35 лет — 1 на 185 родов, от 40 до 44 лет — 1 на 63 родов, после 45 лет — 1 на 24 родов.

### 15.1.2. Нейроэндокринные причины

Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы женщины состоит из 5 звеньев: кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, яичники, органы-мишени репродуктивной системы (в частности, эндометрий). Невынашивание беременности может наступить при нарушении на любом из уровней этой системы.

Наиболее частые эндокринные нарушения, обусловливающие самопроизвольные выкидыши [142]:

- *недостаточная выработка прогестерона:*
  - недостаточность лютеиновой фазы МЦ;
  - нарушение прогестеронового лютеоплацентарного перехода;
  - увеличение латентного периода начала секреции прогестерона плацентой;
- *гиперандрогения*;
- *гиперпролактинемия*.

### Недостаточная выработка прогестерона

**Недостаточность лютеиновой фазы цикла** — состояние, сопровождающееся дефицитом прогестерона, сокращением лютеиновой фазы МЦ (< 11 дней) и отставанием надлежащего дозревания эндометрия от фазы цикла на 3 дня и более.

В крови таких женщин определяется сниженный уровень прогестерона (< 10 пмоль/л, в норме во 2-й фазе цикла — 20–30 пмоль/л). НЛФ — гетерогенная патология (хронические воспаления придатков матки, дефицит массы тела, гиперпролактинемия, СПКЯ, генитальный эндометриоз и др.). Формирование НЛФ осуществляется через гипосекрецию ФСГ в 1-ю фазу МЦ и гипоэстрогению на этапе доминантного фолликула. Из-за недостаточного развития гранулезной ткани развивается неполноценный фолликул, а в дальнейшем — неполноценное желтое тело и сниженная продукция прогестерона. Это приводит к нарушению преобразований эндометрия в фазе секреции и ослаблению его рецепции половых гормонов. В результате в эндометрии создаются неблагоприятные условия для имплантации яйцеклетки и развития эмбриона.

**Нарушение прогестеронового лютеоплацентарного перехода.** В норме после имплантации плодного яйца желтое тело 2-й фазы МЦ становится желтым телом беременности и продуцирует повышенное количество прогестерона, вплоть до лютеоплацентарного перехода (в 7–11 нед. гестации, чаще в 8–9 нед.), когда выработку прогестерона полностью берет на себя плацента. При первичной недостаточности желтого тела изначально продуцируется сниженное количество прогестерона и его уровень начинает возрастать лишь с началом гормонопродуцирующей функции плаценты. Клинически этот спад уровня прогестерона может проявляться в виде кровянистых выделений из половых путей.

**Увеличение латентного периода начала секреции прогестерона плацентой.** Происходит замедленный переход функции продукции прогестерона от желтого тела к плаценте, так называемый «отложенный» лютеоплацентарный переход, что и может стать причиной прерывания беременности.

### Гиперандрогения

Занимает второе место среди нейроэндокринных причин НБ. В зависимости от источника повышенной выработки андрогенов

различают три формы гиперандрогений: 1) надпочечниковую; 2) яичниковую; 3) смешанную (см. пар. 3.2.2., «II. Гормонотерапия», п. В).

Прерывание беременности при гиперандрогении и отсутствии терапии наступает в ранние сроки из-за неполноценного желтого тела и блокирующего влияния андрогенов на развитие сосудов миометрия, эндометрия и хориона.

#### Гиперпролактинемия

Это особая форма гипоталамических нарушений, приводящая к страданию функции яичников. В норме секреция пролактина гипофизом находится под преимущественным ингибирующим влиянием гипоталамуса (дофамин) (см. пар. 3.2.2., «II. Гормонотерапия», п. Г).

Повышенная секреция пролактина нарушает репродуктивную функцию у женщин, в том числе обусловливает прерывание беременности в I триместре вследствие: 1) снижения чувствительности яичников к эндогенным и экзогенным гонадотропинам, что приводит к падению секреции прогестерона; 2) торможения гонадотропинсекретирующей функции гипофиза, что блокирует спонтанный пик секреции ЛГ; 3) снижения чувствительности гипоталамуса к эстрогенам.

### 15.1.3. Иммунологические факторы

**Иммунологический дисбаланс.** Иммунная толерантность во время беременности обеспечивается, в частности, преобладанием Т-хелперов 2-го типа ($Th_2$) над Т-хелперами 1-го типа ($Th_1$), доминированием противовоспалительных цитокинов, наличием регуляторных Т-клеток (CD4, CD25), которые синтезируют IL-10. Кроме этого, эндогенный прогестерон, попадая в лимфоциты, способствует образованию белка массой 34 кДа — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который блокирует цитотоксическое действие этих лимфоцитов.

Поэтому частой иммунологической причиной прерывания беременности в любом сроке является *недостаток ПИБФ*. Этот фактор воздействует на NK-клетки (естественные киллеры), направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных NK-клеток — больших гранулярных лимфоцитов, несущих

маркеры CD56+, CD16–. При этом иммунный ответ реализуется по гуморальному пути через Т-хелперы 2-го типа, которые продуцируют противовоспалительные нецитотоксические цитокины IL-4, IL-5, IL-10 [141]. Они способствуют развитию трофобласта, контролируют ангиогенез, повышают продукцию хорионического гонадотропина, осуществляют иммуносупрессию.

При низком же содержании эндогенного прогестерона или при поражении рецепторов к прогестерону будет вырабатываться мало ПИБФ. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокин-активированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD56+, CD16+ , и иммунный ответ сдвигается в сторону Т-хелперов 1-го типа с продукцией провоспалительных абортогенных цитокинов (TNF-α, IL-2). Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая нормальное его формирование. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к активации протромбиназы, что обусловливает тромбозы, инфаркты трофобласта, его отслойку и в конечном итоге выкидыш в I триместре беременности.

**Аллоиммунные взаимоотношения** наблюдаются при изоантигенной несовместимости крови матери и плода по резус-фактору и системе АВ0. При встрече с антигенами плода в организме матери вырабатываются соответствующие антитела, которые при проникновении в кровоток плода вызывают агглютинацию и гемолиз его эритроцитов с развитием гемолитической болезни.

**Аутоиммунные реакции** — продукция материнской иммунной системой антител, направленных против антигенов собственного организма. Аутоиммунные реакции направлены против собственных материнских тканей, а плод страдает вторично вследствие идентичности его антигенов с материнскими либо в связи с патологическими изменениями в состоянии матери.

Одним из важнейших аутоиммунных состояний является *антифосфолипидный синдром* (АФС) — мультисистемное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем антифосфолипидных антител, артериальными и/или венозными тромбозами, иммунной тромбоцитопенией, синдромом потери плода

и неврологическими расстройствами. Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным НБ составляет 27–42%. Причина АФС — повышение уровня антифосфолипидных антител, реагирующих с фосфолипидами — основным компонентом клеточных мембран (фосфатидилинозитолом, фосфатидилэтоноламином, фосфатидилсерином, фосфатидилхолином). Так как именно фосфолипиды служат универсальной матрицей как для запуска коагуляционного каскада, так и для протекания естественных антикоагуляционных процессов, их поражение антифосфолипидными антителами приводит к развитию сосудистых тромбозов органов и тканей.

*Таблица 15.1*

**Аутоиммунные процессы, приводящие к нарушениям репродуктивной системы**

| Аутоиммунный маркер | Характер патологии |
|---|---|
| Антиспермальные антитела | Аутоиммунное бесплодие у мужчин, бесплодие у женщин, связанное с фиксацией сперматозоидов антителами цервикального секрета |
| Антитела к β-субъединицам хорионического гонадотропина | Прерывание беременности на ранних стадиях (клинически протекает как задержка менструации на 4–5 дней) |
| Антитела к *Zona pellucida* | Прерывание беременности на самых ранних (доимплантационных) стадиях беременности |
| Антиовариальные антитела | Формирование яичниковой недостаточности, нарушение менструального цикла, нарушение течения беременности в связи с гормональной недостаточностью |
| Антитела к ДНК, к $\beta_2$-гликопротеину, антинуклеарные антитела | Часто сопровождают и усиливают проявления АФС |

Одним из наиболее характерных клинических проявлений АФС является акушерская патология — привычные выкидыши, неразвивающаяся беременность, внутриутробная гибель плода, задержки внутриутробного развития плода, тяжелые гестозы. Кроме того, течение беременности у больных АФС нередко осложняется тяжелой гипертензией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, преждевременными ро-

дами. Наиболее опасным проявлением АФС при беременности является HELLP-синдром.

Известны и **другие аутоиммунные процессы**, приводящие к нарушениям репродуктивной системы (табл. 15.1).

Имеется также ряд других тромбофилических состояний, способствующих НБ: гипергомоцистеинемия, генетически обусловленные дефекты гемостаза (патология антитромбина III, дефицит протеинов С и S, мутации плазменного фактора V (Leiden) и протромбина и др.).

### 15.1.4. Инфекционные факторы

Среди инфекционных факторов основная роль в НБ принадлежит урогенитальным инфекциям и заболеваниям, передающимся половым путем (вирусным, паразитарным, грибковым, протозойным, микоплазменным, хламидийным, бактериальным, спирохетозным и др.).

**Пути проникновения инфекционного агента к плоду:**

- трансплацентарный — через плацентарный барьер;
- восходящий — через шейку матки и оболочки плодного яйца;
- нисходящий — через маточные трубы;
- трансмуральный — через миометрий и децидуальную оболочку.

При наличии генитальной инфекции беременность может прерваться в любом сроке. Кольпиты и цервициты при НБ диагностируются в 50–67% (с преобладанием микоплазмы, хламидий и грибов рода *Candida*). При хламидиозе и микоплазмозе аборты наступают в ранние сроки, при уреаплазмозе — в более поздние. Урогенитальная инфекция также может быть причиной неразвивающейся беременности.

Преждевременное прерывание беременности при этом наступает в связи с поражением микроорганизмами околоплодных оболочек, плаценты, матки в результате внутриутробного инфицирования плодного яйца. Возбудители инфекционных заболеваний обладают способностью вырабатывать фосфолипазу $A_2$. Под ее влиянием происходит возрастание уровня арахидоновой кислоты с повышением синтеза простагландинов, которые стимулируют сократительную деятельность матки.

### 15.1.5. Истмико-цервикальная недостаточность

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — недостаточность замыкательной функции перешейка и шейки матки, проявляющая себя во время беременности. При ИЦН происходит самопроизвольное сглаживание и раскрытие шейки, не связанное с сократительной деятельностью матки.

ИЦН — наиболее частое неблагоприятное последствие внутриматочных вмешательств и травматических повреждений шейки матки в родах. Диагностируется у 14–15% женщин при первичном НБ и у 43–45% — при привычном НБ.

Различают три типа ИЦН: 1) *травматического генеза* (органическая ИЦН) — осложнение частых или грубых внутриматочных вмешательств, которые сопровождаются инструментальным расширением внутреннего зева или его повреждением вследствие травматичных родов; 2) *функциональная ИЦН* (при эндокринных нарушениях, гипофункции яичников и гиперандрогении) — следствие нарушения пропорционального соотношения между количеством мышечной и соединительной ткани в перешейке и шейке матки, а также результат измененной реакции структурных элементов этой области на нейрогуморальные раздражители; 3) *врожденная ИЦН* — при генитальном инфантилизме и пороках развития матки.

Механизм прерывания беременности при ИЦН связан с размягчением шейки матки, открытием внутреннего зева и цервикального канала, вследствие чего плодное яйцо теряет механическую опору в нижнем сегменте матки. При прогрессировании беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный канал шейки матки, инфицируются и разрываются. Этот механизм прерывания беременности характерен для всех типов ИЦН. Выкидыш или преждевременные роды, как правило, происходят быстро и безболезненно.

## 15.2. КЛИНИКА САМОПРОИЗВОЛЬНОГО АБОРТА

Самопроизвольный аборт — это изгнание эмбриона/плода в сроке беременности до 22 нед. или массой до 500 г независимо от наличия или отсутствия признаков жизни [69, 146].

В клиническом течении самопроизвольного аборта различают следующие стадии: угрожающий выкидыш, аборт «в ходу», неполный и полный аборты. Входившая раньше в классификацию клинического течения самопроизвольного аборта стадия «начавшийся аборт» в 2008 г. исключена из употребления в соответствии с новым клиническим протоколом «Невынашивание беременности» [69, 146].

Для **угрожающего выкидыша** характерно усиление сократительной активности матки, однако плодное яйцо полностью сохраняет связь с ней. Происходит снижение базальной температуры в I триместре до 37 °С и ниже. Клинически данная форма выкидыша проявляется слабыми ноющими болями в нижних отделах живота и в крестце при наличии признаков беременности. Кровотечение отсутствует, однако возможны мажущие выделения из половых путей. Матка легко возбудима, ее тонус повышен; размеры матки соответствуют сроку беременности. Шейка матки размягчается, укорачивается, иногда остается сформированной. Во II триместре наблюдается пролабирование плодного пузыря. Беременность можно сохранить.

**Аборт «в ходу»** развивается при дальнейшем прогрессировании самопроизвольного аборта. При этом плодное яйцо теряет связь с маткой и опускается в нижний отдел матки или в шеечный канал. Аборт «в ходу» сопровождается сильными схваткообразными болями в нижних отделах живота и обильным кровотечением. При влагалищном исследовании тело матки меньше предполагаемого срока беременности, канал шейки матки пропускает один и более пальцев, может пальпироваться нижний полюс плодного яйца, во II триместре возможно отхождение околоплодных вод. При ригидном наружном зеве плодное яйцо может целиком изгоняться из полости матки в шеечный канал. Шейка матки значительно увеличивается в объеме, а тело — сокращается.

При **неполном аборте** часть плодного яйца выходит за пределы матки, а в полости матки остаются его элементы. Клинически неполный аборт проявляется кровотечениями разной степени выраженности, неинтенсивными болями внизу живота. Тело матки мягковатой консистенции, величина его меньше предполагаемого срока беременности, шейка матки укорочена, церви-

кальный канал открыт. Иногда кровотечение может приводить к развитию геморрагического шока.

При **полном аборте** плодное яйцо отторгается целиком, в матке могут оставаться только части децидуальной оболочки, при этом затихают боли и прекращается кровотечение, тело матки плотное, величина его значительно меньше срока беременности, цервикальный канал закрыт.

## 15.3. ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

**Анамнез.** Уточняются особенности менструальной функции, перенесенные гинекологические и соматические заболевания в детском, подростковом и репродуктивном возрасте, паритет, течение предшествующих беременностей и родов, наличие наследственных болезней, профессиональных и бытовых вредностей, состояние здоровья мужа.

Невынашиванию беременности способствуют следующие факторы:

- позднее менархе и длительный период становления МЦ;
- заболевания вирусной этиологии и инфекционно-аллергического характера в пре- и пубертатном периоде у девочек;
- нарушения менструального цикла;
- медицинские аборты, особенно аборт при первой беременности;
- бесплодие в анамнезе, в том числе вылеченное методами вспомогательных репродуктивных технологий;
- самопроизвольные прерывания предыдущих беременностей, несостоявшиеся выкидыши;
- перинатальные потери в анамнезе;
- патологическое течение предыдущих беременностей и родов;
- гинекологические операции;
- перенесенные TORCH-инфекции (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес и др.) в репродуктивном периоде;
- хронические экстрагенитальные заболевания;
- аллергические заболевания поливалентного характера;
- интервал между родами менее 2 лет;

- тяжелые инфекции во время беременности;
- врожденные пороки плода при предыдущих родах.

**Изменения гормонального статуса женщины:**

- гормональная кольпоцитология — изменения кольпоцитограммы (эстрогенный тип мазка, увеличение КПИ до 50% и выше);
- уменьшение содержания ХГ в крови в I триместре;
- уменьшение содержания прогестерона в крови и соотношения эстрогенов и прогестерона в плазме крови (при физиологическом течении беременности оно равно 1:5);
- наличие отклонений от должных концентраций плацентарного лактогена, эстриола, эстрадиола, АФП;
- явления гиперандрогении — повышение дегидроэпиандростендиола, кортизола, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, 17-кетостероидов, андростерона в крови;
- нарушения функции щитовидной железы: при гипотиреозе — снижение свободных $T_4$, $T_3$ при повышенном ТТГ; при гипертиреозе — $T_4$, $T_3$ повышены, ТТГ снижен, повышение тиреостимулированных антител.

Большое значение в диагностике гормональной недостаточности яичников играет простой лабораторный метод — определение клеточного состава влагалищного мазка (гормональная кольпоцитология) — табл. 15.2.

*Таблица 15.2*

**Показатели кольпоцитограммы у здоровых беременных женщин**

| Срок беременности, нед. | Индекс созревания | | Кариопикнотический индекс |
|---|---|---|---|
| | Промежуточные клетки | Поверхностные клетки | |
| 4–8 | 72,7 ± 8,0 | 27,3 ± 5,1 | 20,1 ± 8,1 |
| 9–12 | 81,4 ± 7,6 | 18,6 ± 2,9 | 15,0 ± 4,1 |
| 13–16 | 87,2 ± 4,8 | 12,8 ± 3,1 | 10,8 ± 3,7 |
| 17–20 | 87,9 ± 5,0 | 12,1 ± 3,1 | 8,4 ± 1,9 |
| 21–24 | 91,4 ± 4,4 | 8,6 ± 0,6 | 7,5 ± 0,5 |
| 25–29 | 91,1 ± 7,9 | 8,5 ± 0,5 | 8,4 ± 0,4 |
| 30–34 | 90,1 ± 4,1 | 9,9 ± 0,3 | 7,3 ± 0,2 |
| 35–38 | 91,4 ± 3,0 | 8,6 ± 0,3 | 14,7 ± 0,1 |

Нормальному течению беременности соответствует «гестагенный» тип мазка с преобладанием промежуточных клеток, имеющих ладьевидную форму и расположенных слоями. Уменьшение количества поверхностных клеток свидетельствует об эстрогенной недостаточности, а их повышение — о гиперэстрогении и относительной недостаточности прогестерона.

