Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Саидов Заурбек Асланбекович
Должность: Ректор
Дата подписания: 01.09.2023 11:03:13
Уникальный программный ключ:
2e8339f3ca5e6a5b4531845a12d1bb5d1821f0ab

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чеченский государственный университет
имени Ахмата Абдулхамидовича Кадырова»
Медицинский институт
Кафедра безопасности жизнедеятельности и медицина катастроф

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «Медицина чрезвычайных ситуаций»

Направление подготовки (специальности)	Акушерство и гинекология
Код направления подготовки (специальности)	31.08.01
Квалификация выпускника	Врач- акушер-гинеколог
Форма обучения	Очная

Грозный

СОДЕРЖАНИЕ

1. Методические основы по организации самостоятельной работы обучающихся.
2. Методические рекомендации для организации и проведения практических занятий.
3. Методические рекомендации по выполнению рефератов.
4. Методические рекомендации по подготовке и созданию презентаций.
5. Организация самостоятельной работы обучающихся при подготовке к текущей, промежуточной аттестациям.
6. Методические материалы по самостоятельной работе обучающегося при прохождении производственной практики

1. Методические основы по организации самостоятельной работы обучающихся

Самостоятельная работа по дисциплинам является обязательным элементом федеральных государственных образовательных стандартов по программам высшего образования.

Самостоятельная работа обучающегося – организационная форма обучения - система педагогических условий, обеспечивающих управление учебной деятельностью обучающихся по освоению знаний и умений в учебной и научной деятельности без посторонней помощи.

Самостоятельная работа обучающихся является специфическим педагогическим средством организации и сопровождения самостоятельной деятельности обучающихся в учебном процессе.

Цели

К целям самостоятельной работы относится:

— формирование способностей у обучающегося к саморазвитию, самосовершенствованию и самореализации;

— развитие исследовательских умений.

— фиксирование и систематизирование полученных теоретических познаний и практического опыта; формирование умений использовать научную, правовую, справочную и специальную литературу;

— развитие познавательных способностей и инициативности обучающихся, ответственность, организованность, стремление к саморазвитию; формирование умения правильно пользоваться полученным ранее материалом, собранным в процессе самостоятельного наблюдения, выполнения заданий различного характера.

Формы самостоятельной работы

При обучении используются следующие виды и формы самостоятельной работы:

— подготовка к практическим занятиям;

— подготовка и написание рефератов; - подготовка докладов на заданные темы рефератов, либо выбранные по заданному направлению;

— изучение и систематизация нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в сфере обращения лекарственных средств в части организационно-управленческих вопросов с использованием информационно-справочных систем «Консультант Плюс», «Консультант врача», компьютерной сети «Интернет»;

— изучение учебной, научной и методической литературы, материалов периодической литературы с использованием электронных библиотечных систем, официальных статистических данных, научной периодики; - создание презентации;

— подготовка к устному опросу, к дискуссии;

— тестирование;

— решение ситуационных задач;

— подготовка к текущей, промежуточной аттестации и т.д.

Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы преподаватель осуществляет в начале каждого семинарского/практического занятия.

Контроль результатов аудиторной самостоятельной работы осуществляется в пределах времени, отведенного на практические занятия по дисциплине. В зависимости от сложности познавательной деятельности при изучении дисциплин используется три уровня самостоятельной работы:

— репродуктивная самостоятельная работа, которая включает изучение основной и дополнительной рекомендованной литературы, изучение методических рекомендаций к занятию, решение типовых задач, ситуаций;

— реконструктивная самостоятельная работа включает в себя подготовку к презентациям, сообщениям по заданной теме, решение профессиональных задач, моделирование профессиональной деятельности;

— творческая самостоятельная работа включает анализ, обобщение и систематизацию научных и нормативно-правовых документов, самостоятельное составление ситуаций, задач, проектов, составление выступлений по проблемам профессиональной деятельности. Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы преподаватель осуществляет на семинарском/практическом занятии.

Самостоятельная работа начинается с изучения рабочей программы дисциплины, отражена в рабочих программах дисциплин.

Для конспектирования лекционного материала, а также выполнения семинарских/практических работ требуются рабочие тетради.

Самостоятельная работа обучающегося подразделяется на аудиторную и внеаудиторную самостоятельную работу

Аудиторная самостоятельная работа по дисциплинам выполняется на учебных занятиях (семинарские или практические) под непосредственным руководством преподавателя и по его заданию.

Основными видами аудиторной самостоятельной работы являются:

— выполнение практических работ;

— работа с нормативно-правовыми документами в области обращения лекарственных средств;

— решение ситуационных/симуляционных задач;

— презентация результатов научно-исследовательской работы по заданным темам

Выполнение практических работ осуществляется на семинарских/практических занятиях в соответствии с графиком учебного процесса и расписанием занятий.

Работа с основной, дополнительной литературой, эмпирическими и статистическими данными, как правило, основана на изучении документов и данных, их обобщении и представлении.

Решение ситуационных задач используется на семинарских/практических занятиях. Проблемная/ситуационная задача должна иметь четкую формулировку, к ней должны быть поставлены вопросы, ответы на которые необходимо найти и обосновать.

Критерии для оценки каждого вида аудиторной самостоятельной работы обучающегося разрабатываются преподавателем для конкретной дисциплины /цикла из предложенного перечня критериев оценки результатов аудиторной самостоятельной работы:

— уровень освоения учебного материала;

— умение использовать теоретические знания при выполнении лабораторных, практических, ситуационных, симуляционных задач;

— сформированность заявленных умений по теме аудиторного занятия;

— обоснованность и четкость изложения ответов;

— оформление материала в соответствии с требованиями, заявленными в задании;

— уровень самостоятельности обучающегося при выполнении аудиторной самостоятельной работы.

Внеаудиторная самостоятельная работа является элементом каждой темы дисциплин.

Планирование времени, необходимого на внеаудиторное самостоятельное изучение дисциплин, обучающие должны осуществлять весь семестр, предусматривая при этом регулярное повторение материала.

Материал, законспектированный на лекциях, необходимо регулярно прорабатывать и дополнять сведениями из других источников литературы, представленных не только в программах дисциплин, но и в периодических профильных научных изданиях, материалах конференций.

При изучении дисциплин сначала необходимо по каждой теме прочитать рекомендованную литературу и составить краткий конспект основных положений, терминов, сведений, требующих запоминания и являющихся основополагающими в этой теме для освоения последующих тем курса. Для расширения знания по дисциплине

рекомендуется использовать Интернет-ресурсы; проводить поиски в различных системах и использовать материалы сайтов, рекомендованных преподавателем.
При выполнении самостоятельной работы по написанию реферата необходимо: прочитать теоретический материал в рекомендованной литературе, периодических изданиях, на Интернет-сайтах; творчески переработать изученный материал и представить его для отчета в форме реферата, проиллюстрировав схемами, диаграммами, фотографиями и рисунками.
Тексты докладов и рефератов должны быть изложены внятно, простым и ясным языком.
Для обеспечения внеаудиторной самостоятельной работы по каждой теме дисциплин/блоку разработаны:
а) перечень основной и дополнительной литературы;
б) вопросы для самоконтроля.
При выполнении внеаудиторной самостоятельной работы обучающийся имеет право обращаться к преподавателю за консультацией с целью уточнения задания, формы контроля выполненного задания.
Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы отражается в индивидуальном плане после выполнения внеаудиторной самостоятельной работы.
Критерии оценки внеаудиторной работы формируются преподавателем самостоятельно для каждого вида работы. Основными критериями оценки внеаудиторной работы обучающегося выступают:
- уровень освоения материала;
- уровень умения использовать теоретические знания при выполнении заданий, решении ситуационных задач;
- обоснованность и четкость изложения ответов,
- результаты тестирования по шкале оценок;
- уровень умения использовать электронные образовательные ресурсы;
- умение четко формулировать проблему, предложив ее решение, критическая оценка последствий решения;
- уровень умения сформулировать собственную позицию и аргументировать ее.

Качество выполнения внеаудиторной самостоятельной работы оценивается посредством текущего контроля самостоятельной работы обучающегося. Текущий контроль представляет собой форму планомерного контроля качества и объема осваиваемых компетенций в процессе изучения конкретной дисциплины, проводится на семинарских/практических занятиях и во время индивидуальной работы преподавателя с обучающимися.

Шкала оценивания внеаудиторной самостоятельной работы:
Зачтено – задание выполнено полно и правильно, изложено в правильных нормативных формулировках с использованием точного понятийного аппарата, с использованием рекомендованных источников литературы, продемонстрировано умение формулировать проблему, предложены пути ее решения, проведена критическая оценка последствий такого решения, а также умение формулировать собственную позицию и аргументировать ее.
Не зачтено – обучающийся не выполнил задание либо выполнил не в полном объеме, демонстрирует несформированность понятийного аппарата по теме, отсутствие умения формулировать проблему, обобщать материал, не может аргументировать свой ответ.

2. Методические рекомендации для организации и проведения практических занятий

Практическое занятие - вид учебных занятий, при котором в результате предварительной работы над учебным материалом преподавателя и студента, в обстановке их контактной работы в аудитории решаются задачи познавательного и воспитательного характера.
Цель такой формы обучения – углубленное изучение дисциплины, закрепление полученного теоретического материала в форме внеаудиторной самостоятельной работы, овладение методологией научного познания и формирования базовых умений. Немаловажным преимуществом практических занятий является и формирование навыков профессиональной дискуссии.
Задачи практических занятий:
- мотивация к регулярному изучению теоретического учебного материала, основной, дополнительной литературы;
- закрепление теоретических знаний, полученных при прослушивании лекций и во время внеаудиторной самостоятельной работы;
- получение навыков устного и публичного выступления по теоретическим вопросам, включая навыки по свободному оперированию организационными и управленческими понятиями и категориями;
- формирование навыков по универсальным и профессиональным компетенциям;
- возможность преподавателю систематически контролировать как самостоятельную работу студента, так и свою работу.

Практические занятия проводятся по плану.
Каждая тема практического занятия, как правило, включает: цель занятия, перечень основных и дополнительных источников литературы, вопросы к устному обсуждению на занятии, ситуационные задачи и перечень заданий, которые обучающиеся самостоятельно должны решить на практическом занятии.
Каждое практическое занятие посвящено, как правило, изучению нескольких компетенций и включает три основных этапа.
Первый этап - устный опрос по заранее сформулированным вопросам либо представление докладов/презентаций, подготовленных в рамках внеаудиторной самостоятельной работы по заранее сформулированным требованиям. Важнейшей частью этапа, является обсуждение представленных докладов/презентаций. Цель преподавателя – организовать обмен мнениями, дискуссию в группе, скорректировать уровень подготовленности студентов.
Одним из возможных элементов первого этапа является решение ситуационных задач, которые максимально приближены к профессиональной деятельности.
Требования к ответам обучающихся – самостоятельность в подборе фактического материала и аналитическом отношении к нему, умение рассматривать примеры и факты во взаимосвязи и взаимообусловленности, отбирать наиболее существенные из них.
Для оценивания первого (теоретического) этапа занятия используются знания, умения, владения, которые заявлены на каждое занятие:
1) знание учебного материала и владение понятийным аппаратом по теме занятия;
2) умение связывать теорию с практикой;
3) умение иллюстрировать ответ примерами, фактами, данными научных исследований;
4) умение применять теоретические знания при решении ситуационных задач.

Второй этап – аудиторное самостоятельное выполнение семинарских /практических заданий, которые обучающийся выполняет индивидуально либо в группе, если такое предусмотрено заданием.
В процессе выполнения самостоятельной аудиторной работы обучающийся имеет право на получение индивидуальных консультаций у преподавателя.
По окончании выполнения аудиторной самостоятельной работы обучающийся сдает отчет о выполнении самостоятельных лабораторных заданий преподавателю, который оценивается по шкале «зачет/незачет».
Критерии оценивания практического занятия осуществляются по следующим критериям:

1. своевременное выполнение внеаудиторной самостоятельной работы по изучаемой теме;
2. демонстрируемый обучающимся уровень усвоения заявленной к освоению компетенции (знания, умения, навыки);

— хорошее знание и уверенное владение на занятии теоретическим содержанием учебного материала;

— адекватное применение теоретического материала к решению ситуационных задач, заданий для аудиторной самостоятельной работы;

— умение аргументировать свои решения, развернуто отвечать на дополнительные вопросы преподавателя.

3. Соблюдение организационных и дисциплинарных требований, предъявляемых к обучающемуся на семинарских/практических занятиях: аккуратный внешний вид, соблюдение дисциплины на занятиях, полнота и своевременность представления выполненных заданий в полном объеме (не позднее даты окончания занятия и в полном соответствии с предъявляемыми к их содержанию и качеству оформления).

Третий этап – заключительный. Преподаватель дает общую оценку уровня подготовленности обучаемых к практическим занятиям, характеризует активность каждого обучающегося на занятии и озвучивает оценки каждому обучающемуся с их обоснованием.

Шкала оценивания осуществляется по четырехбалльной шкале (таблица 2)

Критерии оценивания лабораторного/практического занятия	Шкала оценок
Полное соответствие работы обучающегося требованиям. Обучающийся демонстрирует уверенные знания, способен творчески решать поставленные задачи, самостоятельно демонстрирует умения, обладает некоторыми навыками. Обучающийся успешно выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, демонстрирует глубокое теоретическое знание по изучаемой теме, умение его применять на практике (в установленный срок сдал протоколы занятия/представил и защитил доклады/презентации и др.).	Отлично
Работа обучающегося содержит неполное соответствие требованиям. Обучающийся демонстрирует хорошее знание материала, способен творчески решать поставленные задачи, демонстрирует базовые умения. Обучающийся выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, продемонстрировал знание учебного материала, содержатся отдельные пробелы в умении применить полученные теоретические знании к решению ситуационных задач .	Хорошо
Работа обучающегося содержит неполное соответствие требованиям. Обучающийся демонстрирует знание базового материала, способен решать поставленные задачи под руководством преподавателя, освоил базовые умения. Успешно выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, продемонстрировал знание учебного материала, но затрудняется интерпретировать его практически.	Удовлетвори тельно
Работа не соответствует требованиям.	Неудовлетво рительно

3. Методические рекомендации по организации и выполнению рефератов

Реферат предусматривает углубленное изучение дисциплины, способствует развитию навыков самостоятельной работы с литературными источниками.

Реферат – краткое изложение в письменном виде содержания научного труда по предоставленной теме. Это самостоятельная научноисследовательская работа, где

обучающийся раскрывает суть исследуемой проблемы с элементами анализа по теме реферата. Приводит различные точки зрения, а также собственные взгляды на проблемы темы реферата.
Содержание реферата должно быть логичным, изложение материала носить проблемно-тематический характер.
Объем реферата может колебаться в пределах 15-20 печатных страниц.
Основные разделы: оглавление (план), введение, основное содержание, заключение, список литературы.
Текст реферата должен содержать следующие разделы:
— титульный лист реферата (приложение 2);
— ведение, актуальность темы.
— основной раздел.
— заключение
— список литературных источников
Список литературных источников- библиографическое описание используемых источников литературы, в том числе и интернет-источников, оформленное по ГОСТ 7.1 – 2003; 7.80 – 2000; должен иметь не менее 10 библиографических названий, включая сетевые ресурсы.
Текстовая часть реферата оформляется на листе следующего формата:
— отступ сверху – 2 см;
— отступ слева – 3 см;
— отступ справа – 1,5 см;
— отступ снизу – 2,5 см;
— шрифт текста: Times New Roman, высота шрифта – 14, пробел – 1,5;
— нумерация страниц – снизу листа. На первой странице номер не ставится.
Реферат должен быть выполнен грамотно с соблюдением культуры изложения. Обязательно должны иметься ссылки на используемую литературу, включая периодическую литературу за последние 5 лет.
Критерии оценки реферата:
— актуальность темы исследования;
— соответствие содержания теме;
— глубина проработки материала;
— правильность и полнота разработки темы;
— значимость выводов для дальнейшей практической деятельности;
— правильность и полнота использования литературы;
— соответствие оформления реферата стандарту;
— качество сообщения и ответов на вопросы при защите реферата.
Практическое занятие по защите рефератов может проводиться в качестве «круглого стола» в форме представления докладов, посвященных теме занятия, по следующим этапам:
Этап 1. Каждый обучающийся представляет собственный доклад (обязательно использование презентации) по выбранной теме. Доклад 5-7 минут. Обсуждение доклада, вопросы – 2-3 минуты.
Этап 2. Оценка докладов и презентаций, представленных в группе (таблица 3).

Таблица 3 - Шкала оценки докладов на практическом занятии

Критерии оценки	Шкала оценок
1. Доклад четко выстроен, сопровождается презентацией, отражающей проблематику доклада, имеет четкие выводы, полностью характеризующие работу. Автор отлично ориентируется в материале и	Отлично

отвечает на все вопросы, владеет специальной терминологией. 2. Обучающийся активно участвует в обсуждении докладов других обучающихся из группы	
1. Доклад структурирован, презентация не отражает в полной мере содержание доклада, допущены неточности, выводы нечеткие. Автор затрудняется ответить на вопросы, слабо использует специальную терминологию. 2. Обучающийся участвует в обсуждении докладов других обучающихся из группы	Хорошо
1. Доклад структурирован, содержание не полностью раскрывает цель доклада, отсутствует презентация. 2. Обучающийся пассивен при обсуждении докладов других обучающихся из группы	Удовлетвори тельно
1. Доклад не структурирован/отсутствует, презентация отсутствует. Автор не владеет материалом. 2. Обучающийся не участвует в обсуждении докладов.	Неудовлетво рительно

4. Методические рекомендации по подготовке и созданию презентаций

Создание материалов-презентаций — это вид самостоятельной работы обучающихся по созданию наглядных информационных пособий, выполненных с помощью мультимедийной компьютерной программы PowerPoint.

Этот вид работы требует координации навыков обучающегося по сбору, систематизации, переработке информации, оформления ее в виде подборки материалов, кратко отражающих основные вопросы изучаемой темы, в электронном виде. Создание презентаций расширяет методы и средства обработки и представления учебной информации, формирует у обучающихся навыки работы на компьютере.

Презентации готовятся обучающимся в виде слайдов с использованием программы Microsoft PowerPoint.

Обучающийся при подготовке презентации должен выполнить следующий комплекс взаимосвязанных видов самостоятельной работы:

— изучить материалы темы, выделяя главное и второстепенное;

— установить логическую связь между элементами темы;

— представить характеристику элементов в краткой форме;

— выбрать опорные сигналы для акцентирования главной информации и отобразить в структуре работы;

— оформить презентацию в соответствии с рекомендациями (таблица 4), разместить ее в электронной образованной среде университета, к установленному сроку либо представить на практическое/лабораторное занятие.

Таблица 4 - Методические рекомендации по оформлению презентации

Критерии оценки	Шкала оценок
1. Стиль	1.1 Соблюдайте единый стиль оформления. 1.2 Избегайте стилей, которые будут отвлекать от самой презентации. 1.3 Вспомогательная информация не должны преобладать над основной информацией (текст, рисунки).
2. Фон	Для фона предпочтительнее использовать более холодные тона (синий или зеленый).
3. Использование цвета	3.1 На одном слайде рекомендуется использовать не более трех цветов: один для фона, один для заголовков, один для текста. для фона и текста используйте контрастные цвета. 3.2. Обратите особое внимание на цвет гиперссылок (до и после

	использования).
4 Текст/ представление информации	4.1 Используйте короткие слова и предложения. 4.2. Минимизируйте количество предлогов, наречий, прилагательных. 4.3.Заголовки должны привлекать внимание аудитории. 4.4 Предпочтительно горизонтальное расположение информации. 4.5 Наиболее важная информация должна располагаться в центре экрана. Если на слайде располагается картинка, надпись должна располагаться под ней. 4.6 Наибольшая эффективность достигается тогда, когда ключевые пункты отображаются по одному на каждом отдельном слайде.
5.Шрифты	5.1 Для заголовков не менее 24 5.2 Для информации- не менее 18. 5.3Шрифты без засечек легче читать с большого расстояния. 5.4.Нельзя смешивать разные типы шрифтов в одном тексте 5.5.Для выделения информации следует использовать жирный шрифт, курсив или подчеркивание. 5.6 Нельзя злоупотреблять прописными буквами (они читаются хуже строчных букв).
6.Анимационные эффекты	Возможности компьютерной анимации для оформления презентации необходимо использовать умерено, они не должны отвлекать внимание от содержания информации на слайде.

Критерии оценивания презентаций:
— соответствие содержания теме;
— правильная структурированность информации;
— наличие логической связи изложенной информации;
— эстетичность оформления, его соответствие требованиям;
— презентация выполнена и представлена в срок.
Шкала оценивания презентаций разрабатывается преподавателем и доводится до сведения обучающихся вместе с заданием.
Оценка «Отлично»:
презентация отличается целостностью, логичностью и оригинальностью. Оформление логично, эстетично, не противоречит содержанию доклада. Информация структурирована. Иллюстрации презентации соответствуют содержанию, дополняют информацию о раскрываемой проблеме. Текст доклада, сопровождающего презентацию, излагается обучающимся самостоятельно, с незначительной опорой на печатный текст. Ответы на вопросы преподавателя и аудитории четкие, аргументированные, сопровождаются ссылкой на факты и примеры.
Оценка «Хорошо»:
презентация характеризуется целостностью, логической завершенностью, с незначительными недочетами в логике изложения материала. Оформление эстетично, логично, структурировано. Текст доклада излагается с преимущественной опорой на текст. Ответы на дополнительные и уточняющие вопросы не вносят ясности, преимущественно повторяют содержание презентации.
Оценка «Удовлетворительно»:
презентация характеризуется отсутствием единого стиля в оформлении, ввиду чего информация тяжело воспринимается аудиторией. Сведения, излагаемые обучающимся разрозненные, плохо структурированы и аргументированы. Текст доклада

преимущественно зачитывается, обучающимся допускаются неточности и ошибки в изложении материала. Ответы на дополнительные вопросы затруднительны.
Оценка «Неудовлетворительно»:
оформление презентации не соответствует заявленным требованиям. Работа характеризуется отсутствием единого стиля. Обучающийся представляет разрозненные сведения, которые слабо коррелируют с заявленной темой исследования, текст доклада зачитывается, обучающимся часто допускаются ошибки в изложении материала, допускаются ошибки в использовании научной и профессиональной терминологии. Ответы на дополнительные вопросы обучающийся не дает.

5. Организация самостоятельной работы обучающего при подготовке к текущей, промежуточной аттестациям

Текущий контроль осуществляется систематически с целью установления уровня овладения заявленными в рабочей программе дисциплины/практики компетенциями при изучении. В течение года в соответствии с программой дисциплины проводятся текущие аттестации. Форма проведения текущей аттестации (письменное / устное собеседование, тестирование, решение ситуационных задач, защита реферата) определяется руководителем курса и доводится до обучающихся. Вопросы по текущей аттестации доводятся до сведения обучающихся не позднее 3 дней до проведения аттестации.
Подготовка к промежуточной аттестации предполагает систематизацию обучающимся усвоенных в ходе обучения по дисциплинам профессиональных знаний и умений. Программа промежуточной аттестации экзамена имеет обобщающий характер и ориентирует обучающегося в процессе подготовки к нему на актуализацию знаний, умений и навыков, отражающих наиболее существенные компоненты содержания дисциплин, закрепление в профессиональном сознании комплексного и целостного знания.
Подготовка к промежуточной аттестации является формой самостоятельной работы обучающегося. Ее эффективной организации будут способствовать рекомендованные перечни основной и дополнительной литературы, информационных и электронно-образовательных ресурсов, а также список вопросов, которые составляют основу для итогового анализа профессиональной компетентности обучающегося и оценки ее соответствия требованиям ФГОС по компетенциям, закрепленным за дисциплинами. Ориентируясь в перечнях основной и дополнительной литературы, обучающийся может выбрать из них как основополагающие источники, так и те, которые позволят углубить и расширить знания по актуальным проблемам специальностей, систематизировать их и отразить в комплексе.
В ходе подготовки к промежуточной аттестации рекомендуется составлять развернутый план ответа на вопрос программы экзамена, что обеспечит логическую последовательность изложения материала. Продумывая структуру ответа, необходимо: во-первых, уделить внимание раскрытию теоретической сущности явления или понятий, обозначенных в контрольно-измерительном материале, во-вторых, осветить содержание и закономерности рассматриваемых явлений, отразить состояние их изученности в современной медицине. Обучающийся должен продемонстрировать на промежуточной аттестации владение категориальным аппаратом дисциплин, показать умение использовать знания, полученные при изучении дисциплин для анализа современных тенденций в медицине, применять их для решения профессиональных задач врачей по специальностям.
В ходе подготовки к промежуточной аттестации обучающемуся рекомендуется использовать весь набор методов и средств современных информационных технологий для изучения содержания отечественной и зарубежной литературы по дисциплине, анализа и оценки ее текущего состояния и перспектив развития.

При подготовке к промежуточной аттестации рекомендуется активно применять следующие образовательные и профессионально-ориентированные технологии:
– информационные технологии – компьютерные технологии, в том числе доступ в Интернет (для получения учебной и учебно-методической информации, представленной в научных электронных журналах и на сайтах библиотек);
– информационно-коммуникационные технологии.
Оценка знаний, умений и навыков, характеризующая этапы формирования компетенций в рамках изучения дисциплины осуществляется в ходе текущей и промежуточной аттестаций.
Форма проведения текущей/ промежуточной аттестации определяется рабочей программой дисциплины. Оценивание компетенций, вынесенных на промежуточную аттестацию в форме экзамена, осуществляется по четырехбалльной шкале:
оценка «отлично» - 5 баллов
оценка «хорошо» - 4 балла
оценка «удовлетворительно» - 3 балла
оценка «неудовлетворительно» - 2 балла.
При сдаче промежуточной аттестации в форме зачета:
«зачтено» - 3-5 баллов или «не зачтено» - 2 балла.

6. Методические материалы по самостоятельной работе обучающегося при прохождении производственной(клинической) практики

Производственная (клиническая) практика составлена по модулям – дисциплинам и проводится в форме контактной и самостоятельной работы обучающегося.
Контактная работа предусматривает работу руководителя практики с обучающимся в форме индивидуальных/групповых консультаций.
К самостоятельной работе по практикам относятся следующие виды работ обучающегося:
- ознакомление с нормативно-правовым обеспечением практик, включая программы практик;
- изучение законодательной и нормативно-правовой обеспеченности профессиональной деятельности в сфере обращения лекарственных средств в предметной области практики;
- выполнение заданий, заполнение отчета о прохождении практики;
- подготовка к промежуточной аттестации по итогам практики.
По окончании практики обучающийся оформляет отчёт. Материал для составления отчета собирается и накапливается с первого дня практики. Отчет должен содержать самоанализ выполненной работы обучающимся.
Во время прохождения практики необходимо выполнение следующих условий:
- Явиться на установочное собрание, проводимое руководителем практики и получить пакет документов в учебно-методическом отделе.
- В первый день практики прийти на базу к 8 часам утра, и представиться общему руководителю.
- Быть одетым строго по форме и следить за ее чистотой. Иметь сменную обувь.
- Работать строго по графику. Пропущенные дни, даже по уважительной причине, отрабатываются в дополнительное время.
- Ознакомиться с документацией структурных подразделений (поликлиника, стационар, приемный покой, в отделениях - процедурные кабинеты, пост и т.д.).
- Активно участвовать в общественной жизни структурных подразделений, а также в санитарно-просветительной работе.
- Бережно относиться к имуществу лечебно-профилактических учреждений.
- Быть дисциплинированными, спокойными и вежливыми в обращении с товарищами по работе, с больными и их родственниками, в отделениях соблюдать тишину и порядок.

- Ежедневно и аккуратно вести отчет, заполнять листы обязательных манипуляций. Критерии оценки промежуточной аттестации по производственной (клинической) практике представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Критерии оценки промежуточной аттестации по производственной практике

Критерии оценки	Шкала оценок
Обучающийся предоставил оформленный соответствующим образом, отчет и отзыв с положительной характеристикой руководителя практики; продемонстрировал систематические знания по контролируемым компетенциям; владеет способностью и готовностью применять знания, умения и навыки для решения профессиональных задач на практике; в ответе присутствует четкая структура, логическая последовательность, современная профессиональная терминология; ответ обоснован нормативной документацией и конкретными примерами из производственной практики.	Зачтено
Обучающийся предоставил неполный перечень отчетной документации; демонстрирует полное отсутствие или фрагментарные знания, умения и навыки по контролируемой компетенции и неспособность применять их на практике для решения профессиональных задач; не в состоянии обосновать свой ответ нормативной документацией и примерами из производственной практики; дополнительные и уточняющие вопросы преподавателя не приводят к коррекции ответа	Не зачтено

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Артериальные гипертензии вызванные беременностью

Учебное пособие для ординаторов

Г.Грозный 2017

Печатается по разрешению Ученого совета
Чеченского Государственного Университета
Протокол № 3 от 21.04.2016 г.
и учебно-методической комиссии ЧГУ
Протокол № 7 от 27.03.2016 г.

Составители: Л..Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ
М. Б. Висаитова, Э.С.Нунаева - к.м.н., доценты кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г. Сайдулаева- д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ
Л.В.Тарамова - начальник отдела материнства Министерства Здравоохранения Чеченской республики

СОДЕРЖАНИЕ

6
Список сокращений 7
Введение 8
Классификация 8
Дефиниции 10
Прогнозирование риска развития преэклампсии 11
Предикторы преэклампсии в ранние сроки беременности 11
Профилактика преэклампсии 13
Критерии диагностики преэклампсии 13
Лечебная тактика при преэклампсии и эклампсии 23
Родоразрешение при преэклампсии/эклампсии: сроки, время, метод 39
Профилактика послеродового кровотечения. Тромбопрофилактика 42
HELLP-синдром 43
Ведение послеродового периода 46
Профилактика отделенных последствий преэклампсии 48
Приложения 50
Приложение 1. Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций 50
Приложение 2. Категории риска приема препаратов во время беременности по степени риска для плода (Классификация FDA,CLLJA) 51
Приложение 3. Лист мониторинга состояния пациентки и интенсивной терапии при тяжелой преэклампсии/эклампсии 52
Библиографический указатель 53

АД	артериальное давление
АГ	артериальная гипертензия
АЖ	амниотическая жидкость
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	аспартат аминотрансфераза
АФС	антифосфолипидный синдром
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВПР	врожденные пороки развития
ГАГ	гестационная артериальная гипертензия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЗРП	задержка роста плода
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
имт	индекс массы тела
КС	кесарево сечение
ктг	кардиотокография
лдг	лактатдегидрогеназа
лс	лекарственное средство
МоМ	кратность медиане (от multiplesofmedian— кратные медиане)
МКБ	международная классификация болезней
мно	международное нормализованное отношение
ОАК	общий анализ крови
ОР	относительный риск (relativerisk, RR)
оцк	объем циркулирующей крови
пв	протромбиновое время
пит	палата интенсивной терапии
ПР	преждевременные роды
пти	протромбиновый индекс
пэ	преэклампсия
РАнО	отделение реанимации и анестезиологии
рдс	респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
САД	систолическое артериальное давление
сд	сахарный диабет
сзп	свежезамороженная плазма
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
чд	частота дыхания
чсс	частота сердечных сокращений
цнс	центральная нервная система
$MgS0_4$	магния сульфат

ВВЕДЕНИЕ

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10% беременностей; частота преэклампсии составляет 2-8% . Ежегодно во всем мире более 50000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ. В развитых странах в 1218% они являются второй непосредственной причиной анте- и постнатальной смертности, влияя на перинатальную смертность в 20-25% случаях . Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации составляет 5-30%. Распространенность артериальной гипертензии (АГ), отеков, протеинурии среди беременных в Российской Федерации в 2011 году составила 17,4% от закончивших беременность, в 2012 году - 16,7%; преэклампсии и эклампсии - 1,49% и 1,57% соответственно. Гипертензивные осложнения беременности занимают 4 место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей. Вместе с тем, при грамотной организации медицинской помощи большинство случаев неблагоприятных исходов являются предотвратимыми. Поскольку последствия тяжелых гипертензивных расстройств снижают качество последующей жизни женщины (высокая частота атеросклероза, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний), а частота нарушения физического, психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, так же как и риск развития в будущем у них соматических заболеваний, то эта проблема является значимой в социальном и медицинском плане.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с приказом Минздрава России от 1997г. (с изменениями проведенными в 1998 г.) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра» (далее - МКБ X), для постановки диагноза и оценки тяжести заболевания должна использоваться терминология МКБ X.

Классификация МКБ-10

МКБ-10 Класс XV: беременность, роды и послеродовой период **Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде**		
Хроническая АГ	**Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период**	**О 10**
Хроническая АГ (ГБ)	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.0
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.1
	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.2
	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.3
Хроническая АГ (вторичная АГ)	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	О 10.4
Хроническая АГ (неуточненная)	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная	О 10.9
ПЭ **на фоне Хронической АГ**	**Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией**	**О 11**
	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	О 12
	Вызванные беременностью отеки	О 12.0
	Вызванная беременностью протеинурия	О 12.1
	Вызванные беременностью отеки с протеинурией	О 12.2
Гестационая АГ	**Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии**	**О 13**
Преэклампсия (ПЭ)	**Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией**	**О 14**
ПЭ умерено выраженная	Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести	О 14.0
ПЭ тяжелая	Тяжелая преэклампсия	О 14.1
	Преэклампсия (нефропатия) неуточненная	О 14.9
Эклампсия	**Эклампсия**	**О 15**
Эклампсия во время беременности	Эклампсия во время беременности	О 15.0
Эклампсия в родах	Эклампсия в родах	О 15.1
Эклампсия в послеродовом периоде	Эклампсия в послеродовом периоде	О 15.2
Эклампсия неуточненная по срокам	Эклампсия неуточненная по срокам	О 15.9
	Гипертензия у матери неуточненная	О 16

Наряду со статистической используются клинические классификации.

Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности

- Преэклампсия и эклампсия
- Преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии
- Гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия
- Хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности)
  - Гипертоническая болезнь
  - Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия

ДЕФИНИЦИИ

Артериальная гипертензия (АГ) - состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД).

Регистрация величины систолического давления крови выше 140 мм рт. ст., а диастолического давления крови выше 90 мм рт. ст. является достаточной для соответствия критериям артериальной гипертензии (Систолическое давление крови 140 мм рт. ст., диастолическое давление крови 90 мм рт. ст. является пограничным с нормой, указывающим на необходимость тщательного наблюдения за беременной).

Гестационная (индуцированная беременностью) АГ - это повышение АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз «гестационная АГ» может быть выставлен только в период беременности. При сохранении повышенного АД к концу 12 недели после родов диагноз «гестационная АГ» меняется на диагноз «хроническая АГ» и уточняется после дополнительного обследования в соответствии с общепринятой классификацией АГ (ГБ или вторичная (симптоматическая) АГ).

Хроническая АГ - АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели беременности; АГ, возникшая после 20-й недели беременности, но не исчезнувшая после родов в течение 12-ти недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнение генеза АГ (гипертоническая болезнь или симптоматическая АГ).

Преэклампсия (ПЭ) - мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией (>0,3 г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности.

Преэклампсия/эклампсия на фоне ХАГ диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях:

1) появления после 20 недель впервые протеинурии (0,3 г белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;

2) прогрессирования АГ у женщин, АД у которых до 20 недели беременности контролировалось;

3) появления после 20 недель признаков полиорганной недостаточности. ПЭ на фоне ХАГ с неблагоприятным прогнозом развивается почти в

22%, в 55% случаев гестационная артериальная гипертензия прогрессирует в ПЭ. ПЭ осложняет течение 2-5% всех беременностей, осложняется эклампсией в 0,03-0,1% и HELLP-синдромом в 0,17-0,8% случаях .

Осложнения ПЭ: Эклампсия; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких; инсульт; отслойка плаценты; антенатальная гибель плода.

Эклампсия диагностируется в случае возникновения судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии, которые не могут быть объяснены другими причинами (эпилепсия, инсульт, опухоль и др.). Эклампсия развивается на фоне преэклампсии любой степени тяжести, а не является проявлением максимальной тяжести преэклампсии. Основными предвестниками эклампсии являются головная боль, артериальная гипертензия и судорожная готовность. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно без предвестников.

Классификация эклампсии:

•Эклампсия во время беременности и в родах

•Эклампсия в послеродовом периоде: о ранняя

послеродовая (первые 48 ч)

о поздняя послеродовая (в течение 28 суток после родов)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Предикторы ПЭ в ранние сроки беременности

На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику/ выявление риска развития ПЭ. Как дополнение к анамнестическим и данным наружного осмотра (среднее АД, ИМТ, первая беременность или ПЭ в анамнезе [17,18] рассматривается комбинация тестов, включающая: УЗ-допплерометрию маточных артерий, УЗ-оценку структуры плаценты, биохимические тесты. Имеется опыт использования следующих комбинаций тестов:

а) Пульсационный индекс в маточных артериях (отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к средней скорости кровотока);

• Индекс резистентности;

• PAPP-A (связанный с беременностью плазменный протеин А) -

снижение в первом триместре <5-й процентили;

• AFP(альфа фетопротеин) - необъяснимое другими причинами повышение во втором триместре ;

•hCG(хорионический гонадотропин) - повышение во втором триместре >3 MoM;

• Ингибин А- повышение в первом или втором триместре

• sFlt-1и P1GF. Повышение уровня sFlt-1 фиксируется за 5 недель до клинических проявлений преэклампсии. Этим изменениям в свою очередь предшествует низкая плазменная концентрация свободного PIGF, отмечающаяся на 13-16 неделях беременности.

Таблица 1

Относительный риск развития ПЭ

Фактор		**ОР (95% ДИ)**
Первая беременность		2 91 (1-28-6 61)
Повторнородящие	ПЭ в анамнезе	7-19 (5-85-8-83)
	Перерыв после последних родов 10 лет и более	повышен
Возраст >35 лет	Первобеременные	1 -68 (1-23-2-29)
	Повторнородящие	1 -96 (1 -34-2-87)
Избыточный вес/ ожирение (ИМТ>25 кг/м^2)		1-55 (1-28-1-88)
Семейный анамнез (ПЭ у матери или сестры)		2-90 (1 -70—4-93)
ДАД 80 мм рт. ст. и выше		повышен
Протеинурия при постановке на учет по беременности (>1 + по тест-полоске (двукратное тестирование) или >300 мг/л в сут. порции)		повышен
Многоплодная беременность		2-93 (2 04-4-21)
Экстрагенитальные заболевания	Хроническая АГ	Повышен (10)
	Заболевания почек	Повышен (5)
	Коллагенозы	повышен
	Заболевания сосудов	повышен
	Сахарный диабет	3-56 (2-54-4-99)
	АФС	9-72 (4-34-21 -75)

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Беременным группы высокого риска развития ПЭ рекомендовано:

•Низкие дозы аспирина (75 мг в день), начиная с 12 нед. до родов (А-1а). При назначении ацетилсалициловой кислоты (аспирина) необходимо письменное информированное согласие женщины, т.к. в соответствии с инструкцией по применению, прием ацетилсалициловой кислоты противопоказан в первые 3 месяца и после 36 нед беременности.

•Беременным с низким потреблением Са (<600 мг в день) - назначение в виде препаратов Са - не менее 1г в день (А-1а). Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России - 500-750 мг/сутки. Согласно современным нормам, физиологическая потребность беременных составляет не менее 1000 мг кальция в сутки.

Не рекомендовано рутинное применение:

•режима bed-rest;

•диуретиков (А-lb);

• препаратов группы гепарина, в т.ч. НМГ (А-lb);

•витаминов Е и С (А-1а);

• рыбьего жира (А-1а);

• чеснока (в таблетках) (А-lb);

•ограничения соли (А-1а).

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Критерии артериальной гипертензии во время беременности.

Критериями диагностики АГ являются: систолическое АД >140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >90 мм рт. ст.

Правила измерения АД

•Наиболее точные показания дает ртутный сфигмоманометр (по нему должны быть откалиброваны все используемые аппараты).

•Положение сидя в удобной позе, рука находится на столе на уровне сердца. Нижний край стандартной манжеты (ширина 12-13 см, длина 35 см) должен быть на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки.

•Момент появления первых звуков соответствует I фазе тонов Короткова и показывает систолическое АД; диастолическое АД рекомендуют регистрировать в фазу V тонов Короткова (прекращение).

•АД измеряют в состоянии покоя (после 5 минутного отдыха) 2 раза с интервалом не менее минуты; при разнице равной или более 5 мм рт ст производят одно дополнительное измерение при этом два последних значения усредняются.

•АД измеряют на обеих руках, если оно разное, то ориентируются на более высокие значения.

•У пациенток, страдающих сахарным диабетом, АД необходимо измерять в положении сидя и лежа.

•Показатели должны быть зафиксированы с точностью до 2 мм рт ст.

Таблица 2

Классификация степени повышения уровня АД у беременных.

Категории АД	**САД**		**ДАД**
Нормальное АД	**<140**	и	**<90**
Умеренная АГ	**140-159**	и/или	**90-109**
Тяжелая АГ	**160**	и/или	**110**
• Классификация степени повышения уровня АД у беременных может использоваться для характеристики степени АГ при любой ее форме (хронической АГ, гестационной АГ, ПЭ). • Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения. • Уровень САД >**160** мм рт. ст. и/или ДАД >**110** мм рт. ст. при тяжелой АГ ассоциируется с высоким риском развития инсульта.			

Диагностировать АГ во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных значений АД. В сомнительной ситуации желательно проведение суточного мониторирования АД (СМАД).

АД 140/90 мм рт. ст. считается пограничным, при этом не является заболеванием, а лишь указывает на необходимость тщательного наблюдения за состоянием матери и плода.

Клинически значимая протеинурия

•Золотой стандарт для диагностики протеинурии - количественное определение белка в суточной порции. (С).

•Граница нормы суточной потеинурии во время беременности определена как 0,3 г/л **(В-2Б);**

• Клинически значимая протеинурия во время беременности определена как наличие белка в моче >0,3 г/л в суточной пробе (24 часа) либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 часов **(В-2Б);** при использовании тест- полоски (белок в моче) - показатель >«1+» **(В-2А)** .

•Определение протеинурии с использованием тест-полоски может применяться в группе беременных низкого риска по развитию ПЭ как более быстрый и дешевый, а также достаточно чувствительный скрининговый метод, по сравнению с количественным определением белка в 24-часовой

порции
(B-2b) .

•Умеренная протеинурия - это уровень белка >0,3г/24ч или >0,3 г/л, определяемый в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «1+» по тест-полоске

•Выраженная протеинурия - это уровень белка >5 г/24ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.

• При подозрении на ПЭ, у женщин с артериальной гипертензией и у беременных с нормальным АД при наличии других симптомов преэклампсии необходимо использовать более чувствительные методы (определение белка в суточной моче (наиболее приемлемо) или отношение протеин/креатинин) **(B- 2a)**.

NB! Для оценки истинного уровня протеинурии необходимо исключить наличие инфекции мочевыделителыюй системы.

NB! Патологическая протеинурия у беременных является первым признаком полиорганных поражений

Отеки

При физиологически протекающей беременности умеренные отеки наблюдаются у 50-80% женщин. ПЭ, протекающая без генерализованных отеков, признана более опасной для матери и плода, чем ПЭ с отеками. Массивные, быстро нарастающие отеки (особенно в области поясницы), анасарка, скопление жидкости в полостях рассматриваются как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой преэклампсии.

NB! Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ]. Однако опыт показывает, что отеки лица и рук нередко предшествуют развитию ПЭ, а генерализованные, рецидивирующие отеки нередко свидетельствуют о сочетанной ПЭ (часто на фоне патологии почек).

Клинические проявления преэклампсии

•Со стороны центральной нервной системы:
головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги

• Со стороны сердечно-сосудистой системы:
артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия.