*Диагностика недостаточности лютеиновой фазы МЦ:*

- определение соотношения уровня прогестерона в 1-й и 2-й фазах МЦ (различие менее чем в 10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);
- определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие цервикального канала после 21 дня цикла);
- гиполютеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии — сохраняется высокий уровень КПИ при снижении эозинофильного индекса;
- изучение разницы базальной температуры (разница между наименьшими значениями в 1-ю фазу МЦ и наивысшими во 2-ю фазу МЦ должна составлять более 0,4 °С);
- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

**Медико-генетические исследования.** Показания к проведению медико-генетического исследования:

- привычное невынашивание беременности;
- рождение в семье детей с врожденными пороками развития;
- наличие врожденной патологии у семейной пары и их родственников;
- наличие детей с отставанием в умственном и физическом развитии;
- мертворождения в анамнезе, не связанные с акушерской патологией;
- возраст беременной старше 35 лет и отца ребенка старше 40 лет;
- указания на контакт во время беременности с мутагенными или тератогенными факторами (или если такие контакты имел отец будущего ребенка до зачатия);

- высокая группа риска для плода по перинатальной патологии.

Генетическое обследование включает:

- кариотипирование супругов;
- пренатальную диагностику:
  - УЗИ в 11–14 и 18–21 нед. беременности;
  - биохимический скрининг (двойной тест в I триместре — PAPP-A и свободный β-ХГЧ; тройной тест во II триместре — АФП, свободный β-ХГЧ и свободный эстриол);
  - фетоскопию, фето- и амниографию, амниоцентез, кордоцентез и кардиоцентез, биопсию и аспирацию хориона, биопсию плаценты;
- молекулярно-биологический скрининг генов (см. пар. 15.1).

*Инвазивные методы пренатальной диагностики применяются по строгим показаниям:*

- возраст беременной старше 35 лет;
- беременность со стойким повышением α-фетопротеина в сыворотке крови матери, значительным снижением концентрации PAPP-A (последний показатель имеет прогностическое значение в сроках 7–12 нед. беременности);
- носительство сбалансированных хромосомных аберраций родителями;
- моногенные аутосомно-рецессивные заболевания у обоих родителей или наличие такой патологии у двоих детей и более;
- наличие у беременной Х-сцепленных генетических аномалий;
- рождение в анамнезе детей с генетически обусловленными пороками развития;
- необходимость определения уровня билирубина при гемолитической болезни плода.

*Амниоцентез* (пункция амниотической полости) проводится под контролем УЗИ как абдоминальным, так и трансвагинальным доступом в 16–21-ю неделю беременности. Получают около 20 мл околоплодных вод. Путем культивирования клеток, находящихся в околоплодной жидкости, диагностируются нарушения в кариотипе, генотипе и ферментопатии плода.

Околоплодные воды также подлежат биохимическому исследованию.

*Фетоскопию* проводят с 15-й до 20-й недели беременности при необходимости исследования тканей плода. После введения под контролем УЗИ в полость амниона фиброоптического источника света можно произвести кордоцентез (пункцию пупочной вены), кардиоцентез (пункцию сердца), плацентоцентез (пункцию плаценты), получить кровь плода для лабораторного исследования (исследования кариотипа, генотипа, определение биохимических показателей и др.).

*Биопсия и аспирация хориона* позволяет в 8–12 нед. беременности выявить патологию кариотипа, диагностировать наличие у плода врожденных и обменных заболеваний, изучить структуру ДНК. Исследованию подлежит пунктат хориона массой не менее 5 мг, полученный, как правило, под контролем УЗИ трансвагинальным доступом.

*Биопсия плаценты* проводится под контролем УЗИ трансабдоминальным доступом после 16 нед. беременности с той же целью, что и биопсия хориона в ранние сроки.

Для прогнозирования риска возникновения аномалий развития плода в настоящее время используется *метод рассчета MoM* (multiple of median — кратное медианы), показывающий степень отклонения значения того или иного показателя пренатального скрининга от среднего значения (медианы) для срока беременности (табл. 15.3).

*Таблица 15.3*

**Таблица прогнозирования риска аномалий развития плода**

| **I триместр беременности** | | |
|---|---|---|
| **Аномалия** | **PAPP-A** | **Своб. β-ХГЧ** |
| Трисомия 21 (синдром Дауна) | 0,41 | 1,98 |
| Трисомия 18 (синдром Эдвардса) | 0,16 | 0,34 |
| Синдром Шерешевского–Тернера | 0,49 | 1,11 |
| Синдром Клайнфельтера | 0,88 | 1,07 |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл. 15.3*

| II триместр беременности | | | |
|---|---|---|---|
| **Аномалия** | **АФП** | **Общ. ХГЧ** | **Своб. эстриол** |
| Трисомия 21 (синдром Дауна) | 0,75 | 2,32 | 0,82 |
| Трисомия 18 (синдром Эдвардса) | 0,65 | 0,36 | 0,43 |
| Триплоидия типа I/II | 6,97 | 13 | 0,69 |
| Синдром Шерешевского–Тернера | 0,99 | 1,98 | 0,68 |

*Примечание*. PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А; β-ХГЧ — β-хорионический гонадотропин человека.

МоМ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{МоМ} = \frac{[\text{значение показателя в сыворотке крови пациентки}]}{[\text{значение медианы показателя для данного срока беременности}]}.$$

**Бактериологические исследования:**

- бактериоскопия мазка, окрашенного по Романовскому–Гимзе;
- культуральный метод с определением чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам.

По показаниям:

- иммунофлюоресцентный анализ;
- молекулярно-биологические методы (ПЦР, ЛЦР, метод гибридизации ДНК — ДНК-зонды);
- иммуноферментный анализ — позволяет определить стадию инфекционного процесса (табл. 15.4).

*Таблица 15.4*

**Диагностика стадий инфекционного процесса**

| Стадия заболевания | Антитела сыворотки | Динамика титров антител |
|---|---|---|
| Острая | IgM, IgA | Быстрые изменения (рост более чем в 4 раза за 2 нед.) |
| Хроническая | IgG, IgA | Титры постоянные |
| Реактивация/реинфекция | IgG, IgA | Быстрые изменения (рост более чем в 4 раза за 2 нед.) |

**Ультразвуковое исследование органов малого таза и плодного яйца:**

- *угроза самопроизвольного аборта:*
  - наличие локального утолщения миометрия в виде валика, который выпячивается в полость матки;
  - деформация контуров плодного яйца, его вдавление за счет гипертонуса матки;
  - низкое размещение плодного яйца в полости матки;
  - отсутствие желтого тела беременности в яичниках;
  - наличие участков отслойки хориона или плаценты;
  - признаки ИЦН (укорочение шейки матки до 3 см и менее, увеличение диаметра внутреннего зева шейки матки более 1 см);
  - во II триместре — пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал;
- *аборт «в ходу»:*
  - полное или почти полное отслоение плодного яйца от стенки матки (до 12 нед.) — плодное яйцо расположено низко, частично в цервикальном канале;
  - участки отслоения плаценты (после 12 нед.);
- *неполный аборт:*
  - полость матки расширена (> 15 мм), шейка матки раскрыта, плодное яйцо не визуализируется, но могут определяться ткани неоднородной эхоструктуры;
- *полный аборт:*
  - полость матки свободная, щелевидная (< 15 мм), цервикальный канал закрыт, остатки плодного яйца в полости матки не визуализируются.

**Иммунологическое исследование.** Для выявления причин невынашивания по показаниям определяют антитела:

- к агглютиногенам A, B и Rh-фактору;
- к фосфолипидам;
- антиспермальные антитела;
- антиовариальные антитела;
- антитела к ХГ.

Для верификации иммунологической картины во время беременности определяют:

- ПИБФ;

- количество $Th_1$ и $Th_2$;
- провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-2, γ-интерферон);
- противовоспалительные цитокины (IL-4, -5, -10).

**Консультирование смежными специалистами:** терапевтом, медгенетиком, эндокринологом, по показаниям — иммунологом, психотерапевтом и другими специалистами (табл. 15.5).

**Диагностика АФС:**

- определение антикардиолипиновых антител классов M и G;
- обнаружение волчаночного антикоагулянта плазмы крови;
- тромбоцитопения;
- ложноположительная RW.

Положительный результат тестов для одних и тех же антител (IgM и IgG) дважды через 4–6 нед. на уровне средних или высоких титров указывает на наличие АФС и необходимость его лечения.

**Диагностика истмико-цервикальной недостаточности:**

- врожденные или приобретенные дефекты эктоцервикса;
- открытие шейки матки до 2 см и более во II триместре беременности при отсутствии маточных сокращений и отслойки плаценты;
- пролабирование плодного пузыря из наружного зева шейки матки;
- трансвагинальное УЗИ:
  - укорочение шейки матки до 25 мм и более в сроке 16–24 нед.;
  - клинообразная трансформация канала шейки матки на 40% длины и более.

*Таблица 15.5*

**Обследование, рекомендованное при привычном невынашивании** [69, 146]

| Характер обследования | Вне беременности | При беременности |
|---|---|---|
| Осмотр акушера гинеколога | + | + |
| Осмотр эндокринолога | + | + |
| Осмотр иммунолога | + | + |
| Осмотр андролога-уролога | + | – |

| Характер обследования | Вне беременности | При беременности |
|---|---|---|
| Осмотр психотерапевта | + | + |
| Бактериологическое и вирусологическое исследование (ИФА для определения специфических антител класса IgM и IgG в сыворотке крови и метод ПЦР для выявления антигена инфекционного агента) | + | + |
| Гормональное исследование<br>Тесты функциональной диагностики:<br>– кольпоцитология;<br>– базальная температура;<br>– симптом «зрачка»;<br>– симптом «папоротника».<br>Гормоны крови<br>Суточная моча на 17-КС (по показаниям) | <br><br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | <br><br>+<br>+<br>–<br>–<br>+<br>+ |
| Ультразвуковое исследование | + | + |
| Допплерометрия плодово-плацентарного кровотока | – | С 16-й недели |
| Тонометрия шейки матки (по показаниям) | + | – |
| Определение углеводного обмена (по показаниям) | + | + |
| Состояние гипофиза (МРТ, рентгенография турецкого седла) (по показаниям) | + | +<br>– |
| Гистеросальпингография (по показаниям) | + | – |
| КТГ | – | С 32-й недели |
| Иммунологическое исследование (по показаниям):<br>– АВ0 и Rh-антитела;<br>– антитела к фосфолипидам;<br>– антиспермальные антитела;<br>– антиовариальные антитела;<br>– антитела к хорионическому гонадотропину | +<br>+<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>–<br>–<br>– |
| Интерфероновый статус (по показаниям) | + | – |
| Гемостазиограмма | + | + |
| Утерография | – | + |
| Генетическое исследование (по показаниям):<br>– кариотипирование супругов;<br>– пренатальная диагностика;<br>– молекулярно-биологический скрининг генов «внешней среды» | <br>+<br>–<br>+ | <br>+<br>+<br>+ |

## 15.4. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

При определении тактики ведения пациенток с НБ следует учитывать прогностические критерии развития данной беременности (табл. 15.6).

Госпитализация беременных проводится при появлении признаков самопроизвольного аборта, а также женщин группы риска в критические сроки беременности (8–12, 18–22, 28–32 нед.) и перед сроками, в которые произошло прерывание предыдущих беременностей.

**Амбулаторное лечение угрозы выкидыша не проводится!**

*Таблица 15.6*

**Критерии прогноза развития беременности** [69, 146]

| Признак | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
|---|---|---|
| Анамнез | Прогрессирующая беременность | Наличие спонтанных абортов |
| | | Возраст женщины > 34 лет |
| Ультразвуковые исследования | Наличие сердцебиений при краниально-тазовом размере (КТР) плода 6 мм (трансвагинально)<br>Отсутствие брадикардии | Отсутствие сердцебиения при КТР плода 6 мм (трансвагинально) или 10 мм (трансабдоминально). Брадикардия |
| | Соответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца | Пустое плодное яйцо диаметром 15 мм при сроке гестации 7 нед.; 21 мм — при сроке 8 нед. (достоверность признака 90,8%) |
| | | Диаметр плодного яйца 17–20 мм и более при отсутствии в нем эмбриона или желточного мешка (достоверность признака 100%) |
| | | Несоответствие размеров эмбриона размерам плодного яйца |
| | Рост плодного яйца в динамике | Отсутствие роста плодного яйца через 7–10 дней |
| | | Субхориальная гематома (чем больше субхориальная гематома, тем хуже прогноз) |

| Признак | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
|---|---|---|
| Биохимические исследования | Нормальный уровень биохимических маркеров | Уровень ХГЧ ниже нормы для срока гестации |
| | | Уровень ХГЧ возрастает менее чем на 66% за 48 ч (до 8 нед. беременности) или снижается |
| | | Содержание прогестерона ниже нормы для гестационного возраста и снижается |

### 15.4.1. Угроза прерывания беременности в I и II триместрах

При наличии клиники угрожающего аборта в сроке беременности менее 8 нед. проведение терапии, направленной на ее сохранение, не рекомендуется (А). Если пациентка настаивает на проведении сохраняющей терапии, она должна быть проинформирована:

- о высоком удельном весе хромосомных аномалий в данном сроке беременности, как наиболее вероятной причины ее прерывания (в 70% спонтанных абортов при сроке до 12 нед. и 30% — после);
- о низкой эффективности любой сохраняющей терапии.

На основании полученной информации пациентка принимает решение о целесообразности сохраняющей терапии. Решение беременной фиксируется подписанием информированного согласия.

При угрозе прерывания беременности в сроке более 8 нед. и при отсутствии признаков неблагоприятного прогноза (см. табл. 15.6) применяются меры, направленные на сохранение беременности. Убедившись (с помощью УЗИ) в наличии сердцебиения у эмбриона, женщине назначают комплексное обследование, а также физический и сексуальный покой.

Данные доказательной медицины [143] указывают, что при невынашивании беременности лечебный эффект доказан только в отношении следующих групп лекарственных средств:

- препаратов прогестерона;
- β-адреномиметиков;

- антагонистов окситоцина (атозибан);
- ингибиторов простагландинов.

Однако не стоит игнорировать и достижения отечественной акушерско-гинекологической школы, которые убедительно показывают обоснованность применения при НБ седативной и спазмолитической терапии, дифференцированной гормонотерапии (включающей и другие препараты кроме прогестерона), кровоостанавливающей и витаминотерапии. Поэтому мы предлагаем взвешенный подход к лечению угрожающего самопроизвольного аборта с применением всех вышеуказанных лекарственных средств.

**1. Седативная и антистрессовая терапия:**

- настойка *валерианы*, *пустырника* — по 20–30 кап. 2–3 раза в день; препараты типа «*Персен*», «*Новопассит*». Во II триместре возможно назначение *седуксена* по 5–10 мг 2 раза в сутки (при стрессах — *диазепам* 2 мл 0,5% р-ра);
- магний — обладает антистрессовым действием, снижает интенсивность тревоги, оказывает седативный эффект, нормализует сон, снижает тонус матки, улучшает работу кишечника:
  - *магния лактат* по 2 таб. внутрь 2 раза в сутки;
  - *Магне* $B_6$ по 2 таб. 3 раза в сутки;
  - *магниевая соль оротовой кислоты* по 500 мг 2 раза в сутки;
- психотерапия особенно актуальна у женщин с осложненным акушерским анамнезом, у которых формируется «синдром нереализованного материнства».

**2. Спазмолитическая терапия:**

- *папаверина гидрохлорид* — по 2,0 мл в/м или в виде ректальных свечей (0,02 г) 2–3 раза в сутки;
- *вибуркол* в свечах ректально 1–3 раза в сутки.

После 16 нед. беременности, особенно при выраженном болевом синдроме, используют:

- *магния сульфат* — 40 мл 25% р-ра в/в медленно на 400 мл 0,9% NaCl или в/м по 10 мл 25% р-ра 1–2 раза в день. После нескольких дней в/в и в/м введения возможен переход на Магне $B_6$ по 2 таб. 3 раза в сутки (200–300 мг/сут магния). Следует отметить, что данные доказательной медицины

указывают на отсутствие выраженного токолитического эффекта сульфата магния [143].

Длительность спазмолитической терапии определяется клиническими проявлениями НБ и составляет от 2–3 дней до 2–3 нед. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость.

**3. Гормональная терапия**

Принципы гормональной терапии:

- обоснованность использования гормональных препаратов;
- индивидуальный подбор дозы;
- преимущество отдается назначению гормональных препаратов после 8 нед. беременности (кроме беременных после ЭКО, после индукции овуляции и у женщин с самопроизвольным абортом в ранние сроки в анамнезе, у которых гормональная коррекция начинается сразу после наступления беременности).

***Недостаточность функции яичников***

- Терапия гестагенами. Гестагены являются препаратами первой линии при лечении любых форм НБ. Они обычно применяются до 16-й недели беременности (окончание формирования плаценты). Дуфастон и утрожестан, при необходимости, можно назначать до 28–32 нед.:
  - *прогестерон* 10–25 мг/сут. Особенность 5α-прегнандиола (активного метаболита прогестерона) — в его способности ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов;
  - *утрожестан* 100–200 мг 2–3 раза в сутки. Натуральный микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения, полностью идентичный эндогенному прогестерону;
  - *лютеина* — вагинальные таблетки (50 мг микронизированного прогестерона) — по 100–150 мг 2 раза в сутки;
  - *дуфастон* (40 мг внутрь одномоментно, затем — по 10 мг 2 раза в сутки). Дуфастон — гестаген с высокоизбирательным аффинитетом (действием) только к прогестероновым рецепторам, причем эффект его действия в 20–30 раз сильнее эффекта эндогенного прогестерона.