•Со стороны мочевыделительной системы:
олигурия, анурия, протеинурия

•Со стороны желудочно-кишечного тракта:
боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота

•Со стороны системы крови:
тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия

•Со стороны плода:
задержка внутриутробного роста, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель

Таблица 3

Характерные изменения лабораторных и функциональных параметров при преэклампсии

Лабораторные показатели	**Норма**	**Комментарии** [34]
Гемоглобин и гематокрит	110г/л 31-39%	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации усугубляет вазоконстрикцию и снижает внутрисосудистый объем. Снижение гематокрита является возможным индикатором гемолиза
Тромбоциты	150-400 10^{9}/л	Снижение (уровень менее 100 х 10^{1}/л) свидетельствует о развитии тяжелой ПЭ
Система гемостаза: Фибриноген ПВ АЧТВ МНО/ ПТИ	2,6-5,6 г/л 28-38 сек. 85-115 %	Снижение показателей - коагулопатия, свидетельствующая о степени тяжести ПЭ Повышение показателей, свидетельствующее об активации внутрисосудистого тромбогенеза (хронический синдром ДВС)
Мазок периферической крови		Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ
Биохимическиие показатели крови: Альбумин Креатинин сыворотки Билирубин сыворотки Мочевая кислота Клиренс креатинина	28-40 г/л 39,8-72,8 (90) мкмоль/л 8,5-20,5 ммоль/л 0,12- 0,28 ммоль/л	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ) Повышение (уровень более 90 мкмоль/л), особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ Повышается вследствие гемолиза или поражения печени Снижение Повышение

Печеночные пробы: АСТ АЛТ ЛДГ	10-20 **Ед/л** 0,17-0,34мкмоль/л 7-35 Ед/л 0,12-0,6 мкмоль/л 250 Ед/л	Повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ
Протеинурия	<0/3 г/л	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ, пока не доказано противоположное
Микроальбуминурия		Является предиктором развития протеинурии
Оценка состояния плода:		
УЗИ (фетометрия, индекс АЖ)		Исключить синдром ЗВУР, маловодие
Нестрессовый тест и/или биофизический профиль плода		Оценка состояния фетоплацентарной системы
Допплерометрия артерий пуповины		Оценка состояния фетоплацентарной системы

Клинически целесообразно различать **умеренную ПЭ** и **тяжелую ПЭ.**

Умеренная ПЭ встречается у **3-8%** беременных; из них в **1-2%** случаях приобретает тяжелое течение. Тяжелая форма ПЭ может вызвать серьезные нарушения здоровья матери и ребенка и даже привести к смерти. Тяжелая ПЭ влияет на качество последующей жизни женщины (см. раздел Профилактика отдаленных последствий ПЭ).

Тяжелая ПЭ - ПЭ с тяжелой гипертензией (с цифрами ДАД **110** мм рт ст, САД >**160** мм рт ст) и/или с наличием специфических симптомов и/или биохимических и/или гематологических нарушений **.** Уровень суточной протеинурии превышает 3 г/л. Консультация невролога необходима для оценки тяжести состояния беременной и уточнения диагноза. Периорбитальная и транскраниальная допплерография сосудов основания головного мозга проводятся для исключения внутричерепной гипертензии и ангиоспазма.

Клинические критерии тяжелой ПЭ (в дополнение к гипертензии и протеинурии), свидетельствующие о развитии полиорганной недостаточности**:**

• HELLP синдром;

•расстройство ЦНС (нарушение зрения, головная боль);

• нарушение функции почек (олигурия <500 мл/сут, повышение уровня креатинина);

•отек легких;

• внезапное возникновение отеков лица, рук, ног;

•отек зрительного диска;

•нарушение функции печени (повышение ферментов АлАТ, АсАТ);

•боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени вследствие нарушения кровообращения);

•тромбоцитопения (ниже 100 х 10^6/л);

• подтверждение страдания плода (синдром ЗРП, маловодие, отрицательный нестрессовый тест).

Диагностические критерии умеренной и тяжелой ПЭ, а также ПЭ на фоне ХАГ

• **Преэклампсия умеренная**

оАртериальная гипертензия: САД >140 мм рт. ст. или ДАД >90 мм рт. ст., возникшие при сроке беременности >20 недель у женщины с нормальным АД в анамнезе **плюс**

оПротеинурия>0,3 г/л белка в 24 час пробе мочи

• **Преэклампсия тяжелая** (наличие симптомов умеренной ПЭ и > 1 из следующих критериев)

оАртериальная гипертензия: САД >160 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст. при двухкратном измерении с интервалом в 6 часов в состоянии покоя

оПротеинурия>5,0 г/л в 24 час пробе мочи или >3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске

о Олигурия <500 мл за 24 часа

о Церебральные или зрительные симптомы (головная боль, мелькание мушек и т.д.) Отек легких.Цианоз

о Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте о Нарушение функции печени (повышение АлАТ, АсАТ) о Тромбоцитопения (<100 х 10^6/л) о Задержка внутриутробного роста плода.

•**Преэклампсия на фоне хронической АГ** (наличие >1 из следующих критериев)

о возникновение протеинурии >0,3 г/л до 20 недель беременности

■внезапное нарастание протеинурии в случае, если имеются гипертензия и протеинурия до 20 недель беременности

■внезапное нарастание гипертензии у женщины, АГ у которой первоначально хорошо контролировалась

■Тромбоцитопения (число тромбоцитов <100 х 10^6/л)

■Подъем концентрации АлАТ или АсАТ выше нормы Женщины с хронической АГ, у которых развилась головная боль,

скотома (дефект поля зрения) или боль в эпигастрии, также могут быть отнесены в группу тяжелой ПЭ на фоне хронической АГ.

Диагноз тяжелой преэклампсии устанавливается при наличии:

- двух основных критериев тяжелой степени (АГ и протеинурия).
- одного основного критерия любой степени и дополнительного критерия

Таблица 4

Дифференциальная диагностика умеренной и тяжелой ПЭ

Показатель	Умщанная ПЭ	Тяжелая ПЭ
АГ (при двухкратном измерении с перерывом 4-6 часов)	>140/90 мм рт. ст., но <160/110 мм рт. ст.	САД >160 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.
Протеинурия	>0,3 но <5 г/л (в сутки)	>5 г/24ч или >3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 час.или значение «3+» по тест-полоске
Неврологические (церебральные) симптомы: головные боли, нарушения зрения («мелькание мушек перед глазами) и др.	отсутствуют	+/-
Диспептические расстройства: тошнота, рвота	отсутствуют	+/-
Боли в эпигастрии или правом верхнем квадранте	отсутствуют	+
Олигурия	отсутствует	<500 мл/сут. (менее 30 мл/ч);
Задержка роста плода	-/+	+/-
Антенатальная гибель плода	-	+/-
Отек легких/ цианоз	-	+/-
Генерализованные отеки (особенно внезапно появившиеся);		Не
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	норма	<1 ООх 10^J
Гемолиз в периферической крови	отсутствует	+/-
Повышение уровня креатинина	отсутствует	+/-
HELLP-синдром	отсутствует	+/-
ЗРП	отсутствует	+/-

Клинические варианты осложнений тяжелой преэклампсии, определяющие неблагоприятный исход

• Нарушение функции ЦНС в результате кровоизлияния в мозг
• Нарушение дыхательной функции в результате КРДС, отека легких, пневмония
• Нарушение функции печени: HELLP-синдром, некроз, подкапсульная гематома
• Все формы синдрома ДВС (явный или неявный)
•Острая почечная недостаточность •Отслойка
плаценты, геморрагический шок

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации •Боль в груди •Одышка •Отек легких

• Т ромбоцитопения
•Повышение уровня печеночных трансаминаз
•HELLP-синдром
•Уровень креатинина более 90 мкмоль/л
•Диастолическое АД более 110 мм рт.ст.
• Влагалищное кровотечение (любой объем)

Угроза развития эклампсии. Об угрозе развития эклампсии у беременной с преэклампсией свидетельствует появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации, небольшие подергивания, преимущественно лицевой мускулатуры, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость, затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

Таблица 5

Основные симптомы, предшествующие эклампсии

Признаки	**Частота**
Головная боль	82-87%
Г иперрефлексия	80%
Артериальная гипертензия (>140/90 мм рт ст, или >+30/+15 от уровня нормы)	77%
Протеинурия (более 0,3 г/сутки)	55%
Отеки (умеренные отеки голеней)	49%
Зрительные расстройства	44%
Абдоминальная боль	9%

При развитии судорожного приступа во время беременности необходимо провести дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями: •Сосудистые заболевания ЦНС

• Ишемический/геморрагический инсульт

• Внутримозговое кровоизлияние/аневризмы •Тромбоз вен сосудов головного мозга

•Опухоли головного мозга

• Абсцессы головного мозга

• Артерио-венозные мальформации

• Инфекции (энцефалит, менингит)

•Эпилепсия

•Действие препаратов (амфетамин, кокаин, теофиллин, хлозапин)

• Гипонатриемия, гипокалиемия •Гипергликемия

•Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

• Постпункционный синдром

Судороги могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

• Почти половина всех случаев эклампсии встречается во время беременности, более 1/5 - до 31-й недели беременности.

• При доношенном сроке беременности эклампсия в 75% случаев возникает в родах или в течение 6 часов после родов.

• В 16% случаев эклампсия возникает в интервале от 48 час до 4 недель послеродового периода.

NB! До 44% случаев эклампсии возникают в послеродовом периоде, особенно при доношенной беременности. В этой связи женщины с симптомами и признаками, свидетельствующими о ПЭ, заслуживают особого наблюдения

Учитывая множество причин, способных вызвать судороги во время беременности помимо эклампсии, необходимо как можно раньше оценить неврологический статус пациентки - в первые часы после родоразрешения. Для оценки неврологического статуса у пациентки, находящейся на продленной ИВЛ, уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания. Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях назначением магния сульфата. Недопустимо планирование продленной ИВЛ на несколько суток в условиях глубокой седации, так как в этих условиях оценка состояния ЦНС без дополнительных методов исследования крайне затруднена.

Дополнительные лучевые методы диагностики.

Показания для проведения компьютерной томографии или магнитнорезонансной томографии головного мозга:

•судорожный приступ, зафиксированный ранее 20-й недели беременности или в первые двое суток после родов;

•эклампсия, резистентная к терапии магния сульфатом при наличии грубой очаговой неврологической симптоматики;

•гемипарез;

•кома, сохраняющаяся после отмены седативной терапии в течение 24 часов.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ Общие принципы

Родоразрешение (самое эффективное лечение ПЭ).

1. При **умеренной ПЭ** необходима госпитализация для уточнения диагноза и тщательный мониторинг состояния беременной и плода, но при этом **возможно пролонгирование беременности.** Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери и плода.

2. При **тяжелой ПЭ** необходимо решение вопроса о **родоразрешении после стабилизации состояния матери,** при возможности, после проведения профилактики РДС плода при сроке беременности менее 34 нед и перевода матери в акушерский стационар 3-й группы.

Таблица 6

Ведение ПЭ в зависимости от тяжести состояния]

Мероприятие	Состояние	
	ПЭ умеренная	**ПЭ тяжелая Эклампсия**
Тактика	Обследование, тщательное наблюдение (возможно амбулаторно)	Активная
Госпитализация	Для обследования (в отделение патологии беременности, учреждение 3-2 уровня)	Обязательная госпитализация (в **ОРИТ,** учреждение 3, в случае невозможности - 2 уровня)
Специфическая терапия	-	Профилактика и лечение судорог Антигипертензивная терапия
Родоразрешение		В течение 6-24 На фоне час (экстренно - при стабилизации прогрессировании состояния симптомов или ухудшении состояния плода)

Таблица **7**

Ведение ПЭ в зависимости от срока беременности

Состояние	**Срок беременное!и, нед**	
	32	**36 38**
Пр умеренная	Наблюдение	Возможно плановое родоразрешение
ПЭ тяжелая	Родоразрешение с профилактикой РДС плода	Экстренное родоразрешение в течение 6-24 часов

Тактика ведения тяжелой ПЭ в зависимости от срока беременности согласно рекомендациям ВОЗ

22-24 нед —>прекращение жизнеугрожающей беременности.

25-27 нед —>пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода.

28-33 нед —>пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода, подготовка к возможному родоразрешению.

>**34** нед —>лечение, подготовка, родоразрешение.

Показания к экстренному родоразрешению:

•кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты

•острая гипоксия плода, в сроке беременности более 22 недель

Показания к срочному родоразрешению:

• постоянная головная боль и зрительные проявления

• постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота

• прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек

•эклампсия

•артериальная гипертензия не поддающаяся медикаментозной коррекции

• количество тромбоцитов менее 100* 109/л и прогрессирующее его снижение

• нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ, выраженное маловодие

Антигипертензивная терапия

Возможности антигипертензивной терапии при ПЭ

• В связи с тем, что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности должна способствовать максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых и церебральнососудистых заболеваний в будущем.

Тактика антигипертензивной терапии при ПЭ

•Антигипертензивная терапия проводится под постоянным контролем состояния плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию функциональных нарушений у плода.

• При развитии умеренной ПЭ до 34 недель беременности может быть использована **консервативная медикаментозная терапия,** которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением и завершается подготовкой родов и их проведением. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность до двух недель. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано **немедленное родоразрешение**.

•ПЭ может развиться внезапно, поэтому профилактика сердечнососудистых осложнений, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата.

Тактика лечения ПЭ на фоне хронической АГ

• Принципы терапии аналогичны таковым при ПЭ без предварительного гипертензивного синдрома.

[1] Пролонгирование беременности более суток возможно только при отсутствии диагноза тяжелая преэклампсия или эклампсия

[2] При сроке беременности 37 недель и более пролонгирование беременности является нецелесообразным и служит самостоятельным фактором риска

• У пациенток с хронической АГ при присоединении ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного АД.

• В этой группе чаще применяется сочетанная антигипертензивная терапия с применением комбинаций из двух-трех препаратов.

NB!

•Критерии начала аптигипертензивпой терапии при ПЭ:

АД > 140/90 мм рт. ст.

•Целевой (безопасный для матери и плода) уровень АД при проведении аптигипертензивпой терапии (С-4):

*- **САД 130-150 мм рт. ст.***

*- **ДАД 80-95 мм рт.ст.***

Антигипертензивные лекарственные средства

Основными лекарственными средствами (ЛС), используемыми в настоящее время для лечения АГ в период беременности, являются:

• **Метилдопа,** антигипертензивный препарат центрального действия, альфа2-адреномиметик (препарат первой линии);

• **Нифедипин,** блокатор кальциевых каналов **(I-A),** (препарат второй линии);

• **р-адреноблокаторы:** метопролол, пропранолол, соталол, бисопролол. При наличии показаний возможно использование верапамила, клонидина, амлодипина.

При беременности противопоказаны: ингибиторы АПФ **(II-2E),** антагонисты рецепторов ангиотензина II, спиронолактон, антагонисты кальция дилтиазем и фелодипин.

При беременности не рекомендованы (I-D): атенолол, празозин

Таблица 8

J1Сдля быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	**Дозы, способ применения**	**Время наступления гипотензивного зЦакта**	**Примечание**
Нифедипин	10 мг в табл., внутрь	30-45 мин, повторить через 45 мин	Не рекомендовано сублингвальное применение. Возможна тахикардия у матери. С осторожностью применять одновременно с сульфатом магния.
Клонидин	0,075 - 0,15 мг внутрь. Возможно в/в введение.	2-15 мин	0,075 мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза - 0,15 мг, максимальная суточная доза - 0,6 мг
Нитроглицерин	в/в капельно 1020 мг в 100200 мл 5% раствора глюкозы, скорость введения 1-2 мг/час, максимально 8-10 мг/час	1-2 мин	Является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100-НО мм рт. ст. Нежелательно применение более 4 часов, в связи с риском отрицательного воздействия на плод и риском развития отека мозга у матери
Нитропрусс ид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2-5 мин	Используется редко, в том случае, если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом и развитие преходящей брадикардии у плода может наступить при использовании в течение более 4 часов
При проведении активной антигипертензивной терапии следует опасаться чрезмерного снижения уровня АД, способного вызвать нарушение перфузии плаценты и вызвать ухудшение состояния плода.			

Магния сульфат не является собственно гипотензивным препаратом. При тяжелой ПЭ, его введение необходимо для профилактики судорожного синдрома.

Одновременно с мероприятиями по оказанию неотложной помощи начинается плановая антигипертензивная терапия пролонгированными препаратами с целью предотвращения повторного повышения АД.

Справка. *В мировой практике используются следующие препараты, не зарегистрированные для использования на территории Российской Федерации:*

•***Лабеталол,*** *а-^-адреноблокатор (по данным многоцентровых исследований, парентеральная форма - препарат выбора) (I-A),*

•***Гидралазип,*** *вазодшататор миотропного действия(1-А)(по данным многоцентровых исследований, парентеральная форма - препарат выбора).*

В случае регистрации в установленном порядке указанных лекарственных средств, они могут быть использованы в соответствии с инструкцией по применению.

Таблица 9

Основные JIСдля плановой терапии АГ у беременных

jlpenapai	**Форма выпуска; дозы, способ ппименения**	**FDA**	**Примечание**
Йетилдопа	табл. 250 мг; 250-500 мг - 2000 мг в сутки, в 2-3 приема (средняя суточная доза 1000 мг)	B	Препарат первой линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности
ифедипин	табл. пролонгированного действия - 20мг, табл. с модифицированным высвобождением 30/40/60 мг; Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, тахсуточная доза - 120 мг	C	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГБ. Не применять для плановой терапии короткодействующие формы
(етопролол **Г**	табл. 25/50/100/200мг по 25-100мг, 1-2 раза в сутки, шах суточная доза-200мг	C	Препарат выбора среди Р-адреноблокаторов в настоящее время

Назначение препаратов из группы резерва возможно при ^эффективности или плохой переносимости основных препаратов для течения АГ у беременных с обоснованием выбора препарата и после ,добрения медицинской комиссией.

Таблица 10

Резервные ЛСдля плановой терапии АГ у беременных

Препарат	**Форма выпуска; дозы, способ применения**	**FDA**	**Примечание**
Амлодипин	табл. 5/10 мг; 5-10 мг 1 раз в сутки	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при отсутствии эффекта или плохой переносимости лечения нифедипином.
Верапамил	табл. 40/80 мг, табл. пролонгированного действия 240 мг; 40-480 мг, 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут	C	Применяется как антигипертензивный и антиаритмический препарат. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре
Бисопролол	табл. 5/10 мг по 5-10 мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20 мг	C	Имеющиеся данные недостаточны для оценки безопасности. Может использоваться только при плохой переносимости лечения метопрололом
Клонидин	табл. 0,075/0,150 мг максимальная разовая доза 0,15 мг, максимальная суточная 0,6 мг	C	Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ
Фуросемид	табл. 40 мг 20-80 мг/сут	C	Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
Празозин	табл. 1/5 мг, начальная доза 0,5 мг, 2-20 мг в 2-3 приема	C	Применяется при феохромоцитоме

Тяжелая преэклампсия/эклампсии.

Этапность оказания медицинской помощи при тяжелой преэклампсии/эклампсии

При тяжелой ПЭ показана госпитализация (перевод) в учреждение 3-й группы (уровня) для стабилизации состояния женщины, проведения курса профилактики РДС плода и родоразрешения. В случае возникновения критической ситуации в акушерских стационарах 1 и 2-уровней, ответственный врач сообщает о ней в региональный акушерский дистанционный консультативный центр с выездными анестезиолого-реанимационными акушерскими бригадами (санавиацию). Вопрос о допустимости транспортировки решается индивидуально, абсолютное противопоказание к транспортировке -кровотечение любой интенсивности. При решении вопроса о перетранспортировке пациентки в другой стационар необходимо исключить отслойку плаценты (УЗИ), как одного из смертельно опасных осложнений преэклампсии.

При развитии эклампсии необходимо быть готовым к профилактике и лечению таких осложнений эклампсии как отслойка плаценты (7-11%), ДВС- синдром (8%), отек легких (3-5%), острая почечная недостаточность (5-9%), HELLP-синдром (10-15%), гематома печени (1%), аспирационная пневмония (2-3%), легочно-сердечная недостаточность (2-5%), острая гипоксия плода (48%).

1. До приезда анестезиолого-реанимационной акушерской бригады, в условиях акушерского стационара 1 и 2 уровней, а также непрофилизированной бригады СМП необходимо выполнить следующий объем медицинской помощи:

• оценить тяжесть преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода

•обеспечить венозный доступ: периферическая вена;

• ввести магния сульфат 25% 20 мл в/в медленно (за 10 мин) и 100 мл через инфузомат со скоростью 2 г/ч. Инфузия: только магния сульфат на р-ре NaCl0,9% (или другого кристаллоида);

• приАД выше 140/90 мм рт.ст. - гипотензивная терапия: метилдопа, нифедипин;

• при судорогах: обеспечить проходимость дыхательных путей;

• при судорогах или судорожной готовности - бензодиазепины (диазепам 10 мг) в/в однократно;

•при отсутствии сознания и/или серии судорожных приступов - перевод на ИВЛ с тотальной миоплегией;

• при эвакуации пациентки с ПЭ/эклампсией линейной бригадой СМП, последняя должна оповестить акушерский стационар, куда транспортируется больная.

2. В приемном покое проводится оценка тяжести преэклампсии: АД, сознание, головная боль, судороги, одышка, боли в животе, кровотечение из родовых путей, сердцебиение плода.

Врач анестезиолог - реаниматолог в обязательном порядке вызывается в приемный покой и начинает оказывать медицинскую помощь при следующих состояниях:

•развитие судорог (судороги в анамнезе)

•отсутствие сознания

• высокое АД - выше 160/110 мм рт.ст.

•нарушение дыхания

• при рвоте

• при симптомах отслойки плаценты, кровотечении из родовых путей и геморрагическом шоке.

Пациентка госпитализируется в ОРИТ.

Дальнейшее ведение тяжелой ПЭ/эклампсии должно проводиться одновременно акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом, прошедшим обучение на цикле тематического усовершенствования по вопросам оказания ургентной помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде, с привлечением терапевта, и, по необходимости, других смежных специалистов в условиях отделения анестезиологии - реаниматологии.

Организация работы анестезиолога-реаниматолога и оснащение палат интенсивной терапии проводится в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Принципы ведения

1) Оценка состояния
2) Наблюдение/мониторинг
3) Обследование
4) Контроль АД: антигипертензивные средства
5) Профилактика судорог: магния сульфат
6) Профилактика РДС плода: кортикостероиды
7) Контроль водного баланса
8) Решение вопроса о времени родоразрешения
9) Постоянная настороженность в послеродовом периоде
10) Профилактика отдаленных осложнений

Мониторинг основных параметров

•Со стороны матери:

Измерение АД: **каждые** 15**мин до достижения стабилизации, затем каждые 30 мин.** В некоторых ситуациях, после всесторонней оценки возможен переход к менее частому измерению о Генерализованные отеки о Глазное дно о Рефлексы +/- судороги оАнализы всех образцов мочи на белок

Контроль диуреза стороны
плода:

КТГ (продолжительно, до стабилизации АД; непрерывно, если в родах). Позволяет получить информацию о состоянии плода, но не дает информации в отношение прогноза**(B-3)** .

о УЗИ (фетометрия, амниотический индекс, плацентометрия) и допплерометрия (артерии пуповины, средние мозговые артерии) (A-1a).

A. Обследование

• Катетеризация периферической вены катетером диаметра не менее 18G. Не рекомендуется катетеризация подключичной вены без абсолютных показаний (шок, гиповолемия)!

•Кровь

оОбщий анализ крови о Электролиты о Мочевина, креатинин
о Печеночные ферменты (АЛаТ, АСаТ) о Гемостазиограмма
и коагуляционный гемостаз о Определение группы крови и
резус фактора

• Катетеризация мочевого пузыря и почасовой контроль диуреза. Нельзя использовать диуретики и допамин для коррекции олигурии!

• Моча

оСуточная оценка (общий белок, креатинин, отношение альбумин/креатинин)

B. Контроль АД

Кровоизлияние в мозг - наиболее частая причина смерти женщин с ПЭ/эклампсией. Для предотвращения инсульта, тяжелой жизнеугрожающей гипертензии, особенно высокого САД, необходимо немедленное назначение эффективной антигипертензивной терапии (см. выше).

Контроль водного баланса

Во время родов и в послеродовом периоде рекомендуется ограничение назначения жидкости с целью снижения риска перегрузки правых отделов сердца.

NB! На протяжении последних 20 лет отек легких является значимой причиной смерти при тяжелой ПЭ/ эклампсии. Летальность часто ассоциируется с неадекватным введением жидкости.

•Умеренная дегидратация лучше, чем гипергидратация. Объём примерно 1-1,2л в сутки.

•Инфузия (только сбалансированные кристаллоиды).

•Применение синтетических (ГЭК, желатин) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря).

•Трансфузия альбумина возможна только при гипоальбуминемии <25 г/л, лучше после родоразрешения.

•Темп инфузии не более 40-45 (максимальный болюс - 80) мл/час или 1 мл/кг/час (уровень С).

•Контроль за проводимой инфузионной терапией осуществляется за счет оценки темпа диуреза.

•Диуретики применяются только при отеке легких.

•Инфузионная нагрузка необходима при эпидуральной блокаде, парентеральной антигипертензивной терапии, в/в введении магнезии, при олигурии или признаках центральной дегитратации (снижении диуреза менее 35 мл/час, гемоконцентрации - повышение гематокрита выше 42).

•Ограничительный режим инфузионной терапии применяется и после родоразрешения (исключение - HELLP-синдром). При любом варианте развития критического состояния при преэклампсии/эклампсии необходимо как можно раньше перейти к энтеральному питанию.

NB! Растворы глюкозы при родоразрешении не используют из-за риска гипогликемии у новорожденного

Профилактика РДС плода

При сроке беременности < 34 нед назначаются кортикостероиды. В сроки беременности 35-36 недель решение о возможном антенатальном назначении кортикостероидов принимается по заключению консилиума акушеров-гинекологов. Рекомендованная терапия включает назначение двух доз бетаметазона по 12 мг в/м с интервалом в 24 часа. Может быть применен дексаметазон в том же режиме, что и бетаметазон.

С. Профилактика и лечение судорог

•Сульфат магния является препаратом выбора для профилактики и лечения судорог. Магния сульфат превосходит бензодиазепины, фенитоин и нимодипин по эффективности профилактики эклампсии, не повышает частоту операций кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и депрессии новорожденных (А-1а)

• Противосудорожная терапия показана при тяжелой ПЭ, в случае наличия риска развития эклампсии (А-1а).

•Необходимо оценить наличие у пациентов следующих признаков и симптомов: интенсивная головная боль со зрительными расстройствами, гиперрефлексия, мышечные сокращения, возбудимость, усталость.

•Введение сульфата магния должно осуществляться до и на фоне родоразрешения, а также продолжаться не менее 24 час после родоразрешения или 24 час после последнего эпизода судорог (в зависимости от того, что произошло позднее) за исключением ситуаций, когда существуют клинические показания к продолжению терапии.

• В антенатальном периоде назначение сульфата магния сопровождается непрерывным мониторированием ЧСС плода при помощи КТГ.

оПри умеренной ПЭ - в особых случаях по решению консилиума, так как повышает риск КС и имеет побочные эффекты;

о Бензодиазепины и фенитоин не должны использоваться для профилактики судорог кроме случаев неэффективности $MgS0_4$(A-la);

о Режим дозирования $MgS0_4$- только внутривенно, обязательно с использованием устройства для постоянного введения (инфузомата, помпы и т.п.):

■Нагрузочная доза - 4-6 г сухого вещества (возможная схема - 20 мл 25% р-ра - 5 г сухого вещества) в течение 10-15 минут;

■Поддерживающая доза - 1-2 г сухого вещества в час.

Режимы введения и мониторинга магния сульфата
Назначение через инфузионную помпу (инфузомат)

Нагрузочная (стартовая) доза	**4-6 г в/в** (16-24 мл 25% $MgS0_4$) **в течение 10-15 мин вводится шприцем медленно в течение 15 мин**
Поддерживающая доза	**1-2 г в час в/в** Цель: поддержание концентрации ионов магния в крови беременной на уровне, достаточном для профилактики судорог 4-8 мл/час 25% раствора через инфузионную помпу (инфузомат) вводится на протяжении 24 час после родов или после последнего эпизода судорог, в зависимости от того, что было позднее Для предотвращения повторных эпизодов судорог может потребоваться более высокая поддерживающая доза. 2-4 г в зависимости от веса пациентки в течение 5-10 мин (2 г при весе <70 кг и 4 г при весе>70 кг)

При введении сульфата магния обеспечивается следующий контроль:

Мониторинг	Диурез ежечасно Частота дыхания, сатурация кислорода и коленные рефлексы - каждые 10 мин на протяжении первых двух

часов, затем каждые 30 мин

Оценка сывороточного уровня магния(если есть возможность) ежедневно при продолжении инфузии >24

Определение уровня MgS04 показано в случае, если

Частота дыхания <16/мин **(NB!**Более низкие значения могут быть в связи с назначением опиатов) Диурез <35 мл/час за 4 часа Снижение коленных рефлексов Рецидивы судорог

Уровень магния

Терапевтический уровень 2,0 - 4,0 ммоль/л

При повышении уровня магния могут возникнуть следующие симптомы:

Ощущение тепла, приливов, двоение Невнятная речь 3,8 - 5,0 ммоль/л

Отсутствие сухожильных >5,0 ммоль /л рефлексов

Угнетение дыхания >6,0 ммоль/л

Остановка дыхания 6,3 - 7,1 ммоль/л

Остановка сердца >12,0 ммоль/л

Токсичность магния

Диурез < 100 мл за 4 **часа:** в случае отсутствия клинических симптомов токсичности магния ориентируются на снижение количества до 0,5 г/час.

Провести анализ суммарного назначения магния, обратить внимание на баланс жидкости и кровопотерю. **Отсутствие коленных рефлексов:**

Прекратить инфузию MgS04 до восстановления коленных рефлексов

Угнетение дыхания:

Прекратить инфузию MgS04

Подать кислород через кислородную маску, придать пациентке безопасное положение в связи с нарушением сознания

Тщательный мониторинг **Остановка дыхания:**

Прекратить инфузию MgS04Ввести кальция глюконат в/в

Немедленная интубация и вентиляция легких **Остановка сердца:**

Начать сердечно-легочную реанимацию Прекратить инфузию MgS04 Ввести кальция глюконат в/в

Немедленная интубация и вентиляция легких Немедленно родоразрешить, если пациентка до родов

Антидот **10% Кальция глюконат 10 мл в/в в течение 10 мин**

Препараты, имеющие второстепенное значение для достижения противосудорожного эффекта при эклампсии должны использоваться только как вспомогательные средства и в течение короткого промежутка времени:

Бензодиазепины: диазепам (группа Dпо FDA) 10 мг в/м или в/в, однократно. Эффекты диазепама: седативный, противосудорожный (уровень В). Продолжение введения диазепама ассоциируется с повышением частоты материнской смертности. У таких пациенток может потребоваться интубация для защиты дыхательных путей и обеспечения адекватной оксигенации.

Барбитураты: фенобарбитал (группа С по FDA) 0,2 г/сутки энтерально. Эффекты фенобарбитала: противосудорожный, седативный (уровень В). Применение тиопентала натрия должно рассматриваться только как седация и противосудорожная терапия в условиях ИВЛ.

Алгоритм оказания медицинской помощи при развитии приступа эклампсии (лечение **в** случае судорожного припадка начинается на месте):

•разворачивают палату интенсивной терапии в родильном блоке (приемном отделении) или срочно госпитализируют беременную в отделение анестезиологии-реаниматологии;

• пациентку укладывают на ровную поверхность в положении на левом боку для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, рвотных масс и крови, быстро освобождают дыхательные пути, открывая рот и выдвигая вперед нижнюю челюсть; одновременно необходимо эвакуировать (аспирировать) содержимое полости рта; необходимо защитить пациентку от повреждений, но не удерживать ее активно

•при сохранённом спонтанном дыхании, вводят ротоглоточный воздуховод и проводят ингаляцию кислорода накладывая носо- лицевую маску, через систему увлажнения кислородной смеси;

• при развитии дыхательного апноэ немедленно начинают принудительную вентиляцию носо-лицевой маской с подачей 100% кислорода в режиме положительного давления в конце выдоха. Если судороги повторяются или больная остается в состоянии комы, вводят миорелаксанты и переводят пациентку на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции;

• параллельно с проводимыми мероприятиями по возобновлению адекватного газообмена осуществляют катетеризацию периферической вены и начинают введение противосудорожных препаратов (сульфат магния - болюс 4 г на протяжении 5 минут внутривенно, затем поддерживающая терапия (1-2 г/час) при тщательном контроле АД и ЧСС. Если судороги продолжаются,

внутривенно вводят еще 2 г сульфата магния (8 мл 25% раствора) в течение 3 - 5 минут.

•Вместо дополнительного болюса сульфата магния можно использовать диазепам внутривенно медленно (10 мг) или тиопентал-натрий (450-500 мг). Если судорожный припадок длится более 30 минут, это состояние расценивается как эклamптический статус;

•если диастолическое АД остается на высоком уровне (>110 мм рт. ст.), проводят антигипертензивную терапию;

• катетеризируют мочевой пузырь (оставление постоянного катетера - почасовая регистрация выделения мочи и анализ протеинурии);

•при эпилептическом статусе, коме все манипуляции (катетеризация вен, мочевого пузыря, акушерские манипуляции и др. проводят под общей анестезией тиопенталом натрия.**Не применяют кетамин!**

•После ликвидации судорог проводят коррекцию метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия и белкового обмена. Более подробное клиническое обследование осуществляют после прекращения судорог. Объём обследований: консультация невролога и окулиста с обязательным исследованием глазного дна, лабораторные анализы: развёрнутый клинический анализ крови (тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, время свертывания), общий белок, уровень альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз, электролитов, кальция, магния, фибриногена и продуктов его деградации, протромбина и протромбинового времени, анализ мочи, суточная протеинурия. Проводится постоянный мониторинг АД, определение почасового диуреза, оценка клинических симптомов с обязательной регистрацией в истории родов - ежечасно. После окончания эпизода судорог, с целью своевременного выявления аспирации, всегда выполняется аускультация легких, при необходимости следует очистить отсосом ротовую полость и гортань.

• Выполняется непрерывный КТГ- мониторинг плода.

• Родоразрешение проводится после наступления стабилизации.

Если причина судорог не определена, женщина ведется, как в случае эклампсии и продолжается выяснение истинной причины судорог.

Искусственная вентиляция легких не является основным способом лечения эклампсии, однако устранение гипоксии (важнейшего патогенетического фактора развития полиорганной недостаточности)

- ***обязательное условие проведения других мероприятий.***

Показания к ИВЛ.

Абсолютные', эклamптическая кома или эклamптический статус; кровоизлияние в головной мозг; острый респираторный дистресс-синдром

взрослых;; сочетание преэклампсии/эклампсии с шоком какого — либо генеза; нестабильная гемодинамика, прогрессирующая полиорганная недостаточность.
ИВЛ проводят в режиме нормовентиляции

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ/ЭКЛАМПСИИ: СРОКИ, ВРЕМЯ, МЕТОД

• Эклампсия является абсолютным показанием к родоразрешению, однако сначала необходимо стабилизировать состояние пациентки.

• Принятие решения о родоразрешении женщины в нестабильном состоянии следует считать неадекватной тактикой ведения даже в случае дистресса у плода. Женщина может быть срочно родоразрешена в ситуации, когда под контролем находятся судорожный синдром, тяжелая гипертензия, а также устранена гипоксия.

•Кесарево сечение при эклампсии не является единственным методом выбора родоразрешения. Самопроизвольные роды при правильном ведении являются для матери гемодинамически менее стрессорными и снижают частоту респираторных осложнений у недоношенных новорожденных.

• При ПЭ - плановое родоразрешение - «в наилучший день (не по дежурству) наилучшим методом». Организация акушерской помощи матери, плоду и новорожденному должна быть обеспечена в любое время суток независимо от праздничных и выходных дней. При этом обязательным условием является наличие оперирующего врача в дежурной бригаде.

•Перед родоразрешением необходимо стабилизировать состояние женщины.

•Родоразрешение лучше проводить в течение рабочего дня (особенно в случае преждевременных родов).

• При сроке беременности <32 нед - предпочтительно кесарево сечение.

•После 34 нед - влагалищное родоразрешение при головном предлежании. Вагинальное использование простагландинов повышает шансы на успешное родоразрешение.

• Противосудорожная антигипертензивная терапия должна проводиться на протяжении всего периода родоразрешения.

• Второй период родов может быть сокращен - вагинальное оперативное родоразрешение.

• В третьем периоде - 5 мл окситоцина, но не метилэргометрина (вызывающего повышение АД).

•Для профилактики развития эклампсии в родах все женщины при консервативном родоразрешении обязательно должны быть обезболены методом эпидуральной анальгезии.

•Целесообразно проведение адекватной тромбопрофилактики.

•Командный подход с участием акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов и неонатологов.

• **Вопрос о времени родоразрешения решается в зависимости от состояния матери и плода.** Также в зависимости от клинической ситуации выбор может быть сделан в пользу операции кесарева сечения или индукции родовой деятельности.

Таблица И

Родоразрешение при тяжелой преэклампсии

Срок беременности	**Родоразрешение при тяжелой** ПЭ
До 34 нед	При неэффективности проводимой антигипертензивной и противосудорожной терапии (нестабильное состояние женщины) или ухудшении состояния плода
34-37 нед	В течение 6-24-х часов после стабилизации состояния женщины в учреждении Ш-й группы (уровня)
> 37 нед	В течение 24-48 часов

Метод родоразрешения

Возможность родов через естественные родовые пути должна быть рассмотрена во всех случаях ПЭ (в том числе тяжелой), при отсутствии абсолютных показаний к КС и удовлетворительном состоянии плода.

Окончательный выбор метода родоразрешения должен основываться на анализе клинической ситуации, состояния матери и плода, возможностей учреждения, опыта врачебной бригады, информированного согласия пациентки.

Индукция родов при тяжелой ПЭ может занимать больше времени и иметь больший процент неудач при сравнении с беременностями, не осложненными ПЭ.

Повышенная резистентность в сосудах пуповины по данным допплерометрии почти вдвое снижает процент успешных вагинальных родов (> 50%); при нулевом или реверсивном кровотоке (по данным УЗ-допплерометрии) показано КС).

Тяжелая ПЭ при доношенном сроке беременности является показанием к родоразрешению. Умеренная ПЭ или гестационная гипертония при доношенном сроке беременности являются показанием (при отсутствии прочих противопоказаний) к индукции родов.

Алгоритм ведения родов

• При поступлении в родовой блок:

оВызвать ответственного дежурного врача-акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога;

оОформить карту интенсивного наблюдения;

о Обеспечить в/в доступ - катетеризация периферической вены ;

•Контроль АД:

оПри умеренной гипертензии - не реже 1 раза в час;

оПри тяжелой гипертензии - постоянный мониторинг;

• Продолжить антигипертензивную и противосудорожную терапию (если проводилась ранее) в прежних дозировках. В дальнейшем - корректировка по показаниям.

•Обеспечить адекватное обезболивание родов (по показаниям - медикаментозное).

•Не ограничивать рутинно продолжительность второго периода родов при стабильном состоянии матери и плода.

Обезболивание родов и кесарева сечения

• При тяжелой ПЭ требуется предродовая (предоперационная) подготовка (если нет показаний, угрожающих жизни пациентов, для срочного родоразрешения) в течение 6-24 ч;

•Выбор метода анестезии должен зависеть от опыта и владения навыками лечащего врача

•Определение количества тромбоцитов должно быть проведено всем пациенткам с ПЭ, если не проведено ранее

•Регионарная аналгезия или анестезия - предпочтительный метод обезболивания для пациенток с ПЭ при уровне тромбоцитов >75х10^9 /л при отсутствии коагулопатии, быстрого снижения количества тромбоцитов, на фоне одновременного применения антикоагулянтов;

•Проведение регионарной анестезии возможно после перерыва после введения профилактической (12 часов) или терапевтической (24 часа) доз низкомолекулярного гепарина;

•Рекомендовано раннее введение эпидурального катетера ;

•Не рекомендуется фиксированная водная нагрузка (в объеме 500-1000 мл) перед проведением регионарной анестезии;

• При анестезии во время КС регионарная анестезия более предпочтительна, чем общая анестезия, так как не вызывает повышения АД, кроме того при ПЭ чаще возникают проблемы при интубации (из-за отека ВДП);

•Спинальная и эпидуральная, а также комбинированная спинально- эпидуральная анестезия эффективны и одинаково безопасны у пациенток с тяжелой преэклампсией/эклампсией;

•Общая анестезия должна проводиться при противопоказаниях к регионарной; необходима готовность к трудностям обеспечения проходимости дыхательных путей;

• Возможные препараты и дозировки для проведения:

о спинальной анестезии: бупивакаин 0,5% - 10,0-12,5 мг интратекально или бупивакаин 0,5% - 10,0-12,5 мг интратекально + седация внутривенно тиопентал натрия 50-100 мг, пропофол 50-100 мг;

о эпидуральной анестезии: бупивакаин 0,5% - 15-20 мл или ропивакаин 0,75% -15-20 мл.

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ.

Тромбопрофилакгика

В третьем периоде родов с целью **профилактики кровотечения** назначается окситоцин 10 ЕД в/м или 5 в/в. При тяжелой ПЭ и эклампсии назначение алкалоидов спорыньи (эпгометпина)**следует исключить** в связи с гипертензивным эффектом последних **.**

В настоящее время в качестве альтернативной профилактики кровотечений у пациенток с ПЭ применяется карбетоцин ЮОмкг в/м после рождения последа или 1 ООмкг в/венно после извлечения плода при кесаревом сечении. Это - новый синтетический окситоцин пролонгированного действия, по эффективности равен 2х часовой инфузии обычного окситоцина.

Необходимо учитывать, что преэклампсия и её осложненные формы представляют собой самый высокий риск массивных кровотечений в акушерстве. При оказании неотложной помощи пациенткам этой категории необходима готовность обеспечить хирургический, местный и консервативный гемостаз, интенсивную терапию массивной кровопотери (компоненты крови, факторы свертывания крови, возможность аппаратной реинфузии крови).

Возможно:

- превентивное применение препаратов транексамовой кислоты при риске развития коагулопатии - рутинно перед оперативным родоразрешением (по показаниям в дозах от 500 до 1000 мг);
- применение препарата карбетоцин в дозе ЮОмкг;
- использование при коагулопатии (дефицит прокоагулянтных факторов свертывания) - препаратов плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови в соответствующих дозировках.

Профилактика тромбоэмболических осложнений проводится при умеренной и тяжелой ПЭ, сопровождающейся высоким риском тромбоэмболии (тромбофилия, ожирение, возраст >35 лет, постельный режим и т.д.). Критериями назначения НМГ являются гиперкоагуляционные изменения гемостазиограммы с активацией внутрисосудистого тромбообразоваия. Критериями отмены НМГ являются удовлетворительное состояние пациентки со стабильными показателями АД, отсутствием протеинурии и нормальными показателями гемостазиограммы в течение 5-7-дней. Длительность терапии НМГ подбирается индивидуально и в среднем составляет до 7-10 суток при умеренной преэклампсии и до 30 суток при тяжелой преэклампсии).

HELLPСИНДРОМ

HELLPсиндром - вариант тяжелого течения ПЭ, характеризуется наличием гемолиза эритроцитов, повышением уровня печеночных ферментов

и тромбоцитопенией. Данный синдром возникает у 4-12% женщин с тяжелой ПЭ. Тяжелая АГ, не всегда сопровождает HELLPсиндром; степень гипертензии редко отражает тяжесть состояния женщины в целом. HELLPсиндром наиболее часто встречается у повторнобеременных и многорожавших женщин, а также ассоциируется с высокой частотой перинатальной смертности.

Диагноз HELLPсиндром правомерен при наличии всех или нескольких из нижеперечисленных критериев:

•Гемолиз

о Патологический мазок крови с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) (норма 0-0,27%) оУровень ЛДГ >600 МЕ/л о Уровень непрямого билирубина >12 г/л о Наличие свободного НЬ •Повышение уровня ферментов печени

о АсАТ >70 МЕ/л (уровень АсАТ или АлАТ свыше 70 МЕ/л рассматривается, как значительный, а уровень свыше 150 МЕ/л связан с повышенной заболеваемостью для матери)

• Т ромбоцитопен ия

о Количество тромбоцитов <100 х 10^6/л

Таблица **12**

Диагностические критерии HELLPсиндрома по степени тяжести

Степень тяжести (класс)	**Классификация (Tennessee исследование)**	**Классификация (Mississippi trial)**
1	Тромбоциты <100х10^9/л АСТ>70 МЕ/л ЛДГ>600МЕ/л	Тромбоциты <50х1О^/л АСТили АЛТ>70МЕ/л ЛДГ>600МЕ/л
2		Тромбоциты <100х10^9>50х$10^ч$/л АСТили АЛТ>7ОМЕ/л ЛДГ>600МЕ/л
3		Тромбоциты <150х10^9>100х10^9/л АСТили АЛТ>40МЕ/л ЛДГ>600МЕ/л

HELLPсиндром может сопровождаться слабо выраженными симптомами тошноты, рвоты, болей в эпигастрии/верхнем наружном квадранте живота, в связи с чем диагностика данного состояния часто является запоздалой.

Тяжелые эпигастральные боли, не купирующиеся приемом антацидов, должны вызывать высокую настороженность. Одним из характерных симптомов (часто поздним) данного состояния является симптом «темной мочи» (цвета «Кока-колы»).

Клинические симптомы следующие:

•Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (86-90%).

•Тошнота или рвота (45-84%).

• Головная боль (50%).

•Чувствительность при пальпации в правом верхнем квадранте живота (86%).

•ДАД выше 110 мм рт ст (67%).

. «Массивная протеинурия > 2+ (85-96%).

•Отеки (55-67%).

•Артериальная гипертензия (80%).

Ведение HELLPсиндрома, так же как и тяжелой ПЭ, заключается в оценке тяжести, стабилизации пациентки с последующим родоразрешением. Течение послеродового периода у данного контингента женщин зачастую более тяжелое, с наличием олигурии и медленным восстановлением биохимических параметров. Высокие дозы кортикостероидов могут приводить к улучшению, однако, только в отношении восстановления биохимических показателей, увеличения количества тромбоцитов, но не предотвращения заболевания . Риск рецидива состояния составляет около 20% .

Осложнения при HELLP- Дифференциальный диагноз HELLP- синдрома:

•ПОНРП	«острый жировой гепатоз (дистрофия)
•РДС взрослых	
•разрыв подкапсульной гематомы	«аппендицит
	«инсульт
•ОПН	«холецистит
•хр ДВС	«гастроэнтерит
•эклампсия	«идиопатическая тромбоцитопения
•кровоизлияние в головной мозг	«пиелонефрит
•смерть	• катастрофический афс
	тромбоцитопетарная пурпура
	• вирусный гепатит
	•рвота беременных

Врачебная тактика при HELLP-синдроме:

•немедленная госпитализация

•стабилизация состояния женщины, в т.ч. профилактика тромбозов •оценка состояния плода

• контроль ад

•магнезиальная терапия

• планирование родоразрешения

Таблица 13

Родоразрешение при HELLP синдроме

Срок беременности	**Родоразрешение при тяжелом HELLPсиндроме**
< 34 **нед. беременности**	Профилактика РДС и родоразрешение в течение 48 часов с обеспечением интенсивной терапии.
> 34 **нед. беременности**	Экстренное родоразрешение

Таблица 14

Методы родоразрешения при HELLP синдроме

	Кесарево сечение	**Влагалищные роды**
Условия	При малом гестационном сроке и незрелой шейке матки	При готовности родовых путей. Индукция родов окситоцином или простагландинами.
	Особенности • предпочтительна общая анестезия при количестве тромбоцитов <75x10^3 • при количестве тромбоцитов <50000 переливание тромбомассы (5-10 доз) •перитонизация не проводится •дренирование брюшной полости •мониторинг состояния женщины в течение последующих 48 часов	• возможно введение наркотических анальгетиков •проведение перидуральной анальгезии (см кол-во тромбоцитов) • воздержание от пудендальной анальгезии (риск кровотечения)

ВЕДЕНИЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

• Проявлять бдительность в связи с тем, что большинство эклamптических судорог возникают после родов.

•Необходимость наблюдения в палате интенсивной терапии (минимум 24 часа).

• Пристальное наблюдение опытным персоналом.

• Назначение антигипертензивных препаратов. Антигипертензивные препараты должны быть продолжены после родов в зависимости от уровня

АД. Может потребоваться их назначение длительностью до 3-х месяцев, хотя у большинства женщин терапия будет прекращена до этого срока

• Назначение магния сульфата по показаниям.

• Продолжение введения окситоцина 10 ЕД.

•Антибактериальная терапия.

• Ранняя нутритивная поддержка до 2000 ккал/сут (с первых часов после операции, через назогастрапьный зонд при эклампсии).

•Магния сульфат 1-2 г/ч в/в в течение не менее 24 ч (при тяжелой преэклампсии и эклампсии).

• Профилактика тромбоэмболических осложнений: введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина через 6-12 ч после родоразрешения и до выписки; эластическая компрессия нижних конечностей.

•Обеспечить контроль баланса жидкости.

• Проконсультировать пациентку о рисках, связанных с приемом антигипертензивных препаратов и грудным вскармливанием. Наиболее изучены и имеют меньше побочных эффектов следующие препараты: метилдопа, нифедипин, эналаприл, каптоприл

•Тромбопрофилактика при длительном постельном режиме или после КС.

•Контрольный анализ крови, включая: тромбоциты, креатинин сыворотки, АЛТи АСТ- в течение 24-48 часов.

•Повторить анализ крови, включающий: тромбоциты, креатинин сыворотки, АЛТи АСТ- при отклонении от нормы в результатах предыдущего анализа.

•Проконсультировать пациентку перед выпиской об отдаленных последствиях ПЭ и режимах профилактики и наблюдения (см. раздел Профилактика отдаленных последствий ПЭ).

Антигипертензивная терапия в период лактации

В течение первых 5 дней после родов на фоне физиологического увеличения ОЦК появляется опасность повышения АД.

Тактика лечения АГ после родов:

1. **Отказ от медикаментозной терапии при** АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД до 150/95 мм рт.ст. Лактация при этом возможна.

2. **Низкодозированная медикаментозная терапия** при АГ без поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и уровне АД 150/95 - 179/109 мм рт.ст., что позволяет продолжить кормление грудью. В этой ситуации целевых значений АД, вероятно, достичь не удастся, однако общий сердечно-сосудистый риск будет снижен.

3. **Антигипертензивная терапия, в том числе комбинированная** с **достижением целевого уровня АД** у пациентов из группы высокого риска (при АГ с поражением органов мишеней и/или с ассоциированными клиническими состояниями, при уровне АД 180/110 и выше, сахарном

диабете, метаболическом синдроме). В этой ситуации необходим отказ от кормления грудью.

Таблица 15

Относительная доза ЛС, применяемых в период лактации

Препарат	Относительная доза	Препарат	Относительная доза
Нифедипин	**2-5%**	**Метопролол***	**3,2%**
Метилдопа	**3,2%**	**Пропранолол***	**0,4%**
Лабеталол*	**0,3%**	**Окспреналол***	**1,5%**
Каптоприл **	**0,014%**	**Надолол***	**5%**
Эналаприл **	**0,1%**	**Тимолол***	**3,3%**
Верапамил	**1%**	**Гидрохлортиазид*****	**2,2%**
Дилтиазем	**1%**	**Спиронолактон*****	**1,2%**

Относительная доза (процент материнской дозы в расчете на массу тела) - количество препарата, которое грудной ребенок получает ежедневно в сутки в расчете на 1 кг своего веса

* Необходимо мониторировать состояние ребенка для ранней диагностики возможной клиники, обусловленной блокадой 0- адренорецепторов. Американская Академия Педиатрии классифицирует пропранолол, тимолол, надолол, окспреналол, лабеталол как совместимые с грудным вскармливанием. Прием метопролола считается совместимым с кормлением грудью, хотя он накапливается в молоке; ацебуталол и атенолол не следует применять у кормящих женщин.

** Возможно назначение при тяжелом течении АГ, сочетании АГ с сахарным диабетом, заболеваниями почек, при сохранении протеинурии у пациенток перенесших ПЭ.

*** Применение диуретиков может вызывать уменьшение образования молока.

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЕЕ

Отдаленный прогноз женщин, перенесших преэклампсию, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инсультов. Дети этих матерей также страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 16

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний через 10-14 лет после родов в женщин с ПЭ

Сердечно-сосудистые заболевания	Относительный риск
АГ	3,7
ИБС	2,16
Инсульт	1,81
Смерть	1,49

Профилактика отдаленных последствий

•перед выпиской из стационара проконсультировать пациентку о тревожных симптомах (головные боли, нарушения зрения, боли в правом подреберье, снижение диуреза, высокое АД), а также о повышенном риске АГ в дальнейшем, необходимости диспансерного наблюдения;

• контрольный осмотр через 2 нед. (при отсутствии экстренных показаний);

•при гипертензии, сохраняющейся дольше 2 нед. послеродового периода,

- консультация терапевта;

•при сохранении протеинурии 1+ и выше после 6-8 нед. - консультация нефролога

•при наличии диагноза эклампсия рассмотреть необходимость выполнения КТ-сканирования головного мозга

•специфические исследования: антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, скрининг на тромбофилию

•рекомендовать пациентке диспансерное наблюдение терапевта, акушера-гинеколога, регулярный контроль АД, подбор антигипертензивной терапии;

• проконсультировать женщину в отношении факторов риска в будущем, по вопросам здорового питания (возможна консультация диетолога при ожирении), планирования семьи.

Таблица 17

Консультирование пациенток после перенесенной преэклампсии/эклампсии

Предмет консультирования	Содержание консультирования
Отдаленный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	Проинформировать женщину, перенесшую ПЭ, о повышенном риске развития АГ и ее осложнений в последующей жизни.
Отдаленный риск развития почечной недостаточности	Проинформировать женщину с ПЭ в анамнезе и отсутствием протеинурии и АГ в послеродовом периоде (6-8 нед. после родов), что хотя

	относительный риск почечной недостаточности повышен, но абсолютный риск относительно невысок.
Тромбофилия и риск развития ПЭ	Нет необходимости выполнять рутинно скрининг на тромбофилию у женщин после ПЭ.
Проинформировать женщину после ПЭ о том, что риск развития:	•гестационной (индуцированной беременностью) гипертензии при последующих беременностях варьирует в пределах от 1 на 8 (13%) беременностей до 1 на 2 (53%) беременности. • ПЭ в последующие беременности - примерно 1 на 6 (16%) беременностей • ПЭ в последующие беременности - опримерно 1 на 4 (25%) беременностей в случае, если была тяжелая ПЭ, HELLPсиндром или эклампсия и это приведет к преждевременным родам до 34 недели, а также о примерно 1 из 2 (55%) беременностей, которые закончатся родами до 28 недели.
Интраградивидарный интервал и рецидив АГ при беременности	Проинформировать пациентку после ПЭ, что не существует дополнительного риска рецидива в случае продолжительности интервала между беременностями до 10 лет
Индекс массы тела и рецидив АГ при беременности	Рекомендовать женщине с ПЭ в анамнезе достичь и поддерживать ИМТ в пределах нормальных значений до наступления последующей беременности (18,5-24,9 кг/м2).

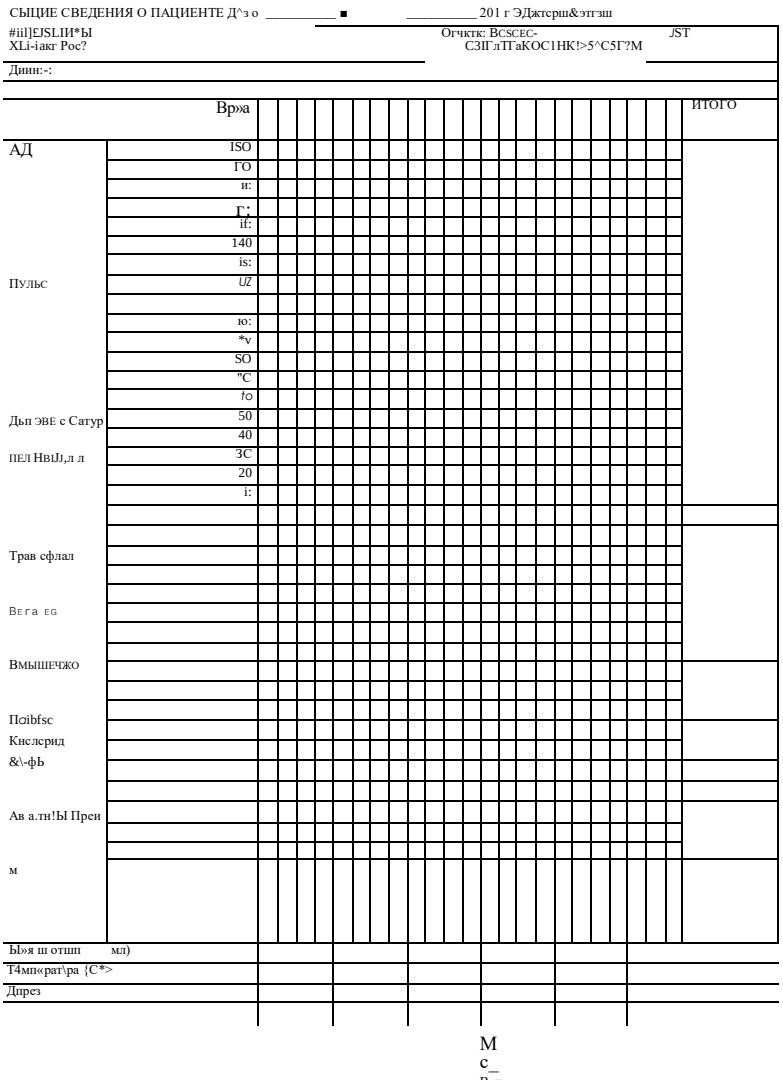
Приложение 2.

Категории риска приема препаратов во время беременности по степени риска для плода (Классификация FDA, США)

Категория	Описание категории
A	Адекватные исследования у беременных женщин не показали какого-либо вреда для плода в первом и последующих триместрах беременности.
B	Исследования на животных не выявили никаких вредных воздействий на плод, однако исследований у беременных женщин не проводилось. Или в исследованиях на животных вредное влияние было обнаружено, но адекватные исследования у женщин риска для плода не выявили.
C	Исследования на животных выявили вредное воздействие на плод, но адекватных исследований у людей не проводилось. Или исследования у человека и животных не проводилось. Препарат иногда может приниматься беременными женщинами по показаниям, несмотря на потенциальный риск.
D	имеются сведения о риске для человеческого плода, но потенциальная польза от лечения этим препаратом может превалировать над потенциальным риском (когда нет более безопасных препаратов или они неэффективны).
X	Исследования у человека и животных показали патологию плода, или имеются указания о риске для плода. Вред для плода бесспорно перевешивает потенциальную пользу лечения этим препаратом, поэтому противопоказан беременным женщинам.

Приложение № 3

Лист мониторинга состояния пациентки и интенсивной терапии тяжелой преэклампсии/эклампсии



БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012 Feb; 36(1): 56-9.

2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet,* 2010, 21; 376(9741):631—442.

3. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень №348. Май 2012 г. liitn:/Avww.who.int/mediacciHru/)acislico<s.-ls348/fu-indox.lUnil.

4. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012.-320 с.

5. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год. Авторы-составители: Э.Е. Запорожец, М.П. Шувалова, Л.М. Цымлякова, О.Г. Фролова, Е.В. Огрызко, Л.П. Суханова. Российское общество акушеров- гинекологов. ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Москва. 2013. с. 48-50, 59-61.

6. Young B.,Hacker M. R., Rana S.PHYSICIANS' KNOWLEDGE OF FUTURE VASCULAR DISEASE IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA Hypertens Pregnancy. 2012 ; 31(1): 50-58. doi: 10.3109/10641955.2010.544955.

7. Barton JR, Barton LA, Istwan NB, et al. Elective delivery at 340/7 to 366/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011; 204(1):44.el-44.e5.

8. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB, et al. Recurrence and longterm maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population- based study. Am J Obstet Gynecol 2011; 205.

9. Савельева Г.М. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве, Акушерство и гинекология, 2010, №6. 4-9.

10. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of*

obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. Mar 2008;30(3 Suppl):Sl-48.

11. RCOG. Guideline No. 10(A). *The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia* 2010.

12. Макаров ОВ, Ткачева ОН, Волкова ЕВ. *Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия, Клинические аспекты.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

13. Eiland E.,Nzerue C., Faulkner, Faulkner MPreeclampsia 2012, J Pregnancy. 2012; 2012: 586578. Published online 2012 July 11.

14.Chappal LC, Enye St. Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH: Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension 2008; 51: 1002-9

15. Karumanchi SA, Lindheimer MD: Advances in Understanding of eclampsia. Current Hypertension Reports 2008; 10: 305-12.

16. GAIN. Management of Severe Pre-eclampsia and Eclampsia. Guidelines and Audit Implementation Network; 2012 March

17. Meier E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early- onset preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology.* Jun 2010;202(6):559 e551-554.

18. Giguere Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clinical chemistry.* Mar 2010;56(3):361-375.

19. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, Montico M, D'Ottavio G. First trimester maternal serum PIGF, free P- hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. Placenta. 2012 Jun;33(6):495-501. doi: 10.1016/j.placenta.2012.03.003. Epub 2012 Mar 28.

20. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* Aug 2008; 112(2 Pt l):359-372.

I,

21. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *American journal of obstetrics and gynecology*. Jun 2006; 194(6): 1676-1681; discussion 1681-1672.

22. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leaftos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. J Hypertens. 2012 Nov;30(l 1):2173-81. doi: 10.1097/HJH.0b013e328357c0c9.

23. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney international.* Oct 2009;76(8):831-837.

24. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ (Clinical research ed.).* Oct 15 2005;331(7521):877.

25. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med. 2012 Dec;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012. Review.

26. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelzen P, Vaiman D, Tapp S, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and metaanalysis. Am J Perinatol. 2012 Aug;29(7):551-6. doi: 10.1055/s-0032-1310527. Epub 2012 Apr 11.

27. Valenzuela F., P'erez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P., Repetto G.M., etal Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *Review Article.* Journal of Pregnancy Volume 2012, Article ID 632732, 8 pages doi:10.1155/2012/632732.

28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah BN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2010, (8):CD001059.

29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.*The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* Jan 201 l;96(l):53-58.

30.1mdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta analysis of studies from developing countries. *BMC public health.* 2011; 11 Suppl 3:S18

31. De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peca-Rosas JP.Vitamin D supplementation for women during pregnancy.*Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011.

32 World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva; 2011.- 38 c

33. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2007(1):CD004451.

34. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension.* Jan 2005;45(1):86-91.

35. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2008(1):CD004227.

36. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2006(3):CD003402.

37. Meher S, Duley L. Garlic for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2006(3):CD006065.

38. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Apr 1998;105(4):430-434.

39. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2012 Feb; 119(2 Pt l):396-407. doi: 10.1097/AOG.0b013e318249ff06.

40. РМОАГ. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов* 2008:32.

41. CoteAM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *American journal of obstetrics and gynecology*. Dec 2008;199(6):625 e621-626.

42. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC medicine*. 2009; 7:10.

43. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstetrics and gynecology*. Feb 2010;115(2 Pt l):365-375.

44. Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*. May 3 2008;336(7651): 1003-1006.

45. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;345:e4342.

46. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed.)*. Mar 12 2005;330(7491):576-580.

47. NICE. Clinical Guideline: Hypertension in pregnancy. *The management of hypertensive disorders during pregnancy*2010.

48. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology.* Sep 2011;205(3):191-198.

49. Sidhu H. Pre-eclampsia and Eclampsia. In: Johanson R, Cox C, Grady K, Howell C, eds. *Managing Emergencies and Trauma: The MOETCourse Manual.* London: RCOG Press; 2003:133-147.

50. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ (Clinical research ed.).* Nov 26 I994;309(6966):1395-1400.

51. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009, 9:8

52. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Feb: 166(2): 117-23.

53. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, No. 206 March 2008

54. Сухих Г.Т., Ткачева О.Н., (п/ред) *Диагностика и лечение артериальной гипертонии у беременных.* М.: Миклош; 2011.

55. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии пролонгированным нифедипином и бисопрололом беременных с артериальной гипертонией. *Кардиология.* 2008;48(4):29-33

56. Рунихина Н.К. Ткачева О.Н., Ходжаева З.С. и соавт. : Диагностика и лечение артериальной гипертонии у беременных// Акушерство и гинекология, 2012, специальный выпуск, с. 51-54.

57. Thompson JL, Kuller JA, Rhee EH. Antenatal surveillance of fetal growth restriction. Obstet Gynecol Surv. 2012 Sep;67(9):554-65. doi: 10.1097/OGX.ObO 1 3e31826a5c6f. Review.

58. GRIT. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* Jan 2003; 110(l):27-32.

59. RCOG. Guideline No. 7. *Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality* 2010

60. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2010(11):CD000025.

61. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* Mar 2011; 118 Suppl 1:1-203.

62. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H; PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. BJOG. 2005 Oct; 1 12(10):1358-68.

63. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* Sep 19 2009;374(9694):979-988.

64. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional anesthesia and pain medicine.* May-Jun 2003;28(3):172-197.

65. Moore TR, Key TC, Reisner LS, Resnik R. Evaluation of the use of continuous lumbar epidural anesthesia for hypertensive pregnant women in labor. *American journal of obstetrics and gynecology.* Jun 15 1985;152(4):404-412.

66. Cooper GM, McClure JH. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: Chapter 9: Anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* Apr 2005;94(4):417-423.

67. Aya AG, Vialles N, Tanoubi I, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension: a risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia.* Sep 2005;101(3):869-875, table of contents.

68. Y00 KY, Jeong CW, Park BY, et al. Effects of remifentanil on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* Jun 2009; 102(6):812-819.

69. Su LL, Rauff M, Chan YH, Mohamad Suphan N, Lau TP, Biswas A, Chong YS. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery—a double-blind randomised controlled trial. BJOG. 2009 Oct;l 16(11): 1461-6

70. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F., Sibai B., Haddad B.:. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2011 ;205:465 .e 1 -6.

71. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. . Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148. DOI: 10.1002/14651858. CD008148.pub2.

72. Clenney TL, Viera AJ. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. *BMJ (Clinical research ed.).* Jul 31 2004;329(7460):270-272.

73. RCOG. Guideline No. 37a. *Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium.* Vol 37a2009.

74. Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, etc. *Obstetrics and Gynecology.* Sixth Edition ed: ACOG; 2010.

75. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, СфШАМ, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy,* 2009, (3):312-347.

76. Andersgaard A. B., Acharya G., Mathiesen E.B., Johnsen S. H., Straume B. , ian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based studyAm J Obstet Gynecol 2011; 205:

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Бактериальные инфекции у беременных женщин

Учебное пособие для ординаторов

ГРОЗНЫЙ 2018

Печатается по решению Ученого совета
ФГБОУ «Чеченский государственный университет»
протокол № 9 от 27.12.2018 г.

Составитель: Л.Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Я.В. Мусаева – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г. Сайдуллаева - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ

Л.В.Тарамова - начальник отдела материнства Министерства Здравоохранения Чеченской республики

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие

Глава 1 **Бактериальный вагиноз**

Глава 2 **Стрептококковая инфекция**

Глава 3 **Гонорея**

Глава 4 **Микоплазменная инфекция**

Глава 5 **Хламидийная инфекция**

Глава 6 **Сифилис**

Глава 7 **Листериоз**

Литература

1.1 Предисловие

В настоящее время, несмотря на широкое применение антимикробных препаратов, инфекционные заболевания осложнения, обусловленнные бактериальными агентами , по-прежнему занимает доминирующее положение в патологии репродуктивной системы.

В свою очередь, среди заболеваний, вызванных бактериальной инфекцией, большой удельный вес составляют патологические состояния, связанные с нарушением нормальной микрофлоры урогенитального тракта, в частности , с развитием

бактериальных вагинозов. Частота возникновения таких заболеваний, как бактериальные вагинозы, кандидозные вагиниты, сопровождающиеся выраженными нарушениями вагинальной микрофлоры, не имеет тенденции к снижению. И это связано с увеличивающимся спектром факторов , способствующих нарушениям нормальной вагинальной микрофлоры.

Организм человека и населяющие его микрофлора являются составными частями единой экологической системы, находящиеся в состоянии динамического равновесия. В свою очередь, на эти компоненты оказывают влияние экзогенные факторы внешней среды.

Нормальная микрофлора влагалища характеризуется большим разнообразием видов бактерий и подразделяется на облигатную , характерную для здоровых женщин, и транзиторную части. Взаимодействия между представителями нормальной микрофлоры и клетками вагинального эпителия осуществляется на клеточном и молекулярном уровнях и постоянно контролируется со стороны других систем организма женщины.

Результатом этих взаимодействий является создание и поддержание высокой колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, что способствует сохранению состояния здоровья женщины на оптимальном уровне.

При самых разнообразных неблагоприятных внешних воздействиях - в экстремальных условиях, в стрессовых ситуациях, в случаях снижение иммунного статуса, при гормональных нарушениях, возникновение гинекологических заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной этиологии- в генитальном тракте могут происходить качественный и количественные изменения микрофлоры.

Уменьшение во влагалище количество бактерий, принадлежащих к нормальной микрофлоре женского полового тракта это приводит к снижению колонизационной резистентности влагалища и в результате этого- к избыточному размножению условно патогенных микроорганизмов как экзогенного, так и эндогенного происхождения, что обуславливает формирование патологических синдромов у женщин.

Нарушение нормальной микрофлоры родовых путей представляет большую опасность для беременных женщин, так как способствует прерыванию беременности, преждевременным родам, внутриутробного инфицирования плода и послеродовым осложнениям у матери.

Вагинальная микрофлора представляет собой не статическую, а изменяющуюся популяцию , в которой уровни определенных типов микробов колеблются в пределах изменение условий и в нише их обитания.

Рассматриваемая микрофлора включает в себя как микроорганизмы, формирующие нормальную микрофлору, так и случайно занесённые из окружающей среды не патогенные, условно-патогенные и патогенные бактерии. В свою очередь, нормальная микрофлора влагалища подразделяется на следующие составные части: облигатную (индигенную, резидентную) и факультативную.

Половые пути женщины представляет собой экологическую нишу, включающую в себя плоский эпителий внутренней поверхности стенки влагалища, цилиндрический эпителий шейки матки и вагинальный секрет.

У здоровых женщин детородного возраста эстрогены воздействует на вагинальный эпителий в пролиферативную фазу менструального цикла, а прогестерон - в секреторную фазу. В течение беременности концентрация гликогена во влагалище увеличивается, Что

обеспечивает благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий. Поэтому уровни лактобактерий значительно повышаются по сравнению с уровнями этих бактерий во влагалище у небеременных женщин. В тоже время уменьшается количество бактериоидов и других неспорообразующих строгих анаэробов,а также аэробных грамположительных кокковидных и грамотрицательных палочковидных бактерий. Эти изменения достигают пика в III триместе беременности.

Морфофункциональные, физиологические и биохимические изменения в генитальном тракте беременной приводит к тому, что вагинальная микрофлора становится более однородной с выраженным доминированием лактобацилл, что снижает вероятность контаминации плода условно-патогенными микроорганизмами при его прохождении через родовые пути ***(таб 1.1).***

Последующие роды приводят к существенным изменением качественного и количественного состава микрофлоры влагалища.

Таблица 1.1

Физиологическое состояние влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста

Показатели	Вне беременности	При беременности
Уровень эстрогенов	Высокий	Высокий
Значение pH	Кислое	Кислое
Окислительо-восстановительный потенциал	Повышен	Повышено
Содержание гликогена	Очень высокое	Высокое
Облигатные анаэробы	Не преобладают	Не преобладают
Общее количество бактерий	Повышено	Повышено
Разнообразие микроорганизмов	Повышено	Повышено

Существенно увеличивается количество неспорообразующих грамотрицательных строгих анаэробов (преимущественно бактероидов) , эшерихий и снижаются уровни лактобактерии и бифидобактерий. Нарушения нормальный вагинальной микрофлоры способствует развитию такого инфекционного осложнения , как эндометрит.

Эти резко наступающие изменения микрофлоры родовых путей, возможно связаны, с травмой родового канала , контаминацией влагалища кишечной микрофлорой , выделением лохий , значительным снижением уровня эстрогенов. Однако изменения микрофлоры в этих случаях являются транзиторными , и к 6 -й неделе послеродового периода вагинальная микрофлора восстанавливаются до нормы.

Таким образом, установлено, что существует ряд факторов женского организма, которые контролируют и коррелирует состав нормальной вагинальной микрофлоры. Вагинальная среда воздействует на микрофлору, обеспечивая условия для возможного присутствия в определенных количествах различных типов микроорганизмов.

В настоящее время определено , что вагинальная микрофлора включает в себя грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Отделяемое влагалища в норме содержит. 10^{8-} 10^{10}микроорганизмов в 1 мл ,при этом аэробные бактерии составляют -10^5 - 10^8 , анаэробные 10^8 - 10^9 КОЕ/мл . Доминируют в микробном пейзаже влагалища и шейки матки лактобактерии. Перекись-продуцирующие лактобактери преобладают во влагалище здоровых женщин, составляя около 90 -95% всех микроорганизмов, их количество достигает 10^6 - 10^8 КОЕ/мл.

К микрофлоре Doderlein , кроме лактобактерий, относится также бифидобактерии.У беременных женщин бифидобактерии встречаются чаще,и этот факт расценивается как реакция на отсутствие или угнетение лактобактерий.

Результаты количественного анализа показывают , что в целым анаэробные организмы превалирует над аэробными и факультативно-анаэробными . Среди аэробных бактерий наиболее часто выявляются дифтероиды, стафилококки, стрептококки, а среди анаэробных- лактобактерии, бифидобактерии, пептострептококки, превотеллы и бактероиды.

Вагинальной микрофлоры присущее ферментативная , витаминообразующая, иммуностимулирующая и другие функции. Защитные свойтсва эндогенной микрофлоры влагалища реализуются посредством следующих механизмов:

1.Блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов

2. Конкуренция с патогенными микроорганизмами за пищевые субстанции

3. Стимуляция подвижности и слизистых и процесса его обновления на поверхности ворсинок

4. Продукция короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций

5. Детоксикация ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счёт их адсорбции или биотрансформации

6. Индукция иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам

7. Продукции стимуляторов иммуногенеза и активатора фагоцитарной и ферментативной активности.

В целом , спектр бактериальных изолятов ,выделенных из урогенитального тракта у женщин, чрезвычайно широк и представлен в табл. 1.2

Таблица 1.2

Микроорганизмы, выделяющиеся из урогенитального тракта женщин

Микроорганизм	Частота выделения	Способность вызывать заболевание
Acinetobacter spp.	Б	2

Actinomyces spp.	Б	2
Alcaligenes spp.	В	2
Aspergillus spp.	В	1
Bacillus spp.	В	2
Bacteroides spp.	А	2
Bifidobacterium spp.	Б	1
Blastomyces dermatidis.	В	3
Brugia spp.	В	3
Campylobacter spp.	В	2
Candida spp.	Б	2
Chlamydia spp.	Б	2
Clostridium spp.	А	2
Corynebacterium spp.	Б	2
Cryptococcus spp.	В	2
Enterobacteriaceae	А	2
Enterobius vermicularis	Б	2
Enterococcus spp.	Б	2
Flavobacterium spp.	В	2
Fusobacterium spp.	Б	1
Gardnerella vaginalis	Б	2
Geotrichum candidum	В	1
Hemophilus docreyi	Б	3
Lactobacillus spp.	А	1
Leptotrichia interrogens	В	3
Listeria spp.	В	2
Mobiluncus spp.	Б	2
Moraxella spp.	Б	1
Mycobacterium spp.	Б	2
Mycoplasma hominis	Б	2
Neisseria gonorrhueae	Б	3
Neisseria meningiti	В	3
Peptostreptococcus spp.	Б	1
Porphyromonas spp.	А	2
Prevotella spp.	А	2
Propionibacterium spp.	Б	1
Pseudomonas spp.	Б	2
Saccharomyces spp.	Б	1
Staphylococcus spp.	А	2
Streptococus spp.	Б	2
Torulopsis glabrata	Б	2
Treponema pallidum	Б	3
Trichomonas vginalis	Б	3
Ureaplasma urealyticum	Б	1

*А- обычно выявляются в исследуемом материале; Б - периодический выявляются в исследуемом материале; В- изредка выявляются в исследуемом материале.

**1- если присутствует, то практически никогда не вызывают заболевание 2- если присутствуют , то иногда могут вызывать заболевания 3- если присутствуеют,то обычно вызывают заболевание.

В настоящее время влагалищная инфекция занимает ведущее место в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. По данным мировой статистики среди многочисленных инфекционных заболеваний репродуктивной системы с преимущественным поражением влагалища наиболее часто встречаются три вида инфекций: бактериальный вагиноз,кандидозный вульвовагинит и трихомониаз.

Глава 1. Бактериальный вагиноз

Патологическое состояние во влагалище, сопровождающееся нарушением качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, не связанное с инфекциями, передаваемыми половым путем , выделены в отдельную нозологическую форму - бактериальный вагиноз(БВ).БВ - дисбаланс среды влагалища, на сегодняшний день рассматривается как наиболее частая причина преждевременных родов.

Микробиологически бактериальный вагиноз характеризуется заменой доминантной лактобактериальной флоры на смешанную условно-патогенную флору. Допустимая степень обсемененности вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов приведено ниже

Таблица 1.3

Допустимая степень обсеменения вагинального отделяемого различными видами микроорганизмов здоровых женщин репродуктивного возраста

Микроорганизм	Количество(ЛЩУ/мл)
Микроаэрофильные бактерии: Lactobacillus spp. G/ Vaginalis	 10^{7}-10^{9} 10^{4}
Облигатно-анаэробные Грамположительные бактерии: Lactobacillus spp. Bifidobacterium spp. Clostridium spp. Propionibacterium spp. Mobiluncus spp. Peptostreptococcus spp.	 10^{7}-10^{9} 10^{3}-10^{7} до 10^{4} до 10^{4} до 10^{4} 10^{3}-10^{4}
Облигатно-анаэробные Грамотрицательные бактерии: Bacteroides spp. Prevotella spp. Porphyromonas spp. Fusobacterium spp. Veilonella spp.	 10^{3}-10^{4} до 10^{4} до 10^{3} до 10^{3} до 10^{3}
Факультативно-анаэробные Грамположительные бактерии: Corynebacterium spp. Staphylococcus spp. Streptococcus spp. Enterobacteriaceae	 10^{4}-10^{5} 10^{3}-10^{4} 10^{4}-10^{5} 10^{3}-10^{4}
Mycoplasma hominis Ureaplasma urealyticum	10^{3} 10^{3}

Mycoplasma fermentas	до 10^3
Дрожжеподобные грибы рода Candida	10^4

Частота встречаемости БВ зависит от контингента обследованных женщин репродуктивного периода,у беременных женщин его обнаруживают в 15-37%. Причём в I триместре БВ встречается в 2 раза чаще(24-37%) ,чем во II и III триместрах (9-18%). Большое количество публикаций посвящено взаимосвязи БВ с невынашиванием и преждевременными родам. Среди осложнений воспалительного характера, связанных с бактериальным вагинозом, значительное место занимает хориоамнионит и послеродовый эндометрит как следствие восходящего инфицирования облигатно-анаэробной микрофлорой влагалища.

К настоящему времени достаточно хорошо изучены характер нарушения микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозах и спектр микроорганизмов, участвующих в развитии этого заболевания.

Бактериальный вагиноз

Определение:

- Дисбиоз влагалищного биотопа с заменой доминантной лактофлоры на смешанную флору (гарднерелла, мобилункус, бактероиды, пептострептококки, микоплазмы)

Распространенность :

- Частота у беременных – до 20%

Влияние на беременность:

- Повышен риск преждевременных родов, хориоамнионит, послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний

Диагностика:

- Ph>4,5, аминный тест, «ключевые клетки», клиниеские проявления

Влияние на плод:

- Низкая массатела при рождении, хроническая гипоксия плод

Профилактика:

- Своевременное восстановление микрофлоры влагалища

Лечение:

- Метронидазол, далацин, тержинан, бетадин, восстановление местного иммунитета и микрофлоры влагалища

Резкое снижение уровня молочнокислой микрофлоры , включающий в себя H_2O_2 - продуцирующие лактобактерии, вплоть до ее полного исчезновения является первичным проявлением комплекса предшествующих патологических сдвигов. У 96% здоровых женщин все штаммы лактобактерий, заселяющие влагалище, являются H_2O_2 - продуцентами . В противоположность этому при бактериального вагиноза только у трети пациенток определяются низкий уровень лактобактерий и только 10-й изолят продуцировал перекись водорода.

Низкий уровень перекись-продуцирующих бактерий в составе вагинальной микрофлоры является предрасполагающим фактором для избыточного размножения гарднерелл, которые выявляются более чем у 90% женщин в количествах 10^7 - 10^9 КОЕ/мл исследуемого материала и становятся доминирующими над лактобактериями.

Персистируя во влагалище, гарднереллы часто находятся в ассоциации со строго анаэробными бактериями, относящимися к родам Mobiluncus, Prevotella, Bacteroides,Fusobacterium,Peptostreptococcus, а также с бактериями вида. Mycoplasma homonis и реже Ureaplasma urealiticum. Такая межмикробная ассоциация поддерживается специфическими катаболитами которые вырабатываются, с одной стороны, гарднереллами и ,с другой стороны - облигатно анаэробными бактериями.

Уровень облигатных анаэробов (Mobiluncus,Prevotella,Bacteroides,Fusobacterium, Peptosrteptococcus) при БВ повышается в 1000 раз . Увеличивается количество микроаэрофилов.(Gardnella vaginalis,Mycoplasma hominis и Ureplasma urealiticum) факультативно - анаэробных микроорганизмов (Streptococcus agalactiae,Staphylococcus epidermalis ,Enterococcus faecalis) а удельный вес лактобактерии снижается до 30% от общего числа микроорганизмов.

Анаэробные бактерии ответственны за выработку первичных аминов (кадаверин, путресцин и др) , придающих влагалищным выделениям в неприятный запах, который может усиливаться во время полового акта , при попадании во влагалище спермы, имеющие высокую pH. Этот запах сравнивает с запахом "гнилой рыбы ", он усиливается при добавлении к выделениям 10% KOH. С выработкой аминов анаэробными бактериями связывает также и увеличение pH влагалищного отделяемого, в норме не превышающего 4,5 . Повышение значений pH обусловлено также выраженным снижением уровня молочнокислых бактерий, которые в норме, вырабатывая молочную кислоту, поддерживает кислую среду во влагалище.

Характерно, что гарднереллы не продуцирует амины. Эти бактерии высвобождает большое количество пировиноградной кислоты и аминокислот, которые утилизируются влагалищной микрофлоры. Таким образом, гарднереллы способствует увеличению роста анаэробов, которые, в свою очередь, декарбоксилируют аминокислоты , увеличивая тем самым концентрацию аминов в влагалищном секреты.

Чтобы вызвать БВ, одной передачи микроорганизмов половым путём недостаточно. Заболевания необходимо наличие дополнительных факторов риска. К предполагающим факторам, ведущим к развитию бактериального вагиноза, можно отнести следующие: применение антибиотиков, длительное использование ВМК , перенесенные или сопутствующие воспалительные заболевания половых органов, нарушение гормонального статуса, изменение состояния местного иммунитета, воздействие малых доз ионизирующего облучения, стрессовые воздействия на организм.

Глубокие нарушения вагинальной микрофлоры при БВ является фактором риска в плане последующего развития эндометрита, сальпингоофорита.

Доказана взаимосвязь БВ и различных осложнений беременности и родов: хориоамнионита, преждевременных и осложненных родов. Преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод наблюдается в 2-4 раза чаще у беременных с БВ по сравнению с беременными с нормоценозом влагалища. Возникновение преждевременных родов схваток или преждевременного разрыва плодного пузыря при БВ представляет собой местные проявления восходящей инфекции на плодных оболочках, связанные с повышением уровня биомедиаторов (цитокины, лейкотриены и простагландины).

Многие БВ- ассоциированные микроорганизмы вырабатывают различные муколитические ферменты (протеазы, муциназы,сиалидазы). Способность

микроорганизма продуцировать такие ферменты, преодолевать локальные и барьерные механизмы слизистой цервикального канала, проникать в клетки эпителия околоплодных оболочек, разрушая определенные типы коллагена, составляющего каркас соединительной ткани плодных оболочек, повышает опасность возникновения субклинический внутриматочных инфекций во время беременности и преждевременного излития околоплодных вод. В результате повреждения клеточных мембран, разрыва внутриклеточных органелл (лизосом) выходит большое количество арахидоновой кислоты и фосфолипазы А2 . Арахидоновая кислота запускает синтез простагландинов Е2 и F2α из тканевых фосфолипидов амниональной эпителия. Увеличение продукции простагландинов ведет к запуску процесса родовозбуждения, раскрытию шейки и преждевременному излитию вод.

Доказана взаимосвязь между БВ функциональной незрелостью органов и систем плода к сроку родов. При прохождении ребенка через родовые пути женщины с БВ слизистая глотки ребенка может колонизироваться бактериями вида Mycoplasma hominis.

Пациентки с бактериальным вагинозом, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, приятным запахом. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами, выделения становятся более густыми, липкими, равномерно распределяются по стенкам влагалища, могут пениться.Количество белей варьирует от умеренных до обильного, в среднем составляет 20 мл в сутки. Жалобы на зуд, юридические расстройства встречается у 20% пациенток с БВ .Характерным признаком бактериального вагиноза является отсутствие воспалительного процесса стенок влагалища. В ряде случаев у женщин могут вообще отсутствовать какие-либо субъективные жалобы.

Диагностика бактериального вагиноза складывается из совокупности ряда клинических и лабораторных тестов. Предварительный диагноз может быть поставлен уже его время гинекологического обследования, при котором осуществляют забор материала для подтверждения диагноза.

Применяемые критерии для диагностики БВ были введены R.Amstel et al. в 1983 г. и получение международное признание. Предварительный диагноз может быть поставлен случае обнаружения следующих клинических признаков:

1.Обильные выделение с неприятным запахом , и прилипающие к стенкам влагалища

2. Появление запаха "гнилой рыбы " при проведении аминного теста с вагинальными выделениями

3. Повышение значений pH вагинального секрета выше 4,5

4. В мазке,окрашенном по Граму, при микроскопическом исследовании отделяемого из заднего свода влагалища обнаруживают наличие "ключевых клеток ", резкое снижение или полное отсутствие лактобактерий , присутствие большого количества грамвариабельной флоры.

По Amstel, критериями, достаточными для постановки предварительного диагноза бактериального вагиноза, являются наличие "ключевых клеток " в мазке и позитивный аминный тест.

Однако существуют также балльная шкала Nugent , основанное на подсчете бактерий в мазке ,окрашенном по Граму , определенной морфологии и характере окрашивания , соответствующих лактобактериям , гарднереллам и мобилункусу. При наборе от 7 до 10 баллов подтверждается диагноз БВ, сумма от 4 до 6 характерна промежуточного состояния вагинальной флоры ,менее 3 баллов соответствует нормальному состояние биоценоза влагалища.

Внимания акушеров привлекает к себе так называемая "переходная флора ". Выявлено, что в трети случаев " переходная флора", выявленная в 1-й половине беременности , в последующем изменяется на нормальную микрофлору , в трети случаев ситуация не изменяется и в трети случаев развивается бактериальный вагиноз .