Доза гестагенов возрастает при увеличении срока беременности. Отменяют препараты постепенно, так как резкая их отмена может спровоцировать прерывание беременности.

- Терапия гонадотропинами. Экзогенный хорионический гонадотропин используют при гипоплазии хориона:
  — *хорионический гонадотропин* (*хориогонин*, *профази*) в/м по 1000–5000 МЕ 2–3 раза в неделю до 16-й нед. беременности.
- Терапия эстрогенами. При НБ, особенно у пациенток после ЭКО, возможно использование эстрогенов. Они назначаются по строгим показаниям (выраженная гипоэстрогения):
  — *эстрадиола валерат* (*прогинова*) — по 2 мг/сут с одновременным назначением гестагенов под контролем гормональной кольпоцитологии! При увеличении кариопикнотического индекса и количества поверхностных клеток влагалищного эпителия показано уменьшение дозы эстрогенов. Увеличение их дозы возможно при отставании размеров матки относительно срока беременности.

***Гиперандрогения:***

а) надпочечниковая гиперандрогения:
- при повышенном уровне 17-гидроксипрогестерона:
  — *дексаметазон* (внутрь после ужина) по 0,125–0,5 мг/сут до конца беременности;
- при адреногенитальном синдроме с нормальным уровнем 17-КС терапия дексаметазоном в той же дозе проводится только до 16-й недели беременности.

Цель назначения кортикостероидов — угнетение секреции АКТГ для снижения синтеза андрогенов в надпочечниках;

б) яичниковая гиперандрогения (СПКЯ) часто сопровождается развитием привычного невынашивания. При этом необходима подготовка женщины к беременности. Во вторую фазу цикла — гестагены (*дуфастон* по 10 мг 2 раза в сутки) с 16-го по 25-й день и *дексаметазон* в непрерывном режиме 0,125–0,5 мг 1 раз в сутки до нормализации

уровня 17-КС. При необходимости стимулируют овуляцию кломифеном. С наступлением беременности дексаметазон, как правило, продолжают до 20–24-й недели беременности;

в) смешанная гиперандрогения — прием дексаметазона до 35–36-й недели беременности.

***Гиперпролактинемия***

Для снижения уровня пролактина у беременных применяют:

- *мастодинон* (в его состав входит прутняк — Agnus castus, который обладает допаминергическим действием на лактотропные клетки гипофиза, подавляя повышенную секрецию пролактина) — по 30 кап. 2 раза в день, 3–4 мес. (до 16 нед. беременности);
- *бромкриптин* (*парлодел*) применяют при сроке до 8–12 нед. при наличии пролактиномы — по $^1/_2$ таб. (1,25 мг) 2–3 раза в день.

**4. Токолитическая терапия.** Токолитики — лекарственные средства, предназначенные для снижения сократительной активности матки. Используют селективные β-адреномиметики (гинипрал, партусистен, сальбутамол, тербуталин, ритодрин), антагонисты окситоцина (атозибан) и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин).

Селективные β-адреномиметики снижают амплитуду схваток и лишь затем тонус матки, поэтому назначаются только с 16-й недели беременности (полная их эффективность развивается с 26–27-й недели беременности).

***β-адреномиметики:***

- *гинипрал* (*гексопреналин*) — таблетки по 0,5 мг, 0,0005% р-р в ампулах по 2 и 5 мл (в 1 мл — 5 мкг активного вещества): для острого токолиза разводят 10 мкг (2,0 мл) в 20 мл физраствора. Вводят в/в медленно в течение 5–10 мин. При необходимости продолжают в/в инфузию — 10 мкг (2,0 мл) или 25 мкг (5,0 мл) гинипрала, разведенного в 500 мл физраствора, со скоростью 5–10 кап./мин. За 1–2 ч до завершения инфузии назначают таблетированную форму препарата (0,5 мг каждые 3 ч, затем каждые 4–6 ч);
- *партусистен* (*фенотерол*) — таблетки по 5 мг, ампулы по 10 мл 0,005% р-ра (0,05 мг): в/в вводят 0,5 мг препарата

(в 250–500 мл физраствора) со скоростью 15–20 кап./мин до угнетения сократительной активности матки; за 1–2 ч до завершения инфузии назначают 5 мг препарата в таблетках с последующим приемом по 5 мг каждые 2–3 ч по 4–8 таб./сут. Максимальная суточная доза — 40 мг;

- *сальбутамол* (*сальгим*) — ампулы по 5 мл 0,1% р-ра (в 1 мл р-ра — 0,001 г сальбутамола), таблетки по 0,002 и 0,004 г: 1–2 ампулы разводят в 500 мл физраствора и вводят в/в со скоростью 20–40 кап./мин (пульс беременной не должен превышать 120 уд./мин). В таблетированной форме назначают по 0,004 г через 6–8 ч.

Эффективность хронического токолиза таблетированными формами β-адреномиметиков не доказана [143].

***Антагонисты окситоцина:***

- *атозибан* (*трактоцил*) — синтетический пептид, конкурентный антагонист окситоцина; связываясь с рецепторами окситоцина в миометрии, угнетает сократимость матки (уже через 10 мин после в/в введения препарата сократительная активность миометрия снижается до уровня менее 4 сокращений в час). В 1 мл раствора — 7,5 мг атозибана.

*Показания к назначению атозибана:*

- угроза преждевременных родов на 24–33-й неделе беременности;
- схватки не короче 30 с и частотой более 4 за 30 мин при раскрытии шейки матки на 1–3 см.

*Противопоказания:*

- преждевременное излитие околоплодных вод после 30 нед. беременности;
- предлежание плаценты или преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- задержка развития, дистресс-синдром плода, внутриутробная смерть плода;
- тяжелый гестоз;
- внутриматочная инфекция;
- гиперчувствительность к препарату.

*Условия:* отсутствие дистресса.

*Техника введения:* атозибан вводится в/в в три этапа:

1) в/в болюсно — 0,9 мл препарата (6,75 мг атозибана);

2) инфузия атозибана в течение 3 ч в высокой концентрации (300 мкг/мин);
3) поддерживающая инфузия препарата в течение 45 ч в малой концентрации (100 мкг/мин).

Полная доза атозибана на курс лечения (48 ч) — 330 мг.

***Блокаторы кальциевых каналов.*** Для острого токолиза назначают *нифедипин* по 10 мг через 15 мин до исчезновения схваток.

Поддерживающая терапия — по 10 мг каждые 3–4 ч. Суммарная суточная доза в первые сутки не должна превышать 100 мг. Контроль АД!

**5. Ингибиторы простагландинов.** Назначаются нестероидные противовоспалительные средства с целью угнетения избыточной продукции простагландинов $E_2$ и $F_2\alpha$, которые вызывают сокращения миометрия: *индометацин* ректально по 50–100 мг 1–2 раза в сутки, 7–9 сут (суммарная доза не больше 1000 мг). Препараты назначают не раньше 16 нед. и не позже 34 нед. беременности.

**6. Кровоостанавливающая терапия.** Для прекращения кровянистых выделений используют различные гемостатические препараты:

- *транексамовая кислота* (*тугина*) — антифибринолитическое средство (угнетает действие активатора плазмина и плазминогена), обеспечивает гемостатический эффект без существенного влияния на систему гемостаза в целом: в/в капельно по 500–750 мг (10–15 мл стандартного р-ра в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида каждые 8 ч в течение 3 сут, до остановки кровотечения), затем внутрь по 500 мг 3 раза в сутки;
- *этамзилат* (*дицинон*) — активирует сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, способствует образованию тромбов в поврежденных сосудах: в/в или в/м 250–500 мг 2–3 раза в сутки до остановки кровотечения, затем внутрь 250 мг 3 раза в сутки — 5 сут;
- *аминокапроновая кислота* — антифибринолитическое средство (значительно менее активное, чем транексамовая кислота): в/в капельно 4–5 г в 0,9% р-ре хлорида натрия в течение 1 ч, затем (при необходимости) по 1 г/ч.

**7. Витаминотерапия:**

- витамин Е по 200 мг/сут *per os*;
- фолиевая кислота по 400 мкг/сут до 12 нед. беременности (положительно действует на формирование нервной трубки плода).

**8. Немедикаментозные методы лечения:**

- *электроаналгезия* — 1 раз в сутки, № 8–10;
- *электрорелаксация* — 1–3 процедуры;
- *иглорефлексотерапия*.

**9.** При наличии **инфекции** в организме женщины проводят мероприятия, направленные на обнаружение очага инфекции и его санацию (гл. 2).

**10. Лечение истмико-цервикальной недостаточности.** Среди методов лечения ИЦН выделяют следующие.

- Хирургические:
  - механическое сужение функционально неполноценного внутреннего зева шейки матки (методы V. Shirodkar, McDonald, Любимовой);
  - зашивание наружного зева шейки матки (методы Szendi, Baden);
  - сужение шейки матки путем создания мышечной дупликатуры по боковым стенкам шейки матки (метод Терьяна в модификации Орехова и Карахановой).
- Нехирургические:
  - использование акушерских пессариев (колец).

***Хирургические методы лечения ИЦН***

*Показаны* женщинам группы риска со следующими результатами УЗИ:

- короткая шейка матки (< 2,5 см) без клинообразной трансформации цервикального канала;
- короткая шейка матки (< 2,5 см) в сочетании с прогрессирующей в динамике клинообразной трансформацией цервикального канала;
- короткая шейка матки (< 2,5 см) в сочетании с прогрессирующей трансформацией цервикального канала на 40% и более при однократном исследовании.

*Противопоказания:*

- со стороны матери:

  - абсолютные: невозможность вынашивания беременности по состоянию здоровья, внутриматочные инфекции;
  - относительные: выраженный гипертонус матки, кольпит;
- со стороны плода:
  - аномалии развития плода.

*Условия:* живой плод без выявленных пороков развития, целый плодный пузырь, отсутствие хорионамнионита, родовой деятельности и кровотечения, первая или вторая степень чистоты влагалища.

*Подготовка:* бактериоскопическое исследование влагалищных выделений и бакпосевов из цервикального канала, при необходимости — санация влагалища.

*Сроки:* оптимальные — 12–16 нед. беременности, хотя возможно наложение шва и в более поздние сроки. Ургентное наложение шва выполняют с момента диагностирования ИЦН.

*Техника операции*

Наиболее распространенные операции:

- кисетный шов по *McDonald*: сужение внутреннего зева кисетным капроновым швом, наложенным в области сводов влагалища без рассечения слизистой оболочки;
- шов по *Любимовой*: сужение истмической части в области внутреннего зева достигается с помощью нити из медной проволоки в полиэтиленовой оболочке;
- шов *по Szendi*: операция полного зашивания наружного зева шейки матки отдельными кетгутовыми швами после предварительного кругового иссечения слизистой оболочки цервикального канала в области его наружного зева шириной 0,5 см.

Не найдено преимуществ ни одной из многочисленных техник наложения шва и используемого шовного материала (B) [69, 146].

*Послеоперационное ведение:*

- постельный режим 1–2 сут;
- токолиз β-миметиками (при необходимости);
- местные антисептики для обработки влагалища и швов:
  - *неомицин/полимиксин/нистатин* (*полижинакс*) — по 1 вагинальной капсуле на ночь, № 12;

- *орнидазол/неомицин/нистатин* (*мератин-комби*) — по 1 влагалищной таблетке на ночь, № 10;
- *тернидазол/нистатин/неомицин* (*тержинан*, *неотризол*) — по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки, 6–10 дней;
- *гексикон* по 1 вагинальной свече 1–2 раза в сутки, 10 дней.

***Нехирургические методы лечения ИЦН.*** Используют акушерские пессарии. Механизм защитного действия пессария состоит в замыкании шейки матки, передаче давления плодного яйца с шейки матки на ее переднюю стенку и тазовое дно вследствие вентрально-косого положения пессария и асимметрического расположения его центрального отверстия. Совокупность указанных компонентов обеспечивает надежную защиту нижнего полюса плодного яйца.

**11. Лечение НБ, обусловленного антифосфолипидным синдромом и тромбофилическими нарушениями.** Лечение АФС начинается после четко установленного диагноза:

- ***ацетилсалициловая кислота*** (*аспирин-кардио*, *аспекард*, *кардиомагнил*) — внутрь после еды, 75 мг 1 раз в сутки; прием начинают с момента положительного теста на беременность и продолжают до родов;
- ***антикоагулянты*** (длительно):
  - *гепарин* 5000 ЕД п/к 2 раза в сутки;
  - *фраксипарин* п/к по 0,3 мл (9500 МЕ/мл) в сутки;
  - *клексан* п/к по 0,2 мл (10 000 МЕ/мл) 1 раз в сутки.

Использование антикоагулянтов начинают, как только зарегистрирована сердечная деятельность плода (по УЗИ) и продолжают до 34-й недели беременности. При использовании нефракционированного гепарина проводят контроль количества тромбоцитов еженедельно на протяжении первых 3 нед., а затем каждые 4–6 нед. Если при предыдущих беременностях имели место тромбозы, антикоагулянты можно применять до родов и в послеродовом периоде.

Указанная комбинированная терапия АФС (аспирин и гепарины) у женщин с привычным невынашиванием достоверно снижает частоту самопроизвольных выкидышей на 54% (А) [143].

Использование кортикостероидов у беременных с АФС не увеличивает частоту живорождений, но может сопровождаться возрастанием материнской и неонатальной заболеваемости (А) [69, 146].

### 15.4.2. Аборт «в ходу» (69, 146)

**Срок беременности менее 16 нед.** Проводят вакуум-аспирацию или кюретаж стенок полости матки в ургентном порядке под адекватным обезболиванием и мероприятия по стабилизации гемодинамики в зависимости от объема кровопотери. Обязательно выполняют патогистологическое исследование удаленной ткани.

**Срок беременности более 16 нед.** После спонтанного изгнания плода проводят вакуум-аспирацию или кюретаж стенок полости матки и мероприятия, направленные на стабилизацию гемодинамики, в зависимости от объема кровопотери.

***В случае кровотечения:***

- при наличии условий проводят эвакуацию содержимого матки (не ожидая спонтанного изгнания плода) и мероприятия, направленные на стабилизацию гемодинамики; при отсутствии условий — абдоминальное прерывание беременности;
- для ускорения изгнания плода в сроки гестации 16 нед. и более возможно применение *окситоцина* (в дозе 10 ЕД в/м или внутривенно капельно на 500 мл физраствора — до 40 кап./мин);
- при кровотечении после изгнания плода или во время кюретажа для улучшения сократительной способности матки вводят один из препаратов:
  - *окситоцин* — 10 ЕД в/м или в/в капельно на 500 мл физраствора — до 40 кап./мин;
  - *эргометрин* — 0,2 мг в/м или в/в (в случае необходимости допустимо повторение введения указанной дозы, максимальная суточная доза — не более 1 мг);
  - *мизопростол* (*сайтотек*) — 800 мкг ректально.

Профилактическое применение антибиотиков является обязательным.

### 15.4.3. Неполный аборт

В случае неполного аборта обязательно проводят опорожнение матки от остатков эмбриональных/плодовых тканей с их последующим патогистологическим исследованием.

При отсутствии абсолютных показаний к кюретажу или вакуум-аспирации пациентке предоставляется возможность выбора метода опорожнения матки от остатков плодного яйца — хирургический или медикаментозный.

**Хирургический метод эвакуации содержимого полости матки (кюретаж или вакуум-аспирация)**

*Абсолютные показания к хирургическому методу:*

- интенсивное кровотечение;
- расширение полости матки более 50 мм (УЗИ);
- повышение температуры тела выше 37,5 °С (в этом случае кюретаж не проводят, а матку опорожняют с помощью вакуум-аспирации или марлевым тупфером, чтобы минимизировать поступление микроорганизмов из матки в кровь женщины).

Кюретаж стенок полости матки или вакуум-аспирацию проводят под адекватным обезболиванием; параллельно выполняют лечебные мероприятия, направленные на стабилизацию гемодинамики, соответственно объему кровопотери. Обязательно назначение антибиотиков.

**Медикаментозный метод эвакуации содержимого полости матки.** Может быть использован по желанию женщин, стремящихся избежать хирургического вмешательства и общей анестезии. Рандомизированные исследования демонстрируют отсутствие статистически достоверного различия в эффективности хирургической и медикаментозной эвакуации при неполном аборте в сроке до 70 дней от первого дня последней менструации [69, 146].

*Показания:*

- подтвержденный неполный аборт в I триместре;
- отсутствие абсолютных показаний для хирургической эвакуации;
- при условии госпитализации в медицинское учреждение, которое оказывает экстренную помощь круглосуточно.

*Противопоказания:*

- абсолютные: надпочечниковая недостаточность, длительная терапия глюкокортикоидами, гемоглобинопатии или антикоагулянтная терапия, анемия (гемоглобин < 100 г/л), порфирия, митральный стеноз, глаукома, прием нестероидных противовоспалительных средств на протяжении предшествующих 48 ч;
- относительные: гипертензия, тяжелая бронхиальная астма.

*Методика медикаментозной эвакуации содержимого полости матки:*

- *мизопростол* — 800–1200 мкг одномоментно интравагинально в условиях стационара. Препарат вводит врач в задний свод влагалища во время осмотра в зеркалах. Через несколько часов (как правило, через 3–6 ч после введения мизопростола) начинаются сокращения матки и изгнание остатков плодного яйца.

Через 7–10 дней после выписки из стационара в амбулаторных условиях проводится контрольный осмотр пациентки и УЗИ.

Переход к хирургическим методам после неуспешной медикаментозной эвакуации осуществляют в случае:

- возникновения массивного кровотечения;
- появления симптомов инфекции;
- если эвакуация остатков плодного яйца не началась в течение 8 ч после введения мизопростола;
- определения остатков плодного яйца в полости матки во время УЗИ через 7–10 дней.