Подтверждением правильности предварительного диагноза является оценка количественного и качественного состава микрофлоры выделений из влагалища. Микробиологическое исследование является наиболее достоверным этапом в выделениях таких бактерий, как гарднерелла, микоплазма, уреаплазма, мобилункус.

Однако эти бактерии являются камменсалами влагалища , поэтому для постановки диагноза " бактериальный вагиноз " только качественной оценки состава микрофлоры недостаточно, результаты исследования должны включать количественный анализ.

Успех лечение пациенток с бактериальным вагинозом зависит от своевременной правильной постановки диагноза на основании данных анамнеза, клинических данных и результатов лабораторных методов исследования. Целью лечения является восстановление нормальной микрофлоры влагалища и элиминация условно-патогенных микроорганизмов, характерные для данного экотопа.

Так как основными БВ-ассоциированными микроорганизмами являются облигатно анаэробные бактерии , препаратами выбора для этиотропной терапии являются антибактериальные препараты антианаэробного спектра действия . На сегодняшний день наилучший эффект при этом заболевании дают метронидазол,его аналоги и клиндамицин.

Лечение бактериального вагиноза во время беременности

Лечение в первом триместре:

- Местная терапия : вагинальный крем «Далацин» 2% по 5,0 г (7 дней), или свечи «Тержинан» 1 раз в сутки (10 дней), или свечи « Бетадин» 1 раз в сутки (14 дней), затем свечи «Бифидумбактерин», или «Ацилакт» 1 раз в сутки (10 дней), или «Нормофлорин L», спринцевание 5-10 мл на ночь (10 дней)
- Внутрь: при недостаточной эффективности местной терапии возможно применение амоксициллина 500 мг 3 раза в сутки (7 дней)

Контроль: через 2 недели – мазок на флору («ключевые клетки»)

Лечение во втором и третьем триместрах:

- Внутрь: метронидазол 500 мг 2 раза в сутки (7 дней), клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки (7 дней), орнидазол 500 мг 2 раза в сутки (5 дней)
- Местная терапия: свечи «Тержинан» 1 раз в сутки (10дней), свечи «Клотримазол» 1 раз в сутки (10 дней), вагинальный крем «Далацин» 2% по 5,0 г (7дней), затем свечи «Бифидумбактерин», или «Ацилакт»1 раз в сутки (10 дней), или «Нормофлорин В», или «Нормофлорин L», спринцевание 5-10 мл на ночь (10 дней)
- Иммунокоррекция: свечи «Виферон -1, -2», или «Кипферон» 2 раза в сутки ректально (10 дней)

  Контроль: через2 недели – мазок на флору («ключевые клетки»)

В терапии беременных применяют метронидазол,содержащий имидазольное кольцо.Интересно ,что гарднереллы устойчивы к метронидазолу , но препарат активен в отношении неспорообразующих анаэробных бактерий . Следствием этого является разрушение синергической связи между анаэробами и гарднереллами, что и приводит к лечебному эффекту. Кроме того, считается, что метаболиты метронидазола большей активностью по сравнению с нативным препаратом в отношении гарднерелл.

Основным альтернативным препаратом в лечении БВ является интравагинальное применение клиндамицина . При местной апликации препарат вносится непосредственного в нишу ,колонизированную возбудителями заболевания, чем достигается высокая эффективность использования малых доз антимикробного препарата и исключения системного воздействия. Эти преимущества позволяет использовать его у беременных женщин. Клиническая эффективность место применяемых метронидазола и клиндамицина достигает 85 - 94%.

В акушерской практики клиндамицин и метронидазол назначаются беременным с БВ для профилактики таких осложнений, как преждевременные роды. Есть данные о хорошем эффекте совместного применения клиндамицина и токолитиков у женщин с угрозой преждевременных родов.

Несомненно , важной составной частью в комплексе лечебных мероприятий при лечении БВ является местное использование препаратов в нормальной микрофлоры влагалища (ацилакт, лактобактерин,свечи "Жлемик ",бифидумбактерин и т.д) Терапевтический эффект препаратов, содержащих лактобактерии и бифидобактерии, связан со снижением pH вагинальной среды в процессе жизнедеятельности этих микроорганизмов,а также с антагонистической активностью их по отношению к условно-патогенным микроорганизмам.

На фоне применения биотерапевтических препаратов может отмечается стимуляция роста индигенной лактофлоры. Неспецифическое иммуностимулирующее воздействие объясняется повышением лизосомального индекса лейкоцитов,уровня секреторного IgA , количества активизированных нейтрофилов и других параметров локального иммунитета.

При лечении вагинальных дисбактериозов необходимо параллельно проводить оценку состояния микрофлоры кишечника и коррекцию флоры кишечника.

Глава 2. Стрептококковая инфекция

Стрептококки - грамположительные факультативно- анаэробные кокки , условные потогены , могут являться возбудителями перинатальных инфекций. В норме во влагалише здоровых женщин выделяют стрептококки , относящиеся к трем группам: стрептококки группы viridans ("зеленящие стрептококки"),стрептококки серологической группы B и стрептококки серологической группы D (энтерококки). Частота обнаружения и количество стрептококков , принадлежащих к этим группам, значительно варьирует и составляет 10^4 - 10^5 КОЕ / мл .

В перинатологии наиболее актуальными являются два возбудителя Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк серологической группы А - СГА,обусловливающий в прошлом большинство случаев послеродового сепсиса) и Streptococcus agalactiae (стрептококк серологический группы В - СГВ ,ставший в последнее время наиболее частой причиной инфекций как у новорождённых, особенно недоношенных,так и у их матерей).

Инфекция, вызванная стрептококком группы А

Возбудитель:

- Streptococcus pyogenes (β-гемолитический)

Риск у беременных:

- 20% беременных являютя бактерионосителями(носоглотка, влагалище и перианальная область)

Клиника у беременной:

- Тонзиллит, фарингит, пиодермия, колонизация влагалища и перианальной области, мочевая инфекция, ПРПО, хориоамнионит, эндометрит, послеродовой сепсис

Диагностика:

- Культуральный метод(на кровяном агаре аэробно и анаэробно)

Влияние на плод:

- Интранатальная передача инфекции, риск неонатального сепсиса увеличивается при длительном безводном промежутке

Профилактика:

- Выявление факторов риска, соблюдение правил асептики в родах, антибиотикотерапия по результатам гинекологического посева

Лечение:

- Пенициллины, цефалоспорины не менее 10 суток

Streptococcus agalactiae входит в состав нормальный микрофлоры влагалища у 5-25% беременных и может быть выделен в 10-20% случаев из кишечного тракта новорождённых. Стрептококки этого вида способны вызывать тяжелые заболевания органов дыхания, менингиты,септицемии, нередко приводящие к летальному исходу.

Бета-гемолитические стрептококки группы А обусловливают развитие инфекций дыхательных путей (фарингит,скарлатина), кожные и раневые инфекции, сепсис,острую раневую лихорадку,гломерулонефрит. Заболевания , которые являются осложнениями инфекций,обусловленными СГА , основываются на аутоиммунных механизмах , возможно здоровое носительство.

С точки зрения перинатальных инфекций, необходимо учитывать возможность вертикальной передачи стрептококковой от матери к новорожденному, источником инфекции могут быть кишечник и влагалища женщины.

Несмотря на применение антисептиков и антибиотиков, последнее время сообщается об увеличение числа наиболее тяжелых инфекций,вызванных СГА , включая тяжелый сепсис новорожденных . Диагностика стрептококковых инфекций включает культивирование исследуемого материала на кровяном агаре как в аэробных ,так и в анаэробных условиях.

Традиционно выделяет две формы инфекций новорождённых, вызванных СГВ: "раннюю атаку " - раннюю форму, обусловленную вертикальной передачей возбудителя , и "позднюю атаку " , развивающуюся спустя 1-6 недель после рождения, обусловленную чаще горизонтальной инфекцией.

В США неонатальная смертность , связанная с СГВ , превышает 10%.Спектр инфекций, обусловленных СГВ , в перинатальном периоде очень широк. Он варьирует от септического выкидыша до транзиторной бактериемии . Часто поражаются недоношенные дети, возможно, потому, что синдром инфекции амниона , вызванный СГВ, приводит преждевременным родам.

У незрелых детей инфекция часто протекает в виде сепсиса,у доношенных новорождённых- в виде пневмонии. В тяжелых случаях заболевание начинается сразу после рождения и быстро прогрессирует. Ранними признаками служат дыхательные нарушение и нарушения циркуляции крови, а также тахикардия. Коагулопатия потребления с петехиями и кожными кровотечениями является поздним симптомом. Летальность при молниеносном течении заболевания бывает очень высокой. Поздние формы стрептококковых инфекций протекают , главным образом,в виде менингита. Летальность из за отека головного мозга около 25%. В терапии чаще применяют цефалоспорины и макролиды .

Инфекция ,вызванная стрептококком группы В

Возбудитель –

Streptococcus agalactiae

Риск беременных –

Входит в состав микрофлоры влагалища у 20% беременных

Распространенность

Частота сепсиса новорожденных ,вызванного СГВ, в США – 2 на 1000 живорожденных

Клиника у беременной –

Бессимптомная бактериальная колонизация влагалища и перианальной области,инфекция мочевых путей ,хориоамнионит,эндометрит

Диагностика-

Культуральный метод

Влияние на плод:

- В 80 %-ранняя инфекция (инфицирование в родах)- сепсис, летальность 25% ; в 20 % - поздняя инфекция –менингит летальность ниже, тяжелые неврологические осложнения

Профилактика:

- Выявление факторов риска, антибиотикотерапия по результатам гинекологического посева

Лечение:

- Пенициллины, цефалоспорины, макролиды

У незрелых детей инфекция часто протекает в виде сепсиса,у доношенных новорождённых- в виде пневмонии. В тяжелых случаях заболевание начинается сразу после рождения и быстро прогрессирует. Ранними признаками служат дыхательные нарушение и нарушения циркуляции крови, а также тахикардия. Коагулопатия потребления с петехиями и кожными кровотечениями является поздним симптомом. Летальность при молниеносном течении заболевания бывает очень высокой. Поздние формы стрептококковых инфекций протекают , главным образом,в виде менингита. Летальность из за отека головного мозга около 25%. В терапии чаще применяют цефалоспорины и макролиды .

Первоначальным резервуаром для СГВ является нормальная микрофлора кишечника.При "ранней атаке " эти стрептококки всегда происходят из ректовагинальной флоры матери. Нет четкой связи между заселением влагалища СГВ и и такими осложнениями беременности, как преждевременные роды и разрыв плодного пузыря ,синдром инфекции амниона .Риск заболевания доношенного ребенка 1-2% недоношенного 15-20% при сроке менее 28 недель беременности- 100%

СГВ чувствительны ко всем бета-лактамным антибиотикам, цефалоспоринам. При адекватном наблюдении за беременными и новорожденными своевременной терапии "ранней атаки" наблюдается снижение летальности до нуля. Прогноз при "поздней атаке" менингита несравнимо хуже. Отдаленными последствиями являются двигательные нарушения церебрального происхождения ,гидроцефалия и задержка умственного развития.Риск для ребенка повышается при преждевременном разрыве плодного пузыря, преждевременных родах , симптомах воспаления у матери (лихорадка в родах) Антибиотикопрофилактика ампициллином в дозе 2 г 3 три раза в день значительно снижает частоту инфекции у детей.

Диагноз подтверждают при обнаружении Streptococcus pyogenes и Streptococcus agalactiae в культурах крови, ликвора или в моче. Выявление этих возбудителей в пробах с кожи и слизистых оболочка, из мекония привычно указывает только на колонизацию. Целесообразно и желательно проводить скрининг всех беременных в III триместры на заселённость стрептококками группы В.

При выявления стрептококков даже без клинической симптоматики необходимо пенициллинотерапия в течение 10 дней , возможно применение цефалоспоринов и макролидов. При послеродовом сепсисе назначают высокие дозы бензилпенициллина или ампициллина парентерально. Новорождённым при стрептококковой инфекции также назначают высокие дозы бензилпенициллина или ампициллина, цефалоспоринов.

Strepticoccus pyogenes передается контактным путем. Профилактика заключается в соблюдении правил асептики в родах. По данным некоторых исследований, назначение ампициллина роженицы предупреждает заражение Streptococcus agalactiae.

Недостатком профилактического назначения ампициллина следует отнести необходимость предварительного бактериологического исследования и аллергические реакции на препарат.

Глава 3. Гонорея

Возбудитель Neisseria gonorrhoeae передаётся половым путём. Основной источник инфекции- бессимптомные носители , как мужчины, так и женщины.Гонококки - грамотрицательные бактерии, чувствительные к свету , холоду и сухости. Вне организма человека эти возбудители не способны жить долго.

Частота заражения мужчины от женщины - 35% от всех контактов ,а перенос возбудителя от мужчины к женщине происходит приблизительно в 60% половых контактов .

Только при попадании 1000 бактерий есть вероятность ,что возбудитель выживает и вызовет инфекцию. Инфекция ,вызванная гонококками , поражает преимущественно цилиндрической эпителий . Гонококки могут находиться в уретре ,бартолиниеовой железе,шейке матки ,трубах и брюшине .

Инфекция может распроспроняться по слизистым оболочкам ,порожая у мужчин придаток яичка и предстательную железу , а у женщины - эндометрий и органы малого таза. При инфицировании слизиствх оболочек и снижение иммунитета может произойти гематогенное распространение инфекции , но это не является типичным явлением. Вульвовагинит может быть обусловлен гонококками только у маленьких девочек, у которых из-за недостатка эстрогенов нет кератинизации многослойного плоского эпителия влагалища . Также встречаются ректит, конъюнктивит и фарингит.

Гонорея

Возбудитель:

- Neisseria gonorrhoeae

Риск у беременных:

- У 80 % женщин бессимптомное течение

Путь передачи:

- Половой, вертикальный (антенатально, интранатально)

Клиника у беременной:

- уретрит, эндоцервицит, преждевременные роды, , хориоамнионит, гонококковый артрит, диссеминированная гонококковая инфекция

Диагностика:

- Мазок по Граму, культура, ПЦР

Влияние на плод:

- Сепсис новорожденных, гонобленнорея, наружный отит, вульвовагинит

Профилактика:

- Своевременное выявление и лечение гонореи у беременной

Лечение:

- Цефтриаксон парентерально или перорально

У 80% женщин гонорея протекает бессимптомно, при этом поражение шейки наблюдается более чем в 50% наблюдений, прямой кишки - более чем в 85% , глотки - более чем в 90%. В случае манифестации инфекции после 2-7 дней инкубационного периода наблюдаются лихорадка, боль внизу живота, болезненность при мочеиспускании, гнойные выделения и уретры и влагалища , возможны контактные кровотечения. Редко встречающийся гонококковый сепсис проявляется папулезной и пустулезной сыпью , мигрирующей болью в суставах,тендовагинитом и гнойным моноартритом.Стихание воспалительного процесса часто ведет к избыточному образованию соединительной ткани и спаечному процессу . Спонтанное излечение обычно не наступает, имеется тенденция к хронизации инфекции.

При подозрению на гонорею иследуют отделяемое из влагалища и шейки матки . Ориентировачный диагноз ставят при обнаружении в мазке , окрашенном по Граму , граммотрицательных диплококков , расположенных внутриклеточно. Для подтверждения диагноза используют посев отделяемого на селективную среду . Также используют метод ПЦР. При сепсисе гонококки можно обнаружить в гемокультуре , синовиальной жидкости(при гнойном артрите) ,мазках из зева , прямой кишки, в отделяемом пустул.

Наличие гонореи у беременной женщины является существенным фактором риска неблагоприятных исходов как для матери , так и для плода. У женщин, заразившихся гонореей после 20 недели беременности или после родов, высок риск гонококкого артрита . При острой гонорее повышен риск преждевременного излития околоплодных вод, самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Хроническая гонорея может обостряться сразу после родов, при этом высокий риск гоноккого сепсиса.

Заражение плода происходит внутриутробно или во время родов. Внутриутробная инфекция проявляется гонококковым сепсисом у новорожденного и хориамнионитом. Заражение во время родов может приводить к гонококковому конъюнктивиту , наружному отиту и вульвовагиниту .

Устойчивость гонококков к антимикробным препаратам продолжает непрерывно эволюционировать , особенно это касается пенициллинов ,тетрациклинов и фторхинолинов. Беременным с гонококковым уретритом ,эндоцервицитом ,проктитом,или фарингитом назначают цефтриаксон 250мг в/м однократно или спектиномицин (тробицин) 2.0 г в/м однократно .

При гонококковом сепсисе назначают цефтриаксон , 1г в/в или в/м 1 раз в сутки в течении 7-10 дней . Через 7 суток после окончания лечения проводят повторные посевы. При офтальмобленнорее новорождённых применяют цефтриаксон 25-50 мг/кг или в/м однократно и частое промывание конъюнктивы физиологическим раствором.

Лечение гонореи во время беременности

- Лечение беременных на любом сроке гестации должно проводиться в стационаре
- Препараты выбора-цефалоспорины, макролиды, бензопенициллин
- При неосложненной гонорее- цефтриаксон 250 мг однократно внутримышечно или цефотаксим 1 грамм однократно внутрь
- При осложненной гонорее- цефтриаксон 1 грамм каждые 24 часа внутримышечно или внутривенно или цефотаксим 1 грамм каждые 8 часов внутривенно
- Лечение диссеминированной гонореи должно проводиться с привлечением специалистов соответствующего профиля
- При гонококковом менингите- цефтриаксон 1-2 граммов каждые 12 часов внутривенно в течение 10-14 суток
- При гонококковом эндокардите – цефтриаксон 1-2 грамма каждые 12 часов в течение 4 недель
- Лечение полового партнера и использование презервативов до полного излечения
- Контроль-культура через 7 дней, через 4 недели
- Лечение офтальмии новорожденных проводится при участии неонатолога, офтальмолога, невропатолога (цефтриаксон по 25-50 мг на 1 кг 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно в течение 2-3 дней)

Профилактика: при первичном обследовании беременный обязательно проводят посев отделяемого из шейки матки на гонорею . Женщинам из группы риска в конце 3 триместра беременности назначают повторные посевы . Проводят лечение половых партнеров.Противогонококковая вакцина находится в стадии разработки.

Глава 4. Микоплазменная инфекция

В настоящее время один из наиболее дискутабельных вопросов в акушерстве является выяснение истинной этиологической роли генитальных микоплазм (Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum) в развитии патологии матери и плода.

Микоплазмы грамотрицательные,полиморфные, не имеющие клеточной стенки бактерии.

С микробиологической точки зрения, микоплазмы интересны своим промежуточным положением между бактериями и вирусами. Этим обусловлены их специфические свойства: отсутствие клеточной стенки,чувствительность к антимикробным агентам, воздействующим на синтез мембранных и внутрицитоплазматических протеинов , способность к репликации на бесклеточных средах, зависимость от наличия стеролов в среде для адекватного роста , ингибирование репликации в присутствии специфических

антител. Данные микробиологические характеристики объясняет особенности диагностики и терапии микоплазменной инфекции.

Урогенитальный микоуреплазмоз

Возбудитель:

- Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealiticum

Распространенность:

- Инфицированы 15-40% беременных

Путь передачи:

- Половой, вертикальный (преимущественно интранатально)

Клиника у беременной:

- Бессимптомное течение, цервицит, преждевременные роды, многоводие, хориоамнионит

Диагностика:

- Пцр, культура

Влияние на плод –

- Выявляются в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами и редко фигурируют как монокультура . Возможная причина развития конъюнктивитов , врожденных пневмоний, респираторного дистресс-синдрома ,хронических заболеваний легких, менингита и неонатального сепсиса
- Профилактика

Санация беременной

Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum обитают на слизистых урогенитального тракта. Колонизация новорождённых генитальными микоплазмами происходят при прохождении по родовому каналу.

Приблизительно от 30 до 50% новорождённых девочек становятся носителями генитальных микоплазм, колонизация мальчиков практически не встречается. В пубертатном возрасте процент обнаружения генитальных микоплазм снижается до 9-20%. После полового созревания колонизация урогенитального тракта у мужчин и женщин связано с сексуальной активностью. По эпидемиологическим данным, у женщин репродуктивного возраста Mycoplasma hominis выявляется в 15- 72% наблюдений,Ureaplasma urealiticum в 40-95%. Распространенность микоплазм в популяции беременных и небеременных примерно одинакова.

Мнения исследователей о возможном влиянии генитальных микоплазм на развитие неблагоприятных исходов беременности противоречивы. Ряд авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам , ответственным за развитие определенных осложнений беременности, включая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела , мертворождение, хориоамнионитy , послеродовые осложнения у женщин.Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum были выделены из амниотической жидкости и ткани плаценты у женщины во время преждевременных родов или с преждевременным излитии околоплодных вод.

Другие исследователи отводят микоплазмам роль комменсалов урогенитального тракта, способных лишь определенных условиях вызывать инфекционные осложнения у матери и плода, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.С данной точки зрения,Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum в околоплодных водах и последе рассматривается как нейтрофильные маркеры колонизации бактериями амниотических вод и плаценты.

Инфицирование плода генитальными микоплазмами происходит преимущественно интранатально : в 18- 55% случаев у доношенных новорожденных и в 29- 55% случаев у недоношенных. При этом входными воротами инфекции является слизистая глаз, ротовой полости, дыхательных путей и реже - половых органов.По данным различных исследований,Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum являются возможной причиной развития конъюнктивитов, врождённых пневмоний, респираторного дистресс-синдрома, хронических заболеваний лёгких, менингита и неонатального сепсиса.

Значительное повышение риска развития и степени тяжести перинатальной инфекции отмечается у недоношенных новорожденных, однако нельзя исключить преобладающего влияния незрелости иммунной системы недоношенных новорождённых над патогенным воздействием генитальных микоплазм. Обращает на себя внимание тот факт, что генитальная микоплазмы у новорождённых практически всегда выявляются в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами и редко фигурируют как монокультура.

Само по себе инфицирование урогенитальными микоплазми ещё не означает наличие специфической инфекции у ребенка. Факторами развития воспалительного процесса является недоношенность, незрелость отягощённое течение беременности. В случае интранатальной колонизации доношенных новорожденных , а в дальнейшем происходит элиминация микоплазм без развития клинических проявлений инфекции.

Принимая во внимание значительную распространенность микоплазменной инфекции, возможные неблагоприятные, последствия как со стороны матери, так и со стороны плода, отсутствие патогномоничных симптомов инфекционного процесса и часто бессимптомное его течение, для точного диагноза необходимо использование лабораторных методов.

Учитывая то, что микоплазма являются комменсалами вагинального тракта у здоровых женщин ,оценка уровня контаминации ими должна всегда носить количественный характер."Золотым стандартом" в лабораторной диагностике микоплазменной инфекции

по-прежнему остаётся культуральный метод .Он основан на выделении микроорганизмов из исследуемого материала путем заражения клеточных культур. В процессе культивирования проводят идентификацию возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам.Посев на Mycoplasma hominis и Ureaplasma urealiticum может быть рекомендован и для диагностики инфекции ,и для контроля излеченности через 4 недели после курса антибиотикотерапии.

Также применяются следующие " некультуральные" методики: выявление антигенов микоплазм с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) , прямой и непрямой иммунофлюоресценции (ПИФ и НИФ), идентификация ДНК микоплазм методами ПЦР ,ЛЦР; определение специфических антител в сыворотке методом ИФА .Однако эти методики могут давать высокую частоту ложноположительных результатов и требовать подтверждения культуральным методом.

Вопросы лечения микоплазменной инфекции до настоящего времени остается открытым. Целесообразно ли, проводить лечение, направленное против урогенитальных микоплазм, во время беременности? Сторонники абсолютной патогенности этих бактерий отвечают на данный вопрос утвердительно,а та часть исследователей, которая отводят микоплазмам роль комменсалов урогенитального тракта , настаивает на отсутствии необходимости специфической терапии.

Лечение урогенитального микоплазмоза, уреаплазмоза (во 2, 3 триместрах)

1. Антибиотикотерапия (в течение 10 дней) :
   - Ровамицин 3 млн 3 раза в сутки
   - Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки
   - Макропен 400 мг 3 раза в сутки
   - Клацид 250 мг 2 раза в сутки
   - Вильпрафен 500 мг 3 раза в сутки
   - Сумамед 250 мг 2 раза в сутки
   - Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки
2. Иммунокоррекция:
   - Свечи « Виферон-2» или «Кипферон» 2 раза в сутки ректально 10 дней в 3 триместре
   - Свечи « Виферон-1» 2 раза в сутки ректально 10 дней во 2 триместре
3. Местная терапия:

   Свечи « Тержинан», « Бетадин», « Далацин» 1 раз в сутки вагинально 10 дней, затем свечи « Бифидум- бактерин», или « Ацилат» 1 раз в сутки 10 дней, или « Нормофлорин В», или « Нормофлорин L», спринцевание 5-10 мл на ночь 10 дней

4. Контроль:
   - Через 3 недели- посев на микоплазму, уреаплазму с чувствительностью к антибиотикам

Сложность выбора антимикробного агента , эффективного отношения генитальных микоплазм , определяется их микробиологическими особенностями - отсутствием клеточной стенки . Вследствие этого микоплазмы чувствительны к ингибиторам синтеза протеинов :тетрациклинов,фторхинолонам,макролиды.

Обобщая вышеизложенное , следует подчеркнуть, что вопрос о целесообразности специфической терапии микоплазменной инфекции может быть окончательно решен только после установления истинной этиологической роли этих микроорганизмов в развитии патологии матери и плода, а выбор эффективного и безопасного антимикробного агента является предметом дальнейших научных изысканий.

Глава 5. Хламидийная инфекция

Хламидиоз вызывается Chlamydia trachomatis - облигатным внутриклеточным организмом ,который передается половым путем. У взрослых Chlamydia trachomatis вызывает уретрит ,венерическую лимфогранулему ,эпидидимит,ВЗПО и конъюнктивит , у новорожденных - конъюнквитит ,пневмонию,острый средний отит и вульвовагинит. Хламидии выделяют из половых путей у 5% беременных у 25% небеременных женщин ,ведущих половую жизнь,и приблизительно у 5% женщин , никогда не живших половой жизнью.

Заболевания, вызываемые Chlamydia trachomatis

Мужчины:

- Уретрит, простатит, эпидидимит, проктит, конъюктит, артрит

Женщины:

- Уретрит, цервицит, эндометрит, проктит, сальпингит, перигепатит, конъюктивит, артрит

Во время беременности:

- преждевременные роды, послеродовой эндометрит

Плод и новорожденный:

- Конъюктивит, пневмония, воспаление среднего уха, фарингит

Высокий уровень распространения хламидийной инфекции во многом обусловлен уникальными микробиологическими свойствами этого возбудителя . Цикл развития хламидий включает две различные по морфологии и биологическим характеристикам формы существования микроорганизмов: стадию элементарных телец и стадию ретикулярных (инициальных) телец . Элементарное тельце - высокоинфекционная форма возбудителя. Оно прикрепляется к поверхности клетки - мишени и входит в нее посредством фагоцитоза , усиленного вирулентными факторами инфекционного агента. Инициальное тельце - форма внутриклеточного существования бактерии , очень лабильна

вне клеток хозяина , метаболически активна и является формой , обеспечивающей репродукцию возбудителя.

Хламидии синтезируют ДНК и РНК и размножаются делением. Однако они не смогут синтезировать АТФ и поэтому вынуждены использовать клетки хозяина в качестве поставщика энергиии. Инфекция , вызываемая Chlamydia trachomatis , протекает с образованием специфических антител, а также с образованием антител к белку теплового шока с молекулярной массой 60 кДа , который тоже может служить маркером инфекции.

Возбудителем урогенитального хламидиоза является Chlamydia trachomatis ,которая обладает выраженным тропизмом к цилиндрическому эпителию и поэтому поражает,в первую очередь ,эпителий уретры и цервикального канала ,формируя очаг инфекции и вызывая возникновение уретрита и слизисто-гнойного цервицита. При распростростронении инфекционного процесса могут наблюдаться бартолинит,эндометрит,сальпингоофорит,иногда проктит.

Урогенитальный хламидиоз

Возбудитель:

- Chlamydia trachomatis

Распространенность:

- Инфицированы 5% беременных

Путь передачи:

- Половой, вертикальный (антенатально, интранатально

Клиника у беременных:

- Бессимптомное течение, цервицит (до 80%), преждевременные роды (риск увеличен в 1,5 раза), многоводие, хориоамнионит

Диагностика:

- Культура, ПЦР, серология

Влияние на плод:

- Вертикальная передача- до 70%, конъюктивит, вагинит, назофарингит, средний отит

Профилактика:

- Использование презервативов, своевременное выявление и лечение инфекций беременной

Лечение:

- Макролиды внутрь

Клинических симптомов ,патогномоничных для урогенитального хламидиоза,в том числе и у беременных ,не существует. У 4-11% беременных , инфицированных хламидиями ,заболевание протекает бессимптомно . Считается , что компоненты иммуной системы , гормоны , а также другие микробиологические агенты могут поодиночке или совместно влиять на взаимодействие хламидий с клетками хозяина , приводя к латенции инфекционного процесса.

Хламидийная инфекция неблагоприятно влияет на течение беременности и родов. У инфицированных беременных чаще ,чем в популяции наблюдаются самопроизвольные выкидыши (10-12%) , преждевременное излитие околоплодных вод (20-27%), преждевременные роды (10-15%) и рождение детей с низкой массой тела. По-видимому , из-за хламидий млжет развиться амнионит.

Урогенитальный хламидиоз представляет существенный фактор риска возникновения хламидийной инфекции у новорожденного. Инфицирование происходит в 60-70% случаев , преимущественно интранатально контактным путем или при аспирации содержимого родовых путей ,хотя возможно заражение и в антенатальном периоде . В 20-50% случаев у новорожденных от инфицированных хламидиями матерей в течение первых двух недель жизни развивается конъюнктивит,а в 10-20% случаев на 1-3 месяце жизни - хламидийная пневмония ,характеризующаяся торпидным течением ,реже наблюдаются назофарингит и вульвовагинит . Полагают,что хламидийная пневмония достаточно часто приводит к хроническим заболеваниям дыхательной системы у новорожденных.

Диагноз может быть установлен только посредством выявления возбудителя в очаге инфекции. Выделение хламидий в культуре клеток и методом ПЦР - надежные способы диагностики.

Для обнаружения внутриклеточных форм хламидий используют также реакцию иммунофлюоресценции с моноклональным антителами. Методами иммунофлюоресценции можно обнаружить антитела к Chlamydia trachomatis в сыворотке ,информативность исследования повышается при использовании моноклональных антител.

Учитывая высокую частоту урогенитального хламидиоза среди беременных и его роль в развитии осложнений у матери и плода , целесообразность антибактериальной терапии хламидийной инфекции в настоящее время не вызывает сомнений. Однако выбор препаратов для лечения хламидиоза во время беременности значительно ограничен, поскольку многие из них могут оказывать эмбрио и фетотоксическое действие.

Лечение урогенитального хламидиоза (в 2, 3 триместра)

5. Антибиотикотерапия (в течение 14 дней) :
    - Ровамицин 3 млн 3 раза в сутки
    - Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки
    - Макропен 400 мг 3 раза в сутки
    - Клацид 250 мг 2 раза в сутки
    - Вильпрафен 500 мг 3 раза в сутки
    - Сумамед 250 мг 2 раза в сутки
    - Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки
6. Иммунокоррекция:
    - Свечи « Виферон-2» или «Кипферон» 2 раза в сутки ректально 14 дней в 3 триместре
    - Свечи « Виферон-1» 2 раза в сутки ректально 14 дней во 2 триместре
7. Местная терапия:

- Свечи « Тержинан», « Бетадин», « Далацин» 1 раз в сутки вагинально 14 дней, затем свечи « Бифидум- бактерин», или « Ацилакт» 1 раз в сутки 10 дней, или « Нормофлорин В», или « Нормофлорин L», спринцевание 5-10 мл на ночь 10 дней

8. Контроль:
    - Через 4 недели-цервикальный соскоб на хламидии(ПЦР, ПИФ)

Чаще всего для лечения беременных используют макролиды. Эритромицин является препаратом первого выбора. Его назначают по схеме : 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10-14 дней. Также предложены курсы лечения ровамицином,клиндамицином и кларитромицином. Для пациенток с хронической хламидийной инфекцией применяют альтернативную схему лечения амоксициллином : начальный курс по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней с последующим однократным приемом азитромицина в дозе 1 г.

Амоксициллин ,клиндамицин ,кларитромицин и азитромицин весьма перспективны ,демонстрируют большую клиническую эффективность и меньшую частоту побочных реакций в сравнении с эритромицином, Однако отсутствие долгосрочных крупномасштабных рандомизированных исследований эффективности и безопасности

применения этих препаратов во время беременности ограничивает их широкое внедрение в рутинную клиническую практику.

Одновременно с лечением беременной проводится терапия полового партнера обычно антибиотиками тетрациклинового или фторхинолонового ряда.

Профилактика урогенитального хламидиоза включает использование презервативов. Профилактика вертикальной передачи хламидиоза - своевременное выявление и лечение хламидиоза беременной.

Глава 6. Сифилис

Сифилис - заболевание, передающиеся половым путем и вызываемое бледной трепонемой (Treponema pallidum). Лечение сифилиса в бывшем СССР всегда было строго регламентировано. Эпидемический рост заболеваемости сифилисом в России в последнее десятилетие сопровождается повышением заболеваемости врожденным сифилисом. врожденный сифилис в настоящее время можно предупредить путем выявления и своевременного лечения инфицированных матерей во время беременности. Решающим фактором благоприятного исхода беременности является полноценное специфическое лечение беременной женщины.

Сифилис (синоним :люэс) - хроническое инфекционное заболевание, при котором поражаются все системы и органы человека. Приобретенный сифилис является циклической инфекционной болезнью, которая протекает по стадиям. Естественный путь заражения человека от человека возможен, главным образом, при половом сношении, как исключение - перенос при кожном контакте при сифилидах. Заражение через консерванты крови в современных условиях почти невозможно. Treponema легко проникает через плаценту, вызывая врожденный сифилис, и находится в грудном молоке у нелеченной матери. Основное значение в заражении и особенностях течения сифилиса придаётся макроорганизму. Неповрежденные кожа и слизистые оболочки непроницаемый для бледных трепонем. Факторами, способствующими ослаблению организма, является хронические инфекции и интоксикации, травмы и переутомление.

После заражения возможно развитие так называемого классического типа течения сифилиса со сменой периодов (инкубационный, первичный, вторичный, третичный, висцеральный сифилис и нейросифилис). Возможно также длительное бессимптомное течение с последующим развитием поздних форм болезни.

Заражение плода с последующим развитием врождённого сифилиса происходит через плаценту. Внутриутробное заражение плода наиболее вероятно при раннем скрытом и вторичном сифилисе у матери. Эти стадии сифилиса составляют до 85% в структуре сифилиса беременных. У женщин с этими формами сифилиса рождается 80- 85% детей с врожденным сифилисом. Бледная трепонема проникает в организм плода через пупочную вену (в виде эмбола) , через лимфатические щели пупочных сосудов, либо с током крови матери через плаценту, поврежденную токсинами бледных трепонем (нормальная плацента непроницаема для возбудителя сифилиса)

Сифилис

Возбудитель:

- Treponema pallidum

Распространенность:

- 1000 случаев врожденного сифилиса ежегодно в России

Путь передачи:

- Половой, парентеральный, вертикальный

Клиника у беременной:

- Вторичный и ранний скрытый сифилис составляют 85% в структуре сифилиса беременных

Диагностика:

- Скрининговые серологические исследования (КСР-РСК с кардиолипиновым антигеном, РСК с трепонемным антигеном, РМП), подтверждение в КВД (РИФ, РПГА, ИФА) перед началом лечения.

Влияние на плод:

- Без лечения гибель плода-20%, врожденный сифилис-35%

Профилактика:

- Использование презервативов, адекватное лечение беременной.

Лечение:

- Дюрантные препараты пенициллина(экстенциллин, ретарпен, бициллины) в первые 18 недель , после 18 недели-препараты средней дюрантности(прокаин- пенициллин, новокаиновая соль пенициллина).

Клиника и диагностика: Инкубационный период составляет в среднем 3 недели. Первичный сифилис клинически проявляется твердым шанкром- безболезненным изъящвлением в области половых органов (первичной сифиломой) , появляющимся через 3-6 недель после заражения и сопровождающимся регионарным лимфаденитом и лимфангитом. Характерной особенностью твердого шанкра является наличие плотного инфильтрата под эрозией или язвой. Важнейшая особенность неосложненного твердого шанкра - отсутствие субъективных ощущений и островоспалительных явлений вокруг первичной сифиломы у большинства больных. У женщин твердый шанкр чаще всего локализуется в области шейки матки и поэтому обычно остается незамеченным.

Возможно экстрагенитальная локализация - на слизистой рта или в перианальной области. У беременных первичный сифилис встречается редко.

Вторичный сифилис обычно возникает спустя 2-12 недель после образования твердого шанкра. Он проявляется разнообразной сыпью - пятнистой, папулезно, пустулезной, буллезной.. Возникает увеличение лимфоузлов и субфебрильная температура. Со второго полугодия от начала заболевания могут появляться широкие кондиломы в области половых органов, алопеция и лейкодерма. Самое частое проявление вторичного сифилиса у беременных - широкие кондиломы. После стихания симптомов сифилис переходит в бессимптомную стадию или латентный сифилис. У нелеченных пациентов период двух лет после заражения обозначается как ранний латентный сифилис. Во время рецидивов возбудитель может передаваться половому партнеру. Период продолжается до трех четырех лет, после чего инфекция неопределённо длительное время носит латентный характер.

Третичный сифилис встречается крайне редко. Это период образования гумм . Во время этой стадии сифилиса уже не передается половым путем. Среди нелеченных пациентов у 20% развивается третичный сифилис с поражением сердечно-сосудистой системы, у 5 - 10% - нейросифилис.

Врожденный сифилис появляется только тогда, когда своевременно не был диагностирован сифилис у беременной. На любом сроке беременности, но преимущественно начиная с 18 - й недели беременности, трепонема может передаваться плоду от матери, больной сифилисом. Риск внутриутробной инфекции плода наиболее высок, если у матери во время беременности имеется первичный или вторичный сифилис. Наиболее тяжелые проявления врождённого сифилиса наблюдают при вторичном сифилисе у матери, при максимальной бактериальной нагрузке. На стадии позднего сифилиса риска для плода меньше (например, если женщина заразилась сифилисом 5 лет назад, риск внутриутробной инфекции составляет около 14%).

Время заражения матери тяжесть заболевания у ребенка. В отсутствие лечения 25% беременностей заканчиваются гибелью плода, ещё во 25 - 30% случаев новорождённые погибают вскоре после родов а, а у 40% выживших детей симптомы сифилиса появляются через 3 недели. Гестационный возраст мертворожденных детей составляет 20 - 38 недель , у них можно выявить в ткани легких и пуповине трепонему.

В большинстве случаев дети рождаются в срок и внешне здоровы, однако между 2-й и 12-й неделями жизни появляются первые симптомы сифилиса. Ранний врожденный сифилис, характеризуется кожаными сифилидами, радиальными рубцами вокруг рта, кровянисто - слизистым ринитом, ведущим к седловидной деформации носа, гепатоспленомегалией,интерстициальной пневмонией ,остеохондритом и периоститом . Базальный менингит может обусловить развитие гидроцефалии.

Если врожденный сифилис был пролечен недостаточно, то спустя несколько лет развивается поздние симптомы, которые напоминают третичную стадию приобретенного сифилиса: триада Хатчинсона - паренхиматозный кератит, тугоухость изменения зубов и саблевидные голени.

Диагноз врожденного сифилиса обычно ставят в течение первых недель жизни ребенка. Наиболее частое проявление - сыпь (как при вторичном сифилисе) ,остит носовых костей (седловидная деформация носа) , поражение длинных трубчатых костей (периостит и остеохондрит) , гепатоспленомегалия , выступающий лоб ,верхние резцы с выемкой по верхному краю ,большие коренные зубы в виде тутовой ягоды,нейросенсорная глухота и поражение ЦНС.

Влияние на плод и новорожденного

Treponema pallidum

- Мертворождение
- Ранний врожденный сифилис(проявляется до 2 лет) :пятнисто-папулезная сыпь, сифилитический насморк, гепатоспленомегалия, хориоретинит.
- Поздний врожденный сифилис (проявляется после 2 лет): кератит, зубы Хатчинсона, моляры в виде тутовой ягоды, саблевидные голени, сердечно-сосудистые аномалии, нейросенсорная тугоухость.
- Латентная инфекция (положительная серология).

Диагностика сифилиса основывается на клинической картине и данных лабораторных исследований.Для обнаружения случаев сифилиса сегодня в первую очередь используют серологический поисковый тест. Беременные должны обследоваться трехкратно : 1 триместре - при первом обращении , в 30-32 недели и в родильном доме. Для обследования беременных применяется комплекс серологических реакций (КСР) , включающий в себя реакция связывания комплемента (РСК) с кардиолипиновым антигеном,РСК с трепонемным антигеном и реакцию микропреципитации (РМП) с кардиолипиновым антигеном. При получении положительного результата

КСР (РМП) беременная направляется в КВД по месту жительства, где проводится повторно исследование КСР , а также исследование крови с помощью специфических тестов - реакции иммунофлюоресценции (РИФ) , реакции пассивной гемагглютинации РПГА ,ИФА . При расхождении результатов тестов пользуются реакцией - арбитром - РИБТ (ракцией иммобилизации бледных трепонем) В случае отрицательных результатов специфических тестов констатируются ложноположительные результаты КСР (РМП) и проводится клинико-серологический контроль с ежемесячным исследованием КСР и специфических тестов до родов и в течение 3 месяцев после родов. Ложноположительные реакции имеют временный характер.

1. После иммунизации и вакцинации

2. После пневмонии

3. При бактериальных и вирусных инфекциях

Ложноположительные реакции сохраняются постоянно:

1.При СКВ

2.Териодите и других аутоимунных состояниях

3.Наркомании

4.Лимфоме

5.Проказе

Беременность не влияет на частоту ложноположительных реакций.

При выявлении серологических или клинических симптомов сифилиса у беременной акушер-гинеколог направляет женщину для установления диагноза , проведение лечения и последующего клиника -серологического контроля в районый КВД . По окончании лечения выписка из истории болезни направляется акушеру-гинекологу, которая продолжает осуществлять наблюдение за течением беременности во время лечения и после его окончания.

Беременной, больной сифилисом, необходимо обязательно провести обследование на ВИЧ и ИППП, общий анализ крови и мочи в соответствии с планом обследования больных. Биохимический анализ крови(билирубин, щелочная фосфатаза,аминотрансфераза и т.д) до и после лечения сифилиса.

Специфическое лечение беременных представляет основное звено антенатальной профилактики врождённого сифилиса.Ключевой момент это качество лечения.Лечение беременным назначает дерматовенеролог, которое выбирает наиболее подходящую из возможных методик. В тоже время акушер-гинеколог должен уметь оценить качество лечение, чтобы правильно представить себе прогноз в отношении исхода беременности и здоровья ребенка.

Высокое качество лечение сифилиса на современном этапе подразумевает применение у беременных основных, они резервных препаратов,в соответствующих дозах при оптимальной длительности лечения. Для лечения сифилиса во время беременности применяют пенициллины. Лечение матери до 16 недель беременности предотвращает врожденный сифилис у ребенка. Лечение, ночная после 16-й недели , устраняет инфекцию, однако у ребенка могут наблюдаться изменения, характерные для врожденного сифилиса.

Массовая гибель спирохет в результате проводимой антимикробной терапии может привести к массивному выбросу противовоспалительных цитокинов, что клинически выражается в реакции Яриша-Герксгеймера. Она проявляется повышением температуры тела и общим недомоганием,а также усугублением кожной симптоматики заболевания и длится не более 12-24ч после начала терапии. Реакция Яриша - Герксгеймера у беременной может спровоцировать схватки и преждевременные роды.

Дюрантные препараты пенициллина (экстенциллин,ретарпен,бициллины) при лечении беременных применяются только в первой половине беременности. После 18 недели беременности рекомендуется проводить специфическое лечение препаратами средней

дюрантности (прокаин пенициллином, новокаиновой солью пенициллина) или растворимым пенециллином, которые обеспечивают более высокую концентрацию пенециллина в сыворотке крови матери ,а значит и более высокий уровень пенециллина в тканях и органах плода.

В случае непереносимости пенециллинового ряда беременной назначают эритромицин , который является значительно менее эффективным препаратом, чем пенициллин, и не проникает через плацентарный барьер. Это требует лечение новорождённого пенициллином, поскольку санация плода во время лечения матери не происходит. Оптимальным по эффективности является цефалоспорин 3 поколения - цефтриаксон . Ниже приводится современные схемы специфического лечения беременных.

Специфическое лечение беременных до 18 недель беременности с диагнозом " сифилис первичный" методики равноценны

1. Экстенциллин или ретарпен по 2.4млн ЕД 1 раз в 7 дней, 2 раза

2. Бициллин-1 по 2.4 млн ЕД 1 раз в 5 дней ,3 раза

3. Бициллин-3 по 1.8 млн ЕД 2 раза в неделю, 5 раз

4. Бициллин 5 по 1.5 млн ЕД 2 раза в неделю ,5 раз

5. Прокаин пенициллин по 1.2млн ЕД ежедневно,10 дней

6. Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней .

7. Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Специфическое лечение беременных до 18 недель беременности с диагнозом " сифилис вторичный, скрытый ранний" (до 6 месяцев) предпочтительное использование первых 3 методик

1. Натриевая соль пенициллина по 1млн ЕД 4 раза в сутки в течение 20 дней

2. Прокаин пенициллина по 1.2млн ЕД ежедневно 20 дней

3. Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 20 дней

4. Экстенциллин или ретарпен по 2.4млн ЕД один раз в 7 дней, 3 раза

5. Бициллин 1 по 2.4 млн ЕД 1 раз в 5 дней, 6 раз

6. Бициллин 3 по 1,8млн ЕД раза в неделю,10 раз

7. Бициллин 5 по 1,5млн ЕД 2 раза в неделю,10 раз

Специфическое лечение беременна после 18 недель беременности с диагнозом " сифилис первичный" методики равноценны:

1. Прокаин пенициллин по 1,2 млн ЕД ежедневно,10 дней

2 новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней

3. Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течении 10 дней.

Специфическое лечение беременных после 18 недель беременности с диагнозом " сифилис вторичный, скрытый ранний" методики равноценны:

1. Прокаин пенициллин по 1,2 млн ЕД ежедневно,20 дней

2 Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 20 дней.

3. Натриевая соль пенициллина по 1 млн ЕД 4 раза в сутки в течение 20 дней

Альтернативное лечение беременных с диагнозом "сифилис вторичный , скрытый ранний"

1.Ампициллин ,оксациллин по 1.0 г 4 раза в сутки в течение 28 дней

2. Эритромицин по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 30 дней

3. Цефтриаксон по 1 г в течении 14 дней

Профилактическое лечение беременных 18 недели показано, если после проведенного до беременности специфического лечения комплекс серологических реакций остался положительным, а также если специфическое лечение проведено во время беременности, методики равнозначны.

1. Прокаин пенициллин по 1.2 млн ЕД ежедневно,10 дней

2. Новокаиновая соль пенициллина по 600 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10 дней.

3. Натриевая соль пенициллина по 1млн ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Постнатальная профилактика врождённого сифилиса. Постнатальная профилактика врожденного сифилиса заключается в проведении профилактического лечения новорождённым, не имеющим проявления врожденного сифилиса. Решение о назначении ребёнку лечение принимает дерматовенеролог, который должен проконсультировать ребенка в течение первых суток жизни. Коррекция лечение и установления диагноза ребенка осуществляется дерматовенерологом. Показания к профилактическому лечению новорождённого:

1. Отсутствие лечения матери во время беременности

2. Недостаточное и неполноценное специфическое лечение матери

3 Поздно начатое специфическое лечение матери (после 32 недели)

4. Специфическое лечение матери эритромицином

5. Отсутствие профилактического лечения матери (если оно было показана)

Лечение проводится одним из препаратов пенициллином

Ранний врожденный сифилис (РВС)

Это внутриутробная инфекция, проявляющиеся у ребенка в возрасте до двух лет. Различает манифестный (с клиническими проявлениями) и скрытый РВС (без клинических проявлений)

Клинические признаки раннего врожденного сифилиса:

1. Сифилитическая пузырчатка

2. Сифилитический ринит

3. Диффузная инфильтрация Хохзингера

4. Розеолезная и папулезная сыпь

5. Остеохондрит 2 - 3 степени, периоститы, остеопороз

6. Хориоретинит

7. Гепатоспленомегалия

8. Патология в ликворе специфического характера

9. Положительные результаты серологических реакций (КСР,РИФ,РИБТ,ИФА,РПГА)

10. Положительные результаты теста IgM- ИФА

11. Макроскопические и микроскопические изменения плаценты (увеличение массы плаценты,патоморфологический- воспалительные изменения плаценты и оболочек).

Ранний врожденный скрытый сифилис проявляется только серологически составляет более половины всех случаев врождённого сифилиса.

Современный подход предполагает проведение всех необходимых диагностических мероприятий и окончательного установления диагноза в пределах 10 дней от начала терапии, после чего лечение прекращается как профилактическое, либо, в случае установления диагноза РВС, продолжается до 14 дней как специфическое.

Следует иметь в виду биологическую опасность для окружающих представляет только нелеченные дети с манифестным ранним врожденным сифилисом, имеющие эрозивные или язвенные наружные проявления сифилиса на коже и слизистых оболочках (например, сифилитическую пузырчатку) . Через сутки после начала лечения дети уже не могут инфицировать окружающих, так как бледная трепонема в отделяемом наружном проявлении уже не определяется.

Признаки раннего врожденного сифилиса:

- Сифилитическая пузырчатка
- Сифилитический ринит
- Диффузная инфильтрация Хохзингера
- Розеолезная и папулезная сыпь
- Остеохондрит 2-3 степени, периостит, остеопороз
- Хориоретинит
- Гепатоспленомегалия
- Патология в ликворе
- Положительные результаты теста IgM-ИФА
- Макроскопические и микроскопические изменения плаценты
- Диагностика должна быть проведена в первые 10 дней жизни: 10 дней-всем новорожденным проводят профилактическое лечение, 14 дней-специфическое лечение!

Антенатальная профилактика врожденного сифилиса:

Первичная:

- Половое воспитание

Вторичная:

- Трехкратное серологическое обследование беременных на сифилис (КСР)-первая явка, 30-32 недели и перед родами
- Полноценное специфическое лечение беременных в случае выявление сифилиса

После окончания лечения клинико-серологический контроль детей, получивших профилактическое лечение, осуществляется в КВД 1 раз в 3 месяца до возраста 1 года ,после чего ребенка снимают с учета.Клинико-серологический контроль детей, перенесших РВС , проводится до 3 лет. При благоприятных результатах наблюдения ребенка снимает с учета в возрасте 3 лет.

Глава 7. Листериоз

Листерии относится к немногочисленным бактериям, которые могут преодолевать плацентарный барьер и вызывать инфекцию, угрожающие плоду. По сравнению с другими женщинами беременные в 10 раз более восприимчивы к листериозу.

Экспозиция бывает достаточно частой, так как во многих продуктах питания есть листерии. Листерии являются грамположительными палочковидными бактерии, которые при микроскопии легко перепутать с корине и лактобактериями. В норме listeria короче, чем другие грамположительные палочковидные бактерии. Листерии жизнеспособны и неприхотливы, хорошо размножаются в окружающей человека среде.

Обитает листерии в почке ,оттуда происходит загрязнение пищевых продуктов. Через пищевую цепь листерии попадают в организм животных, поэтому мясные и молочные продукты часто загрязнены листериями. Варка или жарка надежно устраняют листерий.

До 30% здоровых взрослых являются носителями листерий, возбудители выделяются с калом.Такая экспозиция ведёт к стимулированию иммунная системы, более чем у 90% взрослых в крови циркулирует специфические лимфоциты.

Листериоз

Возбудитель:

- Listeria monocytogenes

Риск у беременных:

- Восприимчивость в 10 раз выше, чем у небеременных

Распространенность:

- 30% взрослых-носители листерий в кишечнике

Путь передачи:

- Трансплацентарно, восходящий путь

Клиника у беременной:

- Бессимптомное течение, гриппоподобные симптомы, менингит(редко)

Диагностика:

- Культура крови, ликвора

Влияние на плод:

- Мертворождение, ранняя инфекция-сепсис(летальность 30-50%), поздняя инфекция-менингит(летальность 10 %)

Профилактика:

- Выявление факторов риска, антибиотиколечение по результатам гинекологического посева

Лечение:

- Ампициллин в сочетании с гентамицином

Только листерия моноцитогенес обладает всеми вирулентные свойствами на, которая обусловливает инфекцию у животного или человека. Решающим признаком этих бактерий является их способность проникать в клетки хозяина и размножаться в них. Листерии способны передвигаться от клетки клетки и преодолевать все возможные клеточные барьеры - эндотелий ,эпителий ,амнион. Находясь внутри макрофагов могут быть занесены в любую ткань.

Листериоз

1. **Небеременные**
   - **Бессимптомное течение**
   - **Гриппоподобное заболевание**
2. **Беременные:**
   - **Септическое распространение(бактериемия)-лихорадка, озноб, головные боли, боли в спине и животе, ринит, фарингит(гриппоподобное заболевание)**
   - **Восходящая инфекция –лихорадка, угроза преждевременных родов**
3. **Плод и новорожденный:**
   - **Недоношенность**
   - **Мертворождение**
   - **Сепсис, менингит: ранняя атака(летальность до -60%), поздняя атака(летальность до 10%)**

При попадании с пищевыми продуктами бактерии преодолевает кислотный барьер желудка и внедряется в кишечный эпителий. Обычно у пациентки наблюдается короткое лихорадочное состояние. Из-за не специфичности симптомов заболевания остаётся не распознанным.

Во время бактериемии листерии проникают в плаценту. Инфицирование плода происходит трансплацентарным или восходящим путем. Как уже было сказано, до 30% здоровых взрослых является носителем листерии в кишечнике, вызываю колонизацию влагалища. Даже без разрыва плодного пузыря листерии могут преодолевать клеточные барьеры и вызывать инфекцию. Заражение ребенка может происходить и в родах, если контаминированны родовые пути. Всегда предполагалось, что привычные выкидыши и преждевременные роды у здоровых женщин могут быть обусловлены персистенцией листерии в родовом канале.

В целом, при врождённом листериозе умирает 30 50% детей, часто на первых минутах или часах жизни. Чаще на передний план выходит сепсис и менингит, а гепатит и пневмония выражены сравнительно незначительно. Клинически выделяют раннюю атаку (в течение 5 дней) и позднюю атаку (в течение 1-4 недели), причём поздняя атака инфекции имеет лучший прогноз 10% смертности. Встречается поздние проявления врожденного листериоза - гидроцефалия и другие неврологические нарушения.

Диагноз прямым доказательством инфекции , вызванной листерии моноцитогенес, является их выявление в культуре ликвора, крови и мекония новорождённого. Для акушера первым признаком является окрашенные меконием околоплодные воды. Плацента часто содержит абсцессы и некротические очаги, выявляемые макроскопически. Ранний диагноз матери является редкостью. Выявление листерии в кишечнике и родовых путях не является доказательством инфекции. Риск заражения листерии в настоящее время своевременно распознать нельзя

Профилактика и лечение листериоза:

• Листерии резистентны к цефалоспоринам

• Специфическая терапия во время беременности должна начинаться с момента постановки диагноза (Ампициллин 8-12 г/с в течение 2-3 недель)

• У новорождённых специфическая терапия должна проводиться сразу после рождения в полном объеме (Ампициллин 200-400 мг/кг + Гентамицин 5 мг/кг в течение 3 недель

Листерии практически всегда чувствительны ко всем обычным антибиотикам, кроме цефалоспаринов. Хорошо зарекомендовала себя комбинация ампициллин или амоксициллин с гентамицином в течении 14 дней. Прививки против листериоза не существует, так как только живые возбудители индуцируют протективный клеточный иммунитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мозговая Е.В., Джанашия М.М. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Гестационные симфизиопатии: Издательство Н-Л.-2012.-40С.
2. Моисеев С.В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины// Инфекции и антимикробная терапия.-2013.Том №5 №3
3. Набер К., Бишоп М., Бйерклунд-Йохансен Т. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Европейская урологическая ассоциация EAU.-Смоленск.2015.-224с.
4. Акушерство. Национальное руководство.-М.: «ГЭОТАР-Медиа».-2017.-1197 с.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Вирильный синдром

Учебное пособие для ординаторов

г. Грозный 2015

Печатается по разрешению Ученого совета

Чеченского государственного университета

протокол № 3 от 26.03.2015 г.
и учебно – методической комиссии ЧГУ
протокол № 7 от 19.03.2015г.

Составители: Л.Х.Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

М.С.Хациева к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г.Сайдуллаев д.м.н., профессор**,** заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ

Л.В.Тарамова - начальник отдела материнства Министерство здравоохранения Чеченской Республики

Чеченский Государственный Университет

ВВЕДЕНИЕ

Вирильный синдром (ВС) у женщин — собирательное понятие, объединяющее множество разнообразных заболеваний и состояний со специфическими клиническими симптомами. В гинекологической эндокринологии подВС подразумевается патология, проявляющаяся андро-генизацией женского организма, развившейся вследствие избыточного содержания активных форм мужских половых гормонов в биологических жидкостях или повышенной чувствительности тканей яичников к нормальному уровню андрогенов.

Выраженность клинических проявлений вирилизма определяется степенью избытка метаболических эффектов андрогенов на женский организм и может быть различной — от легкого гирсутизма до яркого гетеросексуализма, при этом по внешнему виду женщину трудно отличить от мужчины.

Чаще всего ВС является лишь одной из «визитных» карточек эндокринного неблагополучия женской репродуктивной системы и сочетается с различными нарушениями менструальной функции, избыточной массой тела, патологической лактацией, бесплодием. Удельный вес бесплодия, обусловленного гиперандрогенией, в структуре женской инфертильности составляет более 20%.

Акушерам известно неблагоприятное влияние синдрома гиперан-дрогении на течение беременности и родов. Риск репродуктивной патологии достаточно высок и у потомства этих женщин. Наконец, известно, что частота болезней с проявлением вирильного синдрома у взрослых женщин и девочек-подростков в последние годы неуклонно растет.

Существует ряд классификаций ВС. Наибольшее распространение получила патогенетическая систематизация форм заболевания в зависимости от первичного патологического фактора, приводящего к избыточной продукции андрогенов.

На основании данных литературы и 25 -летнего опыта работы клиники Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний нами выделены следующие клинические формы ВС:

1) ВС при нарушении функции надпочечников. Вирилизм обусловлен избыточной продукцией андрогенов надпочечникового генеза, что наблюдается главным образом при врожденной дисфункции коры надпочечников, проявляющейся клинически как АГС, ложный женский гермафродитизм или преждевременное половое созревание девочек по гетеросексуальному типу, а также вирилизирующие опухоли надпочечников;

2) ВС при нарушении функции яичников. Яичники являются вторым органом в женском организме, продуцирующим андрогены. Данная патология возникает при различных формах синдрома склерокистозных яичников, а также при маскулинизирующих опухолях яичников;

3) ВС при поражении гипоталамо-гипофизарной области (болезнь Иценко-Кушинга, синдром Морганьи-Мореля- Стюарта, гипермус-кулярная форма липодистрофии);

4) ВС при нарушении рецепции и обмена андрогенов в коже (конституциональный, экзогенный и идиопатический гирсутизм).

К клиническим проявлениям вирилизма следует отнести гирсутизм, дефеминизацию, маскулинизацию, интерсексуальное состояние половых органов.

Гирсутизм — наиболее ранний и постоянный признак ВС, под которым следует понимать избыточный рост терминальных волос в андрогенозависимых областях кожного покрова, не соответствующего полу и возрасту. Для адекватной оценки гиперандрогенных влияний на рост волос следует учитывать, во-первых, чувствительность андрогенных

рецепторов остяных фолликулов кожи в различных областях тела, во-вторых, особенности роста волос у женщин различных национальностей и, в-третьих, различные периоды онтогенеза.

Сам по себе гирсутизм не является заболеванием, но служит надежным индикатором андроген-эстрогенного дисбаланса, отражает реакцию волосяного фолликула в андрогенозависимых зонах кожи на гиперстимуляцию дигидротестостероном.

Гирсутизм, жирные угри, себорея, гиперандрогения объединены в такое понятие, как гиперандрогенная дермопатия и служит одним из признаков ВС.

Дефеминизация выражается в изменении архитектоники тела, уменьшении молочных желез, нарушении менструального цикла.Термин «маскулинизация» отражает более интенсивные патологические влияния избытка андрогенов на внешний облик и фигуру больной женщины. Это группа признаков, обозначающих особенности пропорций, мышечного рельефа, а также распространения подкожной жировой клетчатки. Вирилизация проявляется также барифонией — низким, «густым», басовитым голосом, постепенно развивающимся под влиянием избытка андрогенов. При начале заболевания в детском возрасте у женщин с мужским тембром голоса можно четко выявить симптом ларингомегалии (строение гортани по мужскому типу — «адамово яблоко», т.е. кадык).

Вирилизация наружных гениталий в зависимости от возрастных сроков начала заболевания может варьировать от умеренной (гипертрофии клитора) до формирования пенисообразного клитора, урогенитального синуса, сращения половых губ, ложной гипоспадии.

Нередко вирилизация наружных гениталий сопровождается гипоплазией внутренних гениталий (внутренний генитальный — маточный и трубный — гипогенитализм), в патогенезе которого принимает участие не только избыток андрогенов. Немалая роль также принадлежит абсолютному или относительному дефициту других половых стероидов (эстрогенов, прогестерона), их рецепторов, или другим гормональным и не гормональным факторам.

Названные симптомы вирилизации чаще всего необратимы и медленно регрессируют при радикальном излечении (при удалении опухоли) или под влиянием терапии антиандрогенами. Барифония остается на всю жизнь, а наружные гениталии корригируются хирургическим путем — феминизирующей реконструктивной пластики.

Мы считаем изучение клинических симптомов ВС на этом этапе, до лабораторных или инструментальных методов обследования, крайне важным для достижения единого понимания врачами различных специальностей сложных проблем диагностики и лечения гиперандрогенных состояний. При выявлении больных с различной степенью ВС целесообразно проводить гормональное и инструментальное обследование в динамике, в специализированном учреждении.

Своевременно начатое, систематическое и правильное лечение патологического процесса приводит к улучшению женского морфотипа, уменьшению или стабилизации гирсутизма, восстановлению менструального цикла и фертильности.

Подводя итоги вышеизложенному, необходимо подчеркнуть, что больные с различными проявлениями ВС обращаются к врачам многих специальностей: эндокринологам, гинекологам, педиатрам, терапевтам, невропатологам, дерматологам, генетикам. Поэтому его клинические проявления должны быть известны широкому кругу практикующих врачей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

11-ОН-17-КС	- 11ОКСИ-17-КЕТОСТЕРОИДЫ
17-ОКС-17	-ОКСИКОРТИКОСТЕРОИДЫ
5а-ДГТ	-5Ф-ДИГИДРОТЕСТЕСТЕРОН
А	-АНДРОСТЕРОН
а-ГнРГ	-АГОНИСТ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ГОРМОНА (ЛЮЛИБЕРИНА)
АГС	-АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ
АКТГ	-АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН
ВДКН	-ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ
ВС	-ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ
ГнРГ	-ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН, ЛЮЛИБЕРИН
ДГЭА	-ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН
ДГЭА-с	- ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ
Е2	-ЭСТРАДИОЛ
КРГ	-КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН
17-КС	-17-КЕТОСТЕРОИДЫ
ЛГ	-ЛЮТРОПИН
СКЯ	-СИНДРОМ СКЛЕРОКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
СПГА	-СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ-АМИНОРЕИ
ПРЛ	-ПРОЛАКТИН
Т	-ТЕСТОСТЕРОН
ФСГ	-ФОЛЛИТРОПИН
Э	-ЭТИОХОЛАНОЛОН

Глава 1.

БИОСИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

1.1. ОБРАЗОВАНИЕ АНДРОГЕНОВ

В женском организме андрогены синтезируются главным образом в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников и лишь в небольших количествах — в фолликулах, желтом теле или строме яичников.

Основным андрогеном в женском организме, как и в мужском, является тестостерон. Тестостерон и родственные ему С19-стероиды (5а-дигидро- тестостерон — 5а-ДГТ, дегидроэпиандростерон — ДГЭА, Δ4- андростендион, Δ5 -андростендиол и др.), обладающие разной степенью андрогенной активности, являются представителями обширного семейства стероидных гормонов, к которым, кроме указанных андрогенов, принадлежат гормоны коры надпочечников (глюко- и минералокортикоиды) и женские половые гормоны — эстрогены.

По химической структуре все стероиды являются производными цикло-пентанпергидрофенантренового ядра, состоящего из трех цикло- гексановых и одного циклопентанового кольца, последовательно обозначаемых как кольца А, В, С и Д (12).

Исходным соединением для биосинтеза андрогенов, как и всех стероидных гормонов, служит стероидный спирт холестерин (холестерол), который поступает в организм человека с продуктами животного происхождения или синтезируется в печени.

Источники биосинтеза холестерина разнообразны. Ими являются глюкоза, пировиноградная кислота, жирные кислоты, аминокислоты. Все эти соединения катаболизируются и превращаются в молекулы активного ацетата, из которого последовательно строится ацетил-КоА, мевалоновая кислота, сквален, промежуточные стерины и, наконец, холестерин. Из печени холестерин поступает в плазму крови, а затем в различные органы и ткани. Железы, секретирующие стероидные гормоны, богаты липидами, среди которых 50% приходится на долю холестерина и его производных. Как структурно-функциональный компонент холестерин входит в плазматические мембраны многих животных клеток, а в печени и других тканях играет роль ключевого продукта в синтезе обширного спектра стероидных соединений (Рис. 1.1) (19).

Для биосинтеза стероидов, в том числе с гормональной активностью, холестерин должен проникнуть в митохондрии, в которых локализован десмолазный ферментативный комплекс, катализирующий начальные стадии стероидогенеза.

Как свидетельствует схема (Рис. 1.1), отдельные классы стероидных гормонов имеют собственные особенности биосинтеза. Образующиеся при этом вещества, сохраняя общий для этой группы так называемый С17- стероидный скелет, имеют или теряют дополнительные углеродные цепи,

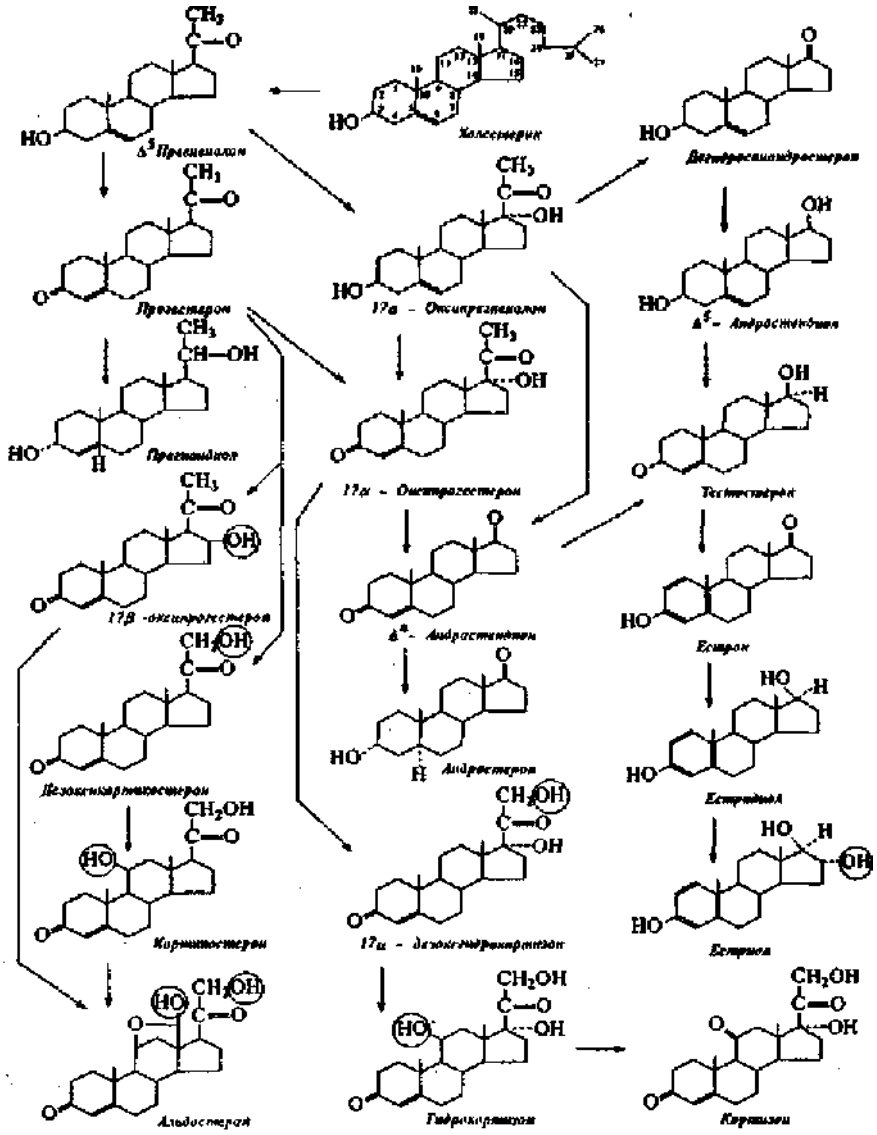


Рис. 1.1. Схема биосинтеза стероидных гормонов

приобретают гидроксильные или кетогруппы в разных положениях, формируют двойные связи между соседними атомами углерода. Так, в молекулах половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) боковая алифатическая цепь отсутствует, и общее число атомов углерода в их молекулах составляет соответственно 19 и 18. Кортикостероиды и прогестерон содержат в 17-ом положении короткую углеродную цепь, состоящую из двух атомов, поэтому общее число атомов углерода в молекулах этих гормонов равно 21.

По количеству атомов углерода в молекуле принято разделение стероидов на С17, С18, С19 и С21-стероиды. На представлениях об особенностях пространственного расположения гидроксильных и кетогрупп по отношению к плоскости колец ядра базируется разделе-ние стероидов на а- или β- изомеры.

Следует отметить, что химическая классификация стероидов весьма сложна. Её принципы и детали достаточно полно изложены в ряде учебных пособий и монографий (5,10,12,16). Здесь же для дальнейшего понимания рассматриваемых вопросов необходимо напомнить, что к С21- стероидам относятся кортикостероиды — гормоны коры надпочечников и прогестины — гормоны яичников и плаценты. В свою очередь кортикостероиды по биологической активности делят на две группы: глюкокортикоиды и минералокортикоиды. К глюкокортикоидам относятся кортикостерон, кортизол, кортизон и их производные. Основными представителями минералокортикоидов являются альдостерон, 18-оксикортикостерон, 11-дезоксикортикостерон.

Глюкокортикоиды — сильные регуляторы углеводного и белкового обменов. Они повышают резистентность организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), оказывают антивоспалительное и десенсибилизирующее действие. Минералокортикоиды стимулируют задержку Na+ в крови и выведение К+ и Н+ , т.е. регулируют водно-солевой обмен.

Другой класс С21-стероидов — прогестины (гестагены), к которым относятся прогестерон, 17а-оксипрогестерон и 20а-дигидропрогестерон, секретируются яичниками и плацентой. Прогестины — важные регуляторы женских половых циклов у всех позвоночных и беременности у млекопитающих. Некоторая общность их структуры с кортикостероидами обуславливает возможность взаимодействия этих двух групп гормонов при реализации биологических эффектов. Очень важным моментом является то, что прогестерон и 17а-оксипрогестерон могут быть промежуточными продуктами биосинтеза кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов (Рис. 1.1).

Производные гипотетического С19-стероида андростана относятся к гормонам андрогенного ряда. Главный андроген — тестостерон. Основное место образования и секреции тестостерона у мужчин — особые интерстициальные клетки семенников (клетки Лейдига). Как у мужчин, так и у женщин определенное количество этого гормона может синтезироваться в коре надпочечников; у женщин важным источником его образования являются яичники и плацента. Тестостерон наряду с андрогенными эффектами (стимуляция функций мужского полового аппарата и мужского полового поведения) способен оказывать на различные ткани (мышцы, почки, печень, матка) мощное анаболическое действие, т.е. увеличивать в них синтез белка. Для проявления высокой андрогенной активности необходимо наличие гидроксильной группы (ОН-) у 17-го атома углерода в β-положении. Анаболическое действие андрогенов связывают с присутствием кетогруппы (0=) возле третьего углерода кольца А.

Кроме тестостерона в организме человека синтезируется целый ряд стероидов, обладающих андроген-анаболической активностью. Выраженная в условных единицах относительная биологическая активность этих веществ составляет: тестостерона — 100, 5-дигидротестостерона — 75-200, андростендиона— 10-20, андростандиона— 12-14, андростерона — 10, дегидроэпиандростерона — 3-15, эпиандростерона — 2-3.

Как отмечалось выше, в составе стероидов существует группа веществ, содержащих в своем ядре 18 атомов углерода— С18-стероиды. С18- стероидами являются женские половые гормоны (эстрогены) — эстрадиол, эстрон, эстриол. Эстрогены синтезируются главным образом в яичниках. У беременных женщин активным продуцентом женских половых гормонов является плацента. В формировании пула эстрогенов принимают участие надпочечники, печень, жировая ткань, интерстициальные клетки семенников, Молекула эстрогенов отличается от остальных стероидов структурой кольца А, имеющего ароматическую природу и плоскую конфигурацию.

При этом для активных эстрогенов характерно наличие в 3-ем и 17-ом положении гидроксильных оксигрупп. Биологическое действие женских половых гормонов состоит в обеспечении репродуктивной функции организма, которое они осуществляют в тесной функциональной взаимосвязи с С21 -стероидами — прогестинами (гестагенами). Последнее обуславливает отнесение прогестинов, в частности прогестерона, к группе женских половых гормонов.

Эстрогены вызывают активацию роста и развития женских половых органов и вторичных половых признаков. В ходе эстрального цикла эстрогены индуцируют пролиферацию эпителия влагалища и эндометрия. Вместе с гипофизарным пролактином и прогестероном стимулируют рост и секрецию молочных желез, определяют характерный для женщин тип распределения подкожного жира и роста волос. Именно эстрогены обеспечивают рост, созревание и овуляцию яйцеклетки, в то время как прогестерон ответственен за имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в матке и за сохранение беременности.

Даже весьма краткое описание биологических эффектов стероидов свидетельствует об их чрезвычайной физиологической важности и о постоянной высокой потребности организма в этих гормонах.

Обеспечивается такая потребность параллельным участием в выработке стероидов нескольких (в том числе парных) органов, а также множественностью и взаимосвязью биосинтетических путей отдельных классов стероидных гормонов. Вместе с тем, такой чрезвычайно целесообразный механизм при отклонениях в отдельных звеньях может быть причиной глубоких нарушений в биосинтезе и секреции целого ряда стероидов, привести к патологическим изменениям со стороны всех или многих стероидосинтезирующих органов, повлечь разнообразные и, возможно, чрезвычайно негативные последствия для всего организма.

Подтверждением вышесказанного может служить весь симптомокомплекс, наблюдаемый при вирилизме, причиной чего являются нарушения в синтезе, секреции и метаболизме андрогенов у женщин.

Схема, представленная на рис. 1.1, отчетливо демонстрирует, что ключевыми реакциями биосинтеза всех стероидов, в том числе и андрогенов, являются последовательные превращения холестерина в прегненолон и прогестерон.

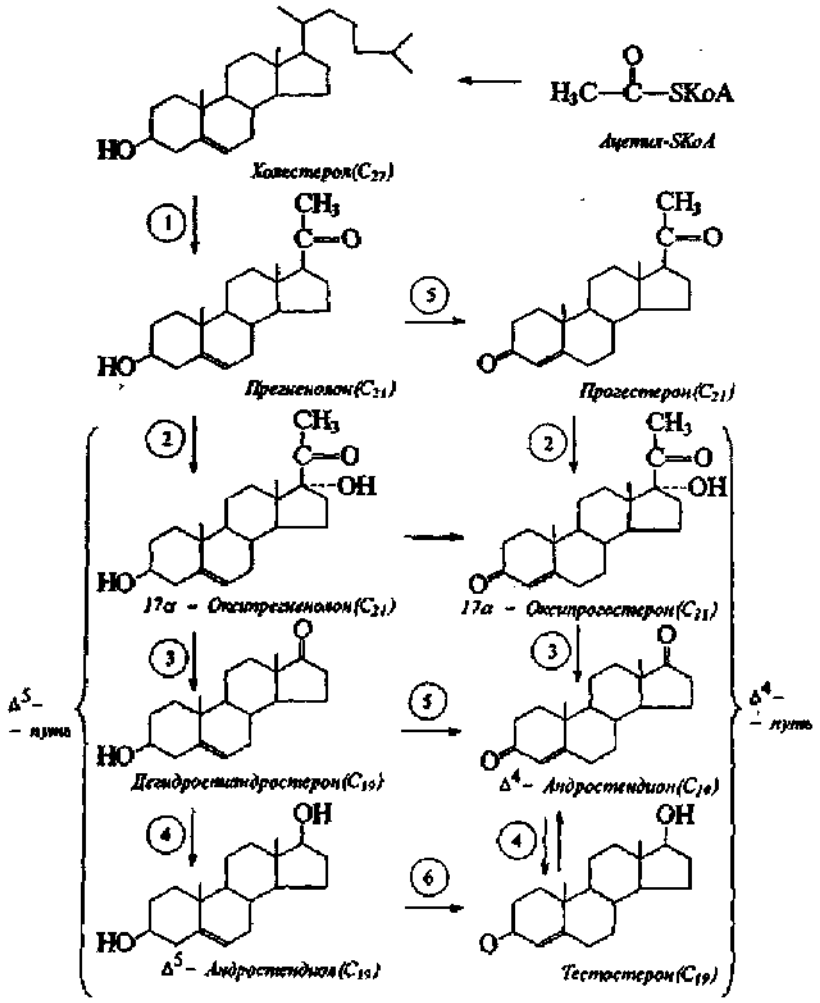
На уровне прегненолона происходит разветвление путей образования тестостерона. При этом прегненолон может превращаться в прогестерон или в 17сс-оксипрегненолон.

Первый метаболический путь, называемый Δ4 -путём (Рис. 1.2), заключается в последовательном образовании из прегненолона прогестерона, 17а-оксипрогестерона и -андростерона, непосредственно из которого синтезируется тестостерон.

Второй путь (Δ5-путь) формирования мужского полового гормона включает стадии образования прегненолона, 17а-оксипрегненолона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), андростендиола и, наконец, тестостерона.

При определенных условиях возможно превращение 17-оксипрегненолона в 17а-оксипрогестерон, т.е. шунтирование Δ5-пути с Δ4-путем образования тестостерона. Аналогичный перекрест этих путей имеет место и когда ДГЭА превращается в Δ4 -андростендион, а потом в тестостерон (Рис. 1.2). Необходимо отметить, что в гонадах тестостерон может образоваться из 17а-прогестерона через прогестерон-ацетат, минуя стадию андростендиона.

Стадии образования тестостерона из прегненолона катализируются ферментами, локализованными в мембранах эндоплазматического ретикулума андрогеносинтезирующих клеток. Каждый из альтернативных путей образования тестостерона из прегненолона имеет стадии, определяющие активность всего пути синтеза. Так, в Δ5 -пути скорость процесса лимитируется 3β-оксистероиддегидрогеназой и изомеразами, в Δ4- пути — С12-20-лиазами (Рис. 1.2). Именно под влиянием специфических ферментов С17-20-лиаз происходит отщепление 20-го и 21-го углеродных атомов, что приводит к образованию андрогенной молекулы (ДГЭА по



1. десмолаза 2. 17а- гидроксилаза 3. С17-20-лиаза 4. 17-дегидрогеназа 5. 3β-ол-дегидроденаза с Δ5 и Δ4-изомерами 6. 17(3-оксистероиддегидрогеназа)

Рис. 1.2. Схема биосинтеза тестостерона (Б.В. Покровский, 1976)

Δ5 пути и Δ4 -андростендиона по Δ4 -пути). В то же время имеются указания, что образование С19-стероидов может происходить из холестерина и без синтеза С21 - стероидов.

Биологическая значимость андрогенов в большей степени выражена у мужчин, чем у женщин, т.к. эти гормоны необходимы для нормального развития и функционирования мужской репродуктивной системы; у мужчин андрогены оказывают мощный эффект на скелет, мышцы, кожу, определяют характер роста волос. У женщин роль андрогенов выражена слабее, хотя они влияют на волосы, мышечную массу, состояние кожи, развитие клитора. Влияние андрогенов проявляется отчетливо на женский организм не в нормальных физиологических условиях, а при патологически избыточном продуцировании андрогенов или как побочный эффект андрогенной терапии.
Об относительно меньшем значении андрогенов для женского организма свидетельствует низкий уровень биосинтеза тестостерона у женщин: средняя суточная продукция тестостерона в организме мужчины составляет 4-7 мг, а в организме женщины — всего 0,25 мг. При этом концентрация тестостерона в крови молодых мужщин составляет 6,5-20,5нмоль/л, в то время как этот показатель у женщин равен 0,7-1,2 нмоль/л.

Из общего количества тестостерона у мужчин приблизительно 80% вырабатывают семенники и лишь 20% — надпочечники. Вместе с тестостероном в гонадах мужчин синтезируется некоторое количество 5а- дигидротестостерона — чрезвычайно активного

производного тестостерона, а также андростендиона и ДГЭА. При этом соотношение синтезируемых в гонадах андрогенов существенно изменяется в онтогенезе. Наступление половой зрелости знаменуется увеличением синтеза тестостерона и уменьшением продукции андростендиона. Последнее может быть объяснено увеличением активности фермента 17в-оксистероиддегидрогеназы, превращающего андростендион в тестостерон, а также усилением образования тестостерона в обход биосинтеза андростендиона (Рис. 1.2).

К стероидам надпочечникового происхождения, обладающим андро- генной активностью, кроме тестостерона, относятся дегидроэпиандро- стерон (ДГЭА), андростендион, андростендиол, этиохоланолон, андро- стерон. Биосинтез андрогенов в надпочечниках проходит до стадии образования ДГЭА по -пути, в дальнейшем ДГЭА превращается частично в -андростендион, а частично в -андростендиол с последующим выходом обоих гормонов в кровеносное русло или трансформацией в тестостерон.

Известны и другие варианты биосинтеза андрогенов в надпочечниках, например, образование ДГЭА из холестерина без С21-интермедиатов.

Важным промежуточным продуктом синтеза в коре надпочечников является прогестерон, а также производные эстрана — эстрогены (эстрадиол и эстрон), непосредственным предшественником для которых служит тестостерон (Рис. 1.1).

Значительная часть андрогенов претерпевая метаболические изменения, выделяется через почки в виде нейтральных 17-кетостероидов (17- КС). При этом из общего количества 17-КС, выделяемых с мочой у мужчин, 2/3 образуется за счет метаболизма стероидов, продуцируемых клетками Лейдига в яичках, а 1/3 — из стероидов коры надпочечников.

Принципиальная схема образования андрогенов в половых железах и надпочечниках одинакова, но в надпочечниках, наряду с тестостероном и др.С19-андрогенами,могут образовываться и С19-стероиды андрогенного типа с 11-окси-17-кетогруппой в структуре, что обусловлено при- сутствием в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников специ- фических энзимов. При развитии гормональноактивных опухолей половых желез и структур надпочечника эти новообразования могут быть источником андрогеноактивных 17-КС.

Необходимо помнить, что определение 17-КС в моче дает лишь общее представление об активности метаболизма стероидных соединений в организме. Поскольку процессы синтеза стероидов с андрогенными свойствами находятся под контролирующим воздействием гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, их интенсивность может значительно меняться в зависимости от функционального состояния центральных звеньев нейроэндокринной регуляции.

На образование андрогенов в семенниках воздействуют тропные гормоны гипофиза (ЛГ и ФСГ), а также контролирующий секрецию послед- них — люлиберин гипоталамуса. Известно, что ФСГ повышает чувствительность клеток-мишеней (клеток Лейдига) к действию ЛГ, который через систему аденилатциклаза — циклический 3'-5'-АМФ оказывает непосредственное воздействие на внутриклеточный синтез андрогенов.

Основным стимулятором выработки андрогенов в надпочечниках является АКТГ, регулирующий в различной степени и другие функции коркового вещества надпочечников (глюко- и минералокортикоидную). На выделение АКТГ, в свою очередь, оказывает влияние кортикотропин- рилизинг-гормон гипоталамуса.

Как и у ЛГ, влияние АКТГ на клетки-мишени осуществляется через аденилатциклазную систему. АКТГ включается в стимулирование биосинтеза андрогенов на стадии отщепления боковой цепи от холестерина и превращения его в прегненолон. Источниками андрогенных стероидов у женщин являются яичники и, так же как у мужчин, кора надпочечников. Часть андрогенов непосредственно секретируется этими образованиями, другие формируются из «прегормонов» в процессе превращения в периферических тканях. Примером может служить превращение андростендиона

яичникового и надпочечникового происхождения в тестостерон. Это главный путь образования тестостерона у женщин (Рис. 1.3).

Основными адрогенами в плазме крови здоровых женщин являются тестостерон, 5а-дигидротестостерон, 5а-андростан-3а, 17(5-диол, андросте--5-ен--3β, 11β-диол, андростендион, 11β-оксиандростендион, дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-с).

Наиболее важное значение имеют тестостерон и дигидротестостерон, как наиболее биологически активные. Что же касается количества в плазме, то на первом месте находится ДГЭА-с, затем — ДГЭА и андростендион (30).

Считается, что к структурам яичника, способным синтезировать андрогены, относятся зернистые клетки и тека фолликулов, а также ткани стромы (31).

Тестестерон Рис. 1.3. Источники тестостерона у женщин

Биосинтез андрогенов в яичниках происходит преимущественно до стадии андростендиона и в значительно меньшей степени — тестостерона. Оба андрогена синтезируются как основные предшественники эстрогенов.

Хотя ДГЭА секретируется главным образом корковым веществом надпочечников, имеются данные о его образовании в тека-клетках яичников, особенно при состояниях, сопровождающихся гиперплазией тека- ткани фолликула (3). Об участии яичников в секреции ДГЭА свидетельствует и тот факт, что концентрация гормона остается высокой и после адреналэктомии (4).

Альтернативным вариантом биосинтеза андрогенов в яичниках является превращение 17а-оксипрегненолона в 17а-оксипрогестерон с последующим образованием андростендиона и тестостерона.

Активность продуцирования и спектр андрогенов, синтезируемых яичниками, изменяются с возрастом; влияют на эти показатели и фазы овариально-менструального цикла.

Так, до появления менструаций яичники секретируют относительно мало андрогенов, однако в пубертатном периоде в них начинаетсяпродуцирование С19-стероидов, особенно андростендиона и определенного количества тестостерона (31). Как и клетки Лейдига у мужчин, андрогенобразующие структуры яичника подчиняются регулирующему влиянию ФСГ и ЛГ (44).

На секрецию андрогенов также существенно влияет функциональное состояние яичников, в частности, скорость кровотока в них. Так, после менопаузы в яичниках продолжается продуцирование и андростендиона, и тестостерона. При этом образование тестостерона даже усиливается по сравнению с пременопаузой. Но, поскольку в этот период кровоток в яичниках сильно замедляется, концентрация андрогенов, регистрируемая в периферической венозной крови, значительно ниже, чем в яичниках (47).