### 15.4.4. Полный аборт

При отсутствии жалоб, кровотечения и остатков плодного яйца в полости матки (по данным УЗИ) нет необходимости в инструментальной ревизии полости матки. Контрольное УЗ-исследование — через 1 нед.

Необходимость профилактического применения антибиотиков, выбор препаратов и длительность их применения определяется по индивидуальным клиническим показаниям.

# Приложение 1

# КРАТКИЙ СПРАВОЧНИК АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

## 1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

### Классификация антибиотиков по фармакологическим группам

I. β-лактамы:

1. Пенициллины:

- Природные:
  - — короткого действия;
  - — депо-препараты;
  - — антистафилококковые.
- Полусинтетические:
  - — с расширенным спектром действия;
  - — антисинегнойные;
  - — комбинированные.

2. Цефалоспорины (I–IV поколения).
3. Карбапенемы и монобактамы.

II. Тетрациклины.

III. Макролиды и азалиды (I–III поколения).

IV. Аминогликозиды (I–III поколения).

V. Гликопептиды.

VI. Фторхинолоны (I–III поколения).

VII. Противогрибковые антибиотики-полиены.

VIII. Антибиотики разных групп: линкозамиды, фузидины, хлорамфениколы, рифампицин, фосфомицины, полимиксины и др.

### Классификация антибиотиков по механизму действия

I. Бактерицидные:

1. Ингибиторы синтеза компонентов микробной стенки:
   - β-лактамы;
   - гликопептиды;
   - фосфомицин.
2. Ингибиторы функции цитоплазматической мембраны:
   - полимиксины;
   - грамицидин;
   - циклосерин;
   - противогрибковые антибиотики полиенового ряда.
3. Ингибиторы синтеза белка и ингибиторы ДНК-гиразы бактерий:
   - азалиды;
   - аминогликозиды;
   - ансомакролиды (группа рифампицина);
   - фторхинолоны.

II. Бактериостатические:

Ингибиторы синтеза белка и нуклеиновых кислот:

- макролиды;
- линкозамиды;
- фузидин;
- хлорамфеникол.

### β-Лактамные антибиотики

**Пенициллины**

***А. Природные пенициллины***

I. *Короткого действия:*

1. Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли.
2. Феноксиметилпенициллин (Клиацил, Пенициллин V, Бетарен, Оспен).

II. *Депо-препараты:*
3. Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1, Экстенциллин, Ретарпен).
4. Бициллин-5.

III. *Антистафилококковые*:
5. Оксациллин.
6. Клоксациллин.
7. Флуклоксациллин.

***Б. Полусинтетические пенициллины***

I. *Широкого спектра действия:*
8. Ампициллина тригидрат (Пентрексил).
9. Амоксициллин (Амоксил-КМП, В-Мокс, Флемоксин).
10. Пенамециллин (Марипен).
11. Бакампициллин (Пенглоб).

II. *Антисинегнойные:*
12. Карбенициллин.
13. Тикарциллин.
14. Азлоциллин.
15. Пиперациллин (Исипен).
16. Мезлоциллин (Байпен).

III. *Комбинированные:*
17. Уназин (ампициллин + сульбактам).
18. Аугментин, амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота).
19. Тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота).
20. Хеликоцин (амоксициллин + метронидазол).
21. Ампиокс (ампициллин + оксациллин).
22. Вампилокс (амоксициллин + клоксациллин).

*Особенности действия:*
1. Мощное бактерицидное действие.
2. Низкая токсичность.
3. Хорошая всасываемость.
4. Большая широта терапевтического действия.
5. Перекрестная аллергия между пенициллинами и некоторыми цефалоспоринами.

*Побочные действия*. Аллергические реакции (1–22), дисбактериоз (1–21), диспепсия (5, 8), нейротоксичность (12), кровоточивость (12–13).

*Особенности применения*. Пенициллины несовместимы с макролидами, стрептомицином, левомицетином, адреналином, глюкозой, витаминами С, Р, К, $B_1$, $B_{12}$, антикоагулянтами.

Растворы бензилпенициллина натриевой и калиевой соли, тиментина не смешивают в одном шприце с другими лекарственными средами. Нельзя смешивать в одном шприце карбенициллин с аминогликозидными антибиотиками (инактивация). Амоксиклав, тиментин инактивируют аминогликозидные антибиотики. Пиперациллин несовместим с гидрокарбонатом натрия и аминогликозидами.

Следует избегать одновременного назначения бактерицидных и бактериостатических антибиотиков.

**Цефалоспорины**

*I поколения:*

1. Цефазолин (Тотацеф, Кефзол, Цефазолин-КМП).
2. Цефапирин (Цефатрексил).
3. Цефадроксил (Дурацеф).
4. Цефалексин.
5. Цефрадин (Велозеф, Цефрадал).
6. Цефалоридин (Цепорин).

*II поколения:*

7. Цефуроксим (Кетоцеф, Зиннат).
8. Цефаклор (Биклор–КМП).
9. Цефотетан.
10. Цефамандол (Мандол).
11. Цефокситин (Мефоксин).
12. Цефметазол (Цефметазон).
13. Цефоницид (Лиза).

*III поколения:*

14. Цефотаксим (Клафоран, Цефотаксим–КМП).
15. Цефтазидим (Фортум, Цефтазидим–КМП).
16. Цефоперазон (Цефоперазон–КМП).
17. Цефтриаксон (Цефтриаксон–КМП, Лендацин).
18. Цефодизим (Модивид).
19. Цефпрозил (Цефзил).
20. Цефпирамид (Тамицин).
21. Цефподоксим (Орелокс).
22. Цефиксим (Цефиксим–КМП).

23. Цефтибутен (Цедекс).
24. Цефтизоксим (Эпоцелин).

*IV поколения:*

25. Цефепим (Максипим).
26. Цефпиром (Кейтен).

*Побочные действия*. Аллергические реакции (в том числе перекрестные с пенициллинами), диспептические расстройства, флебиты, гематологические реакции (лейкопения, гипопротромбинемия, эозинофилия), дисбактериоз.

*Особенности применения*. Цефалоспорины I–II поколения не действуют на синегнойную палочку. Цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефпирамид, цефепим нельзя применять с петлевыми диуретиками, этанолом. Растворы цефотаксима, цефтриаксона, цефалотина, цефалоридина несовместимы с растворами других антибиотиков в одном шприце. Цефтазидим, цефозидим, цефепим не сочетаются с аминогликозидными антибиотиками, амфотерицином В, циклоспорином, цисплатином, ванкомицином, полимиксином В, фуросемидом.

Цефалоспорины II–IV поколения обладают постантибиотическим эффектом.

**Другие β-лактамные антибиотики**

I. *Карбапенемы:*

1. Имипенем-циластин (Конет, Тиенам).
2. Меропенем (Меронем).

*Особенности:* сверхширокий спектр действия и абсолютная устойчивость к β-лактамазам.

II. *Монобактамы:*

3. Азтреонам (Азактам).

*Особенности:* резервные антибиотики для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций.

*Побочные действия*. Аллергические реакции, при в/в введении — флебиты, при в/м введении — болезненность, отек тканей, диспептические расстройства, диарея, псевдомембранозный колит, нейротоксичность (1), гепатотоксичность (2).

*Особенности применения*. Растворы монобактамов нельзя смешивать в одном шприце с растворами других антибиотиков и препаратами, содержащими пробенецид. При сочетании монобактамов с фуросемидом и пробенецидом наблюдается увеличе-

ние концентрации азтреонама в крови и риск побочных эффектов. При сочетании имипинема с другими β-лактамными антибиотиками наблюдается антагонизм. Меропенем нежелательно комбинировать с нефротоксичными антибиотиками.

Карбапенемы и монобактамы обладают постантибиотическим эффектом, уменьшают явления эндотоксикоза.

### Тетрациклины, макролиды и азалиды

**Тетрациклины**

I. *Природные:*

1. Тетрациклин.
2. Окситетрациклин.

II. *Полусинтетические:*

3. Метациклин (Рондомицин).
4. Миноциклин (Миноцин).
5. Доксициклин (Юнидокс, Вибрамицин).

**Макролиды и азалиды**

*I поколения:*

6. Эритромицин.
7. Олеандомицин.

*II и III поколения:*

8. Джозамицин.
9. Рокситромицин (Рулид, Реницин).
10. Спирамицин (Ровамицин).
11. Мидекамицин (Макропен).
12. Кларитромицин.
13. Азитромицин (Сумамед).
14. Диритромицин.

*Комбинации тетрациклинов и макролидов:*

15. Олететрин.
16. Эрициклин.

*Побочные действия.* Аллергические реакции (1–16), нарушения белкового обмена (1–5), диспептические расстройства (1–16), эрозии пищевода (1–3), дисбактериоз и суперинфекция (1–5, 15, 16), нарушения образования зубной и костной ткани (1–5), фотодерматит, гепатотоксичность (1–6, 15, 16), нефротоксичность (особенно у просроченных препаратов), синдром псевдоопухоли мозга (повышение внутричерепного давления) (1–5), перекрестная устойчивость (1–16).

*Особенности применения*. Тетрациклины не применяют одновременно с антацидами, препаратами железа, циклоспорином, витамином С, антикоагулянтами, препаратами кальция, стрептомицином, пенициллином, препаратами, содержащими дигидрированные алкалоиды спорыньи. Барбитураты, дифенин, карбамазепин усиливают метаболизм тетрациклинов; синергизм с бактерицидными антибиотиками (аминогликозидами, линкозамидами, макролидами). Макролиды и азалиды проявляют антагонизм с пенициллинами, цефалоспоринами, линкозамидами. Синергизм — с тетрациклинами, стрептомицинами, сульфаниламидами. Рокситромицин нельзя применять одновременно с препаратами спорыньи, бромкриптином.

Макролиды II и III поколения накапливаются в нейтрофилах и макрофагах и вместе с ними транспортируются в очаги воспаления. Кларитромицин усиливает кардиотоксическое действие астемизола.

### Аминогликозиды и гликопептиды

**Аминогликозиды**

*I поколения:*

1. Стрептомицин.
2. Неомицин.
3. Канамицин.
4. Мономицин.

*II поколения:*

5. Гентамицин (Гентамицина сульфат, Гарамицин).

*III поколения:*

6. Амикацин.
7. Тобрамицин.
8. Нетилмицин.
9. Сизомицин.
10. Изепамицин.
11. Паромицин.
12. Фрамицетин.

*Побочные действия*. Нейротоксичность, ототоксичность, нефротоксичность, курареподобное действие, эритематозная сыпь, лихорадка, диспепсия.

**Гликопептиды**

13. Ванкомицин (Эдицин).
14. Тейкопланин (Таргоцид).

*Побочные действия:* флебит (13, 14), синдром «красного человека» при быстром введении (13, 14), гипотензия (13), лихорадка (13), сыпь (13, 14), кожный зуд (13, 14), тошнота (13, 14), диарея (14), бронхоспазм (14), головокружение, головная боль (14).

*Особенности применения.* Аминогликозиды нельзя сочетать друг с другом и другими ото- и нефротоксическими препаратами. Стрептомицин несовместим с курареподобными препаратами, с глюкозой, витамином $B_1$, тиосульфатом натрия, карбенициллином, эритромицином. Недопустимо смешивание стрептомицина в одном шприце с антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами. Неомицин несовместим с пенициллином. Канамицин несовместим с петлевыми диуретиками, этакриновой кислотой, миорелаксантами, анестетиками; потенцирует антибактериальное действие пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов. Гентамицин несовместим с витамином $B_2$, фенобарбиталом, преднизолоном, дифенином, димедролом. Амикацин нельзя принимать одновременно с петлевыми диуретиками, карбенициллином, цефалоспоринами. Тобрамицин несовместим с фуросемидом и этакриновой кислотой. Тобрамицин не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами. Нетилмицин несовместим с миорелаксантами, полимиксинами.

Гликопептиды нельзя сочетать с аминогликозидами, полимиксинами, этакриновой кислотой во избежание усиления нейротоксичности и нефротоксичности.

**Фторхинолоны**

*I поколения:*

1. Ципрофлоксацин (Цифран).
2. Офлоксацин (Таривид, Дотофлокс).
3. Пефлоксацин (Абактал).
4. Норфлоксацин (Номицин).
5. Нфлокс-Т (норфлоксацин + тинидазол).

6. Эноксацин (Эноксор).
7. Руфлоксацин.

*II поколения:*

8. Ломефлоксацин (Максаквин).
9. Спарфлоксацин.

*III поколения:*

10. Флероксацин (Хинодис).
11. Тровафлоксацин.
12. Грепафлоксацин (Раксар).
13. Гатифлоксацин (Тебрис).

*Побочные действия:* дисбактериоз, аллергические реакции, дисплазия хрящевой ткани у детей.

*Особенности применения*. Офлоксацин не следует одновременно применять с антацидными, железосодержащими препаратами. Норфлоксацин несовместим с циклоспорином. Раствор ципрофлоксацина для в/в введения нельзя смешивать с растворами с pH > 7. Эноксацин нельзя применять одновременно с пероральными непрямыми антикоагулянтами. Спарфлоксацин не следует применять совместно с цизапридом. Ломефлоксацин применяют при развитии устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам 1-го и 2-го ряда.

Фторхинолоны могут повышать фоточувствительность тканей.

### Антибиотики разных групп

I. *Линкозамиды:*

1. Линкомицина гидрохлорид (Нелорен).
2. Клиндамицин (Далацин С, Климицин).

II. *Фузидины:*

3. Фузидиевая кислота (Фузидин).

III. *Хлорамфениколы:*

4. Левомицетин (Амбофен).
5. Ируксол.
6. Синтомицин.

IV. *Рифампицины:*

7. Рифампицин.

V. *Фосфомицины:*

8. Фосфомицин (Фосфоцин).

VI. *Полимиксины:*

9. Полимиксина М сульфат.

VII. *Другие:*

10. Спектиномицин (Кирин).

*Побочные действия*: дисбактериоз (1–4, 7–9), псевдомембранозный колит (1, 2), гематотоксичность (4, 5), гепатотоксичность (4), нейротоксичность (7, 9), нефротоксичность (9), аллергические реакции.

*Особенности применения*. Линкомицин несовместим с ампициллином, карбенициллином, цефалотином, цефалоридином и канамицином. Клиндамицин не следует применять одновременно с препаратами, тормозящими перистальтику кишечника, замедляющими нервно-мышечную передачу. Клиндамицин несовместим в одном шприце с витаминами группы В, ампициллином, аминофиллином, барбитуратами, кальция глюконатом, магния сульфатом. Левомицетин несовместим с глюкозой и с препаратами, угнетающими кроветворение, барбитуратами, бутамидом, дифенином, неодикумарином.

Рифампицин нельзя сочетать с пероральными антикоагулянтами, антидиабетическими средствами. Рифампицин — индуктор микросомальных ферментов печени, поэтому ускоряет метаболизм многих лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, теофиллин, глюкокортикостероиды, контрацептивы). Рифампицин окрашивает мочу и слюну в красный цвет, фосфомицин — в оранжевый. Фосфомицин потенцирует антибактериальное действие β-лактамов и аминогликозидов.