Что же касается зависимости продуцирования андрогенов яичниками от фазы менструального цикла, то было установлено, что роль яичников, как источника тестостерона и андростендиона, но не дегидротестостерона, возрастает в середине цикла

(48), Guerrero и соавт. (33) обнаружили небольшое увеличение концентрации тестостерона в середине цикла и выраженное повышение концентрации андростендиона в постовуляторном периоде.

Существенным является то обстоятельство, что в ходе менструального цикла изменяется соотношение Δ4и Δ5-путей биосинтеза андрогенов: в фолликулиновой фазе андрогены образуются преимущественно по Δ5 - пути, в лютеиновой — по Δ4 - пути. В первой половине цикла основная часть андрогенов продуцируется тека-клетками фолликулов, во второй — гранулезными клетками образующегося в этот период желтого тела.

При беременности содержание тестостерона в плазме повышается уже в ранние сроки и к 13-16-й неделе увеличивается в три раза; во время родов концентрация мужского полового гормона повышается еще больше, а после их завершения резко снижается. Наоборот, перед самопроизвольным абортом или преждевременными родами уровень тестостерона в плазме значительно снижается. Показано, что при беременности происходит двукратное увеличение скорости продуцирования андростендиона при минимальном изменении скорости его метаболического клиренса. К концу беременности превращение андростендиона в тестостерон возрас- тает в 2, в эстрон — в 3, а в эстрадиол — в 16 раз.

Считается, что секреция андрогенов яичниками практически не изменяется в течение суток (49). В то же время многие авторы указывают на пульсирующий характер секреции тестостерона в течение суток и на возможность отклонений показателей отдельных измерений до 40% от среднесуточного уровня. Именно поэтому для обнаружения скрытой гиперандрогении рекомендуется проводить забор крови с интервалом в три часа и получать среднесуточный показатель (45).

Основные андрогены надпочечников у женщин — ДГЭА, ДГЭА-с и андростендион; в незначительном количестве здесь секретируется и тестостерон. В сутки эта железа секретирует около 7 мг ДГЭА-с, 5,5 мг ДГЭА, 1,8 мг андростендиона и 0,06 мг тестостерона. Местом образования андрогенов в надпочечниках служит пучковая и сетчатая зоны. Исследования морфологии сетчатой зоны от рождения до пубертата в сопоставлении с определением концентрации ДГЭА и ДГЭА-с установили ее приоритет в процессе синтеза стероидов с андрогенными свойствами.

В то же время вопрос о способах и механизмах контроля секреции андрогенов корой надпочечников у женщин не совсем ясен. Без сомнения, существенная роль в нем принадлежит АКТГ. Концентрации андростендиона и ДГЭА в плазме крови изменяются почти параллельно концентрации кортизола. Любые влияния на секрецию АКТГ (например, подавление синтетическими глюкокортикоидами, введением экзогенного АКТГ, травма и т.д.) вызывают однонаправленные изменения концентраций и, вероятно, скоростей синтеза кортизола, андростендиона и ДГЭА (1). Verine и соавторы (46) обнаружили увеличение концентрации тестостерона при введении фармакологических доз АКТГ. В то же время связь между АКТГ и ДГЭА-с — менее четкая. Во многих случаях (препубертатный период, старение и др.) наблюдается несоответствие между продуцированием андрогенов, особенно ДГЭА, и кортизолом. Расхождение между секрецией надпочечниками кортизола и андрогенов обнаружено у больных со вторичной надпочечниковой недостаточностью (27).

Эти, а также многие другие наблюдения позволили некоторым исследователям (21) постулировать наличие гипофизарного фактора, действующего как синергист АКТГ и способного модулировать секрецию андрогенов надпочечников.

В последние годы обращается большое внимание на роль пролактина как регулятора образования андрогенов в коре надпочечников. Основанием для этого служит тот факт, что у больных с гиперпролактинемией обнаруживают повышенную концентрацию в крови и экскрецию с мочой ДГЭА-с (24), хотя полной корреляции между уровнем пролактина и андрогенов в плазме крови не отмечают (39). Было высказано предпо-

ложение, что пролактин ингибирует 3-в-оксистероиддегидрогеназу, но данный эффект является ничем иным, как следствием патологического действия аномально высокой концентрации пролактина(36), и для его проявления требуется определенное время воздействия на надпочечники избытка этого гормона. Синергистом пролактина в регуляции андрогенсинте-зирующей функции надпочечников является соматотропный гормон (50).

Надпочечниковая секреция андрогенов у женщин, как и яичниковая, зависит от возраста. При адренархе концентрация ДГЭА повышается(29) и, как подчеркивалось выше, нет единого мнения о механизмах этого увеличения. Некоторые исследователи, по аналогии с менопаузой, предполагают наличие «адренопаузы», которая вызывает уменьшение секреции андрогенов у пожилых женщин и причиной чего является изменение выработки гипотетического фактора гипофиза, ответственного за синтез андро- генов надпочечниками. Предпосылкой к таким выводам служат данные, указывающие на уменьшение с возрастом (особенно в интервале 40-60 лет) у женщин концентрации андростендиона в крови, которое не сопровождается параллельным снижением уровня кортизола (42). В этих же исследованиях было отмечено, что концентрация общего и свободного тестостерона у женщин в этом возрасте не уменьшается, а даже несколько увеличивается. Однако последнее считается результатом компенсаторного усиления биосинтеза тестостерона в яичниках в ответ на «адренопаузу» в продукции андрогенов.

В последние годы выполнено много исследований, устанавливающих связь продуцирования андрогенов у женщин с их профессией, образом жизни, занятием спортом и т.д. Во всех этих исследованиях показано, что концентрация андрогенов в плазме крови женщин при небольших вариациях в разных возрастных группах обнаруживает положительную корреляцию со степенью их психофизической нагрузки, что свидетельствует о влиянии биологических факторов и факторов окружающей среды на синтез андрогенов в женском организме по механизму обратной связи.

Регулирующее влияние систем гипоталамус-гипофиз-половые железы и гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечников осуществляется с помощью механизма отрицательной обратной связи, замыкающейся на уровне гипоталамуса. У здоровых людей половые стероиды являются важнейшими регуляторами чувствительности гипофиза к рилизинг-гормонам гипоталамуса.

У женщин между ФСГ и ЛГ, с одной стороны, эстрогенами, прогестероном и тестостероном, с другой, существуют сложные взаимоотношения, опосредованные участием гипоталамуса. Это проявляется в секреции последним специфических нейрогормональных рилизинг факторов, стимулирующих или тормозящих ту или иную гонадотропную функцию. Эстрогены модулируют чувствительность и резерв гонадотропинов в гипофизе; прогестерон в малых дозах усиливает эффект эстрогенов; андрогены в небольших дозах стимулируют образование гонадотропинов в гипофизе, а в больших — блокируют этот процесс. При длительном введении тестостерона постепенно снижается андрогенообразующая активность коркового вещества надпочечников, по-видимому, путем торможения секреции АКТГ по механизму отрицательной обратной связи.

Деятельность гипоталамических центров, вырабатывающих рилизинг- гормоны, в свою очередь контролируется центральной нервной системой.

При различных поражениях центральной нервной системы (остаточные явления перенесенных черепно-мозговых травм, нейроинфекции и др.) возможны патологические сдвиги в функциональном состоянии систем гипоталамус-гипофиз-половые железы или гипоталамус-гипофиз - корковое вещество надпочечников, сопровождающиеся нарушением механизма обратной связи. В частности, у больных с синдромом поли-кистозных яичников под влиянием избыточно продуцируемого в яичниках или

надпочечниках тестостерона выработка гонадотропинов не блокируется, а нарушается лишь цикличность их выделения гипофизом.

Говоря об источниках формирования андрогенов у женщин, необходимо отметить, что основным путем образования тестостерона у них является т.н. периферическое (т.е. внеяичниковое и вненадпочечниковое) превращение андрогенов. Именно на периферии — в печени, жировой ткани, коже и мышцах появляющийся в крови андростендион превращается в тестостерон. О значении этого превращения свидетельствует тот факт, что около 60% общего тестостерона образуется таким путём (Рис. 1.3).

Как показали исследования последних лет, указанные ткани и органы играют также существенную роль в продуцировании эстрогенов, т.к. обладают ферментативными системами, обеспечивающими ароматизацию андростендиона и тестостерона в эстрогены (41,43). Необходимо помнить, что этот источник эстрогенов у женщин не имеет существенного значения в пременопаузе, но в постменопаузе его удельный вес в под - держании баланса эстрогенов существенно возрастает (28).

1.2. СОДЕРЖАНИЕ АНДРОГЕНОВ В КРОВИ, ИХ ТРАНСПОРТ И КЛИРЕНС

Выделившиеся в кровеносное русло андрогены присутствуют в плазме частично в свободной форме, а частично связаны с белками плазмы, прежде всего с β -глобулином, в меньшей степени с транскортином и альбуминами.

Комплексирование гормонов с белками представляется биологически целесообразным механизмом, т.к. это облегчает транспортировку гормонов к органам-мишеням, предохраняет их от инактивации, создает определенное «депо», из которого в нужный для организма момент происходит срочная «мобилизация» гормона путем перехода его в функционально активную, свободную форму. Считается также, что протеидизация гормона может усиливать его биологическое действие (25).

Связывание стероидов с белками происходит в печени. При этом андрогены и эстрогены образуют комплекс с одним и тем же белком — тестостерон-эстрогенсвязывающим глобулином. Он же связывает и остальные С19-стероиды. Степень сродства к белку зависит от структурных особенностей молекулы гормона (стереоспецифичность) (9).

Использование высокочувствительных, в первую очередь радиоиммунологических, методов определения содержания андрогенов в плазме крови позволило установить, что у здоровых женщин концентрация тестостерона в 10-15 раз ниже, чем у мужчин; при этом скорость секреции тестостерона у женщин составляет около 0.3 мг/сут. В состоянии стресса или при медикаментозной стимуляции надпочечников она возрастает в 10 раз. Как указывалось, около 60% образующегося в женском организме тестостерона является результатом периферического превращения андростендиона. Скорость образования последнего превышает таковую у мужчин, а периферическая концентрация андростендиона у женщин соответствует верхней границе нормы у мужчин (1,3-2,0). С помощью меченых андрогенов показано, что 36% тестостерона, секретируемого в кровь, снова превращается в андростендион. В отличие от тестостерона андростендион связывается только с альбуминами плазмы крови.

Как отмечалось, основное количество тестостерона в крови женщин связано с белками плазмы. Свободным в норме остается около 1% общего количества гормона и еще меньше свободного дигидротестостерона.

Связывание андрогенов с белками имеет чрезвычайно важное физиологическое и патофизиологическое значение, поскольку биологически активна, т.е. способна взаимодействовать с рецепторами клеток-мишеней, только свободная часть гормона. И эта же фракция в первую очередь подвергается метаболическому клиренсу.

У женщин около 90% клиренса тестостерона происходит в печени, хотя при однократном прохождении крови через печень экстракция тестостерона не превышает

45% от его общего количества из-за его связи со специфическим глобулином. В то же время клиренс андростендиона в печени достигает почти 82%.

Таким образом, связыванию андрогенов с белками принадлежит ведущая роль в предотвращении их метаболической дезактивации.

Многочисленные факторы внутренней и внешней среды способны влиять на этот механизм, а значит — воздействовать на андрогенный статус организма, на степень выраженности биологических эффектов андрогенов.

Наиболее мощными регуляторами синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, являются сами гормоны. Эстрогены и тиреоидные гормоны увеличивают концентрацию этого белка в плазме крови, тогда как андрогены, глюкокортикоиды и соматотропный гормон уменьшают ее.

Именно повышение свободной фракции тестостерона при отсутствии возрастания абсолютных величин концентрации гормона в плазме крови является часто причиной развития клинических признаков вирилизации у женщин.

1.3. МЕТАБОЛИЗМ АНДРОГЕНОВ

Секретируемый тестостерон быстро инактивируется в печени, почках и частично в самом кровеносном русле. В печени продукты обмена андрогенов связываются с серной и глюкуроновой кислотами и в виде соответствующих коньюгатов выделяются с мочой. Суточная экскреция неизмененного тестостерона составляет всего 1%.

Изучение метаболизма андрогенов имеет важное значение прежде всего потому, что изменение характера, скорости и степени обменных превращений андрогеноактивных стероидов в той же мере, что и нарушение их секреции, может явиться основой развития тех или иных вариантов вирильного синдрома.

Метаболиты тестостерона относятся к группе 17-кетостероидов. Существует множество путей обменных превращений тестостерона, однако метаболизм андрогенов можно разделить на:

а) общие обменные превращения, заканчивающиеся выведением конечных (в основном малоактивных) продуктов метаболизма с мочой;

б) обмен внутри клеток-мишеней, интимно связанный с механизмом действия тестостерона (17).

Общие обменные превращения тестостерона происходят в основном по пути окислительных (17-кето-путь) и восстановительных (17-гидрокси- путь) превращений (Рис. 1.4) (7). В первом случае тестостерон превращается в андростендион, который под влиянием редуктаз и оксистероид- дегидрогеназ преобразуется вначале в 5а- и 5β-андростандион, а в конечном итоге — в 3а- и 3β-изомеры андростеронового и этиохоланолонового рядов. Выше мы уже отмечали относительно высокий уровень андростендиона в плазме крови у женщин. В этой связи становится понятной значимость рассмотренного пути метаболизма андрогенов в женском организме. Основные 17-кетостероиды-андостерон и этиохоланолон образуются большей частью по 17- кето-пути.

Промежуточными продуктами превращения тестостерона являются изомеры андростендиона и андростандиона. В норме превращение тестостерона в андростандиолы весьма незначительно, а при гирсутизме заметно ускорено; в связи с чем показатели экскреции этой группы метаболитов тестостерона могут служить критерием андрогенной насыщенности организма.

Для женского организма большое значение имеет метаболизм андрогенных стероидов, образующихся в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников, поскольку 3/4 17-КС у женщин — надпочечникового генеза. ДГЭА в небольшом количестве экскретируется в неизмененном виде, а также превращается в андростерон и этиохоланолон; андростендион частично выделяется в неизмененном виде, но в основном подвергается превращениям, описанным выше (17-кето-путь). В моче обнаруживается и некоторое

количество нейтральных 11-окси-17-кетостероидов. Как 17-КС, так и 11-ОН-17-КС являются частично продуктами превращений кортикостероидов, поэтому в стрессовых ситуациях их выделение резко возрастает.

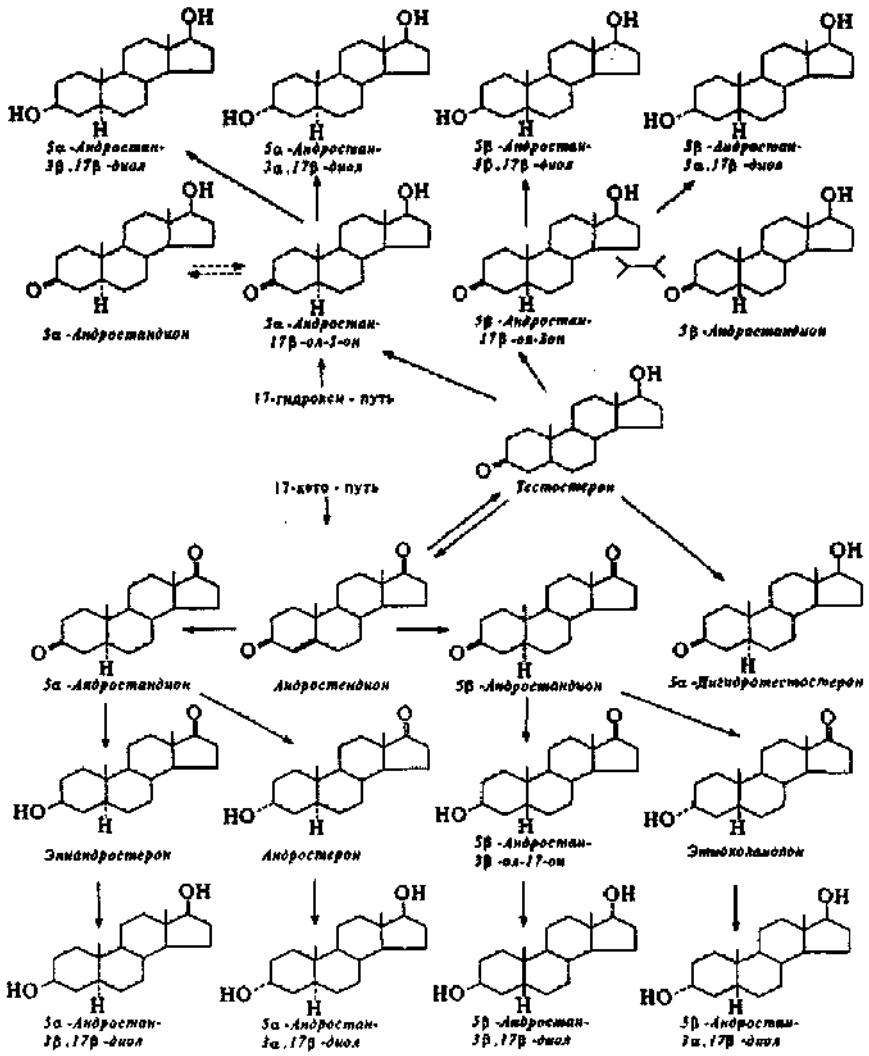


Рис.1.4. Пути метаболизма тестостерона: 17-кето-путь и 17-гидрокси-путь. Изомеры, доминирующие у человека: андростерон, этиохоланолон. 5а- андростан- За, 17β-диол и 5β- андростан-За, (Б.П. Покровский, 1976)

Суточное выделение нейтральных 17-КС у мужчин больше, чем у женщин. Содержание 17-КС в суточном количестве мочи зависит от возраста. У людей обоего пола максимальная экскреция 17-КС отмечается в молодом возрасте. Так, у женщин в возрасте 20-40 лет выделяется с мочой суммарных 17-КС в среднем 42 (от 17 до 62 мкмоль/сут.), в возрасте старше 40 лет— до 21(14-24мкмоль/сут.).

У детей в возрасте 3-10 лет заметные половые различия в экскреции 17-КС не обнаруживаются. В 3 года она составляет 3,5 мкмоль/сут; в 3-7 лет — 5,2- 6,9 мкмоль/сут; в 8 -9 лет — до 10 мкмоль/сут.Затем у мальчиков суточное выделение 17-КС быстро нарастает и к 11-12 годам достигает 32 мкмоль/сут; в этом же возрасте у девочек — 24 мкмоль/сут.

Поскольку 17-КС в моче состоит из нескольких соединений, вырабатываемых надпочечниками и половыми железами с различной биологической активностью, мы считаем, что их суммарное определение недостаточно показательно. Диагностически значительно более ценным представляется исследование отдельных фракций.

При хроматографическом исследовании мочи обнаруживают пять основных фракций 17-КС:

1) 11-оксигенированные 17-КС, образующиеся главным образом из глюкокортикоидов надпочечников и составляющие у взрослых 10-20% от суммы всех фракций;
2) этиохоланолон — 26%;
3) андростерон — 20%;
4) ДГЭА составляет в норме 15-25%;
5) эпиандростерон (андростан-3р-ол-17-он-) — 3%.

Все указанные соединения составляют группу 17-кетостероидов, т.е. стероидов, имеющих кетогруппу у 17-го атома углерода. Считают, что у женщины 17-КС представлены в основном продуктами превращения стероидов надпочечникового происхождения, тогда как у мужчин 2/3 этих веществ — продукты превращения стероидов, синтезируемых в яичках. Поскольку биологическая активность указанных соединений значительно ниже, чем у тестостерона и все они выводятся с мочой, 17-кетопуть метаболизма мужского полового гормона считается путем инактивации.

Суточная экскреция индивидуальных 17-КС зависит от возраста. Так, фракция 11 -ОН-17-КС у детей в возрасте 1 -7 лет составляет 30% от суммы фракций. С 8-го года жизни удельная доля этой фракции уменьшается и у детей в возрасте 14 лет составляет 25-21%. Фракция ДГЭА у детей в возрасте 1-7 лет равняется 10-13% от суммы фракций, в возрасте 7-10 лет — до 24%.В препубертатном (11-13 лет) и пубертатном (14-16 лет) периодах содержание ДГЭА в сумме фракций снова падает до 13%.

Количество этиохоланолона и андростерона с возрастом до пубертатного периода у детей обоего пола увеличивается равномерно. При этом коэффициент этиохоланолон/андростерон составляет 1,7-2. В пубертатный период у мальчиков, в связи с активацией функций яичек, экскреция андростерона возрастает, и коэффициент снижается до 1,5 (Т. П. Безверхая, 1984).

Необходимо помнить, что в мужском и женском организме небольшая часть тестостерона (менее 1%) в процессе обмена путем ароматизации превращается в эстрогены. Естественно, что для женского организма этот путь образования эстрогенов имеет большее физиологическое значение: андрогены являются промежуточной стадией биосинтеза эстрогенов. Непосредственным предшественником эстрогенов является тестостерон и в еще большей степени — андростендион. В норме между концентрацией андростендиона и 17р-эстрадиола обнаруживается прямая корреляционная связь (23).

Основной орган, где происходит инактивация тестостерона — печень. Однако целый ряд органов и тканей у мужчин и женщин содержит набор ферментов, способных восстанавливать двойную связь в кольце А, что приводит к образованию 5а-дигидротестостерона — первого метаболита тестостерона по пути 5а-восстановления.

В ряде исследований показано, что не только тестостерон, но и другие андрогены (андростендион, андростандион, ДГЭА, ДГЭАс и андростендиол), присутствующие в периферической крови, в андрогено- чувствительных тканях превращаются в дигидротестостерон (2).

Дигидротестостерон обладает более высокой, чем тестостерон, андрогенной активностью и, по существу, представляет собой биологически активную внутриклеточную форму тестостерона. Именно 5а-дигидро- тестостерон с наибольшим сродством связывается со специфическими цитоплазматическими рецепторными белками, в результате чего образуется андроген-рецепторный комплекс (20,37).

Цитоплазматический андрогенорецепторный комплекс подвергается активации, сопровождающейся изменениями в его структуре. Считают, что такие изменения увеличивают сродство комплекса «андроген-рецептор» к акцепторным местам на хроматине ядра, куда поступает этот комплекс (26). В результате связывания гормонорецепторного комплекса с хроматином возрастает матричная активность последнего, запускается механизм гормонозависимого синтеза клеточных белков.

Подробнее молекулярные аспекты внутриклеточной реализации гормонального действия андрогенов описаны в ряде монографий и обзоров (6, 8, 1, 40).

Таким образом, образование дигидротестостерона является необходимым этапом реализации основной функции андрогенов — регуляции биосинтеза макромолекул в репродуктивных тканях и других андрогенозависимых и андрогеночувствительных органах как мужского, так и женского организма.

У здоровых женщин концентрация в плазме 5а-дигидротестостерона составляет 150-170 нг/мл, т.е. всего в 3-4 раза меньше, чем у мужчин. Вдетском возрасте ни у девочек, ни у мальчиков не удается определить количество этого стероида; у женщин, по-видимому, весь дигидротестостерон плазмы образуется не путем секреции, а является результатом периферического превращения тестостерона и андростендиона.

При этом показано, что у взрослых женщин особо активное образование 5а-ДГТ происходит в коже и в ее дериватах. Так, в волосяных луковицах андрогенчувствительных участков кожи (у женщин в области лобка и подмышечных впадин) обнаруживают три основных метаболита тестостерона — 5а- дигидротестостерон, андростендион и андростандиол, т.е. продукты метаболизма тестостерона как по окислительному, так и по восстановительному пути (34). При гирсутизме в коже женщин преобладает восстановительный путь метаболизма тестостерона, в связи с чем в ней больше 17-гидрокси-, чем 17-кетостероидов (35). Показано, что при гирсутизме ведущая роль, как источника 5а-ДТТ, принадлежит андростендиону (22). Можно полагать, что в тканях, не связанных с половой сферой, дигидростерон тоже образуется, но сразу же подвегается ферментативной инактивации. Схема метаболических превращений андрогенов в коже представлена на рис. 1.5. Возможно, гонадотропины оказывают определенное воздействие на активность превращения тестостерона в дигидротестерон, так как последний ещё больше, чем тестостерон, угнетает образование ЛГ и в той же мере, что тестостерон, снижает выделение ФСГ (по механизму отрицательной обратной связи).

Ниже будут детально описаны варианты нарушения биосинтеза и метаболизма андрогенных гормонов, лежащие в основе проявления тех или иных эндокринных синдромов. Отметим, что все эти состояния связаны с нарушением активности специфичных ферментных систем и скорости метаболического клиренса андрогенов. В результате этого изменяется баланс в организме андрогенов и их метаболитов либо в сторону повышения абсолютного количества секретируемых гормонов, либо в сторону преобладания андрогеноактивных метаболитов, или, наконец, в сторону торможения процесса ароматизации андрогенов и, следовательно, их превращения в эстрогены.

1.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Андрогены играют чрезвычайно важную роль не только в мужском, но и в женском организме. Поскольку они являются половыми гормонами, естественно, что основное направление их физиологического действия — влияние на различные звенья репродуктивной системы. Помимо этого, андрогены обладают широким спектром общеметаболического действия.

Нарушения синтеза, секреции, транспорта и периферического метаболизма андрогенов лежат в основе целого ряда эндокринных заболеваний, а также синдромов, характерных для некоторых неэндокринных форм патологии.

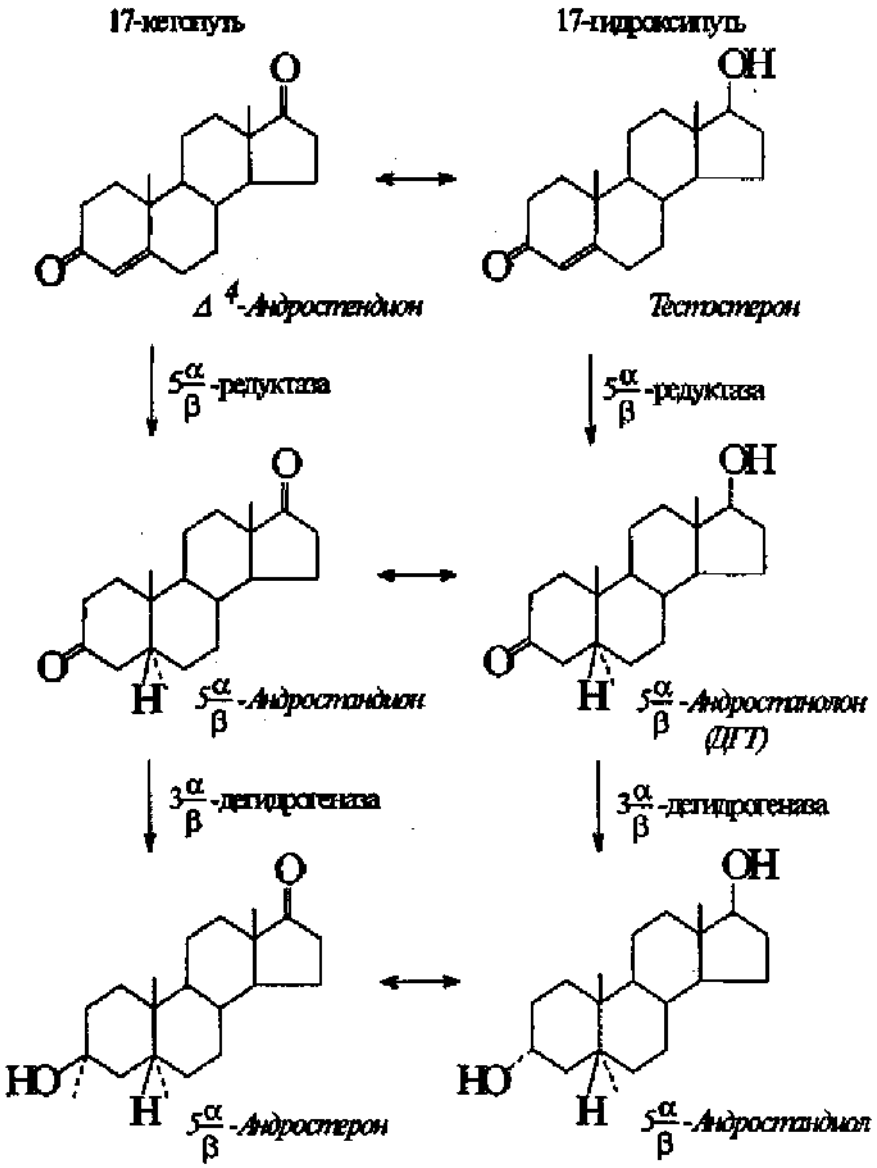


Рис.1.5. Различные пути метаболизма тестостерона в коже (Seanger P.; 1973)

Влияние андрогенов на половую сферу

Андрогены воздействуют на все звенья половой сферы женского организма. Известно, в частности, что андрогены осуществляют независимый контроль за синтезом и последующей трансформацией матричных РНК матки крыс (Н. А. Юдаев, Б.В. Покровский, 1971, 1973). Матка млекопитающих, наряду с рецепторами к эстрогенам, содержит специфические белковые рецепторные молекулы и для андрогенов. Аналогичные данные получены и при исследовании яйцеводов кур. Таким образом, для нормальной интенсивности биосинтеза специфических белков в клетках репродуктивной системы, по-видимому, необходима их индукция как женскими, так и мужскими половыми гормонами (R. Pahnites с соавт., 1971; A. Marguadt, 1973), в первую очередь тестостероном и его метаболитом — дигидротестостероном.

В целом ряде экспериментальных исследований с использованием меченого дигидротестостерона было показано, что именно дигидротестостерон связывается с ядрами клеток-мишеней в виде комплекса с рецептором; иными словами, процесс внутриклеточного комплексирования андрогенов и их транспорта в ядро проходит стадию превращения тестостерона в дигидротестостерон.

Влияние на матку реализуется в условиях определенной эстрогенной насыщенности организма, т.е. до появления менопаузы. Эффект андрогенных гормонов, действующих на матку, существенно зависит от их количества: при введении в малых дозах в эндометрии

происходят прегравидарные изменения, в больших дозах они уменьшают скорость кровотока, стимулируют явления фиброза и кистозно-железистой гиперплазии.

Экзогенные андрогены тормозят пролиферацию слизистой оболочки влагалища, обусловленную эстрогенами; однако на фоне выпадения функции яичников большие дозы андрогенов вызывают некоторую пролиферацию слизистой оболочки влагалища. Таким образом, в зависимости от дозы, андрогены, как гестанты, выступают то в роли синергистов, то антагонистов эстрогенов.

Вводимые извне андрогенные гормоны могут подавлять рост и развитие фолликулов и образование желтого тела в яичниках, вызывать нарушения менструального цикла. И в этих случаях эффект зависит от дозы: в малых дозах они стимулируют образование гонадотропинов, что в свою очередь активирует созревание фолликулов в яичниках; в больших дозах — блокируют гонадотропные функции гипофиза, а также тормозят образование молока у кормящих матерей и вызывают обратное развитие молочных желез, по-видимому, вследствие блокады секреции пролактина.

Если в эмбриональный период андрогены действуют как фактор половой дифференцировки, то после наступления половой зрелости эти гормоны обеспечивают репродуктивную функцию, т.е. максимальную реализацию соответствующего фенотипа. В связи с этим, одной из основных функций андрогенов в женском организме является участие в регуляции биосинтеза макромолекул в репродуктивной ткани. Для осуществления половой функции в женском организме, как и в мужском, необходима одновременная индукция клеток-мишеней андрогенами и эстрогенами. Андрогены принимают участие и в регуляции поведенческих реакций.

Избыточная продукция андрогенов в женском организме или повышение их уровня в крови в результате неадекватного метаболизма во внутриутробном периоде могут способствовать развитию аномалий половых органов — гипертрофии клитора (в постнатальный период), преждевременному половому созреванию по гетеросексуальному типу, гирсутизму и другим проявлениям вирилизации.

Андрогенизация у девочек до периода полового созревания препятствует развитию вторичных женских половых признаков; наблюдаются недоразвитие матки, молочных желез, гирсутизм и другие признаки маскулинизации. После окончания пубертатного периода гиперандрогенизация приводит к явлениям дефеминизации (уменьшение размеров матки, обратное развитие молочных желез, склерокистоз яичников), подавлению роста фолликулов и образования желтых тел; в результате наступают расстройства менструального цикла и бесплодие.

Метаболические эффекты андрогенов

Изучение биосинтеза и метаболизма андрогенов в последнее десятилетие существенно обогатило наши представления о причинах заболеваний, так или иначе связанных с нарушением этих процессов (18). Уточнены варианты путей биосинтеза андрогенов, роль недостаточности тех или иных ферментных систем, участвующих в отдельных этапах синтеза, сформулировано чрезвычайно важное положение о роли обменных превращений андрогенов в модуляции их периферических эффектов. По мнению Н.Т. Старковой (15), "в настоящее время еще не известно, что более необходимо организму в определенных условиях: гормон, превращение его в метаболит или отдельные метаболиты сами по себе".

Большое значение имело изучение влияния андрогенов не только на половую сферу, но и на различные стороны обмена веществ в организме.

Метаболические эффекты тестостерона и других андрогенов осуществляются в рамках нейрогормональной регуляции внутриклеточных процессов, в основном через ферментные системы, участвующие в белковом, липидном и углеводном обмене.

Именно эта сторона физиологического эффекта андрогенов лежит в основе существенных половых различий в обмене веществ в мужском и женском организме.

К метаболическим эффектам андрогенов в первую очередь относится стимуляция синтеза белка (анаболическое действие).

Давно известно, что введение андрогенов в организм сопровождается сдвигом азотистого баланса в сторону задержки выделения азота из организма, но только на основе исследований, проведенных с помощью меченых аминокислот, удалось установить, что положительный азотистый баланс в рассматриваемых случаях обусловлен в основном не торможением распада белка, а стимуляцией белкового синтеза. При этом андрогены не только активируют процессы белкового синтеза внутри и вне половой сферы, но и блокируют вызываемое глюкокортикоидами торможение белоксинтезирующей активности рибосом мышечных клеток скелетных мышц, являющихся основным объектом анаболического воздействия андрогенов в нерепродуктивных органах. Полагают, что тестостерон не вызывает синтеза качественно новых белков в мышечной ткани, а только усиливает транскрипцию в процессе синтеза белков.

Следует особо подчеркнуть, что воздействие андрогенов на ядра клеток-мишеней также направлено именно на синтез специфического белка. В условиях эксперимента были получены доказательства того, что андрогенные гормоны осуществляют контроль за синтезом и последующей транскрипцией матричной РНК клеток половых органов (матки, яйцевода). Для обеспечения нормальной скорости протекания процессов синтеза специфического белка в этих органах необходимо определенное соотношение андрогенных влияний.

Известно, что регуляция многих жизненно важных процессов в организме осуществляется гормонами на уровне генетической информации.

Это имеет прямое отношение и к андрогенам, обладающим способностью стимулировать синтез различных информационных РНК, которые передают заложенную в генах информацию и тем самым способствуют образованию соответствующих соединений.

Помимо скелетных мышц, анаболические эффекты андрогенов обнаруживают и в других тканях (миокарде, почках, костной ткани и др.). В частности, андрогены ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, определяя "костный возраст" субъекта, поэтому по состоянию "зрелости" костей судят и об андрогенной насыщенности организма.

В литературе имеются данные о том, что для реализации анаболического эффекта андрогенов необходимо присутствие другого анаболического гормона — СТГ (соматотропного гормона).

Препараты андрогенных стероидов, оказывающие преимущественно анаболическое действие, широко используют для лечения заболеваний, сопровождающихся снижением белоксинтезирующей активности в организме (кахексия), снижение резистентности к инфекционным заболеваниям, а также для усиления репаративных процессов в отдельных органах (после травмы, перенесенного инфаркта миокарда и др.).

Единственным органом, по отношению к которому андрогены проявляют катаболический эффект и, тем самым, выступают в качестве синергистов глюкокортикоидов, является вилочковая железа. Это и понятно, так как пубертатный период совпадает с началом инволюции вилочковой железы. Введение андрогенов закономерно ведет к уменьшению массы вилочковой железы, атрофии долек и исчезновению в них тимоцитов при одновременном снижении интенсивности синтеза белка.

Андрогены играют определенную роль и в регуляции белкового состава крови (уменьшение содержания α-глобулинов и увеличение концентрации β- и γ - глобулинов). Определенное отношение к анаболическим эффектам андрогенов имеет и тенденция к задержке в организме под их влиянием некоторых катионов, участвующих в построении белковой молекулы.

Весьма существенное значение имеет гипохолестеринемический эффект андрогенов, в связи с чем андрогенсодержащие препараты с успехом используют для лечения атеросклероза. Гипохолестеринемическое действие оказывают не только нативные гормоны, но и их метаболиты, в частности андростерон, на основе которого создан активный гипохолестеринемический препарат атромид.

Попутно заметим, что у одних и тех же андрогеноактивных стероидов выраженность анаболического, гипохолестеринемического и специфического эффекта не одинакова, поэтому для лечения с целью анаболического, гипохолестеринемического и заместительного воздействия используют различные препараты данной группы.

Гипохолестеринемический эффект андрогенов выявляется и в "естественных" условиях: неоднократно отмечалось, что после кастрации значительно повышается уровень холестерина в крови, а у больных с адреногенитальным синдромом, сопровождающимся повышенным образованием андростерона, выявлено относительное снижение показателей холестеринемии.

Тестостерон преимущественно влияет на α-липопротеиды и уменьшает содержание в них холестерина и фосфолипидов; андростерон и дигидротестостерон, наоборот, снижают уровень холестерина во фракции β-липопротеидов.

Андрогены в определенной степени влияют и на обмен углеводов, повышая чувствительность тканей к инсулину и усиливая утилизацию глюкозы тканями.

Различные комбинации нарушений в сфере специфических и метаболических эффектов андрогенов в женском организме, как и нарушения биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенных гормонов, обусловливают многообразие вариантов клинической симптоматики гиперандрогенизации женского организма, укладывающихся в понятие вирильного синдрома.

Глава 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ВИРИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Комплексное диагностическое обследование больных с ВС различного генеза включает, наряду с изучением данных анамнеза, клинический осмотр, биохимические, гормональные, рентгенологические, сцинтиграфические, ультразвуковые исследования. Определяют содержание половых гормонов, биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в биологических жидкостях (крови, моче) с целью получить данные об уровне секреции гормонов и характере их метаболических превращений.

При ВС с нарушением половой дифференцировки необходимо также исследовать кариотип и определять половой хроматин.

Современная эндокринология располагает высокочувствительными радиоиммунологическими и иммуноферментными методами определения плазменной концентрации кортизола, половых стероидов, гонадотропных гормонов с использованием стандартных наборов различных химических форм. Наряду с этим, не утратили значения биохимические методы гормональных исследований: определение экскреции с мочой нейтральных 17-КС и их фракций, суммарных и свободных 17-ОКС, тестостерона, прегнан- триола, а также содержание уровня биогенных аминов в плазме крови (серотонин, дофамин, ДОФА) и продуктов их метаболизма в моче (1, 2).

В клинической практике нашли широкое применение функциональные пробы с введением дексаметазона, прогестерона, хориогонина и другие, позволяющие проводить дифференциальную диагностику различных форм ВС.

Наиболее целесообразна следующая схема обследования больных с вирильным синдромом:

• клинический осмотр, определение положения и размеров яичников, матки, состояния наружных половых органов и выраженности вторичных половых признаков;

• исследование уровней гонадотропных, половых гормонов, АКТГ, ПРЛ, андрогенов надпочечников, биогенных аминов с учетом су точных и месячных ритмов;

• проведение функциональных проб с целью дифференциальной диагностики надпочечникового или яичникового генеза андрогенизации;
• цитологическое исследование мазков или биоптатов;
• определение полового хроматина и кариотипа;
• определение чувствительности рецепторов кожи к тестостерону и метаболизма тестостерона в чувствительных к нему тканях;
• ультразвуковое исследование, пневмопельвиография, пневмосупраренография, лапароскопия, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс.

2.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня гормонов гипофиза в сыворотке или плазме крови проводится с использованием стандартных тестнаборов радиоиммунологическим или иммуноферментным методом.

Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) у больных обычно определяют утром натощак, когда отмечаются максимально высокие его значения (в 7-8 ч.). Минимальный уровень АКТГ определяется в 18-20 ч. В вечерние часы уровни АКТГ и кортизола не должны превышать 50% от утреннего количества.

Повышение содержания АКТГ в плазме крови, как правило, отмечается при вирильной форме АГС, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ, однако уровень кортизола в крови снижен незначительно или определяется на уровне нижней границы нормы. Повышенная секреция АКТГ приводит к образованию большого количества андрогенов, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона.

У больных с вирилизирующими опухолями надпочечников (андростерома) секреция АКТГ, как правило, угнетена и концентрация его чаще ниже нормы, но может быть и в пределах нормальных значений.

При болезни Иценко-Кушинга под влиянием избыточной продукции кортиколиберина, секреция которого в свою очередь стимулируется серотонинергическими и ацетилхолинергическими нейронами, происходит гиперплазия клеток передней доли гипофиза, синтезирующих АКТГ. Уровень АКТГ у больных может повышаться умеренно (до 200-30 пг/мл), при аденоме гипофиза — значительно (50-800 пг/мл), при норме 20-160 Пг/мл (2). У больных с ВС яичникового генеза содержание АКТГ в плазме в пределах нормы. С целью дифференциальной диагностики различных форм ВС *большое значение имеет оценка гонадотропной функции гипофиза и определение уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) в сыворотке крови.*

У больных СКЯ характерным является повышение уровня ЛГ и нормальный или слегка сниженный уровень ФСГ. При этом соотношение ЛГ/ФСГ всегда увеличено. При пробе с люлиберином у больных отмечается гиперергический ответ ЛГ и нормальная реакция ФСГ. При центральных формах СКЯ уровни гонадотропинов могут быть различными, также как и соотношение ЛГ/ФСГ. В 20-70% (8) случаев определяется повышенный уровень пролактина. Заболевание может сочетаться с гипотиреозом. При этом происходит стимуляция тиреотропин-рилизинг-гормоном выработки ТТГ и ПРЛ, в результате чего может повышаться ДГЭА вследствие блокады 3β-ол-дегидрогеназы, что ведет к развитию гирсутизма. Кроме того, высокий уровень ПРЛ может изменять соотношение ЛГ/ФСГ и нарушать овуляцию с последующим развитием поликистоза яичников. Определение содержания в плазме крови и моче основного мужского полового гормона тестостерона наиболее адекватно, как указывалось выше, отражает андрогенную функцию надпочечников и половых желез в организме женщины. Содержание Т в плазме представлено в табл.2.1-2.3.

Таблица 2.1

Содержание андрогенов в плазме крови

(по данным Johns Hospital. USA, 1996)

	Дигидро-тестостерон (ng/dl)	Андростендион (ng/dl)	ДГЭА (ng/dl)	ДГА-сульфат (mcg/dl)
Дети в препубертате	<3	0-50	0-100	10-60
Мальчики (стадии полового развития по Tanner)				
2	3-17			
3	8-33			
4	22-52			
Ж	4-22	74-230*	215-855	82-338
м	30-85	69-149	195-915	200-335

*-повышается при беременности

Таблица 2.2

	Дигидро-тестостерон (ng/dl)	Андростендион (ng/dl)	ДГЭА (ng/dl)	ДГА-сульфат (mcg/dl)
Дети в препубертате	<3	0-50	0-100	10-60
Мальчики (стадии полового развития по Tanner)				
2	3-17			
3	8-33			
4	22-52			
Ж	4-22	74-230*	215-855	82-338
м	30-85	69-149	195-915	200-335

В настоящее время наибольшее распространение получило радиоим - мунологическое или иммуноферментное определение Т в плазме с помощью тестнаборов.
Плазменная концентрация Т и его экскреция с мочой у женщин с ВС отражает степень андрогенизации, но не дает возможности судить об источнике андрогенов и чувствительности к ним клеток мишеней. Поэтому эти исследования необходимо сочетать с методом оценки андрогенной функции коркового вещества надпочечников, необходимыми функциональными пробами и, желательно, определением чувствительности рецепторов периферических тканей (кожи) к Т.

Таблица 2.3

Содержание гормонов в плазме крови у здоровых женщин

(радиоиммунологический метод) (по данным УкрНИИ ФЭЗ)

Гормональные показатели	В любой день менструального цикла	Фолликулиновая фаза менструального цикла	Лютеиновая фаза менструального цикла
ПРЛ (мМЕ/л)	106-610		
ФСГ (МЕ/л)		1,6-10,5	1-8
ЛГ(МЕ/л)		0,5-5	0,5-5
ТТГ (мМЕ/л)	0,15-4,00		
Тестостерон (нмоль/л)	0,5-5,0		

Эстрадиол (нмоль/л)	0,2-0,8		
Кортизол (нмоль/л)	330-410		
т 3 (нмоль/л)	1,2-2,8		
т 4 (нмоль/л)	60-160		

Исследование андрогенной функции коркового вещества надпочечников.

Для оценки андрогенной функции надпочечников у женщин чаще всего определяют суточную экскрецию нейтральных 17-кетостероидов (17-КС), которые представляют собой в основном продукты превращения андрогенов, образующихся в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников, из них лишь 10-15% являются 11-оксипроизводными — метаболитами глюкокортикоидов. Существуют возрастные нормы выделения 17-КС с мочой (Табл. 2.4).

Метод определения экскреции 17-КС с мочой по Дрекстеру (1952) или в модификации Креховой (1965) (5) основан на количественном измерении специфически окрашенных в фиолетовый цветэкстрагированных после кислотного гидролиза эфиров, образующихся в результате реакции 17-КС с метадинитробензолом в щелочной среде. В течение 3 дней до исследования больной не должен употреблять в пищу продукты, содержащие красящие вещества (морковь, свекла, апельсины и др.), лекарства, поливитамины.

Таблица 2.4
Экскреция 17-КС с мочой
(по данным УкрНИИ ФЭЗ, 1998)

	17-КС сумм.	ДГЭА	11-ОН-17-КС	Этиохола-нолон	Андро-стерон	Андро-стендиол
м	6,6-23,4 мг/сут 22,8881,12 мкмоль/сут					
ж	6-12 мг/сут* 6,4-18,02 мг/сут **22,18**62,47 мкмоль/сут	0,82-2,4 мг/сут 2,84-8,32 мкмоль/сут	1,0-3,15 мг/сут 3,46-10,92 мкмоль/сут	1,4-3,84 мг/сут 4,85-13,31 мкмоль/сут	1,3-3,84 мг/сут **4,51-13,31** мкмоль/сут	0-4,16 мг/сут
Дети: <1 мес. 1 мес-5 лет 6-8 лет >8 лет	<2,0 мг/сут* <0,5 мг/сут* 1,0-2,0 мг/сут* Постепенно повышается до уровня взрослых*					

Увеличенное содержание в моче 17-КС чаще всего свидетельствует об андрогенизации надпочечникового генеза, поскольку, как уже указывалось выше, у женщин 17-КС преимущественно надпочечникового происхождения.

Увеличение экскреции 17-КС с мочой более 104 мкмоль/сут. (30 мг/сут.) дает основание предполагать наличие АГС. Особенно резко выделение 17-КС возрастает при опухолях надпочечников (андростероме, кортикоандростероме), в некоторых случаях в 50-100 раз.

В выявлении источника избыточной продукции 17-КС в женском организме большое значение имеет их хроматографическое разделение.

По методу Креховой в модификации Самосудовой и Басс (1967) выделяют 4 фракции 17-КС: дегидроэпиандростерон (ДГЭА), этиохоланолон, андростерон (А) и 11-ОН-17-КС. В норме первый составляет не более 15-20% суммарного содержания всех фракций, второй и третий — 60-79%, четвертый — 10-15% (Табл. 2.4.).

Использование метода двухмерной хроматографии по Комисаренко и Демченко (1974) позволяет определять 8 фракций 17-КС, среди них, помимо указанных выше, наибольшее значение имеет андростендион, являющийся обратимым метаболитом тестостерона и в то же время, обладающий самостоятельным андрогенным эффектом.

При ВС надпочечникового генеза диагностическое значение имеет повышение экскреции фракции ДГЭА. В настоящее время разработан радиоиммунологический метод определения в плазме крови ДГЭА, Т, А и ДГЭА-сульфата (Табл 2.1), являющимся достоверным указанием на надпочечниковое происхождение андрогенов. Повышение его уровня патогномонично для гиперандрогении надпочечникового генеза. Наиболее резко секреция ДГЭА возрастает при злокачественных опухолях надпочечников. В то же время, при вирилизирующих опухолях яичников преимущественно возрастает количество андростерона и этиохоланолона в моче.

Относительную диагностическую ценность имеет определение соотношения андростерон/этиохоланолон, которое у здоровых женщин колеблется в пределах 0,7-0,9 и значительно возрастает при явлениях вирилизации.

Вирильная форма АГС сопровождается резким увеличением экскреции суммарных 17-КС, в основном за счет фракций ДГЭА и А. Так как 17-КС частично являются метаболитами глюкокортикоидов, развитие гиперкортицизма (болезнь или синдром Иценко-Кушинга, кортикостерома) может сопровождаться повышенным выделением с мочой не только оксикортикостероидов и метаболитов, но и 17-КС, в наибольшей степени это выражено при опухолевом процессе. Однако в обоих случаях повышенное выделение глюкокортикоидов и их тетрагидропроизводных преобладает над повышением экскреции 17-КС, поэтому необходимо одновременное исследование содержания в моче 17-КС и 17-ОКС (или определение в плазме и моче уровня 17-ОКС).

В диагностике ВС существенное значение имеет определение суточной экскреции прегнандиола и особенно прегнантриола. Прежде для определения содержания прегнандиола в моче использовали хроматографию на колонках с окисью алюминия или силикогеля, в последнее время широко используют сравнительно простой способ определения прегнандиола в моче с помощью тонкослойной хроматографии на силикогеле (5). В норме уровень прегнандиола в суточной моче у женщин фертильного возраста составляет 0,3-15,0 мг/сут. (0,93- 46,8 мкмоль/сут.).

В экскреции прегнантриола с мочой имеются возрастные отличия. До 3-летнего возраста этот стероид в моче не определяется, в дальнейшем, до окончания пубертата, его выделение варьирует в пределах 0,3-1,1 мг/сут. (0,99-3,3 мкмоль/ сут.), у взрослых женщин от 0,8 до3,5 мг/сут.(0,32-10,85 мкмоль/сут.).

Количество прегнандиола в суточной моче при СКЯ обычно снижено в связи с ановуляторным характером менструального цикла, однако при недостаточности ферментов, превращающих андрогены в эстрогены, в яичниках накапливаются андростендион, его предшественники и метаболиты. Повышенное выделение метаболита

прегнандиола отмечается при гранулезоклеточных опухолях яичника и варианте АГС с врожденным дефектом 21-дегидроксилазы. В последнем случае блокируется биосинтез стероидов на этапе превращения прогестерона в ДОК, а 17-оксипрогестерона в 11-дезоксикортизол, в связи, с чем возрастает экскреция и прегнандиола, и прегнантриола.

Определение суточной экскреции прегнантриола имеет большое значение для дифференциальной диагностики ВС. Прегнантриол является в основном метаболитом 17α- оксипрогестерона, однако некоторое его количество образуется из глюкокортикоидов — кортизола и кортикостерона. В связи с этим имеет значение определение не только содержания в моче прегнантриола, но и количественного соотношения между содержанием метаболитов предшественников кортизола и метаболитов самого кортизола. В норме оно составляет в среднем 0,33; при АГС возрастает до 1,1-8,4. Увеличивается также выделение 11-кетопрегнантриола и прегнантриолона.

У больных с АГС экскреция прегнантриола возрастает чаще всего при врожденном дефекте 21-гидроксилазы, в связи, с чем в организме образуется большое количество 17-оксипрогестерона и его метаболита. Реже избыток прегнантриола у больных АГС связан с недостаточностью 3β-дегидрогеназы, сопровождающейся блокадой более раннего этапа биосинтеза стероидов — превращения прегненолона в прогестерон. В этой ситуации происходит шунтирование превращения прегненолона с образованием в избыточном количестве 17- оксипрегненолона -17- оксипрогестерона - прегнантриола. При недостаточности 11 β- гидроксилазы замедляется образование кортизола и накапливаются его предшественники, в том числе 17- оксипрогестерон, 11- дезоксикортикостерон и др. При АГС с повышенным выделением 17-КС и прегнантриола проведение пробы с введением дексаметазона сопровождается не только уменьшением экскреции 17-КС, но и нормализацией выделения прегнантриола.

При болезни Иценко-Кушинга увеличивается экскреция прегнантриола в связи с избыточным образованием кортизола и увеличением соответственно общего количества его метаболитов. По этому же принципу повышается продукция прегнантриола при опухолях надпочечников.

У больных с вирилизирующими опухолями яичников повышается экскреция этого стероида за счет активации всей цепи биосинтеза андрогенов:
холестерин- прегненолон - 17а- оксипрегненолон - 17а- оксипрогестерон - андростендион - тестостерон. При этом может сохраняться зависимость от гонадотропной регуляции гипофизом, в связи, с чем выявляется положительная реакция на введение хориогонина.

Большое диагностическое значение имеет также определение уровня тестостерона, эстрадиола, эстриола в плазме крови. Наряду с суммарным содержанием Т целесообразно исследовать и уровень свободного Т в плазме (не связанного с тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином (ТЭСГ)) (Табл. 2.5).

Таблица 2.5
Экскреция 17-ОКС с мочой

	17-ОКСсум.*	17-ОКС**сум.	17-ОКС **свободн.
Взрослые М Ж Варианты в зависимости от массы тела	 3-9 мг/сут 2-8 мг/сут 2,5 мг/сут	 1,31-7,39 мг/сут 3,61-20,38 мкмоль/сут	 0,04-0,28 мг/сут 0,11-0,77 мкмоль/сут

* — по данным Johns Hospital, USA, 1996 ** — по данным УкрНИИ ФЭЗ, 1998

2.2. ПРОВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ

Применение фармакологических функциональных проб у больных с ВС в случае повышения экскреции 17- КС дает возможность уточнить источник андрогенизации, а

также определить характер поражения (дифференцировать опухолевый процесс и гиперплазию коркового вещества надпочечников или СКЯ).

Все функциональные пробы с введением фармакологических препаратов или гормонов можно разделить на три основные группы:

— пробы на стимуляцию, позволяющие установить, является ли изменение функции периферической эндокринной железы следствием поражения самого органа или результатом расстройтва центральной регуляции. В первом случае введение стимулирующего препарата неэффективно, во втором — вызывает активацию функции железы;

—пробы на подавление, дающие возможность установить, является ли гипер- или дисфункция периферической эндокринной железы следствием ее поражения или результатом гиперстимуляции гипофизом или гипо таламусом. Вводят препараты, блокирующие синтез и/или секрецию соответствующих гипофизарных гормонов. Положительный результат (повышение содержания гормонов в плазме крови) свидетельствует о сохранении функциональных связей гипоталамус-гипофиз-периферическая эндокринная железа. Отрицательный результат свидетельствует об относительной автономности функционирования железы, характерной для опухолевого процесса;

—пробы на избирательность действия гормона — разновидности описанных выше проб или их комбинации, направленные на выяснение тех или иных гормональных сдвигов. Например, источника андрогенизации (надпочечники или яичники?) при ВС.

Среди функциональных проб, применяемых для дифференциальной диагностики ВС, основной является проба с введением дексаметазона (проба Лиддла). Принцип проведения пробы: избыток вводимых глюкокортикоидов тормозит по механизму отрицательной обратной связи образование АКТГ, являющегося стимулятором не только пучковой, но также клубочковой и сетчатой зон коркового вещества надпочечников.

В результате, под влиянием дексаметазона снижается выделение всех гормонов коркового вещества надпочечников. Следовательно, проведение данной пробы целесообразно при всех вариантах гиперкортицизма. Проба проводится только при повышенном исходном уровне экскреции 17- КС и 17- ОКС или одного из них.

Результат считается положительным, если выделение стероидов уменьшается не менее, чем на 50% по сравнению с первоначальными значениями. Вместо дексаметазона можно использовать преднизолон (0,05 г 4 раза в день в течение 5-7 дней), так как он активнее влияет на гипоталамогипофизарную систему. Однако применение дексаметазона предпочтительнее, поскольку продукты его распада не мешают определению 17-ОКС и 17- КС. Проба проводится в виде малого и большого тестов.

Большой дексаметазоновый тест. До проведения пробы дважды определяют суточную экскрецию 17-КС и 17-ОКС с мочой, в течение последующих двух суток назначают по 2мг дексаметазона каждые 6 часов или из расчета 80 мкг/(кг/сут.). Анализ мочи на содержание гормонов повторяют в последний день пробы.У здоровых уровень кортизола в плазме, 17-ОКС, 17-КС в моче снижается в 2 раза и более.

При наличии болезни Иценко- Кушинга под действием дексаметазона в основном снижается экскреция 17-ОКС, в то время как у больных АГС преимущественно уменьшается выделение 17-КС. В тех случаях, когда высокий базальный уровень выделения стероидов после пробы не изменяется, следует заподозрить наличие опухоли, поскольку функционирование опухолевой ткани не зависит от регулирующего воздействия гипоталамо- гипофизарной системы (аналогичные результаты пробы при синдроме эктопированного АКТГ (АКТГ- продуцирующей опухоли другой локализации).

При вирилизирующей опухоли яичников арренобластоме и СКЯ выделение 17-КС с мочой обычно увеличено незначительно, и при проведении пробы с дексаметазоном динамика данного показателя не демонстративна. Более того, у больных с арренобластомой диагностическое значение имеет именно контраст между

выраженностью вирилизации и относительно неизмененной экскрецией 17-КС. При идиопатическом гирсутизме выделение 17-КС с мочой обычно в пределах нормы, и, таким образом, нет оснований для проведения пробы с подавлением адренокортикотропной функции гипофиза.

Малый дексаметазоновый тест применяют для исключения синдрома Иценко-Кушинга, в некоторых случаях сопровождающегося явлениями вирилизации. Дексаметазон назначают по 0,5 мг (20 мкг/ кг/ сут.) каждые 6 часов в течение 2 суток. Этой дозы для здорового человека достаточно, чтобы снизить экскрецию 17-КС и 17-ОКС не менее чем на 50% от исходного уровня, однако при синдроме Иценко- Кушинга, на фоне резко повышенной секреции АКТГ и глюкокортикоидов, подавляющий эффект примененной дозы дексаметазона не выявляется.

Роль гиперпродукции АКТГ в генезе гиперандрогенизации подтверждается и пробой на стимуляцию секреции АКТГ введением метопирона, атакже АКТГ или его синтетического аналога— синактена.

Проба с метопироном. Метопирон назначают по 500-750 мг каждые 4 часа в течение 2 суток или вводят внутривенно капельно по 15 мкг/кг в изотоническом растворе натрия хлорида в течение 4 часов. Суточную экскрецию 17-ОКС определяют в течение 2-3 дней до введения и во все последующие дни применения препарата. При этом в норме содержание 17-ОКС в моче увеличивается в 4-5 раз.

Данный препарат угнетает активность 11- гидроксилазы и приводит к снижению образования конечных продуктов стероидогенеза — кортизола, альдостерона и кортикостерона. Снижение уровня кортизола в плазме по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению секреции АКТГ с последующим усилением синтеза кортикостероидов.

Однако, в связи с блокадой 11- гидроксилазы, синтезируются только предшественники кортизола (17-гидроки 11-дезоксикортикостерон). При болезни Иценко-Кушинга после приема метопирона повышается экскреция 17-ОКС с мочой, при опухолях надпочечников экскреция 17-ОКС не изменяется.

Тест стимуляции АКТГ проводится с целью дифференциации гиперкортицизма гипоталамо-гипофизарного и первично-надпочечникового генеза. Синтетический аналог АКТГ(синактен) вводят в 8-9 часов утра 250 мкг внутримышечно и через 30 и 60 минут определяют уровень кор-тизола в плазме крови. Можно применить 1 мг синактена-депо внутримышечно, препарат вводят в 9 ч. утра и определяют уровень 17-ОКС в плазме крови до и через 1, 4, 6, 8 и 24 ч. после приема препарата. При этом в случае достаточных функциональных резервов коркового вещества надпочечников и сохранения зависимости от адренокортико-тропных влияний, повышается уровень окикортикостероидов в крови не менее чем в 2 раза, одновременно резко возрастает экскреция с мочой 17-КС и 17-ОКС. В случае отрицательного результата пробы при базальном высоком уровне выделения 17-ОКС следует подозревать наличие опухолевого процесса в надпочечниках.

Проба с хориогоническим гонадотропином основана на общности биологического эффекта хориогонина и ЛГ, в связи с чем, при введении первого можно ожидать усиления функциональной активности яичников и, следовательно, дальнейшего повышения уровня экскреции 17-КС, если их источником являются тека-клетки яичников. Особенно результативна данная проба при дифференциальной диагностике надпочечниковой или яичниковой формы синдрома Штейна- Левенталя.

Хориогонический гонадотропин вводят внутримышечно в течение 5 дней по 1500 ЕД, при этом изучают динамику показателей уровня эстрадиола и тестостерона в плазме крови, экскреции суммарных 17-КС с мочой и их фракций. У здоровых женщин уровень Т в крови повышается в 0-5 раз, эстрадиола — минимум в 2 раза. Повышение выделения 17-КС и изменение количественного соотношения фракций А и Э (А/Э >1) свидетельствует о яичниковом генезе гиперандрогении. Возможна и модификация данной пробы, повышающая её точность: хориогонин вводят в указанной дозе в течение 7 дней, из них в

последние 2 дня больные получают также по 3мг дексаметазона для подавления функции коркового слоя надпочечников.

Возможна и «обратная» постановка пробы: преднизолон (дексаметазон) назначают в течение 5 дней в приведенной выше дозе, после чего в последующие 5 дней одновременно с приемом глюкокортикоидов вводят по 1500 ЕД хориогонина. Экскрецию 17-КС и их фракций определяют в исходном состоянии, после приема одного преднизолона (дексаметазона) и в последний день их комбинированного применения. При этом выраженное уменьшение экскреции андрогенов и их метаболитов на первом этапе исследования свидетельствует об их надпочечниковой происхождении. Под влиянием хориогонина увеличивается экскреция андрогенов надпочечникового генеза.

Проба с хориогоническим гонадотропином и дексаметазоном при вирилизирующих опухолях яичников более информативна. Тест проводят по следующей схеме: до пробы исследуют уровень тестостерона и экскрецию 17-КС с мочой; дексаметазон назначают в суточной дозе 4мг, разделённой на 4 приёма каждые 6 часов в течение 4-х дней; параллельно вводят на 3-й и 4-й день хориогонический гонадотропин в дозе 1500 ЕД/сут. Уровень тестостерона в крови исследуют в 1-е, 3-й и 5-е сутки. Экскрецию 17-КС и 17-ОКС с мочой — во 2-е и 4-е сутки пробы. Снижение содержания 17-КС, 17-ОКС и Т при стимуляции гонадотропином свидетельствует о функциональной надпочечниковой гиперандрогении. Повышение содержания 17-КС и Т на фоне стимуляции хориогонином при продолжающемся снижении уровня 17-ОКС является признаком яичниковой гиперандрогении. Повышение содержания 17-КС и Т на фоне стимуляции хориогонином при продолжающемся снижении уровня 17-ОКС является признаком яичниковой гиперандрогении.

Отсутствие снижения уровня 17-КС и Т при выявляющемся снижении содержания 17-ОКС свидетельствует о наличии андрогенактивной опухоли яичника, а возможно, и надпочечника (1).

Для характеристики функциональной способности гонадотрофов наиболее широко используют тест с люлиберином (ЛГ- РГ). Пробу у женщин проводят на 5-7 день менструального цикла с обязательным определением базального уровня эстрогенов. ЛГ-РГ вводят одномоментно в дозе 100 мкг, пробы крови берут каждые 30 минут в течение 2 часов. В норме максимальная секреция в ответ на стимуляцию ЛГ- РГ для ЛГ отмечается на 30 минуте теста и превышает исходную не менее чем в 5 раз, для ФСГ — на 60 минуте и превышает исходную не менее чем в 3 раза. Степень повышения содержания гонадотропинов на стимуляцию ЛГ-РГ,особенно ЛГ, зависит от базального уровня эстрогенов (6).

Тест с тиролиберином. Препарат вводят внутривенно в дозе от 200 до 500 мкг. У здоровых женщин нормальной реакцией считается удвоение уровня ПРЛ по сравнению с исходным через 15-30 минут после введения тиролиберина, через 120 минут - возвращение к норме. При функциональной гиперпролактинемии происходит дальнейшее повышение ПРЛ, при пролактиномах происходит снижение выделения ПРЛ.

Эта проба выявляет также резервные возможности пролактин-секретирующей функции гипофиза. Особенно важно для диагностики вторичных форм при гипотиреозе и СКЯ.

Проба с церукалом (метоклопрамидом - агонистом дофамина). Препарат вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 10 мг. Определяется исходный уровень ПРЛ. У здоровых женщин через 1-2 часа уровень ПРЛ в крови повышается в 7-10 раз. При пролактиноме уровень ПРЛ практически не меняется. При функциональной гиперпролактинемии реакция ослаблена.

Проба с парлоделом. Агонист дофамина парлодел (бромкриптин) тормозит секрецию ПРЛ, действуя преимущественно на уровне гипофизарных пролактотрофов. Принимают препарат утром натощак однократно в дозе 2,5 или 5 мг., после чего исследуют уровень ПРЛ через 2 часа. У здоровых женщин уровень пролактина резко снижается, при опухоли реакция отсутствует, при функциональной гиперпролактинемии она ослаблена.

2.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ БЕЛКОВ-РЕЦЕПТОРОВ

В отечественной литературе описан ряд методов выделения и качественной оценки белков, связывающих половые гормоны в плазме крови и клетках органов-мишеней (А.Н. Смирнов, 1978; Б.В. Розен, Ф.Н. Смир- нов, 1981; Ц.И. Герасимова с соавт., 1981), однако в настоящее время проведение этих исследований доступно лишь научным учреждениям, располагающим специальным оборудованием.

Нами разработан метод оценки связывающей активности тканей по отношению к Т у пациентов на основании способности биоптата кожи связывать 3Н-тестостерон в среде инкубации (В.В. Натаров, Л.Ю. Сергиенко, А.Н. Демченко, 1983).

Методика: непосредственно после взятия крови для определения Т в условиях полной асептики производят забор биоптата кожи в области лобка (на границе с нижней частью живота). Для этого кожу обрабатывают спиртом, протирают насухо стерильным тампоном и производят поверхностную анестезию. Захватив стерильным пинцетом складку кожи, срезают её стерильной бритвой так, чтобы в биоптат попали глубокие слои кожи, о чем свидетельствует капля крови, выступающая на месте среза. Рану заклеивают стерильной повязкой, а биоптат взвешивают и помещают во флакон со средой Игла, подогретой до 37° С и содержащей 0,5 мкк 3Н-тестостерона в 1мл. Инкубацию проводят в термостате в течение 1 ч. при температуре 37°С.

После окончания инкубации биоптат промывают в трех порциях подогретого до 37°С раствора Хэнкса и гомогенизируют в 1,5 мл концент- рированной муравьиной кислоты. Гомогенат перекладывают во флаконы, заливают сцинтилляционной жидкостью; радиоактивность проб считают на жидкостном сцинтилляционном счетчике любой модели. Величину связывания 3Н-тестостерона биоптатами кожи выражают в имп/мг или нг/на 100 мг ткани.

При использовании 3Н-тестостерона отечественного производства (тестостерон-1,2,6,7-3Н4 удельная активность 70-100 к/мм) связывающая способность кожи здоровых женщин в возрасте 20-35 лет в первой фазе менструального цикла равна 301,8±5,5 имп/мин/мг или 135,94± 14,18 фмоль тестостерона на 100 мг ткани.

При гипертестостеронемии отмечается уменьшение этого показателя, а при снижении уровня Т — его повышение. Сочетание нормального и повышенного уровня Т в крови женщин с усилением связывающей способности клеток кожи к нему свидетельствует о повышении её чувствительности к андрогенам вследствие возрастания пула клеточных рецеп- торных белков или изменения их конформационных свойств. И то, и другое свидетельствует об участии периферического звена — андроген- и эстрогенчувствительных тканей в формировании клинической картины той или иной формы вирильного синдрома.

2.4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ТЕСТОСТЕРОНА В КОЖЕ

Наибольший клинический интерес представляют методы определения активности превращения Т в тканях по 17-гидрокси-пути, в результате чего образуются физиологически активные производные — 5а- дигидротестостерон (5а-Д1Т) и андростендиолы.

Мы имеем опыт использования метода, описанного /. Dube (1975). Методика его следующая. Навеску исследуемой ткани (50-100 мг) гомогенизируют в стеклянном гомогенизаторе с фосфатным буфером. 1 мл гомогената смешивают с 1 мл фосфатного буфера, содержащего 2 мг НАДФ-Н, 125-250 тыс. имп/мин 3Н- тестостерона и 3,47 нмоль немеченого тестостерона. Инкубацию проводят в водяной бане при 37°С со встря- хиванием. Через 15 мин инкубацию прекращают, а реакцию останав- ливают, добавляют 7,5 мл абсолютного спирта.

Для коррекции потерь при дальнейшей обработке стероидов в инкубационную смесь добавляют 1500-5000 имп/мин 14С-ДГТ. Флаконы помещают на ночь в холодильник. На следующий день этанол испаряют в токе сухого воздуха. Стероиды экстрагируют этиловым эфиром в течении 3 мин. и отмывают в воде. Эфирную фазу выпаривают, осадок растворяют в небольшом объёме метанола и наносят на хроматографическую пластинку с селикогелевым покрытием. Разгонку производят в системе хлороформ/ метанол (196,5:3,5). В качестве свидетелей используют неме- ченный Т, 5а-ДГТ и смесь андростендиолов. Пятна Т, ДГТ и андростендиолов снимают с пластинок. Дигидротестостерон снова трижды разгоняют в системе хлористый метилен/ эфир (180:20). Это позволяет полностью отделить ДГТ от других стероидов. Снятые с пластинок стероиды растворяют в метаноле и переносят во флаконы для счета. Метанол испаряют, флаконы заполняют сцинтилляционной жидкостью и считают с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

С учетом потери, в ходе обработки и вычетов фоновой активности, из полученных результатов счета всех снятых с пластинок веществ рассчитывают скорость распада Т в самом начале реакции. Это свидетельствует об активности фермента 5а-редуктазы. Количество 5а-ДГТ, обнаруженное в пробе в момент остановки реакции, характеризует как скорость образования 5а-ДГТ, так и активность ферментов — оксистероид-дегидрогеназ, обеспечивающих дальнейшее превращение 5а-ДГТ. У здоровых женщин обнаружены следующие показатели активности превращения Т в коже лобка: скорость распада Т — 134,50±7,33 фмоль/ мин/ 100мг, количество 5а-ДГТ— 18,61 ± 1,8 фмоль/100 мг ткани.

2.5. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пневмосупраренография. Рентгенологическое исследование надпочечников возможно только при контрастировании их газом. Проводя это исследование, необходимо знать расположение забрюшинной клетчатки и фасции, а также нормальное расположение и величину надпочечников. Перед проведением исследования необходимо тщательно очистить кишечник (клизмы с таннином накануне, в 22 ч., и утром, за 2-3 ч., до исследования). Если одновременно проводится инфузионная урография, то накануне (с 18 ч.) ограничивают прием больным жидкости и проводят пробу на переносимость контрастного вещества.

Рентгенологическое исследование следует начинать с обзорной рентгенографии брюшной полости, а затем исследовать надпочечники в условиях ретропневмоперитонеума. Наиболее целесообразно вводить закись азота из-за его быстрого рассасывания по сравнению с воздухом и более безболезненного, чем кислород. Газ вдувают в околопочечное пространство с помощью аппарата для наложения пневмоторакса, который позволяет производить дозированную инсуффляцию газа. Рентгенография надпочечников при паранефральной методике введения газа должна производиться только в положении больного сидя, в косой проекции. Более целесообразно, однако, вводить газ не паранефрально, а в пресакральную область, учитывая анатомическую непрерывность забрюшинной клетчатки. Этот метод получил широкое распространение. Газ вводят между копчиком и прямой кишкой, где повреждение паренхиматозных органов или крупных сосудов полностью исключается, так как в ретроректальном пространстве имеется лишь очень небольшое количество мелких сосудов. Вводить газ пресакральным путём наиболее удобно при коленно-локтевом положении больного, а если такое положение придать не удается, больного укладывают на бок с подтянутыми к животу бедрами. Иглу рекомендуется вводить по средней линии между задним проходом и копчиком. Для анестезии используют 50-60 мл 0,5% раствора новокаина. Убедившись в правильном положении иглы, палец выводят из прямой кишки и через иглу вдувают 2000-3000 мл газа. Газ, введенный пресакрально,

распространяется по рыхлой клетчатке в разных направлениях, окружает почки, надпочечники, проникая до поддиафрагмальной области. После введения газа больному в течение 30-40 мин разрешается ходить, это способствует равномерному распределению газа в забрюшинном пространстве (голова должна быть опущена).

Рентгенограммы и томограммы проводят при горизонтальном положении больного. При воспалительных процессах ретроректалъной клетчатки эти исследования противопоказаны. Рекомендуется проводить одну обзорную и 2-3 прямые томограммы на глубине 7-12 см. Если ретропневмоперитонеум правильно наложен, видимость надпочечников остается отличной даже через 24 ч.

При несоблюдении методики манипуляция может осложниться проколом брюшины или стенки прямой кишки. Возможны побочные явления: чувство распирания живота, легкое затруднение глотания, подкожная эмфизема, которые обычно довольно быстро самостоятельно проходят.

Пресакральное введение газа имеет значительное преимущество перед введением газа в околопочечную клетчатку. Последний можно применять при обследовании больных со спаечным процессом или опухолью тазовой области.

Инфузионная урография. Пневмографические исследования надпочечников целесообразно сочетать с инфузионной урографией.

Пневмопельвиография. Перед исследованием необходимо тщательно очистить кишечник, опорожнить мочевой пузырь. Больных укладывают на спину в горизонтальном положении. Газ вводят с помощью аппарата для пневмоторакса путем прокола передней брюшной стенки в левой подвздошной области с предварительным обезболиванием новокаином.

Количество вводимого газа колеблется от 1500 до 2000 мл. Меньшее количество обычно не создает достаточной контрастности. При проколе брюшной стенки возможно частичное проникновение газа в предбрюшинную клетчатку, что препятствует четкому выявлению теней яичников и матки. При наличии спаечного процесса в брюшной полости оценка рентгенограмм затруднена. Рентгенограммы производят сразу после введения газа в положении больного с приподнятым тазом по отношению к горизонтальной плоскости на 35-40°. Больные лежат на животе, ноги фиксированы к штативу рентгеновского аппарата, центральный луч направлен вертикально на копчик.

2.6. СЦИНТИГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Сцинтиграфия основана на избирательном накоплении 19-йодхолестерина- в надпочечниках, который является предшественником синтеза стероидных гормонов. При введении в организм меченый холестерин накапливается преимущественно в надпочечниках. Из органов, близлежащих к надпочечникам, только печень накапливает 19-йодхолестерин. При приеме гипохолестеринемических препаратов увеличивается концентрация меченого холестерина в надпочечниках. Вследствие частичного распада 19-йодхолестерина освобождается радиоактивный йод, интенсивно поглощаемый щитовидной железой. Поэтому необходимо предварительное введение препаратов, содержащих йод (раствор Люголя по 10 капель 2 раза в сутки в течение 10 дней), что приводит к блокаде щитовидной железы и способствует выведению меченого соединения из печени. Обследование больных производится с помощью гамма-камеры или сканера на 3-й и 7 -е сутки после введения 19- йодхолестерина.

Сцинтиграфическое исследование дает возможность получить инфор- мацию о размерах надпочечников, их функциональной активности, локализации. В норме длина надпочечников равна 25-30 мм, ширина — 20-25 мм; изотоп распределяется в них равномерно. Максимальное накопление радиоактивного препарата в нормальных надпочечниках отмечается на 7 -е сутки.

С помощью этого метода можно дифференцировать болезнь Иценко- Кушинга (гиперплазия обоих надпочечников) и синдром Иценко-Кушинга (опухоль надпочечника, обычно односторонняя). При АГС также наблюдается двусторонняя гиперплазия надпочечников.

При опухоли пораженный надпочечник интенсивно накапливает меченый холестерин и четко обнаруживается на сцинтиграмме уже на 3-й сутки после введения препарата. Изображение нормального надпочечника, как уже было сказано, проявляется на 7-е сутки, к этому времени из опухоли изотоп уже частично выводится, ее изображение становится менее четким. При злокачественных опухолях наиболее интенсивно меченый изотоп накапливается на 3 сутки. В период беременности и возрасте до 16 лет сцинтиграфия противопоказана.

2.7. АНГИОГРАФИЯ И АРТЕРИОСКАНИРОВАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Проводится катетеризация надпочечников для введения радионуклида, контрастирования артериальных и венозных сосудов и забора проб крови. По совокупности полученных признаков можно проводить диагностику и дифференциальную диагностику очаговых и опухолевых поражений коркового вещества надпочечников.

Исследование проводится в операционной, оборудованной специальной аппаратурой: рентгенотелевизионной установкой, сериографом, автоматическим инъектором, набором хирургических инструментов, катетерами, металлическими проводниками.

Для рентгеноконтрастного исследования сосудов используют урографин, верографин, реноrрафин, уротраст.

Концентрацию гормонов в крови определяют с помощью стандартных наборов методом радиоиммунологического или иммуноферментного анализа. Для артериосканирования используют макроагрегат сыворотки человека, меченого.

Существует несколько видов ангиографии и исследования функции надпочечников: селективная венография, селективная и полуселективная артериография, артериосканирование, выборочный забор венозной крови из различных регионов сосудистой системы. Каждая методика имеет определенные показания, возможности и пределы, отличается сложностью исполнения, достоверностью полученной информации. Вместе они составляют диагностический комплекс.

Для целостного представления о функциональном состоянии надпочечников целесообразен забор крови непосредственно из надпочечных вен на пути оттока крови от них, а также в отдаленных от них регионах сосудистого русла. Для диагностики и дифференциальной диагностики в пробах крови определяют и уровень кортизола и АКТГ. В заключение проводят венографию надпочечных желез; для контрастирования левой надпочечной вены нужно 8-10 мл контрастного вещества, правой — 4-5 мл, в случае опухолевого поражения надпочечника дозу контрастного вещества следует увеличить в 2-3 раза.

Артериографию можно осуществлять самостоятельно и в сочетании с артериосканированием. Основанием для проведения артериографии является неудавшаяся селективная венография; с помощью артериографии диагностируют рецидивы опухолей надпочечника, определяют регионарные и отдаленные метастазы.

Артериосканирование является ценным дополнением к ангиографии. Рентгеноконтрастные методы позволяют исследовать артериальную и венозную фазы циркуляции контрастного вещества, состояние прекапиллярной и капиллярной сети сосудов, невидимых при обычных ангиографических исследованиях.

Сканирование по характеру распределения меченого альбумина позволяет получить представление о состоянии микроциркуляторного русла. Этот метод объективно и

достоверно отражает адекватность микроциркуляции, состояние патологических процессов в органе.

Необходимым условием правильной интерпретации данных ангиографии и артериосканографии является знание топографии внутриорганных сосудов надпочечников. С помощью артериографии оценить состояние надпочечников сложнее, чем с помощью венографии.

Для полноценной характеристики структурных и функциональных нарушений при болезни и синдроме Иценко-Кушинга, одновременно с изучением кровеносной системы надпочечников, определяют содержание гормонов в оттекающей от них крови.

При диффузной гиперплазии процесс всегда двусторонний, и изменения венозного русла в правом и левом надпочечнике идентичны. На артериосканограмме при двусторонней гиперплазии отмечается увеличенное изображение обоих надпочечников, площадь их достигает 150-200 мм 2 .

Артериографическая семиотика гиперплазии надпочечников беднее венографической. При артериографии сложно отличить нормальные надпочечники от гиперплазированных.

Венографическое исследование позволяет непосредственно контрастировать опухоль надпочечника и получить прямое изображение ее структуры; с увеличением размеров опухоли чаще наблюдается ее неоднородное строение. Опухоли до 2 см в диаметре вызывают нарушение венозного рисунка, опухоли больших размеров имеют менее демонстративную структуру, так как сами контрастируются слабо.

Артериографическая картина опухолей надпочечников довольно точно отражает структуру опухоли: опухоли кистозного строения кровоснабжаются из расширенных приводящих сосудов, которые отражают их по периметру. Опухоли однородного строения васкуляризируются намного обильнее, характеризуются типичными артериографическими признаками в виде густой сети новообразованных сосудов и длительной задержкой в них контрастного вещества.

При введении альбумина- 131/ в надпочечные артерии, у больных с опухолями изображение пораженного надпочечника превышает размеры контрлатерального и равно в среднем 35-40 мм в диаметре, второй надпочечник, вследствие функциональной атрофии, обычно уменьшен и не контрастируется. При опухолях надпочечника концентрация кортизола различна в зависимости от локализации опухоли. Содержание гормона в крови из надпочечниковой вены на стороне поражения выше, чем на стороне контрлатерального надпочечника. Соотношение концентрации гормонов 4:2, 8:3. Содержание кортизола в крови из надпочечниковой вены непораженного надпочечника равно или ниже уровня в пробах, взятой из нижней полой вены, что является признаком снижения его функциональной активности или атрофии.

Ангиографическое исследование может оказать помощь при определении атипического расположения опухоли.

Обнаружение признаков опухолевой инвазии указывает на злокачественный характер опухоли. Чаще наблюдается непосредственное прорастание опухоли в почку, почечные сосуды, печень, нижнюю полую вену.

Для диагностики рецидива опухоли применяют все вышеописанные методы: артериографические признаки рецидива опухоли такие же, как первичной опухоли. Содержание кортизола на стороне поражения повышено.

2.8. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Эхография — определение объема и структуры органов с помощью ультразвука, бескровный атравматичный метод исследования, не сопровождающийся введением в организм изотопов или рентгенконтрастных веществ.

Метод высокоинформативен. Его используют для диагностики объемных процессов, изменений структуры тканей, острых воспалительных процессов. Применение этого

метода расширяет возможности диагностики целого ряда заболеваний, сопровождающихся не только изменением структуры, но и функции.

В литературе имеются противоречивые данные об информативности эхографии в диагностике заболеваний надпочечников. Некоторые авторы (4) считают, что при этом методе исследования невозможно получить изображение нормальных надпочечников и они определяются только при гиперплазии; опухоли надпочечников начинают выявляться только тогда, когда их диаметр превышает 3 см. Другие авторы описывают эхографическую структуру нормальных надпочечников (9).

Обычно сканирование надпочечников производят с передней, переднебоковой или боковой поверхности живота при задержке дыхания в фазе глубокого вдоха. Нормальные надпочечники лучше выявляются при продольном сканировании. При низком расположении почек они могут быть обнаружены при сканировании со стороны спины при положении больного лежа на животе. При выявлении надпочечника измеряют его длину и переднезадний размер.

В норме надпочечник на эхограммах визуализируется в виде небольшого эхопозитивного образования, расположенного над верхним полюсом почки, имеет треугольную, реже конусовидную или серповидную, форму. По данным Мухарлямова Н.М. с соавт. (1987), в норме изображение правого надпочечника может быть получено у 89% и левого — у 76% обследованных. Ультразвуковой метод имеет большое значение при диагностике опухолей надпочечников.

При гинекологической патологии эхография выявляет задержку созревания фолликулов, наличие фолликулярных кист, а также анатомические изменения яичников и матки. Показанием к эхографии является стерильность любого генеза, гиперандрогенные нарушения менструального цикла. В случае сомнительных или отрицательных результатов эхографии показано применение пневмопельвиографии, лапароскопии.

Информативным является метод компьютерной томографии, в настоящее время являющейся единственным неинвазивным диагностическим методом, который может конкурировать с ультразвуковым сканированием, а также диагностика с помощью магнитно-ядерного резонатора.

Глава 3. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

3.1. АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

(врожденная дисфункция коры надпочечников)

При болезнях надпочечников вирилизм чаще всего обусловлен избыточной продукцией андрогенов надпочечникового происхождения, что наблюдается, главным образом, при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), известной врачам, как врожденный андреногенитальный синдром (АГС), врожденная гиперплазия надпочечников, ложный женский гермафродитизм или преждевременное половое созревание девочек по гетеросексуальному типу.

Адреногенитальный синдром является наследственным врожденным заболеванием, обусловленным неполноценностью ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и приводящих в различной степени к снижению выработки кортизола. При этом, по механизму обратной связи, увеличивается секреция гипофизом адрено-кортикотропного гормона (АКТГ), обуславливающая двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и активизацию синтеза гормонов, главным образом андрогенов.

Избыточная продукция андрогенов составляет главный патогенетический механизм развития вирилизации женского организма, проявление которого зависит от степени секреции андрогенов и времени начала патологии.

Частота АГС варьирует от 1 на 5000-10000 рожденных (7). Повторяемость заболевания в семьях — 20-25%. АГС наследуется по аутосомно- рецессивному типу наследования. Изменений в кариотипе не отмечается, уровень полового хроматина остается нормальным или слегка повышен. Возможно выявление гетерозигот среди родителей и родственников. При этом, изменения в биосинтезе кортикостероидов у гетерозигот такие же, как и у больных с АГС, но выражены значительно слабее.

В зависимости от дефекта ферментных систем выделяют 6 вариантов ВДКН. Упрощенная схема синтеза стероидов в надпочечниках, участвующих в синтезе ферментных систем, представлена на рис. 3.1 (8).