## 1.2. АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ (по Дж. Сэнфорду и соавт., 1994)

| Микроорганизм | Препарат | | |
|---|---|---|---|
| | выбора | резерва | второго ряда |
| *Bacteroides fragilis* | Метронидазол | Клиндамицин | Цефокситин, ИМП, ТКЦ/КЛ, ППР/ТБ, АМП/СБ, цефметазол, цефотетан |
| *Borrelia recurrentis* | Доксициклин | Эритромицин | Бензилпенициллин |
| *Brucella spp.* | Доксициклин + гентамицин (или рифампицин) | Доксициклин, бисептол, хлорамфеникол | Тетрациклины, сульфаниламиды (бактрим) |
| *Campylobacter fetus ssp.* | ИМП | Гентамицин | Ампициллин, хлорамфеникол |
| *Chlamydia pneumoniae* | Доксициклин | Эритромицин | Азитромицин, кларитромицин |
| *C. trachomatis* | Доксициклин, азитромицин | Эритромицин, офлоксацин | Ципрофлоксацин |
| *Citrobacter diversus*<br>*Citrobacter freundii* | ИМП | Фторхинолоны | АГ-АП |
| *Clostridium difficile* | Метронидазол внутрь | Ванкомицин внутрь | Бацитрацин внутрь |
| *Clostridium perfringens*<br>*Clostridium tetani* | Бензилпенициллин | Доксициклин | Эритромицин, хлорамфеникол, цефазолин, цефоксинтин, Пен-АП ИМП |
| *Corynebacterium diphtheriae* (возбудитель дифтерии) | Эритромицин | Бензилпенициллин | Клиндомицин, рифампицин |
| *Enterobacter spp.* | ИМП; Пен-АП + АГ-АП | ТКЦ/КЛ, ципрофлоксацин | Монобактам или фторхинолоны III–IV поколения |

| Микроорганизм | Препарат | | |
|---|---|---|---|
| | выбора | резерва | второго ряда |
| *Enterococcus faecalis* | Бензилпенициллин (или ампициллин) + гентамицин | Ванкомицин + гентамицин | Ампициллин. Выбор препарата зависит от локализации инфекции. При инфекции мочевыводящих путей эффективны фторхинолоны |
| *Enterococcus faecium*, образующие β-лактамазы | ЦС-III | Аминогликозиды или карбапенем | Монобактам или фторхинолоны III–IV поколения |
| *E. coli* (кишечная палочка) | Чувствительны к пенициллинам в сочетании с ингибиторами β-лактамаз, цефалоспоринам, фторхинолонам, бисептолу, АГ-АП, нитрофурантоину, ИМП | | |
| *Gardnerella vaginalis* | Метронидазол | Клиндамицин | Орнидазол |
| *Haemophilus aphrophilus* | Бензилпенициллин + гентамицин | Цефалотин + гентамицин | Устойчивы к ванкомицину, клиндамицину, метициллину, часто к ампициллину |
| *Haemophilus ducreyi* (возбудитель мягкого шанкра) | Азитромицин, цефтриаксон | Эритромицин, АМК/КЛ, ципрофлоксацин | |
| *H. influenzae* (вызывает менингит, эпиглотит и другие угрожающие жизни инфекции) | Цефотаксим, цефтриаксон, АМК/КЛ, ЦС II–III, бисептол, азитромицин, кларитромицин, АМП/СБ | Бисептол, ИМП, ципрофлоксацин, ампициллин (если штамм не образует β-лактамазы) | Хлорамфеникол (исключен из препаратов первого ряда из-за токсического действия на кроветворение) |
| *Klebsiella ozaenae* | Ципрофлоксацин | Рифампицин + бисептол | Цефуроксим, амоксициллин, доксициклин |

*Продолжение* ↳

*Окончание табл.*

| Микроорганизм | Препарат | | |
|---|---|---|---|
| | выбора | резерва | второго ряда |
| *Klebsiella pneumoniae* | ЦС-III, ципрофлоксацин | АГ-АП, ТКЦ/КЛ, АМП/СБ | Пен-АП, бисептол, ИМП, азтреонам |
| *Mycoplasma pneumoniae* | Эритромицин, азитромицин, кларитромицин | Доксициклин | Клиндамицин и β-лактамы неэффективны |
| *N. gonorrhoeae* (гонококк) | Цефтриаксон, цефуроксим | Офлоксацин, ципрофлоксацин, спектиномицин | Доксициклин, азитромицин |
| *N. meningitidis* (менингококк) | Бензилпенициллин | Цефтриаксон | Цефуроксим, цефотаксим, доксициклин |
| *Proteus mirabilis* | Ампициллин | Бисептол | Большинство препаратов |
| *Proteus vulgaris* | ЦС-III, фторхинолоны | АГ-АП | ИМП, азтреонам |
| *Providencia spp.* | Амикацин, ципрофлоксацин | Бисептол | Пен-АП + амикацин; цефотаксим; цефтизоксим; ИМП |
| *P. aeruginosa* (синегнойная палочка) | Пен-АП, ЦС-III, АП, ИМП, тобрамицин | Ципрофлоксацин. ТКЦ/КЛ, ППР/ТБ, азтреонам | При лечении ИМП или цефтазидином может развиться устойчивость к β-лактамам |
| *Pseudomonas cepacia* | Цефтазидим, ципрофлоксацин | Хлорамфеникол | Обычно устойчивы к АГ-АП |
| *Pseudomonas pseudomallei* | Цефтазидим | Цефотаксим, ИМП, АМК/КЛ | Устойчивы к бисептолу |
| *S. aureus*. Штаммы, чувствительные к метициллину | Ппен, метициллин | ЦС-I, ванкомицин, эритромицин, клиндамицин | ИМП, АМК/КЛ, ТКЦ/КЛ, АМП/СБ, ципрофлоксацин, пефлоксацин |

| Микроорганизм | Препарат | | |
|---|---|---|---|
| | выбора | резерва | второго ряда |
| *S. aureus*. Штаммы, устойчивые к метициллину | Ванкомицин (стафилококковый эндокардит), Ппен + бензилпенициллин + гентамицин | Тейклопанин | Фузидиевая кислота, рифампицин. Фосфомицин + рифампицин |
| *S. epidermidis* | Ванкомицин | – | К Ппен и цефалотину устойчивы 75% штаммов |
| *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* | Бензилпенициллин | Клиндамицин | Эритромицин, доксициклин, ванкомицин |
| *S. pneumoniae* (пневмококк). Штаммы, чувствительные к пенициллину | Бензилпенициллин | Эффективны многие препараты. Фторхинолоны не всегда эффективны. АГ-АП неэффективны | В Европе распространены штаммы с множественной устойчивостью |
| *S. pneumoniae* (пневмококк). Штаммы, устойчивые к пенициллину (МПК > 2) | Ванкомицин | ЦС-III | Быстрое развитие устойчивости к рифампицину |
| *Streptococcus pyogenes*, группа А | Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин | Все β-лактамы, эритромицин | Во Франции и Японии распространены штаммы, устойчивые к макролидам |

*Примечание*. АГ-АП — аминогликозиды с антипсевдомонадным эффектом; АМК/КЛ — амоксиклав + клавуланат; АМП/СБ — ампициллин + сульбактам; ИМП — имипенем; Пен-АП — пенициллины с антипсевдомонадным эффектом; Ппен — полусинтетические пенициллины; ППР/ТБ — пиперациллин + тазобактам; ТКЦ/КЛ — тикарциллин + клавуланат; ЦС-I, -II, -III — цефалоспорины I, II, III поколения.

## 1.3. ДОЗЫ И СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ

### Пенициллины

| Препарат | Способ введения, частота и длительность применения | Доза |
|---|---|---|
| Бензилпенициллин (натриевая и каливая соли) | В/м 4–6 раз в сутки, 7–30 дней | 0,5–1,0 млн ЕД на введение |
| Феноксиметилпенициллин | Внутрь 4–8 раз в сутки, 7–30 дней | 0,25–0,5 г на прием |
| Бициллин-1 | В/м 1 раз в неделю, 6 нед.<br>В/м 2 раза в месяц, 6 нед. | 300–600 тыс. ЕД<br>1,2–2,4 млн ЕД |
| Бициллин-3 | В/м 1 раз в 4–6 дней | 0,6–1,2 млн ЕД |
| Бициллин-5 | В/м 1 раз в месяц | 1,5 млн ЕД |
| Метициллин | В/м и в/в 4–8 раз, до 30 дней | 1 г на введение |
| Оксациллин | Внутрь 3–5 раз в сутки, 30 дней;<br>в/в и в/м 4–8 раз в сутки | 0,25–1 г на прием<br>0,25–1 г на введение |
| Диклоксациллин | Внутрь, в/м и в/в 4–6 раз | 0,25–0,5 г на прием |
| Ампициллин | Внутрь, в/м и в/в 4–8 раз, до 30 дней | 0,25–1 г на прием |
| Карбенициллин | В/м и в/в 4–8 раз, 3 нед. | 1–2 г на введение |
| Амоксициллин | В/в, внутрь 3 раза | 0,25–1,0 г; 0,25–0,5 г |
| Ампиокс | В/в, внутрь 4 раза | 0,5–1,0 г; 0,5–1,0 г |
| Тикарциллин | В/м, в/в 4–6 раз | 3,0–4,0 г |
| Пиперациллин | В/м, в/в 4–6 раз | 2,0–4,0 г |
| Азтреонам | В/в 2–3–4 раза | 0,5–2,0 г |

### Цефалоспорины

| Препарат | Способ введения | Доза, г | Частота введения, раз |
|---|---|---|---|
| Цефалоридин | В/м, в/в | 1,0–4,0 г/сут | 3 |
| Цефалотин | В/м, в/в | 2,0–6,0 г/сут | 4–6 |
| Цефазолин | В/м, в/в | От 1,0–2,0 до 6,0 | 2–3 раза в сутки |
| Цефомандол | Глубоко в/м | 0,5–2,0 | 4–6 |
| Цефокситин | Глубоко в/м | 1,0 | 3 |
| Цефуроксим | Глубоко в/м | 1,0–4,0 | 2–3 |
| Цефтриаксон | В/м, в/в | 1,0–2,0 | 1–2 |
| Цефалексин | Внутрь | 0,5–1,0 | 3 |

| Препарат | Способ введения | Доза, г | Частота введения, раз |
|---|---|---|---|
| Цефаклор | Внутрь | 0,5–1,0 | 3 |
| Цефтизоксим | В/м, в/в | 0,5–1(2) | 2 |

## Макролиды и азалиды

| Препарат | Разовая доза, мг | Способ и частота введения (раз в сутки) |
|---|---|---|
| Сумамед | 0,5–1 | Внутрь, 1 |
| Макропен | 400 | Внутрь, 3 |
| Спирамицин | 3 млн ЕД | Внутрь, 3 |
| Джозамицин | 500 | Внутрь, 2 |
| Рондомицин | 300 | Внутрь, 2 |
| Кларитромицин | 500 | Внутрь, 2 |
| Рокситромицин | 300 | Внутрь, 2 |
| Эритромицин | 500 | Внутрь, 4 |
| Эритромицина сукцинат | 800 | Внутрь, 2 |

## Фторхинолоны

| Препарат | Разовая доза, мг | Способ и частота введения (раз в сутки) |
|---|---|---|
| Ципрофлоксацин | 500–750 | Внутрь, в/в, 2 |
| Норфлоксацин | 400 | Внутрь, 2–3 |
| Пефлоксацин | 400 | Внутрь, в/в, 2 |
| Офлоксацин | 200–400 | Внутрь, 2 |
| Левофлоксацин | 500 | Внутрь, 2 |
| Ломефлоксацин | 400 | Внутрь, 2 |
| Гатифлоксацин | 400 | Внутрь, в/в, 1 |
| Флероксацин | 400 | Внутрь, 2 |
| Эноксацин | 400 | Внутрь, 2 |

## Аминогликозиды

| Препарат | Способ, частота и длительность введения | Доза |
|---|---|---|
| Стрептомицина сульфат | В/м 2 раза в сутки до 30 дней, интратрахеально в полости | 0,5–1,0 г<br>0,2–0,5 г на введение |

| Препарат | Способ, частота и длительность введения | Доза |
|---|---|---|
| Мономицин | В/м 3 раза в сутки, 7–10 дней<br>Внутрь 4–6 раз в сутки 5–7 дней<br>В полости однократно | 0,25 г<br>0,25 г<br>0,25–0,5 г. Вне наркоза! |
| Гентамицина сульфат | В/м 2–4 раза в сутки, до 10 дней<br>В полости | 40–80 мг<br>4 мг/кг. Вне наркоза! |
| Неомицин | Внутрь 4 раза в сутки, 5–7 дней.<br>Местно | 0,2–0,5–1 г |
| Тобрамицин | В/м, в/в 3 раза в сутки | 0,75 мг/кг |
| Сизомицин | В/м, в/в 3 раза в сутки | 1 мг/кг |
| Амикацин | В/м, в/в 2–3 раза | 7,5–10,0 мг/кг |
| Нетилмицин | В/м, в/в 2–3 раза | 2–3 мг/кг |

## Противостафилококковые антибиотики

| Препарат | Разовая доза, мг | Способ введения, раз в сутки |
|---|---|---|
| Эритромицина аскорбинат | 200 | В/в 2–3 раза |
| Олеандомицина фосфат | 250–500 | Внутрь 4–6 раз |
| Мидекамицина ацетат | 400 | Внутрь, 3 |
| Рокситромицин | 300 | Внутрь, 1–2 |
| Азитромицин | 500 | 1 раз в сутки |
| Линкомицин | 500 | Внутрь, 3–4 |
| Клиндамицин | 300–600<br>150–450 | В/м, в/в, 2–4<br>Внутрь, 4 |
| Фузидин | 0,5–1,0 г | Внутрь, 2–4 |
| Ристомицин | 500–750 млн ЕД | В/в, 2 |
| Рифампицин | 300 | Внутрь, 2–3 |
| Ванкомицин | 0,5–1,0 г | В/в, 2–3 |

## Линкомицин

| Инфекция | применение | | |
|---|---|---|---|
| | внутреннее | внутримышечное | внутривенное |
| Тяжелые инфекции | По 500 мг каждые 8 ч | По 600 мг (2 мл) каждые 6–8 ч | 600 мг (2 мл) — 1,0 г каждые 6–8 ч |
| Крайне тяжелые инфекции | По 500 мг каждые 6 ч | По 600 мг (2 мл) каждые 4–6 ч | В/в вливания препарата производятся с физ. р-ром |

| В/в введение | Доза, г | Объем растворителя, мл | Время |
|---|---|---|---|
| В/в вливание препарата производится капельно только после разведения 1,0 г линкомицина минимально в 250 мл физиологического раствора в течение 1 ч. При еще более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 8,0 г/сут | 0,6<br>1,0<br>2,0<br>3,0<br>4,0 | 200<br>250<br>300<br>400<br>500 | 1,0 г/ч.<br>Эти дозы по потребности повторяются до 2,0; 3,0 и 4,0 г |

## 1.4. СОЧЕТАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Принципы и цели комбинированной антимикробной терапии:**

- перекрытие возможного спектра возбудителей до получения результатов микробиологического исследования;
- снижение токсичности;
- замедление развития резистентности микроорганизмов.

| Сочетания препаратов | Ожидаемый эффект | Показания к назначению |
|---|---|---|
| Цефалексин с амоксициллином | Воздействие на пенициллиназообразующие стафилококки, энтерококки | Пиелонефрит, инфекции дыхательного тракта после предшествующей парентеральной терапии |
| Цефалоспорины с аминогликозидами | Сверхширокий спектр действия в отношении энтеробактерий | Урогенитальные инфекции, при миелодефицитных состояниях |
| Цефотаксим с аминогликозидами | Расширение спектра действия | При всех предполагаемых возбудителях гнойной инфекции |
| Фторхинолоны с антисинегнойными β-лактамами | Расширение спектра действия | Инфицирование организма синегнойной палочкой |
| Полусинтетические пенициллины + фторхинолоны | То же | Для лечения тяжелой пневмонии |
| Цефтазидим + пефлоксацин или левофлоксацин | » | Сверхширокий спектр действия, рекомендуется для ОРИТ |

| Микроорганизмы | Бета-лактамы | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Пенициллины | | | | | | | | КП | | МБ | Поколение цефалоспоринов | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | I | II | | | III/IV | | | | | | |
| | Пенициллин G | Оксациллин | Ампициллин | Амоксициллин | Тикарциллин | Пиперациллин | ТКЦ/КЛ | ППР/ТБ | Имипенем | Меропенем | Азтреонам | Цефазолин | Цефотетан | Цефокситин | Цефуроксим | Цефотаксим | Цефтизоксим | Цефтриаксон | Цефоперазон | Цефтазидим | Цефепим | |
| Грамположительные | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Strep. Group A, B, C, G* | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Strep. pneumoniae* | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Enterococcus faecalis* | + | 0 | + | + | ± | + | ± | + | + | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| *Enterococcus faecium* | ± | 0 | + | + | ± | ± | ± | ± | ± | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| *Staph. aureus (MSSA)* | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | + | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Staph. aureus (MRSA)* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| *Staph. epidermidis* | 0 | ± | ± | + | ± | | ± | + | + | + | 0 | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | |
| *Listeria monocytogenes* | + | 0 | + | | + | + | | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Грамотрицательные | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Neisseria gonorrhoeae* | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | ± | ± | ± | ± | + | ± | ± | + | |
| *Neisseria meningitidis* | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | ± | ± | + | + | ± | + | ± | ± | + | |
| *Moraxella catarrhalis* | 0 | 0 | 0 | + | 0 | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Haemophilus influenzae* | 0 | 0 | ± | + | ± | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Escherichia coli* | 0 | 0 | ± | + | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Klebsiella spp.* | 0 | 0 | 0 | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Enterobacter spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | 0 | ± | 0 | ± | + | + | + | + | + | + | |
| *Serratia spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | + | + | + | + | + | 0 | + | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | |
| *Salmonella spp.* | 0 | 0 | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | + | | + | + | | | |
| *Shigella spp.* | 0 | 0 | ± | + | + | + | | | + | + | + | | | | | | | | | | | |
| *Proteus merabillis* | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Proteus vulgaris* | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| *Providencia spp.* | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | |
| *Citrobacter spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | 0 | ± | ± | ± | + | + | + | + | + | + | |
| *Acinetobacter spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | 0 | + | ± | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | ± | ± | + | + | + | |
| *Burkholderia cepacia* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | ± | |
| *Y. enterocolitica* | 0 | 0 | 0 | ± | ± | + | + | | + | | + | 0 | ± | ± | ± | + | + | + | ± | ± | + | |
| *Legionella spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Анаэробы | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Bacteroideus fragilis* | 0 | 0 | 0 | + | | | + | + | + | + | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| *P. melaninogenica* | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | | + | + | + | + | + | ± | + | + | 0 | |
| *Clostridium difficile* | + | | | | | + | | | + | + | 0 | | | 0 | | 0 | 0 | | 0 | | 0 | |
| *Clostridium (not difficile)* | + | | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| *Peptostreptococcus spp.* | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Атипичные | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Chlamydia spp.* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| *Mycoplasma pneumoniae* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

*Примечание*. ППР — пиперациллин; ТБ — тазобактам; ТКЦ — тикарциллин; КП — карбапенемы; ТКЦ/КЛ — тикарциллин/клавуланат; MSSA — метициллин-чувствительный; MRSA — метициллинрезистентный; ГП — гликопептиды; ОКЗС — оксазолидоны; МБ — монобактамы; ТЦ — тетрациклины.

| | Оральные цефалоспорины | | | | | Фторхинолоны, аминогликозиды и тетрациклины | | | | | | | | | | | Макролиды, гликопептиды и др. | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Фторхинолоны | | | | | | Аминогликозиды | | | | ТЦ | Макролиды | | | | ГП | ОКЗС | Другие препараты | | | | | |
| | Цефалексин | Цефаклор | Цефуроксим | Цефиксим | Цефтибутен | Ципрофлоксацин | Офлоксацин | Пефлоксацин | Ломефлоксацин | Моксифлоксацин | Левофлоксацин | Гентамицин | Тобрамицин | Нетилмицин | Амикацин | Доксициклин | Эритромицин | Азитромицин | Кларитромицин | Спирамицин 1 | Ванкомицин 1 | Линезолид | Клиндамицин | Метронидазол | Хлорамфеникол | Рифампицин | Фузидин | Нитрофурантоин |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | + | + | + | + | + | ± | ± | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | ± | + |
| | + | + | + | + | + | ± | ± | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | + | + | ± | + |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | | + | + | s | s | s | s | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | + | + | 0 | 0 | ± | ± | + | ± |
| | | | | | | 0 | 0 | 0 | | ± | 0 | s | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | ± | 0 | | 0 |
| | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | ± | + | + | + | + | + | + | 0 | ± | + | + | + |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | + | + | 0 |
| | ± | ± | ± | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | ± | ± | ± | ± | 0 | ± | ± | | ± | + | + | 0 | 0 | 0 | + | + | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | | | | | | s | s | s | s | + | + | + | + | ± | + | + | | 0 | + | + | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | ± | ± | + | ± | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | ± | ± | ± | + | 0 | | 0 | 0 | + | + | + | + |
| | 0 | ± | ± | ± | ± | + | + | + | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | |
| | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | | ± | 0 | 0 | + | + | | |
| | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | + | + | ± | | ± | 0 | 0 | + | + | | |
| | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | + | | | + |
| | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | | | ± |
| | | 0 | 0 | 0 | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± |
| | | 0 | 0 | ± | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | | | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | ± | 0 | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | + |
| | 0 | | | | | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | ± | 0 | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | + |
| | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| | 0 | ± | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | ± | | ± | ± | | 0 | + | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | ± | | ± | ± | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | + | | 0 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | | + | + | | | | | + | + | + | + | ± | | ± | | 0 | | | ± | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | 0 | | 0 | ± | + | + | + | | | |
| | | + | + | + | | 0 | | | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | | + | + | | 0 | | + | + | + | | + | |
| | | | | | | 0 | | | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | ± | + | ± | | + | ± | | | |
| | | | | 0 | | ± | ± | | 0 | + | + | | | | | + | ± | + | + | | + | + | | + | + | | + | |
| | + | + | + | + | | ± | ± | | 0 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | ± | + | ± | | 0 | + | + | + | + | | + | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | | + | | 0 | + | + | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | 0 | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | | | 0 | 0 | + | | 0 | |

| | |
|---|---|
| + | обычно высокая клиническая эффективность или больше 60% штаммов чувствительны |
| ± | обычно умеренная клиническая эффективность или больше 30–60% штаммов чувствительны |
| 0 | отсутствие клинического эффекта или меньше 30% штаммов чувствительны |
| | данные отсутствуют |
| s | синергизм в комбинации с пенициллином (ампициллином) |

# Приложение 2

# ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

## 2.1. ГРУППА АЦИКЛОВИРОВ

*Ацикловир* — аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина — компонента ДНК. Этот псевдонуклеозид, включаясь в ДНК вируса, приводит к возникновению нежизнеспособного вириона и подавлению репликации вируса. Активная форма ацикловир-трифосфат избирательно блокирует синтез именно вирусной ДНК. На репликацию ДНК клеток хозяина (человека) ацикловир-трифосфат практически не влияет. Выпускается для общего и местного применения. Внутривенно вводится по 5 мг/кг 3 раза в сутки (каждые 8 ч). Курс лечения — 5 дней, таблетки по 200 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней; 5% мазь для аппликаций на пораженные участки 4–5 раз в сутки, 7–10 дней.

*Валацикловир* (*вальтрекс*) — по механизму противовирусного действия сходен с ацикловиром, являясь его предшественником. Назначается внутрь по 250–500 мг 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

*Фамцикловир* (*фамвир*) — препарат-предшественник пенцикловира. *Пенцикловир*, активируясь тимидинкиназой вируса, подавляет активность его ДНК-полимеразы с нарушением репликации. Активен в отношении вирусов *Herpes simplex*, а также цитомегаловирусов. Более эффективно, чем другие препараты

этой группы, подавляет репликацию вируса герпеса в острой фазе инфекции и реактивацию вируса в латентной фазе. Назначается внутрь по 250–500 мг 2–3 раза в сутки, 7–10 дней.

*Ганцикловир* по сравнению с ацикловиром более эффективен, кроме того, действует не только на вирусы герпеса, но и на цитомегаловирус. Выпускается во флаконах по 546 мг лиофилизированого порошка. Вводится внутривенно 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 ч, каждые 12 ч на протяжении 14 дней. Применяют также внутрь по 250 мг 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

## 2.2. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Эффективны в отношении ДНК-содержащих вирусов группы герпеса. Механизм антивирусного действия обусловлен явлениями ингибиции ДНК-полимеразной активности вирусиндуцированных клеток. Кроме этого, обладают иммуноактивным действием (в частности, путем индукции эндогенных интерферонов):

- *флакозид* (содержит листья бархата амурского и лаваль, семейство рутовых) — по 0,1 г 3 раза в сутки, 5–10 дней;
- *алпизарин* (содержит траву копеечника альпийского и желтеющего, семейство бобовых) — по 0,1 г 3–4 раза в сутки, 5–10 дней. Местно аппликации 5% мази на кожу, 2% мази на слизистые оболочки 2–3 раза в сутки, курс лечения 10–30 дней;
- *хелепин* (очищенный экстракт из надземной части растения леспедецы копеечниковой, семейство бобовых) — по 0,1–0,2 г 3 раза в сутки, 5–10 дней. Местно аппликации 5% мази на кожу и 1% мази на слизистые оболочки 2–3 раза в сутки, курс лечения от 5 дней до 4 нед.;
- *госсипол* (продукт, получаемый при переработке семян хлопка, семейство мальвовых) — 3% линимент на пораженные участки 4 раза в сутки, 5–7 дней;
- *протефлазид* (содержит флавоноидные гликозиды, полученные из диких злаков *Deschampsia caespitosa* и *Calamagrostis epigeios*).

Схема применения: 1 нед. — по 5 кап. (на сахар) 3 раза в сутки; 2-я и 3-я неделя — по 10 кап. 3 раза в сутки; 4-я нед. — по 8 кап. 3 раза в сутки. Через 1 мес. после последнего приема курс повторить. Вагинальные тампоны — 3,0 мл (72–75 кап.) развести в 20 мл физиологического раствора, вводить 2 раза в сутки во влагалище.

## 2.3. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

*Гропринозин* — комплексное соединение нуклеозида инозида и 1-(диметиламино)-2-пропанол-(4-ацетаминобензоата). Противовирусный эффект обусловлен блокированием репликации РНК- и ДНК-геномных вирусов путем повреждения кода генетической информации. Обладает также иммуностимулирующей активностью. Применяют внутрь по 50 мг/кг в сутки, 3–4 приема в течение 8 дней, через 8 дней курс повторить.

*Амиксин* — низкомолекулярное синтетическое соединение класса флуоренонов. Обладает широким спектром противовирусного действия на РНК- и ДНК-содержащие вирусы, блокируя синтез их белков. Обладает также иммуностимулирующей активностью. Применяется внутрь по 250 мг в 1-й день, затем по 125 мг через день. На курс лечения до 6 таблеток.

Противовирусные препараты растительного происхождения — гропринозин и амиксин — помимо прямого противовирусного действия обладают и иммуномодулирующей активностью.

# Приложение 3

## ИММУНОАКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

*Иммуноактивные средства, применяемые в гинекологии, можно разделить на следующие группы:*

1. Препараты интерферона.
2. Индукторы интерфероногенеза.
3. Препараты, модулирующие реакции клеточного и гуморального иммунитета.
4. Иммуноглобулины.
5. Препараты тимуса.
6. Иммуномодуляторы растительного и животного происхождения.
7. Растительные адаптогены.
8. Вакцины.

**Препараты интерферона.** Механизм действия связан с активацией протеинкиназ и образованием низкомолекулярного ингибитора синтеза белков (2-5А-белок), стимулирующего эндонуклеазы, разрушающее РНК-вирусы и вирусиндуцированные клетки хозяина.

Интерфероны, помимо противовирусного и противомикробного действия, способны активировать сниженный иммунитет (повышая фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную токсичность натуральных киллеров), вызывать противоопухолевые и радиопротекторные эффекты, влиять на многие функции организма, в том числе на функции ЦНС:

- *интерферон лейкоцитарный человеческий* — по 3 млн МЕ в/м 1 раз в сутки, 14 дней. Тампоны во влагалище: 0,5–1–2% р-р 5–6 раз в сутки;
- *альфарона* (интерферон α-2β) — по 3 млн ЕД п/к 1 раз в сутки, 15 дней;
- *альфаферон* (интерферон α) — от 1 до 6 млн ЕД в/м;
- *реаферон* (интерферон α) — по 3 млн МЕ в/м 1 раз в сутки, 14 дней;
- *роферон-А* (интерферон α-2α) — 3 млн МЕ п/к, 7 дней;
- *реальдирон* (интерферон α-2β) — от 1 до 6 млн МЕ в/м, 5–7 дней;
- *виферон* (содержит человеческий рекомбинантный интерферон α-2β, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту) — в ректальных свечах, содержащих по 1–3 млн ЕД 2 раза в сутки, 10 дней;
- *лаферобион* (интерферон рекомбинантный α-2β) — по 1–3 млн ЕД в ректальных свечах 2 раза в день, 10–15 дней;
- *веллферон* (интерферон α-2β) — по 3–5 млн МЕ в/м 3–5 раз в неделю, курс 4 нед.;
- *кипферон* (смесь комплексного иммуноглобулинового препарата и человеческого рекомбинантного интерферона). Обладает также антибактериальным, противовоспалительным действием. Ректальные суппозитории 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- *лаферон* (человеческий рекомбинантный интерферон α-2β) — вводят в/м по 1–3 млн МЕ, интраназально по 4–6 капель р-ра лаферона (100 000 МЕ/мл) в каждый носовой ход 6–8 раз в сутки;
- *генферон* (интерферон α-2) — по 1 млн ЕД в ректальных свечах 2 раза в день, 10–15 дней.

**Индукторы интерфероногенеза.** В эту группу объединены препараты, обладающие способностью стимулировать выработку эндогенных интерферонов:

- *лавомакс* (*тилорон*) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерфероногенеза (как фактор врожденного иммунитета — интерферонов α и β, так и приобретенного иммунитета — интерферона γ). Также активирует Т-лимфоциты и фагоциты. Применяют по 1 таб. (125 мг)

1 раз в день по схеме: в 1-й и 2-й день лечения, а затем через день, № 10–20;

- *неовир* (производное акридоуксусной кислоты) — вызывает быстрое образование высоких титров эндогенных интерферонов, в особенности интерферона-α. Происходит индукция каскада иммунных реакций, направленных на уничтожение вирусов, проникших в организм, а также пораженных ими клеток. Кроме того, в неповрежденных вирусом клетках формируется состояние резистентности к вирусам. Назначают по 2 млн МЕ в/м через день, 5–10 инъекций;
- *циклоферон «Полисан»* (комплекс двух интерфероногенов с разными механизмами действия: акридоуксусной кислоты и двухспиральной искусственной РНК-полинозаловой (полиуридиловой) кислоты). Является индуктором иммунного ответа смешанного типа. Назначают по 250 мг 1 раз в сутки по схеме: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни, можно 5 инъекций 1 раз в 48 ч;
- *энгистол* (Vincetoxicum D6 — 75 мг, Vincetoxicum D10 — 75 мг, Vincetoxicum D30 — 75 мг, Sulfur D4 — 37,5 мг, Sulfur D10 — 37,5 мг) — обладает иммуномодулирующим, непрямым противовирусным действием — по 1 таб. 3 раза в сутки сублингвально в течение 14 дней.

**Препараты, модулирующие реакции клеточного и гуморального иммунитета:**

- *амиксин* — низкомолекулярное синтетическое соединение класса флуоренонов. Обладает широким спектром противовирусного действия на РНК- и ДНК-содержащие вирусы, блокируя синтез их белков. Обладает также иммуностимулирующей активностью. Применяется внутрь по 250 мг в 1-й день, затем по 125 мг через день. На курс лечения до 6 таб.;
- *гропринозин* — комплексное соединение нуклеозида инозида и 1-(диметиламино)-2-пропанол-(4-ацетаминобензоата). Противовирусный эффект обусловлен блокированием репликации РНК- и ДНК-геномных вирусов. Обладает также иммуностимулирующей активностью — влиянием на мононуклеарные клетки и повышением фагоцитарной

активности макрофагов. Применяют внутрь по 50 мг/кг в сутки, 3–4 приема в течение 8 дней, через 8 дней курс повторить;

- *полиоксидоний* — в основе механизма действия лежит прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также на антителообразование. Вводят 1 ампулу препарата (6 мг) первые 2 дня подряд с интервалом 24 ч, затем через день (48 ч). На курс 5–10 инъекций. При необходимости курс лечения повторяют через 3–4 мес.;
- *иммуномакс* — кислый пептидогликан. Показан для коррекции ослабленного иммунитета, лечения инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, простого герпеса). Эффекты иммуномакса: активизирует NK-клетки, нейтрофилы, моноциты, гранулоциты, тканевые макрофаги; стимулирует образование антител против чужеродных антигенов, растворимых и корпускулярных. Вводят в/м по 100–200 ЕД 1 раз в сутки. Всего 6 инъекций: в 1, 2, 3, 8, 9, 10-й дни лечения;
- *гепон* — синтетический пептид, оказывающий противовоспалительное, противовирусное и антибактериальное действие. Назначают по 10 мг внутрь 1 раз в сутки или в виде 0,02–0,04% р-ра для местного применения, 10–30 дней;
- *левамизол* (*декарис*) — избирательно стимулирует регуляторную функцию Т-лимфоцитов, усиливая слабую реакцию клеточного иммунитета. Назначают по 150 мг 1 раз в неделю, в течение 3 нед.;
- *метилурацил* (производное пиримидина) ускоряет процессы клеточной регенерации, стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Назначают по 500 мг 4 раза в сутки, 2–3 нед.;
- *пентоксил* (4-метил-5-оксиметилурацил). По механизму действия сходен с метилурацилом. Назначают по 20–40 мг 3–4 раза в сутки, 15–20 дней;
- *ликопид* (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилаланин-D-изоглутамин). Представляет собой основную структурную единицу клеточной стенки бактерий. Активирует макрофаги, Т- и В-лимфоциты, которые имеют

специфические внутриклеточные рецепторы к глюкозаминилмурамилдипептиду. Назначают по 10 мг перорально 1–3 раза в сутки в течение 10 дней;

- *миелопид* (препарат пептидной природы, получаемый из культуры клеток костного мозга животных). Вводят под кожу по 0,003–0,006 г ежедневно или через день. На курс 3–5 инъекций.

**Иммуноглобулины.** Механизм действия связан с присутствием в препаратах антител против разнообразных возбудителей, вирусов и бактерий (гепатита А и В, простого герпеса, ветряной оспы, гриппа, кори, полиомиелита, краснухи, коклюша, стафилококка и др.):

- *иммуноглобулин человеческий* представляет собой активную белочную фракцию, выделен из человеческой плазмы доноров — 5% р-р 25,0 мл в/в капельно через день, 3 инфузии на курс;
- *иммуноглобулин антицитомегаловирусный человеческий* — вводят в/м в дозе 1,5 мл (1 ампула) 4–5 раз с интервалом 5 дней.

**Препараты тимуса (цитомедины).** Обладают активирующим действием в отношении тимусзависимых звеньев иммунитета:

- *тималин* — 5–20 мг в/м 1 раз в сутки ежедневно в течение 3–10 дней;
- *Т-Активин* — 100 мг п/к 1 раз в сутки, 5–14 дней;
- *тимактид* — сублингвально или за щеку по 0,25 мг за 1–1,5 ч до ужина, 1 раз в 4 дня. На курс 5–7 таб.;
- *тимоптин* — 100 мг п/к 1 раз в 4 дня, 5 инъекций.

**Иммуномодуляторы растительного и животного происхождения.** Данная группа препаратов, кроме прямого противовирусного действия, обладает иммуномодулирующей активностью:

- *флакозид* (содержит листья бархата амурского и лаваль, семейство рутовых) — назначают по 0,1 г 3 раза в сутки, 5–10 дней;
- *алпизарин* (содержит траву копеечника альпийского и желтеющего, семейство бобовых) — 0,1 г 3–4 раза в сутки, 5–10 дней. Местно аппликации 5% мази на кожу, 2% мази на слизистые оболочки 2–3 раза в сутки, курс лечения 10–30 дней;

- *хелепин* (очищенный экстракт из надземной части растения леспедецы копеечниковой, семейство бобовых) — 0,1–0,2 г 3 раза в сутки, 5–10 дней. Местно аппликации 5% мази на кожу и 1% мази на слизистые оболочки 2–3 раза в сутки, курс лечения от 5 дней до 4 нед.;
- *госсипол* (продукт, получаемый при переработке семян хлопка, семейство мальвовых) — 3% линимент на пораженные участки 4–6 раз в сутки, 5–7 дней;
- *протефлазид* (содержит флавоноидные гликозиды, полученные из диких злаков *Deschampsia caespitosa* и *Calamagrostis epigeios*).
  Схема применения: 1 нед. — по 5 кап. (на сахар) 3 раза в сутки; 2-я и 3-я недели — по 10 кап. 3 раза в сутки; 4-я неделя — по 8 кап. 3 раза в сутки. Через месяц после последнего приема курс повторить. Вагинальные тампоны — 3,0 мл (72–75 кап.) развести в 20 мл физиологического раствора, 2 раза в сутки;
- *спленин* (препарат из селезенки крупного рогатого скота) — 1–2 мл 2 раза в сутки в/м, 10 дней.

**Растительные адаптогены.** Обладают неспецифическим иммуномодулирующим действием:

- *экстракт элеутерококка жидкий* — 20–30 кап. за 30 мин до еды 2–3 раза в сутки. Курс лечения 25–30 дней;
- *экстракт левзеи жидкий* — по 30 кап. 2–3 раза в сутки;
- *настойка заманихи* — по 30 кап. до еды 2–3 раза в сутки;
- *настойка аралии* — по 30–40 кап. 2–3 раза в сутки;
- *настойка женьшеня* — по 15–25 кап. за 30–40 мин до еды 2–3 раза в сутки. Курс лечения 30–40 дней;
- *настойка китайского лимонника* — по 20–30 кап. натощак либо через час после приема пищи, 2–3 раза в сутки.

**Вакцины.** *Поливалентная противогерпетическая вакцина* (отечественная или зарубежная) — 0,2 мл в/к 1 раз в 3 дня, 5 инъекций. Через 2 нед. и 6 мес. провести ревакцинацию по 0,3 мл в/к 1 раз в 10 дней, № 5.

# Приложение 4

## МЕДИЦИНСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ КОНТРАЦЕПЦИИ (ВОЗ, 2004)

**Классификация ВОЗ возможностей использования контрацепции в зависимости от состояния здоровья женщины** [136]

| **Категория женщин** | **Клиническое исследование, произведенное в полном объеме** | **Провести клиническое исследование в полном объеме нет возможности** |
|---|---|---|
| 1-й класс — состояние здоровья, при котором противопоказания к использованию данного метода контрацепции отсутствуют | Использование метода допускается при любых обстоятельствах | Да (метод допускается к использованию) |
| 2-й класс — состояние здоровья, при котором ожидаемая польза от использования данного метода контрацепции в целом превышает теоретические или доказанные риски | В большинстве случаев нет противопоказаний к использованию метода | |
| 3-й класс — состояние здоровья, при котором теоретические или доказанные риски в целом превышают ожидаемую пользу от использования данного метода контрацепции | Использование метода, как правило, не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда применение более подходящего средства не является приемлемым для пациентки | Нет (использование метода не рекомендуется) |

| Категория женщин | Клиническое исследование, произведенное в полном объеме | Провести клиническое исследование в полном объеме нет возможности |
|---|---|---|
| 4-й класс — состояние здоровья, при котором использование данного метода контрацепции абсолютно противопоказано | Использование метода абсолютно противопоказано | |

В приведенной далее таблице изложены критерии возможности применения различных современных методов контрацепции в зависимости от состояния здоровья женщины, ее репродуктивного статуса, вредных привычек и сопутствующего приема лекарственных средств.

Цифры «1», «2», «3» и «4» в данной таблице указывают на категорию женщин по классификации ВОЗ, т.е.:

- «1» — использование данного метода контрацепции допускается при любых обстоятельствах;
- «2» — данное контрацептивное средство в большинстве случаев применять можно;
- «3» — использование данного метода, как правило, не рекомендуется;
- «4» — применение этого метода контрацепции абсолютно противопоказано.

***Использованные в таблице сокращения***

КОК — комбинированные оральные контрацептивы (низко- и микродозированные).

КИК — комбинированные инъекционные контрацептивы.

КП/ВК — контрацептивные пластыри и влагалищные кольца.

ЧПК — чисто прогестиновые контрацептивы (таблетированные).

ЧПИК — чисто прогестероновые инъекционные контрацептивы.

МПА/ЭТГ — имплантаты, содержащие медроксипрогестерона ацетат или этоногестрел.

Cu-ВМК — медьсодержащие внутриматочные контрацептивы.

ЛНГ-ВМК — левоноргестрелсодержащие внутриматочные контрацептивы.

## Критерии применения современных методов контрацепции

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Персональные характеристики и репродуктивный анамнез* | | | | | | | | |
| Беременность | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Возраст | От менархе до < 40 лет = 1<br>≥ 40 = 2 | | | От менархе до < 18 лет = 1<br>18–45 = 1<br>> 45 = 1 | От менархе до < 18 лет = 2<br>18–45 = 1<br>> 45 = 2 | От менархе до < 18 лет = 1<br>18–45 = 1<br>> 45 = 1 | От менархе до < 20 = 2<br>≥ 20 = 1 | |
| Роды:<br>– ранее не рожавшие;<br>– рожавшие | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>2<br>1 | <br>2<br>1 |
| Кормление грудью:<br>– < 6 нед. после родов;<br>– от 6 нед. до 6 мес. после родов (в основном кормление грудью);<br>– ≥ 6 мес. после родов | <br>4<br>3<br><br>2 | <br>4<br>3<br><br>2 | <br>4<br>3<br><br>2 | <br>3<br>1<br><br>1 | <br>3<br>1<br><br>1 | <br>3<br>1<br><br>1 | | |
| После родов (у не кормящих грудью женщин):<br>– < 21 дня;<br>– ≥ 21 дня | <br>3<br>1 | <br>3<br>1 | <br>3<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | | |
| После родов (у кормящих или не кормящих грудью женщин), в том числе после кесарева сечения:<br>– < 48 ч;<br>– ≥ 48 ч до 4 нед.;<br>– ≥ 4 нед.;<br>– пуэрперальный сепсис | | | | | | | <br>2<br>3<br>1<br>4 | <br>3<br>3<br>1<br>4 |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| После аборта:<br>– в I триместре;<br>– во II триместре;<br>– сразу после септического аборта | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>1<br>1 | <br>1<br>2<br>4 | <br>1<br>2<br>4 |
| После внематочной беременности | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Хирургическое вмешательство на органах малого таза в анамнезе (включая состояние после кесарева сечения) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Курение:<br>– возраст < 35;<br>– возраст ≥ 35:<br>а) < 15 сигарет в день;<br>б) ≥ 15 сигарет в день | <br>2<br><br>3<br>4 | <br>2<br><br>2<br>3 | <br>2<br><br>3<br>4 | <br>1<br><br>1<br>1 | <br>1<br><br>1<br>1 | <br>1<br><br>1<br>1 | <br>1<br><br>1<br>1 | <br>1<br><br>1<br>1 |
| Ожирение. Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м$^2$ | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| *Сердечно-сосудистые заболевания* | | | | | | | | |
| Множественные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (немолодой возраст, курение, диабет и гипертония) | 3/4 | 3/4 | 3/4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Гипертензия | | | | | | | | |
| В анамнезе гипертензия, при которой АД не может быть измерено (включая гипертензию во время беременности) | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Адекватно контролируемая гипертензия, когда АД можно измерить, повышенное АД | 3 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| а) систолическое 140–159 мм рт. ст. или диастолическое 90–99 мм рт. ст. | 3 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| б) систолическое > 160 мм рт. ст. или диастолическое > 100 мм рт. ст. | 4 | 4 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 |
| Высокое АД во время беременности в анамнезе (когда АД можно измерить и в данный момент оно находится в норме) | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/легочная эмболия (ЛЭ) | | | | | | | | |
| ТГВ/ЛЭ в анамнезе | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| ТГВ/ЛЭ в настоящее время | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | | ЧПИК | МПА/ЭТГ | | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Семейный анамнез ТГВ/ЛЭ (у ближайших родственников) | 2 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Радикальная хирургия<br>а) с длительной иммобилизацией<br>б) без длительной иммобилизации | 4<br>2 | 4<br>2 | 4<br>2 | 2<br>1 | | 2<br>1 | 2<br>1 | | 1<br>1 | 2<br>1 | |
| «Малая» хирургия без иммобилизации | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | | 1 | 1 | |
| Выявленные тромбогенные мутации (например, фактор V Лейдена, протромбиновая мутация, недостаточность протеина S, протеина С и антитромбина) | 4 | 4 | 4 | 2 | | 2 | 2 | | 1 | 2 | |
| Тромбоз поверхностных вен:<br>– варикоз вен<br>– поверхностный тромбофлебит | <br>1<br>2 | <br>1<br>2 | <br>1<br>2 | <br>1<br>1 | | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | |
| Ишемическая болезнь сердца сейчас и ранее | 4 | 4 | 4 | Н | П | 3 | Н | П | 1 | Н | П |
| | | | | 2 | 3 | | 2 | 3 | | 2 | 3 |
| Инсульт (в анамнезе) | 4 | 4 | 4 | Н | П | 3 | Н | П | 1 | 2 | |
| | | | | 2 | 3 | | 2 | 3 | | | |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Установленная гиперлипидемия (для безопасного применения методов контрацепции скрининг не обязателен) | 2/3 | 2/3 | 2/3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| Поражение клапанов сердца:<br>– без осложнений;<br>– с осложнениями (легочная гипертензия, риск фибрилляции предсердий, подострый бактериальный эндокардит в анамнезе) | <br>2<br>4 | <br>2<br>4 | <br>2<br>4 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>2 | <br>1<br>2 |

| *Неврологические состояния* | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Головные боли | Н | П | Н | П | Н | П | Н | П | Н | П | Н | П | | Н | П |
| – немигренозные (средние или сильные); | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| – мигрень:<br>а) без очаговых неврологических симптомов:<br>– возраст < 35 лет;<br>– возраст ≥ 35 лет | <br>2<br>3 | <br>3<br>4 | <br>2<br>3 | <br>3<br>4 | <br>2<br>3 | <br>3<br>4 | <br>1<br>1 | <br>2<br>2 | <br>2<br>2 | <br>2<br>2 | <br>2<br>2 | <br>2<br>2 | <br>1<br>1 | <br>2<br>2 | <br>2<br>2 |
| б) с очаговыми неврологическими симптомами (в любом возрасте) | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Эпилепсия | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | 1 | |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | | ЛНГ-ВМК | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Депрессивные расстройства | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |
| *Инфекции и расстройства полового тракта* | | | | | | | | | | |
| Характер вагинального кровотечения: | | | | | | | | | Н | П |
| – нерегулярные без больших кровопотерь; | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 1 |
| – обильные или длительные кровотечения (в том числе регулярные или нерегулярные) | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | | 1 | 2 |
| Необъяснимые вагинальные кровотечения (подозрение на серьезное заболевание). | | | | | | | Н | П | Н | П |
| До обследования | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| Эндометриоз | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | |
| Доброкачественные опухоли яичников (включая кисты) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | |
| Выраженная дисменорея | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | |
| Болезни трофобласта: | | | | | | | | | | |
| – доброкачественная гестационная болезнь; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | | 3 | |
| – злокачественная гестационная болезнь | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | | 4 | |
| Цервикальный эктропион | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | | ЛНГ-ВМК | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Цервикальная интраэпителиальная неоплазия | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | | 2 | |
| Рак шейки матки (в ожидании лечения) | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | Н<br>4 | П<br>2 | Н<br>4 | П<br>2 |
| Заболевания молочных желез:<br>– недиагностированное образование;<br>– доброкачественное заболевание молочной железы;<br>– семейный анамнез рака;<br>– рак молочной железы;<br>а) в настоящее время<br>б) в прошлом и без рецидивов в последние 5 лет | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | <br>1<br>1<br>1<br><br>1<br>1 | | <br>2<br>1<br>1<br><br>4<br>3 | |
| Рак эндометрия | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | Н<br>4 | П<br>2 | Н<br>4 | П<br>2 |
| Рак яичников | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | Н<br>3 | П<br>2 | Н<br>3 | П<br>2 |
| Фибромы матки:<br>– без изменения полости матки;<br>– с изменением полости матки | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 | <br>1<br>4 | | <br>1<br>4 | |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | | ЛНГ-ВМК | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ВЗОМТ: | | | | | | | Н | П | Н | П |
| – ВЗОМТ в анамнезе (предполагая, что в настоящем факторов риска ИППП не установлено) | | | | | | | | | | |
| а) с последующей беременностью; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| б) без последующей беременности | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| – ВЗОМТ в настоящее время | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| ИППП | | | | | | | | | | |
| – гнойный цервицит, хламидиоз или гонорея в настоящее время; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| – другие ИППП (за исключением ВИЧ-инфекции и гепатита); | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| – вагинит (включая вагинальный трихомоноз и бактериальный вагиноз); | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| – повышенный риск ИППП | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2/3 | 2 | 2/3 | 2 |
| Высокий риск ВИЧ-инфицирования | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | Н | П | Н | П |
| | | | | | | | 2 | 2 | 2 | 2 |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | | ЛНГ-ВМК | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ВИЧ-позитивные | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| СПИД | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| Антиретровирусная терапия | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| *Другие инфекции* | | | | | | | | | | |
| Шистосомоз: | | | | | | | | | | |
| – без осложнений | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |
| – фиброз печени | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |
| Туберкулез: | | | | | | | Н | П | Н | П |
| – нетазовый | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| – установленный тазовый | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 3 |
| Малярия | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |
| *Эндокринные заболевания* | | | | | | | | | | |
| Диабет | | | | | | | | | | |
| – во время беременности в анамнезе; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | |
| – без поражения сосудов: | | | | | | | | | | |
| а) инсулинонезависимые | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | | 2 | |
| б) инсулинозависимые | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | | 2 | |
| – нефропатия/ретинопатия/нейропатия | 3/4 | 3/4 | 3/4 | 2 | 3 | 2 | 1 | | 2 | |
| – другие сосудистые осложнения или диабет продолжительностью > 20 лет | 3/4 | 3/4 | 3/4 | 2 | 3 | 2 | 1 | | 2 | |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Нарушения функции щитовидной железы: | | | | | | | | |
| – простой зоб; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| – гипертиреоз; | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| – гипотиреоз | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| *Желудочно-кишечные заболевания* | | | | | | | | |
| Заболевания желчного пузыря: | | | | | | | | |
| – с клиническими симптомами: | | | | | | | | |
| а) после холецистэктомии; | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| б) после медикаментозного лечения; | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| в) в настоящее время; | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| – бессимптомные | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| Холестаз в анамнезе: | | | | | | | | |
| – связанный с беременностью; | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| – связанный с применением КОК | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| Вирусный гепатит: | | | | | | | | |
| – активный; | 4 | 3/4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 |
| – носительство | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Цирроз: | | | | | | | | |
| – легкий (компенсированный); | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| – тяжелый (декомпенсированный) | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 |

| Состояние женщины | КОК | КИК | КП/ВК | ЧПК | ЧПИК | МПА/ЭТГ | Cu-ВМК | ЛНГ-ВМК |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Опухоли печени:<br>– доброкачественная (аденома);<br>– злокачественная (гепатома) | 4<br>4 | 3<br>3 /4 | 4<br>4 | 3<br>3 | 3<br>3 | 3<br>3 | 1<br>1 | 3<br>3 |
| *Анемии* | | | | | | | | |
| Талассемия | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Серповидно-клеточная анемия | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Железодефицитная анемия | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| *Лекарственные взаимодействия* | | | | | | | | |
| Препараты, влияющие на ферменты печени:<br>– рифампицин;<br>– некоторые противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат, окскарбазепин) | <br>3<br>3 | <br>2<br>2 | <br>3<br>3 | <br>3<br>3 | <br>2<br>2 | <br>3<br>3 | <br>1<br>1 | <br>1<br>1 |
| Антибиотики (исключая рифампицин):<br>– гризеофульвин;<br>– другие антибиотики | <br>2<br>1 | <br>1<br>1 | <br>2<br>1 | <br>2<br>1 | <br>1<br>1 | <br>2<br>1 | 1<br>1<br> | <br>1<br>1 |

*Примечание.* Н — начало использования, П — продолжение использования.

# ЛИТЕРАТУРА


1. *Абрамченко В.В.*, *Костючек Ф.Д.*, *Хаджиева Э.Д.* Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 459 с.
2. *Адамян Л.В.*, *Кулаков В.И.* Эндометриозы. — М.: Медицина, 1998. — 317 с.
3. *Адаскевич В.П.* Инфекции, передаваемые половым путем. — Нижний Новгород; М.: НГМА; Медкнига, 2001. — 416 с.
4. *Айламазян Э.К.*, *Рябцева И.Т.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. — М.: Медкнига, 1997. — 174 с.
5. *Багдань Шандор.* Гормональна контрацепція на початку XXI століття. — Будапешт, 2000. — 71 с.
6. *Багдань Шандор.* Современное предупреждение беременности и планирование семьи. — Будапешт, 1998. — 94 с.
7. *Балан В.Е.* Использование препаратов фирмы Шеринг АГ в гинекологической практике //Журн. акуш. и жен. болезней. — 2001. — № 3. — С. 44–46.
8. *Балахонов А.В.* Преодоление бесплодия. — СПб.: Элби-Спб., 2000. — 256 с.
9. *Баскаков В.П.* Эндометриоз и малигнизация // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2003. — С. 20–27.
10. *Бенедиктов И.И.* Гинекологический массаж и гимнастика. — Нижний Новгород: НГМА, 1998. — 124 с.
11. *Богатырева Р.В.*, *Венцковский Б.М.*, *Вовк И.Б.* Руководство по планированию семьи. — Киев, 1998. — 258 с.
12. *Боровкова Л.В.*, *Гречканев Г.О.*, *Шахова Н.М.* Заболевания шейки матки. — Нижний Новгород: НГМА, 2006. — 94 с.

13. *Бурлев В.А.* Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1999. — № 1. — С. 51–56.
14. *Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина Н.А. и др.* Гинекология. — Ростов н/Д.: Феникс, 2004. — 576 с.
15. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — М., 1998. — 120 с.
16. *Вовк И.Б., Корнацкая А.Г., Чайка В.К.* Опухолевидные поражения яичников. — Киев, 2007. — 32 с.
17. *Вовк И.Б.* К вопросу об эффективности и удобстве применения современных местных контрацептивов // Вестн. Ассоц. акуш.-гин. Украины. — 2001. — № 4. — С. 11–14.
18. *Герштейн Е.С.* Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и их ингибитор PAI-1 в ткани яичников больных с СПКЯ // Акуш. и гин. — 2002. — № 1. — С. 42–46.
19. *Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш.* Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.
20. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1072 с.
21. *Гончаров Н.П.* Стероидогенез в надпочечниках и гонадах у больных поликистозом яичников при пробе с бусерелином // Пробл. эндокринол. — 2003. — № 4. — С. 33–35.
22. *Гончарук А.Е.* Заместительная гормонотерапия климактерических нарушений // Ліки України. — 2003. — № 12. — С. 14–17.
23. *Горецленер Г.* Расстройства менструального цикла при использовании заместительной гормонотерапии // Schering news. — 2001. — № 1. — С. 7–8.
24. *Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г.* Гестационная трофобластическая болезнь. — Киев: Телеоптик, 1999. — 187 с.
25. *Гургиев Т.Д.* Лапароскопическая эндотермокоагуляция в лечении СПКЯ // Акуш. и гин. — 1997. — № 4. — С. 33–35.
26. *Гуртовой Б..Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2004. — 176 с.
27. *Дикий О.М.* Шок, термінальні стани, припинення кровообігу. — Полтава: АСМІ, 2003. — 288 с.
28. *Дубоссарская З.М.* Актуальные проблемы эндометриоидной болезни // Мед. аспекты здоровья жен. — 2006. — № 2. — С. 4–7.
29. *Дуда И.В., Дуда Вл.И., Дуда В.И.* Клиническая гинекология: В 2 т. — Минск: Вышейшая школа, 1999 — 731 с.
30. *Дурянин Э.Р.* Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акуш. и гин. — 2002. — № 4. — С. 62–64.
31. *Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Казачинская А.Т.* Комплексное лечение торпидных форм урогенитального трихомониаза // Здоровье женщины. — 2005. — № 1 (21).

32. *Зильбер А.П.*, *Шифман Е.М.* Акушерство глазами анестезиолога. — Петрозаводск: ПГУ, 1997. — 397 с.
33. *Зотиков Л.О.*, *Вовк И.Б.*, *Калюта А.О.* Клинико-морфологические особенности поражения шейки матки при папилломавирусной инфекции // Репродукт. здоровье женщины. — 2007. — № 3 (32). — С. 104–109.
34. *Исаков В.А.*, *Архипова Е.И.*, *Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 303 с.
35. *Караченцев А.А.* Терапия эстрогенами при артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде // Пробл. эндокринол. — 2003. — № 4. — С. 51–54.
36. *Карр Ф.*, *Рициотти Х.*, *Фройнд К.* Акушерство, гинекология и здоровье женщины. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 76 с.
37. *Кира Е.Ф.* Практический справочник акушера-гинеколога. — СПб., 1997. — С. 195–219.
38. *Кисина В.И.*, *Забиров К.И.* Урогентальные инфекции у женщин. — М.: МИА, 2005. — 280 с.
39. Клиническая визуальная диагностика / Под ред. В.Н. Демидова, Е.П. Затикян. — М.: Триада-Х, 2004. — 437 с.
40. *Козлова В.И.*, *Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. — М.: Триада-Х, 2003. — 440 с.
41. *Колесниченко А.П.*, *Грицан Г.В.* Особенности этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике: Метод. рекоменд. — Красноярск, 2001. — 29 с.
42. *Корнієнко С.М.* Ендохірургічна стимуляція овуляції при синдромі Штейна–Левенталя // Вісн. пробл. біол. і медиц. — 2003. — № 5. — С. 3–7.
43. *Корхов В.В.* Контрацептивные средства: Рук-во. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 155 с.
44. *Коршунов В.М.*, *Володин Н.Н.*, *Ефимов Б.А.* Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. — М., 2000. — 80 с.
45. *Коханевич Е.В.*, *Іанина К.П.*, *Суменко В.В.* Кольпоцервикоскопия. — Киев: Гидромакс, 2004. — 117 с.
46. *Краснопольский В.И.*, *Буянова С.Н.*, *Щукина Н.А.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М.: МЕДпресс, 1998. — 233 с.
47. *Краснопольский В.И.* Патология влагалища и шейки матки. — М.: Медицина, 1997. — 272 с.
48. *Кудрина А.К.*, *Курочкина И.В.* Остеопороз в постменопаузе // Акуш. и гин. — М., 2003. — № 4. — С. 7–10.
49. *Кулаков В.И.* Акушерство и гинекология. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. — 512 с.

50. *Кулаков В.И., Леонидов Б.В., Кузьмичев Л.Н.* Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии: Рукво для врачей. — М.: МИА, 2005. — 592 с.
51. *Кулаков В.И., Сметник В.П.* Руководство по климактерию. — М., 2001. — 685 с.
52. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др.* Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практ. врачей. — М.: Литтера, 2005. — 1152 с.
53. *Куликова Н.Г.* Низкоэнергетическая лазерная терапия // Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК. — 2001. — № 5. — С. 50–52.
54. *Ливзан М.А., Рудакова Е.Б.* Бактериальный вагиноз: место пероральной пробиотической терапии // Леч. врач. — 2009. — № 2. — С. 1–4.
55. *Ліхачов В.К.* Методика обстеження і принципи лікування гінекологічних хворих в умовах жіночої консультації. — Полтава, 2000. — 100 с.
56. *Лоскутов В.Н., Геродес А.Г.* Результаты лечения центральной формы СПКЯ с применением лапароскопии и суспензии церебральной нейроткани плода женского пола // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 105–109.
57. *Любимова Л.П.* Метаболические нарушения у больных СПКЯ // Медицина сегодня и завтра. — 2003. — № 2. — С. 110–114.
58. *Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Чінов Г.П.* Патогенетична терапія хворих на резистентний герпес та сифіліс шляхом регулювання цитокінового профілю. — Киев, 2005. — 23 с.
59. *Мавров Г.І., Степаненко В.І.,Чінов Г.П.* Урогенітальний трихомоніаз: новітні підходи до діагностики і лікування. — Киев, 2004. — 22 с.
60. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В.* Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. — М.: МИА, 2006. — 448 с.
61. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Гинекологическая эндокринология. — М.: МИА, 2008. — 280 с.
62. *Мельник А.А.* Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. — Киев: Книга плюс, 2000. — 118 с.
63. Медицина неотложных состояний: Пер. с англ. / Д.М. Катерино, С. Кахан. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 336 с.
64. *Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Недосугова Л.В.* Акласта: эффективное лечение остеопороза // Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 9.
65. *Молочков В.А., Киселев В.И. и др.* Папилломавирусная инфекция — клиника, диагностика, лечение. — М.: Мирада Вива, 2005. — 32 с.
66. *Нагнибеда А.Н., Павлова Л.П.* Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии на догоспитальном этапе: Справочник / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 112 с.
67. *Назаренко Т.А.* Стимуляция функции яичников. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
68. *Назаренко Т.А.* Синдром поликистозных яичников. — М., 2005. — 207 с.

69. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» № 582. — Киев, 2003. — 162 с.
70. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» № 676. — Киев, 2004. — 186 с.
71. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» № 782. — Киев, 2005. — 44 с.
72. *Неймарк С.Л., Бакшеев С.Н.* Роль ассоциированных инфекций в воспалительных заболеваниях репродуктивной системы // Doctor. — 2006. — № 5. — С. 37–43.
73. *Полякова В.А.* Современная гинекология. — Тюмень: Изд-во «Тюмень», 2004. — 608 с.
74. *Попов Э.Н.* Эндоскопия в лечении гиперпластических процессов эндометрия // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2001. — С. 44–46.
75. *Прилепская В.Н.* Гормональная внутриматочная рилизинг-система «Мирена» // Акуш. и гин. — 2003. — № 5. — С. 51–53.
76. *Прилепская В.Н.* Гормональная контрацепция после родов // Акуш. и гин. — 1998. — № 1. — С. 52–56.
77. *Прилепская В.Н.* Практическая гинекология. — М., 2003. — 350 с.
78. *Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М. и др.* Эндометриоз. — М.: РУДН, 2002. — 49 с.
79. *Радзинский Е.Т., Михайленко Е.Т., Захаров К.А.* Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. — Киев: Гидромакс, 2006. — 306 с.
80. Раціональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків / За ред. М.Д. Тронька та О.В. Большової. — Киев: Доктор-Медіа, 2008. — 380 с.
81. *Репина М.А.* Кровотечения в акушерской практике. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
82. Репродуктивная функция у женщин с эндокринной патологией / Под ред. А.Ю. Щербакова. — Харьков: Факт, 2007. — 554 с.
83. *Русакевич П.С.* Немедикаментозное и фармакологическое лечение неспецифических и специфических кольпитов, цервицитов, бактериального вагиноза. — М., 2004. — 77 с.
84. *Русакевич П.С.* Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. — Минск: Высш. шк., 1998. — 368 с.
85. *Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К.* Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья: Метод. рекоменд. и рук-во для вр.-клиниц. — СПб., 2000. — 42 с.
86. *Савина Л.В.* Изменения липидного обмена у женщин в период постменопаузы // Акуш. и гин. — 2002. — № 6. — С. 61–62.
87. *Савина Л.В.* Кристаллические структуры сыворотки крови при гиперсекреции нейромедиаторов у женщин пременопаузального периода

с климактерическим синдромом // Акуш. и гин. — 2002. — № 6. — С. 81–85.
88. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Кошелева Н.Г.* Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии. — СПб., 2002. — 47 с.
89. *Серов В.Н., Кудрявцева Л.И.* Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. — М.: Триада-Х, 1999. — 152 с.
90. *Серов В.Н., Пауков С.В.* Оральная гормональная контрацепция. — М.: Триада-Х, 1998. — 171 с.
91. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии / Под ред. Н.М. Подзолкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 520 с.
92. *Ситков А.И.* Бактериальный сепсис // Medicus amicus. — 2002. — № 6; 2003. — № 1.
93. *Сметник В.П.* Синдром поликистозных яичников // Schering news. — 2001. — № 1. — С. 3–6.
94. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология: Рук-во для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МИА, 2005. — 632 с.
95. *Смоланка И.И., Скляр С.Ю., Досенко И.В.* Дисгормональная гиперплазия молочных желез // Дайджест професійної медичної інформації «Зростай, малюк». — 2009. — № 20–21. — С. 1–13.
96. Современная контрацепция / А.Я. Сенчук, Б.М. Венцковский, А.А. Зелинский и соавт. — Одесса: ТЭС, 2008. — 288 с.
97. Современные подходы к терапии бактериальных вагинозов / В.В. Каминский, А.А. Суханова, М.В. Зеленская. — Киев, 2007. — 30 с.
98. *Сольский Я.П., Ивченко В.Н., Богданова Г.Ю.* Инфекционно-токсический шок в акушерско-гинекологической практике. — Киев: Здоров'я, 1990. — 272 с.
99. *Степанковская Г.К., Венцковский Б.М.* Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. — Киев: Здоров'я, 2000. — 672 с.
100. *Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.
101. *Тарасова М.А., Савельева И.С.* Особенности контрацепции у женщин групп риска // Акуш. и гин. — 1998. — № 4. — С. 4–11.
102. *Татарчук Т.Ф., Бурлака Е.Ф.* Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. — 2003. — № 4. — С. 107–115.
103. *Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Бодрягова О.И.* Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста // Ліки України. — 2008. — № 4 (120). — С. 1–8.
104. *Татарчук Т.Ф., Косей Н.В.* Лейомиома матки. Современные принципы лечения // Дайджест професійної медичної інформації «Зростай, малюк». — 2009. — № 22–23. — С. 1–24.
105. *Тихомиров А.А., Лубнин Д.М.* Новый принцип лечения миомы матки. — М., 2006. — 48 с.

106. *Ткаченко Р.А.* Выбор инфузионных сред при массивной кровопотере в акушерстве // Мистецтво лікування. — 2006. — № 1. — С. 74–77; № 2. — С. 76–79.
107. Ультразвуковая фетометрия: Справочные таблицы и нормативы / Под ред. М.В. Медведева. — М.: Реальное время, 2003. — 170 с.
108. *Хохлова И.Д., Кудрина Е.А.* Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Педіат., акуш. і гін. — 2000. — № 7. — С. 19–35.
109. *Хэтчер А., Ковал Д., Гест Ф.* Руководство по контрацепции. — США, 1994. — 504 с.
110. *Цивьян Б.Л.* Эндовидеохирургическая технология в диагностике и лечении доброкачественных опухолей яичников // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2001. — № 3. — С. 63–65.
111. *Чайка А.В.* Мегалокістозні яєчники // Вісн. пробл. біол. і медицини. — 2003. — № 5. — С. 10–17.
112. *Чайка В.К., Матыцина Л.А., Синенко Л.В.* Тактика ведения девочек-подростков с пубертатными кровотечениями: Метод. рекоменд. — Донецк, 2000. — 18 с.
113. *Чайка В.К.* Особенности активности ферментов нуклеотидного обмена у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия // Педіат., акуш. і гін. — 2003. — № 5. — С. 97–99.
114. *Чепкий Л.П. та ін.* Анестезіологія та інтенсивна терапія. — Киев: Вища школа, 2003. — 399 с.
115. *Шевченко Ю.Я., Жибурт Е.Б.* Безопасное переливание крови: Рук-во для врачей. — СПб.: Питер, 2000. — 320 с.
116. *Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. — Петрозаводск: Интел-Тек, 2005. — 300 с.
117. *Юзько А.М., Оныщук О.Д., Алешина А.М.* Экстренная и плановая контрацепция // Репродукт. здоровье женщины. — 2007. — № 3 (32). — С. 176–179.
118. *Archer D., Bigrigg A., Smallwood G. et al.* Assessment of compliance with a weekly contracceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77. — Suppl. — P. 27–31.
119. *Bargatee J., Moodley J., Kleinschmidt T. et al.* A randomized contolled trial of antibiotic prophylaxis in elective caesarean section // B.J.O.C. — 2001. — Vol. 108. — P. 143–148.
120. *Black A., Mirosh M., Weir E. et al.* Руководство по применению гормональной контрацепции непрерывного и продленного действия // J. Obst. And Gynecol. Canada. — 2007. — Vol. 29. — № 7.
121. *Caigara C., Mantrana E., Caballero V. et al.* Optimization of HRT protocol in an oocyte donation programme // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — № 1. — P. 123–124.
122. *Deligeoroglou E.* Dysfunctional uterine bleeding // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 816. — P. 158–164.

123. *Dieben T., van Beek A., Cotlingh Bennink H.J. et al.* Efficacy, cycle control & user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring // Manuscript in preparation. — 2002.
124. *Drife J.* Risks and benefits of high & low-dose oral contraceptive pills // Gynaecol. Forum. — 2000. — Vol. 5. — № 4. — P. 16–20.
125. *Felberbaum R., Diedrich K.* Gonadotrophin-releasing hormone: agonists & antagonists // Manual on Assisted Reproduction / T. Rabe, T. Strowinski, K. Diedrich. — 2nd ed. — Berlin; Heidtrberg; New York: Springer; Verlag, 2000. — P. 133–164.
126. *Hersh A.L., Stefanick M.L., Stafterd R.S.* National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends & response to recent evidence // J.A.M.A. — 2004. — Vol. 291. — P. 47–53.
127. *Jacobson T.Z., Barlow D.H., Garry R. et al.* Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review) // Endoer. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 495.
128. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 495.
129. *Petitti D.B.* Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives // Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1443.
130. Practical gynecologic oncology / Eds. J.S. Berec, F. Neville, N.F. Hacker. — Los-Angeles, Sydney, 1999.
131. *Rutter C.M., Mandelson M.T., Laya M.B. et al.* Changes in breast density associated with initiation, discontinuation & continuing use of hormone replacement therapy // J.A.M.A. — 2001. — Vol. 285. — P. 171.
132. *Selac V., Farguhar C., Prentis A. et al.* Danazol for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — Chichester: John Wiley & Sons, 2004. — Issue 2.
133. Dysfuntionale uterine bleeding in Clinical Gynecologic & Endocrinology & Infertiliti. / Eds. L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. — 6th ed. — Copewriting: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
134. *Stearns V., Beebe K.L., Lyengar M. et al.* Paraxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized contolled trial // J.A.M.A. — 2003. — Vol. 289. — P. 2827.
135. *Westhoff C., Britton J.A., Gammon M.D. et al.* Oral contraceptives & benign ovarian tumors // Amer. J. Epidemid. — 2000. — Vol. 152. — P. 242–246.
136. Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу «Планування сім'ї» № 905 від 27.12.2006. — Киев, 2006. — 70 с.
137. Наказ МОЗ України «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» № 297 від 02.04.2010. — Киев, 2010. — 315 с.
138. *Венцковський Б.М., Вовк І.Б. та ін.* Пероральні гормональні контрацептиви // Клінічне керівництво. — Київ, 2007. — 36 с.

139. *Радзинский В.Е. и др*. Современный подход к лечению и профилактике последствий хирургической менопаузы // Здоровье женщины. — 2009. — № 7 (43).
140. *Брагина М*. Эликсир здоровья и молодости: компас в мире ЗГТ // З турботою про жінку. — 2010. — № 1 (13). — С. 14–16.
141. *Сидельникова В.М*. Гормональные аспекты невынашивания беременности // Мед. аспекты здоровья женщины. — 2007. — № 4. — С. 19–22.
142. *Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А*. Репродуктивная эндокринология. — Донецк: Лира, 2008. — 416 с.
143. *Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др*. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. — СПб.: Петрополис, 2003. — 480 с.
144. *Хмельницкий О.К*. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб.: SOTIS, 2000. — 333 с.
145. Наказ МОЗ Украіни «Методичні рекомендації щодо организації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 № 417. — Київ, 2011. — 75 с.
146. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008. — Киев, 2008. — 16 с.

*Научное издание*

**Лихачев** Владимир Константинович

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ С НЕОТЛОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Руководство для врачей

Руководитель научно-информационного отдела
д-р мед. наук *А.С. Макарян*
Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 10.10.12. Формат 60 × 90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Petersburg».
Объем 52,5 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ № .

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499)245-45-55

e-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru
Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-8948-1924-2