1. При дефекте фермента 20, 22 -десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются). Это приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности. Больные погибают в раннем детстве.
2. Дефицит 3-ол-дегидрогеназы приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования, вследствии

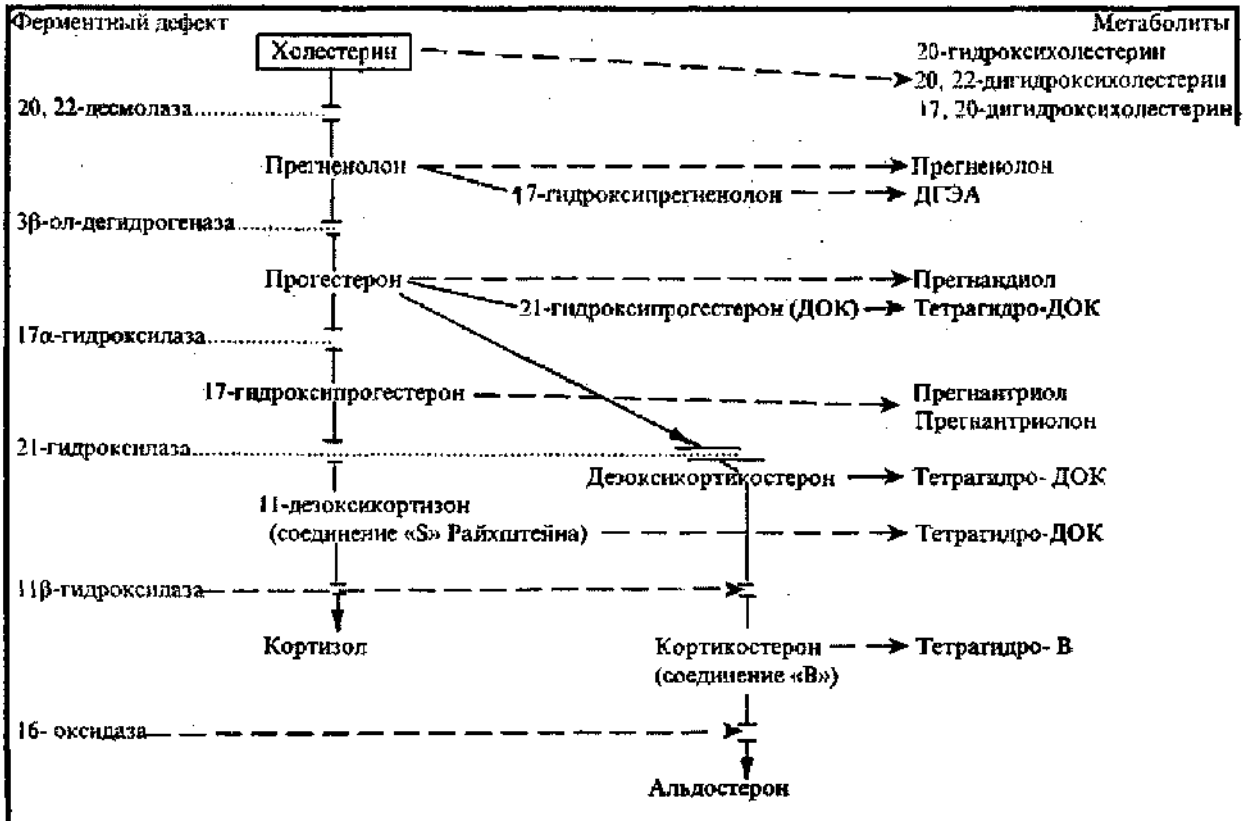


Рис. 3.1. Ферментативные блоки при врождённой дисфункции коры надпочечников (Козлов Г.И.,1991)

чего развивается картина потери соли. За счет частичного образования дегидроэпиандростерона (ДГЭА), вирилизация организма у девочек выражена слабо.
3. Дефицит 17- гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, артериальной гипертензии, гипокалиемическому алкалозу.
4. Недостаточность 11-гидроксилазы в организме больного приводит к существенному избытку 11-дезоксикортикостерона, обладающего выраженными минералокортикоидными свойствами. Резко увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола и кетопрегнантриола. При этом варианте заболевания, наряду с вирилизацией, менее выраженной, чем при других врожденных формах АГС, отмечается высокое артериальное давление, задержка натрия и хлоридов.
5. Отсутствие фермента 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, приводящим к смерти в раннем детстве.
6. При дефиците 21-гидроксилазы клинические проявления заболевания обусловлены степенью полноты блока ферментных систем.

Блок синтеза 21-гидроксилазы может быть полным и частичным. При абсолютном блоке жизнь организма невозможна. Частичный блок 21-гидроксилирования (дефект локализуется на этапе превращения 17-гидрокси- прогестерона в 11- дезоксикортизон) вызывает гиперпродукцию 17-гидро- ксипрогестерона и его основного метаболита — прегнантриола (последний появляется в моче), а также стероидов с андрогенными свойствами (в частности, физиологических активных метаболитов тестостерона). Клинически данный вариант нарушения стероидогенеза проявляется признаками вирилизации и трактуется как «вирильная (или простая)» форма АГС без заметной глюкокортикоидной или минералокортикоидной недостаточности. Эта форма заболевания наиболее распространена и встречается в 90-95% всех случаев врожденного

АГС. Выраженная недостаточность 21-гидроксилирования сопровождается, наряду с нарушением синтеза кортизола, снижением синтеза альдостерона. Дефект ферментативной системы проявляется на этапе превращения прогестерона в 11 - дезоксикортикостерон. Развивается сольтеряющая форма врожденного АГС, характеризующаяся вирилизацией и нарушением водносолевого обмена, вплоть до полного обезвоживания организма.

Таким образом, в настоящее время описаны две формы дефицита 21- гидроксилазы: классическая, или врожденная, и мягкая, последняя в свою очередь включает латентную форму и синдром с поздним началом (АГС пубертатного периода и АГС взрослых). В зависимости от клинического проявления врожденную форму АГС разделяют на сольтеряющую, гипертоническую, вирильную.

Солыперяющая форма Сольтеряющая форма ВДКН, наряду с псевдогермафродитизмом у девочек, являющимся следствием нарушенного синтеза глюкокортикоидов, характеризуется изменением минерального обмена по типу недостаточности коркового вещества надпочечников. Признаки надпочечниковой недостаточности (собственно синдром потери соли) проявляются в виде гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации, артериальной гипотензии и гипогликемии. Клинически у ребенка с первых дней жизни возникает обильная рвота, не всегда связанная с приемом пищи. При менее тяжелом течении синдром потери соли проявляется беспокойством, плохим аппетитом, остановкой прибавки массы тела, срыгиванием. Затем возникает рвота, присоединяется диарея, быстрая потеря массы тела, признаки дегидратации. Появляется цианоз вокруг рта и глаз, сухость кожных покровов, мышечная гипотония сменяется судорогами. Без лечения больные погибают от сосудистого коллапса. В более лёгких случаях, в первые месяцы жизни ребёнок отстаёт в росте и развитии, обнаруживается характерная для надпочечниковой недостаточности гиперпигментация кожи. С возрастом появляются такие же вирильные изменения, как при «классической» вирильной форме.

Некоторые авторы различают следующие варианты сольтеряющей формы: без андрогенизации и без выраженной вирилизации, которые обычно связаны с дефицитом ферментов 3- ол-дегидрогеназы и 18-гидроксилазы (5).

Гипертоническая форма При гипертонической форме ВДКН, помимо обычной вирилизации, развивается нарушение сердечно-сосудистой системы, обусловленное длительной артериальной гипертензией. Длительная артериальная гипертензия приводит к сердечной и почечной декомпенсации, иногда осложняется инсультом. Степень гипертензии зависит от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, определяемой по количеству выделяемых 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола.

Две последние формы заболевания проявляются в первые дни постна- тального периода, сопровождаются угрожающими для жизни ребенка симптомами. Дети плохо приспосабливаются к внешней среде и погибают в раннем возрасте, поэтому к врачам эндокринологам, как правило, не попадают.

Эндокринологи и гинекологи чаще наблюдают детей с простой вирилизирующей формой АГС, характеризующейся признаками ложного женского гермафродитизма. Выраженность вирильного синдрома зависит от возрастных проявлений ферментных аномалий, интенсивности и длительности гиперандрогенизации.

Простая вирильная (врождённая) форма АГС

Степень вирилизации при врожденной форме зависит от эмбрионального периода, в который она развилась, и может быть различной — от гирсутизма до яркого гетеросексуализма. Если генетический дефект ферментных систем, участвующих в синтезе кортизола, проявляется уже в стадии эмбриогенеза, то наряду с дефицитом кортизола в формирующемся организме наблюдается гиперпродукция андрогенов, гипертрофия коркового вещества надпочечников и аномалии развития половых органов.

В зависимости от периода онтогенеза, в котором нарушается гормональная функция надпочечников, симптомы вирилизации различны. Чем раньше плод женского пола подвергается действию андрогенов, тем грубее пороки развития наружных половых органов. Нарушение половой дифференцировки выражается в гипертрофии клитора и патологическом изменении урогенитального синуса, вплоть до псевдогермафродитизма, так как матка, трубы и яичники у таких девочек определяются. Яичники представляют собой функционально активные образования, по морфологическому строению приближающиеся к нормально функционирующим яичникам. Увеличенный клитор напоминает половой член с гиспоспадией, большие половые губы из-за пигментации и складчатости — мошонку. Скротолабиальные складки срастаются, и иногда влагалище открывается, как уретра, в урогенитальный синус, а синус, в свою очередь, открывается у основания клитора. В некоторых случаях влагалище впадает в уретру. Решить социальные вопросы о поле, психологической адаптации в обществе и семье в таких случаях довольно трудно.

После рождения девочки гиперпродукция андрогенов не прекращается.

В случае несвоевременной диагностики заболевания и отсутствии соответствующего лечения уже к 3-4 годам начинается оволосение лобка и подмышечных впадин, к 8-10 годам волосы появляются и на лице, а к 12-14 развивается гирсутизм. Молочные железы не развиваются, наблюдается первичная аменорея. Анаболический эффект андрогенов проявляется быстрым ростом и развитием мышц. Костный возраст опережает паспортный — обычно в возрасте 10 лет эпифизарные щели закрываются, вследствие прекращения роста длинных трубчатых костей отмечается умеренно выраженная диспластика — относительно короткие руки и ноги, длинное туловище. Хорошо развивается мышечная ткань, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение, дети выглядят как «маленькие геркулесы». Взрослые больные обычно низкого роста (150-155см), физически хорошо развиты, имеют вирильные черты телосложения (узкий таз, широкие плечи).

Сознание своего физического дефекта приводит к изменению личности: нередко девочки замкнуты, агрессивны, у них могут проявляться эротические влечения. Выделены так называемые «мягкие» формы АГС, которые характеризуются менее выраженными признаками вирилизма.

АГС пубертатного периода и АГС взрослых. В англоязычной литературе эти формы АГС называются поздними. Среди женщин, обратившихся с жалобами на гипоменструальный синдром, бесплодие, невынашивание, гипертрихоз, такие больные составляют 30%.

Пубертатная форма АГС В развитии пубертатной формы АГС ведущую роль играет также дефицит 21-гидроксилазы, но, в отличие от простой врожденной формы, дефект ферментативной системы неполный и проявляется только в период полового созревания. Последний сопровождается значительным напряжением всех регуляторных механизмов, и, естественно, выявляются наиболее «узкие места», скрытая неполноценность различных систем, в том числе генетическая ферментативная недостаточность стероидогенеза. В пубертатный период возникает повышенная потребность в гормональных факторах регуляции метаболических процессов, поэтому отчетливо выявляется недостаточность функциональных резервов.

До полового созревания организм развивается нормально, поэтому внешне больные в достаточной степени женственны. Весьма характерным для девочек является быстрый рост, превышающий обычный скачок роста, в связи, с чем девушки с этой формой АГС выше своих сверстниц. Однако при антропометрических исследованиях выявляется некоторое увеличение ширины плеч, уменьшение размеров таза, что свидетельствует о маскулинизации скелета в период еще незавершенного созревания костей. Избыток андрогенов, обладающих анаболическим действием, хорошее развитие мускулатуры позволяет детям добиваться успехов в тех видах спорта, которые требуют силы и выносливости.

С началом полового созревания проявляются основные признаки заболевания, обусловленные гиперпродукцией андрогенов. Как известно, андрогены подавляют рост фолликулов, образование желтых тел в яичниках, пролиферацию эндометрия, вызывают уменьшение в размерах матки, иногда наблюдается умеренная гипертрофия клитора. Первая менструация может запаздывать или быть своевременной, но имеет нерегулярный характер и тенденцию к задержке. По мере угнетения функции собственных гонад прекращается дальнейшее развитие молочных желез. Помимо явлений дефеминизации, развиваются и явления маскулинизации: появляется оволосение на лице, бедрах, вокруг сосков, по белой линии живота. В отличие от больных с простой вирильной формой заболевания, гирсутизм у этой группы больных выражен умеренно, и тембр голоса остается нормальным. Постоянными клиническими синдромами являются угри на лице, спине, груди, сальность кожи.

Адреногенитальный синдром взрослых АГС у взрослых также связывают с врожденным дефектом энзимных систем, однако недостаточность неполная и выражена в меньшей степени.

Нарушение процесса биосинтеза стероидов длительное время может не проявляться и компенсироваться за счет гиперплазии надпочечников. Клинические явления гипокортицизма в таких случаях не проявляются до тех пор, пока какой-либо стрессорный фактор не спровоцирует переход скрытой формы гипокортицизма в явную. К причинам столь поздней реализации ферментативной недостаточности относятся: первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы, травмы головы, инфекции, выраженная интоксикация, беременность, роды, т.е. состояния, вызывающие максимальное напряжение коркового вещества надпочечников.

Таким образом, первые проявления гиперпродукции андрогенов при АГС у взрослых возникают после завершения формирования первичных и вторичных половых признаков, а также развития скелета. Симптомы вирилизации у женщин появляются уже после установления нормального менструального цикла, беременности и даже нормальных родов. Больные АГС взрослых имеют хорошо выраженный женский фенотип; за исключением гирсутизма, других внешних признаков вирилизации обычно не наблюдается. Отмечается избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, на конечностях. Строение половых органов, развитие молочных желез нормальное. Однако бывший ранее нормальным менструальный цикл нарушается, становится ановуляторным, развиваются гипоолигоменорея, вторичное бесплодие. Часто при АГС взрослых беременность прерывается на ранних стадиях развития до образования плаценты и, хотя наступает овуляция, происходит оплодотворение яйцеклетки и ее овуляция. Однако в условиях гиперандрогении желтое тело неполноценно, и происходит прерывание беременности. Частота невынашивания беременности при АГС достигает 26% (15). Типичной особенностью АГС у взрослых является скрытая кортикальная недостаточность, проявляющаяся общей слабостью, головной и мышечной болью, снижением работоспособности: на фоне выраженных явлений вегето-сосудистой дистонии преобладает наклонность к артериальной гипотензии.

За последние годы описаны случаи латентного АГС (без клинических проявлений вирилизации). Так, Motta и соавторы проводили скрининг для выявления неклассической формы недостаточности 21 -гидроксилазы в популяции, положительной по HLA-B-14, но без клинических проявлений АГС. У 15% обследованных обнаружена реакция на пробу с АКТГ, характерная для типичной формы недостаточности 21-гидроксилазы (18).

В течение 20-ти лет в клинике Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний обследовано 225 больных с адреногени- тальным синдромом.

Простая вирильная форма АГС с ложным женским гермафродитизмом обнаружена у 16 больных, пубертатная — у 115, АГС взрослых — у 94. Наиболее важные клинические и дифференциально-диагностические.

Некоторые клинико-диагностические показатели простой вирилюющей

Форма АГС	Коли чество наблю-дений	Клинико-морфологические особенности				
		фенотип	кариотип	гирсутизм	молочные железы	тембр голоса
Врожденная (простая вирилизирующая)	16	мужской	XX	резко выраженный	отсутствуют	низкий
Периода пубертации	115	дефеминизация	XX	умеренно выраженный	гипопластичные	нормальный
Взрослых	94	женский	XX	умеренно выраженный	нормальные	нормальный

Таблица 3.1
гиперплазии надпочечников в зависимости от формы заболевания

Клинико-морфологические особенности				Надпочечники	Характер менструального цикла	Количество беременностей	Количество родов
гинекологический статус							
клитор	влагалище	матка	яичники				
8	9	10	11	12	13	14	15
гипертрофия клитора	сужение влагалища	гипоплазия матки	гипоплазия яичников	резко гиперплазированы	первичная аменорея		
укрупнение клитора	незначительное сужение влагалища	гипоплазия матки	яичники нормальной величины или увеличены (соотношение 1:1)	+ или нормальные	гипоэстрогенный, ановуляторный, с задержкам и от 1 до 6 месяцев		
без анатомических отклонений от нормы				нормальные ИЛИ +	гипоовариальный ритмичный или с задержками от 1 до 2 мес.	34	27

признаки заболевания по формам АГС представлены в таблице 3.1.

В качестве примера врожденной формы АГС приведем такой случай.

Больная К. впервые обратилась к эндокринологу в возрасте 23 лет с жалобами на обильный рост волос на лице, туловище и конечностях, отсутствие молочных желез, первичную аменорею. Больной считает себя с детства, когда обнаружили гипертрофированный клитор. В возрасте 5-6 лет появились волосы в подмышечных ямках и на лобке, туловище, животе и конечностях. Рост 150 см, после 12 лет рост прекратился.

Объективные данные: масса тела — 50 кг, мужской тип телосложения (широкие плечи, узкие бедра, хорошо развитые мышцы). Туловище несколько вытянуто.

Молочные железы отсутствуют. Выраженный гирсутизм, больная бреется с 13 лет (Рис. 3.2). Растительность на лобке по мужскому типу. Сросшиеся большие и малые половые губы окаймляют вход в урогенитальный синус. Синус узкий, пропускает маточный зонд на длину 11 см. Клитор длиной 6-7 см, пенисообразный, при осмотре наступает эрекция (Рис. 3.3). Уретры в клиторе нет. Моча выделяется из урогенитального синуса. Наружное отверстие уретры не обнаруживается. При обследовании через прямую кишку матка определяется в виде тяжа, яичники не пальпируются.

На пневмопельвиограмме в боковых отделах таза видны яичники: правый — 2х4 см, левый 2х2,5см. По данным пневмосупраренографии, надпочечники несколько увеличены: правый — до 3,5х4 см, левый — до 3х4 см. Данные вагинографии: длина влагалища — 11 см, дистальный отдел сужен до 0,5см, средний и проксимальный отделы значительно

шире (до 2 см). Содержание общих 17- КС до 315 мкмоль/сут., 17-ОКС — 22,5 мкмоль/сут.

Рис. 3.2. Врождённый андрено- генитальный синдром (до лечения)

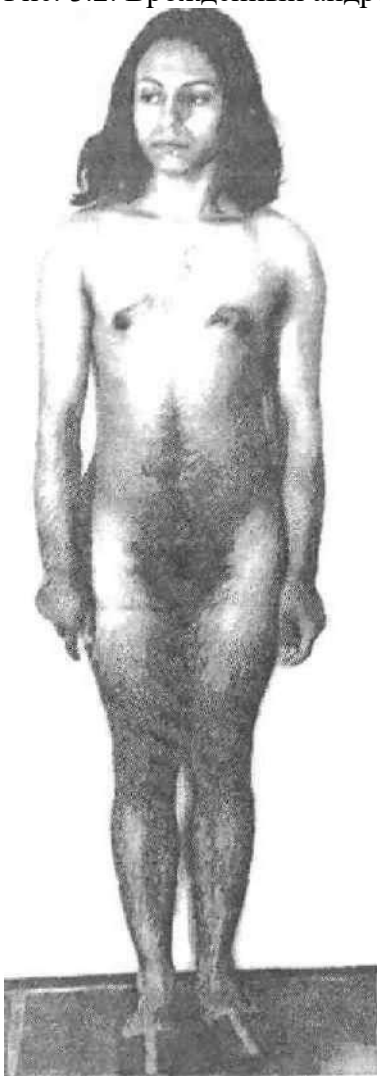
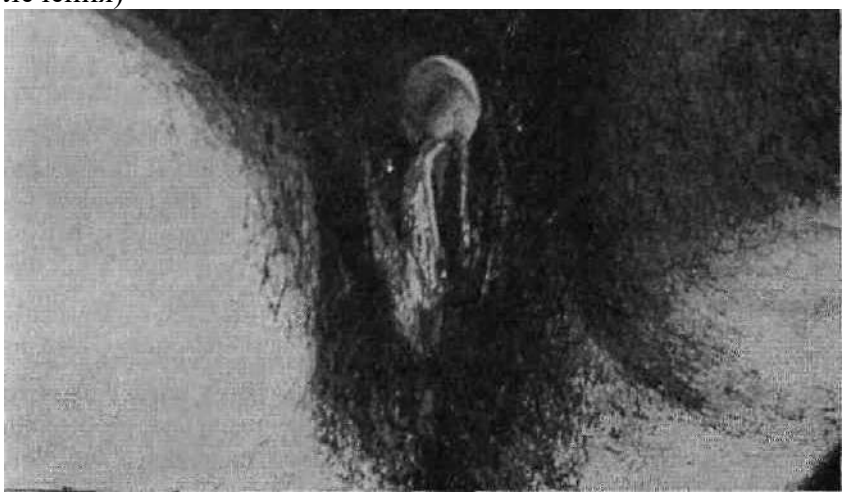


Рис.3.3. Врождённый адреногенитальный синдром. Гипертрофированный клитор (до лечения)



Клиническая картина заболевания и данные лабораторного исследования типичны для врожденного адреногенитального синдрома. Непосредственно после проведения

дексаметазоновой пробы начато лечение преднизолоном, под контролем экскреции 17-КС и 17-ОКС доза препарата доведена до 0,01 г в сутки. На фоне постоянного приема преднизолона в указанной дозе в течение 2 месяцев появилась первая менструация. После 6 месяцев амбулаторного лечения повысился тембр голоса. Начали развиваться молочные железы. Больная была повторно госпитализирована в клинику для хирургического вмешательства. Операция (клиторэктомия, пластика малых половых губ и наружных половых органов) протекала без осложнений. Уровень экскреции 17-КС и 17-ОКС оставался стабильным в пределах 45,2-46,2 и 5,8-7,7 мкмоль/сутки соответственно, что позволило снизить дозу преднизолона для систематического приема до 0,005г. После операции, на фоне систематического лечения преднизолоном, у больной наступила выраженная феминизация: нормальный менструальный цикл, развились молочные железы, уменьшился гирсутизм.

Диагностика

Диагностика типичных случаев АГС не представляет особых затруднений. Однако, несмотря на раннее проявление заболевания при ВДКН, данная патология в клинической практике диагностируется довольно поздно. По данным литературы, поздняя диагностика вирильной формы АГС наблюдается у 43,3% больных. Основную группу (40%) составляют дети старше 4-5 лет, у которых появился характерный для ВДКН признак — раннее половое созревание. Особую тревогу вызывает поздняя диагностика заболевания у девочек детского и юношеского возраста, частота которого составляет 16,6%.

В ряде случаев трудности диагностики могут объясняться клиническим полиморфизмом данного заболевания, обусловленным целым рядом причин. Это связано с возможностью сочетания недостаточности 21- гидроксилазы с другими генетическими дефектами: такими, как нарушение кариотипа, снижение активности фермента 5-редуктазы в органах- мишенях, наличие сочетанной недостаточности 21-гидроксилазы и других ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов (2).

Большую помощь в диагностике ВДКН оказывает семейный анамнез, поскольку могут быть сведения о наличии в семье детей, погибших в грудном возрасте при явлениях эксикоза, имевшие неправильное строение наружных половых органов. При аномалии развития половых органов у новорожденных необходимо установить возможный прием матерью во время беременности андрогенов или прогестерона. При ятрогенных формах вирилизма после рождения признаки андрогенизации не про- грессируют.

При рождении ребенка с интерсексуальным строением наружных половых гениталий необходимо проводить определение полового хро- матина и хромосомного набора — как правило у больных с АГС он женский 46XX. С диагностической целью проводится ультразвуковое исследование или компьютерная томография. У больных с вирильной формой АГС определяются матка и яичники, надпочечники увеличены, причем сохраняют свою треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе. Иногда картина ложного женского гермафродитизма у новорожденных девочек может быть без гиперплазии надпочечников. Учитывая значительное ускорение созревания скелета и постепенное увеличение разницы между паспортным и скелетным возрастом, диагностическую ценность у больных представляет рентгенологическое исследование кистей рук. Важное диагностическое значение имеет уточнение функции коркового вещества надпочечников по уровню экскреции метаболитов андрогенов 17-кетостероидов (17-КС) и промежуточных продуктов синтеза глюкокортикоидов — прогестерона и 17-оксипрогестерона. При врожденном АГС экскреция нейтральных 17-КС возрастает в 5-10 раз в сравнении с возрастной нормой. Аналогичным образом изменяется и уровень прегнандиола в моче. В крови значительно повышается концентрация тестостерона, 17-гидроксипро-гестерона и ДГЭА.

Дифференциально-диагностическое значение приобретает большой и малый тест подавления функции коркового вещества надпочечников глюкокортикоидами. Чаще при проведении пробы используют дексаметазон, оказывающий наиболее выраженное тормозящее влияние на выделение АКТГ. В результате приема препарата быстро и значительно снижается экскреция не только суммарных 17-КС, но и андростерона, ДГЭА и прегнандиола (3).

Гонадотропная функция гипофиза активизируется в более раннем возрасте, чем при физиологически протекающем половом созревании. Уровень фоллитропина (ФСГ) и лютропина (ЛГ) в первое десятилетие жизни при вирильной форме АГС выше, чем у здоровых девочек (2).

В последнее время появилось много работ, посвященных изучению генетических аспектов АГС. New отмечает, что ген, продуцирующий синтез 21-гидроксилазы, сцеплен с системой генов HLA, которые локализованы на коротком плече 6-ой хромосомы (цитохром Р450) (19). Поэтому определенное значение для выявления дефицита 21-гидроксилазы при небольших дефектах (преждевременное пубархе) имеет исследование системы HLA.

Сложности в диагностике возникают в тех случаях, когда у женщин с АГС развивается склерокистоз яичников. Дифференцировать данную форму патологии, возникающую как симптом АГС взрослых и так называемую надпочечниковую форму СКЯ, также сопровождающуюся гиперандрогенией, чрезвычайно трудно, так как невозможно установить первичное звено патологического процесса. Можно только констатировать одновременное нарушение функции надпочечников и яичников, способных к биосинтезу андрогенов по одной и той же схеме и имеющих общие пути эмбриогенеза.

В последние годы сложные и трудоемкие гормональные исследования с целью уточнения источника гиперандрогении дополняются ультразвуковым исследованием яичников. Эхография позволяет определить размеры и структуру яичников. Применение лапароскопии позволяет произвести осмотр, измерение и биопсию яичников.

Дифференциальную диагностику следует проводить и с вирилизирующими опухолями надпочечников. Основным отличием вирилизирующей опухоли является внезапное начало и быстро прогрессирующая вирилизация. Наличие опухоли надпочечников подтверждают данные гормональных исследований: значительно повышено содержание тестостерона крови, уровень 17-КС и ДГЭА в суточной моче повышен и не снижается после приема дексаметазона, что свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью. Подтверждают наличие опухоли надпочечников данные пневмосупраренографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

Наличие вирилизирующих опухолей яичников исключают с помощью гинекологического осмотра, рентгенологического и ультразвукового исследований, анализа показателей комбинированных проб (дексаметазон и хориогонин, проба с АКТГ). Наибольшая степень вирилизации отмечается при арренобластомах, которые обычно развиваются после завершения периода полового созревания.

ВДКН следует также дифференцировать с чрезвычайно редким заболеванием — идиопатической врожденной вирилизацией наружных гениталий (ИВВНГ). По мнению И.В. Голубевой (1), это заболевание является обособленной клинической формой гермафродитизма. Его этиология и патогенез окончательно не выяснены. Предполагают, что в его основе лежит своеобразная форма врожденной дисфункции фетальной коры надпочников с последующей нормализацией ее функции. Клиническая картина сходна с ВДКН, однако при ИВВНГ менархе наступает в срок или несколько раньше, менструации регулярные, молочные железы развиты достаточно, экскреция 17-КС в пределах возрастной нормы, костный возраст не опережает паспортный. Больные с ИВВНГ не нуждаются в медикаментозном лечении, им требуется лишь феминизирующая хирургическая коррекция наружных гениталий.

Лечение

Раскрытие патогенеза АГС позволило разработать патогенетическую терапию. После устранения дефицита кортизола в результате применения глюкокортикоидов снижается продукция АКТГ, и уменьшается секреция андрогенов надпочечниками, В связи с этим наблюдается регрессия признаков ложного гермафродитизма, развиваются вторичные женские половые признаки: появляются менструации, увеличиваются грудные железы, внешний облик резко меняется в сторону феминизации. При лечении, начатом до закрытия зон роста, у большинства больных нормализуется темп роста, при своевременно начатом и правильно прово- димом лечении больные могут достигнуть нормального среднего роста взрослых. Рекомендуемые лечебные суточные дозы преднизолона: в возрасте 1-3 лет— 0,005г; 4-6 лет— 0,005-0,007г; 7-10 лет — 0,007-0,01г; 11-14лет — 0,0075-0,01г; 15-18лет — 0,01-0,015г. Преднизолон при врожденных формах АГС следует принимать пожизненно, так как отмена препарата даже в течение короткого времени приводит к возврату всех симптомов заболевания. В настоящее время чаще применяют дексаметазон. При определении суточных дозировок дексаметазона учитывают, что 0,5 мг препарата эквивалентны по клиническому эффекту 3,5 мг преднизолона. В начале лечения, как правило, вводят высокие дозы препарата, вызывающие быстрое подавление секреции АКТГ. После пробы индивидуально подбирают лечебную дозу глюкокортикоидов с учётом уровня экскреции кортикостероидов, уровень 17-КС в суточной моче должен оставаться в пределах нормы. Лечение проводится под контролем увеличения массы тела, артериального давления, костного возраста. При правильно подобранной дозе препарата ее не увеличивают длительное время. В случае присоединения интеркуррентного заболевания дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать под контролем экскреции 17- КС, содержания в крови тестостерона и 17-оксипрогестерона.

Половое развитие девочек в процессе лечения зависит от возраста, в котором оно начато. Если лечение начато с 4-летнего возраста, половое развитие проходит нормально, телосложение приобретает черты, присущие женскому организму. У девочек, начавших лечение в пубертатном возрасте, сохраняются признаки вирилизации в морфотипе, отмечается низкорослость, через 6-12 месяцев приема глюкокортикоидов начинают развиваться молочные железы, но остаются гипопластичными. Гипертрихоз при этой терапии сохраняется. Менструации обычно появляются в течение первого года лечения, в последующем достаточно быстро устанавливается их циклический характер. Отсутствие эффекта от терапии глюкокортикоидами указывает на присоединение вторичного склеро-кистоза в яичниках, нередко развивающегося на фоне хронической ановуляции при АГС.

Одним из этапов лечения врожденной формы АГС является пластика наружных половых органов, которая заключается в резекции клитора, вскрытии урогенитального синуса и формировании малых половых губ. Пластика наружных половых органов имеет определенное психотерапевтическое значение, ибо в какой-то мере снижает у больной сознание своей физической неполноценности. Подготовка к феминизирующим хирургическим операциям наружных половых органов, послеоперационное ведение больных при врожденной дисфункции надпочечников имеют некоторые особенности. Рекомендуется производить хирургическую коррекцию не раньше чем через год после начала лечения глюкокортикоидами. При проведении хирургического вмешательства дозу преднизолона следует увеличить. Под влиянием патогенетической терапии значительно расширяется вход во влагалище, уменьшается напряжение клитора, что технически облегчает операцию. При проведении реконструктивных операций наружных половых органов у девочек и женщин с ВДКН необходимо придерживаться принципа максимально близкого приближения к нормальной конфигурации женских наружных половых органов, обеспечивающих соответствующий косметический эффект и возможность половой жизни. Даже при резкой вирилизации наружных гениталий при компенсирующей терапии глюкокортикоидами, как правило, не приходится ставить

вопрос об образовании искусственного влагалища, оно развивается в процессе лечения до обычных размеров.

По мнению Кузнецовой М.Н. (9), оперативное вмешательство целесообразно проводить в два этапа: первый — удаление пенисообразного клитора осуществляется обычно сразу после установления диагноза, независимо от возраста пациентки, поскольку подобная операция оказывает благоприятное воздействие на психику родственников и больной; второй этап — формирование входа во влагалище, которое целесообразно производить не ранее, чем в 10-11 лет, после длительного лечения глюкокортикоидами.

С учетом патогенеза мягких форм АГС (пубертатного периода и АГС взрослых) глюкокортикоиды можно применять только в период действия стессорного фактора, вызывающего перенапряжение глюкокортикоидной функции надпочечников, под контролем полной нормализации экскреции стероидных гормонов.

Выбор лечебного препарата у этих больных определяется целью терапии: нормализация менструации, стимуляция овуляции, уменьшение гирсутизма (6). При отсутствии овуляции, полноценной второй фазы менструального цикла, кроме глюкокортикоидов, назначают кломифен по общепринятой схеме (по 50 мг. с 5-го по 9-й день цикла). На фоне сочетанного лечения у женщин часто наступает беременность. После наступления беременности терапию глюкокортикоидными препаратами прерывать не следует во избежание самопроизвольного выкидыша. Вопрос о длительности гормональной терапии во время беременности и целесообразности ее сочетания с другими препаратами решается индивидуально. В последний месяц беременности или при угрожающем выкидыше больную следует поместить в родильный дом и повысить дозу преднизолона (дексаметазона), а также вводить дополнительно эстрогены и гестагены. Раннее окостенение скелета у больных формирует узкий таз, вследствие чего часто возникает необходимость родоразрешения путем кесарева сечения. Имеется предположение, что физиологическая доза преднизолона, назначенная беременным женщинам, не оказывает вредного влияния на плод. При правильном лечении новорожденные имеют нормальную массу тела и рост.

Обследование детей до 6,5 лет выявило нормальное физическое и психическое развитие (17). Тем не мене, состояние физического и полового развития потомства требует в некоторых случаях более углубленного исследования для решения вопроса о целесообразности продолжения беременности.

Глюкокортикоидная терапия для лечения гирсутизма не эффективна. С целью уменьшения патологического роста волос у больных с АГС используется ципротеронацетат. Применение ципротеронацетата у женщин, страдающих гирсутизмом, показало, что он снижает содержание тестостерона в крови и в моче и не подавляет адренокортикотропную и гонадотропную функции гипофиза. *Еще более эффективен в лечении гирсутизма комбинированный препарат «Диане»*, который, кроме того, препятствует атрофическим процессам в молочных железах и матке, а также регулирует менструальный цикл. В течение 6-и месяцев регулярного приема подавляется рост волос на лице и туловище, уменьшается себорея, угревая сыпь.

Антиандрогенным свойством обладает также верошпирон. Механизм его действия заключается в подавлении образования дигидротестостерона из тестостерона в коже — в волосяных фолликулах и сальных железах. Снижение уровня кортикортропного и гонадотропных гормонов не выявлено.

С целью антиандрогенного действия целесообразно в первую фазу менструального цикла применять эстрогены. Синтетические прогестины женщинам с АГС следует применять очень осторожно, т.к. эти препараты обладают антигонадотропным эффектом, а у таких больных функция яичников и так угнетена.

При возникновении вторичного склерокистоза яичников на фоне АГС в подростковом периоде мы предпочитаем консервативное лечение, включающее комплекс витаминов, эстрогены, синтетические прогестины, глюкокортикоиды до периода полового

созревания. После замужества, в случае ановуляции, назначаем стимуляцию овуляции, а при отсутствии эффекта проводится операция — субтотальная клиновидная резекция яичников с последующим лечением глюкокортикоидами. Результаты лечения больных с гипертонической формой ВДКН зависят от своевременного начала терапии и выраженности гипертензии. При незначительном повышении артериального давления лечение преднизолоном приводит к его нормализации, при выраженной гипертензии применяются также гипотензивные средства.

При гипертонической форме АГС прогноз зависит от степени вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Больные с сольтеряющей формой ВДКН без лечения погибают в раннем детском возрасте. Дозы глюкокортикоидных препаратов подбирают так же, как при вирильной форме заболевания. Лечение следует начинать с парентерального (из-за частых рвот и диареи) введения глюкокортикоидных препаратов. Одновременно назначают минералокортикоидные препараты (дезоксикортикостерон), и к пище добавляют поваренную соль. С возрастом проявления сольтеряющего синдрома можно компенсировать только преднизолоном и диетой с избытком натрия. При развитии надпочечникового криза доза препарата и солевых растворов должна быть увеличена.

Важное социальное значение имеет вопрос об установлении биологического пола ребенка. При врожденной форме АГС половые органы могут находиться в интерсексуальном состоянии, что затрудняет определение пола. Кроме того, следует учитывать, что на экспертизу половой принадлежности направляются больные разного возраста, у некоторых из них вирилизация (увеличение клитора, маскулинизация) наступает позже. При врожденном АГС для правильного развития всех функций организма перемена пола соответственно биологическому должна проводиться в любом возрасте, так как гормональная терапия приводит к выраженной феминизации. Вопрос об изменении пола может быть положительно решен даже и в старшем возрасте, ибо другие методы лечения (кастрация, применение андрогенов, прекращение приема преднизолона) являются антифизиологичными. Сохранение субъекту с врожденной дисфункцией коркового вещества надпочечников с генетическим и гонадным женским полом мужского гражданского пола следует считать медицинской ошибкой, если оно не вызвано чрезвычайными обстоятельствами социально-бытового или психического порядка. К сожалению, в некоторых случаях из-за несвоевременного установления диагноза производить биологически оправданную операцию коррекции женского пола слишком поздно. Перемена пола связана с огромной ответственностью врача перед родителями и самим ребенком. Окончательное решение о необходимости перемены пола должно быть принято специальной комиссией с участием эндокринологов, гинекологов, психиатров.

3.2. ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Патогенез и клиническая картина гормонопродуцирующих опухолей коры надпочечников обусловлены гиперпродукцией тех или иных сте- роидных гормонов, в зависимости от структуры опухоли. Часто наблюдается картина смешанного гиперкортицизма, когда новообразование продуцирует несколько гормонов, различных по своему биологическому действию на организм.

Наиболее приемлемой классификацией опухолей надпочечников, объединяющей клинические и морфологические признаки, является классификация проф. О.В.Николаева, предложенная в 1947г., а впоследствии несколько измененная и дополненная. Классификация гормонально- активных опухолей коры надпочечников.

1. Альдостерома — опухоль, продуцирующая альдостерон, вызывает первичный альдостеронизм.
2. Кортикостерома (глюкостерома) — выделяет глюкокортикоиды, клинически проявляется синдромом Иценко-Кушинга.

3. Андростерома — секретирует преимущественно андрогены.
4. Кортикоэстерома — выделяет эстрогены.
5. Смешанные опухоли — кортикоандростеромы и др.

Помимо указанной классификации, все новообразования коры надпочечников подразделяются на доброкачественные (аденомы) и злокачественные (карциномы).

К гормонально-активным опухолям надпочечников, обладающим вирилизирующим действием, относятся:
1) андростерома,
2) кортикостерома,
3) кортикоандростерома.

Эти три формы опухолей разделены по преобладанию тех или иных секретируемых кортикостероидов, а именно: андростерома выделяет преимущественно андрогены; кортикоандростерома—опухоль смешанного типа, синтезирующая андрогены и глюкокортикоиды; кортикостерома продуцирует глюкокортикоиды.

Избыточная продукция андрогенов дает выраженный вирилизирующий и анаболический эффект, проявляющийся у женщин дефеминизацией и маскулинизацией. Андрогенактивные андростерон и дегидроэпиандростерон вызывают атрофию молочных желез и матки, нарушения менструального цикла, бесплодие, появление волос на лице и теле, огрубение голоса, гипертрофию клитора. Анаболическое действие проявляется усилением развития скелета, мышц. Избыток андрогенов приводит также к задержке в организме воды, натрия, фосфора, кальция, способствует кальцификации костей.

Глюкокортикоиды оказывают влияние на обмен углеводов и жиров, водно-электролитный обмен, на механизм стабилизации артериального давления, реакцию организма на воздействие стрессорных факторов.

Своеобразие клинической картины при вирилизирующих опухолях надпочечников связано с гиперпродукцией тех или иных кортикостероидов, поэтому при установлении диагноза необходимо строго дифференцировать симптомы, обусловленные повышенным образованием глюкокортикоидов или андрогенов. Следует также учитывать возможность смешанной симптоматики, вызванной одновременным повышением и андрогенов и глюкокортикоидов.

Андростерома

Андростерома — гормонально-активная, вирилизурующая опухоль надпочечника, продуцирующая мужские половые гормоны. Обычно она локализуется в одном из надпочечников или в эктопически расположенной надпочечниковой ткани (яичниках, широкой связке матки). Андростеромы относятся к редкой патологии (1-3% всех опухолей). Почти в 60% случаев андростерома бывает злокачественной, метастазирует в печень, легкие, забрюшинные лимфатические узлы (4). Андростерома чаще развивается у женщин, в основном до 35—40 лет. Отмечается особенно высокий процент злокачественных опухолей в детском возрасте, причем у девочек опухоль наблюдается в 5 раз чаще, чем у мальчиков.

Злокачественные опухоли, как и доброкачественные, имеют круглую или овальную форму, заключены в соединительнотканную капсулу. Масса андростеромы колеблется от 10 г до 2 кг.

Клиническая симптоматика зависит от характера опухоли — доброкачественного (андростерома) или злокачественного (андробластома, кортикоандробластома) (6). По своему течению заболевание сходно с врожденной гиперплазией надпочечников. Основным патогенетическим фактором является избыточная продукция опухолью мужских половых гормонов - андрогенов. Клинические проявления обусловлены вирилизирующими и анаболическими свойствами андрогенов. Степень вирилизации зависит от гормональной активности опухоли, длительности заболевания. У девочек раннего возраста заболевание характеризуется явлениями интерсексуализма и

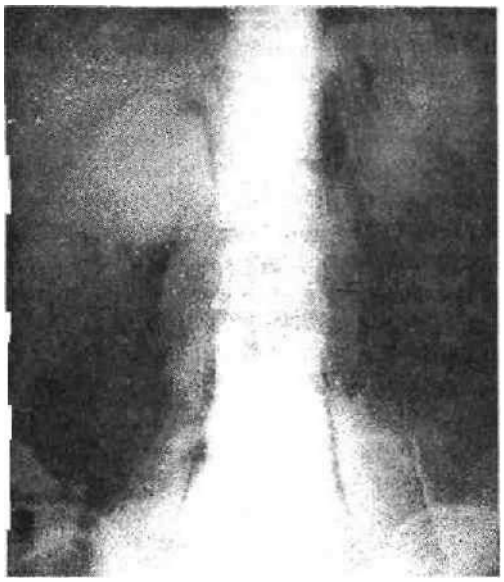
преждевременным физическим развитием: наблюдается гипертрихоз, увеличение клитора, низкий, грубый голос, угри на лице и туловище.

Под влиянием анаболического эффекта андрогенов усиливается развитие мышц, ускоряются процессы роста одновременно с ранним закрытием эпифизарнных зон роста. Характерны низкорослость с непропорциональным укорочением конечностей и хорошо развитыми мышца- ми, развитие вторичных половых признаков по гетеросексуальному типу. Преждевременное половое созревание нельзя считать истинным, поскольку оно, как правило, выражается появлением вторичных половых признаков (оволосение лица, туловища, конечностей, огрубение голоса, увеличение клитора), в то же время половые железы соответствуют возрасту ребенка.

По мере увеличения сроков заболевания становится более выраженным мужское телосложение, женские черты сглаживаются, уменьшается подкожно-жировой слой, выделяется мускулатура и увеличивается ее масса. Грудные железы подвергаются более или менее выраженной атрофии.

Менструации либо вовсе не появляются, либо нарушаются по типу олигоменореи, и вскоре наступает аменорея. У женщин начинают расти борода и усы, голова начинает лысеть. Самочувствие больных на ранних стадиях заболевания остается удовлетворительным. Под действием андрогенов могут даже возрасти физическая активность и работоспособность. У мальчиков развитие андростеромы сопровождается преждевременным половым развитием. Половой член значительно увеличивается, но семенники остаются недоразвитыми. Хорошо выражены вторичные половые признаки, рано появляется половое влечение.

Рис. 3.4. Вирилизирующая опухоль коры надпочечника (андростерома)



Костный возраст опережает паспортный. В результате раннего закрытия зон роста больные и после излечения остаются низкорослыми.

Таким образом, клиническая картина у женщин и у мужчин различна, а в случае заболевания детей — у девочек физическое и половое развитие идет по гетеросексуальному, у мальчиков — по изосексуальному типу.

У больных андростеромой не выявляется значительных обменных нарушений. Количество андрогенов, определяемых в крови и в моче, возрастает в десятки раз.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с врожденной дисфункцией коры надпочечников, синдромом Штейна-Левенталя, вирилизирующей опухолью яичников у женщин, у мальчиков и мужчин — с опухолью тестикулов. При ранней диагностике и успешном удалении опухоли прогноз вполне благоприятный — симптомы заболевания быстро подвергаются обратному развитию (Рис. 3.4).

Кортикостерома

Кортикостерома (глюкостерома) наиболее распространена среди других опухолей коры надпочечников. Встречается у 25-30% больных с признаками гиперкортицизма. Больные кортикостеромой являются наиболее тяжелыми и почти у половины из них опухоли злокачественные. Злокачественные новообразования наблюдаются с одинаковой частотой у лиц обоих полов, а у женщин в пять раз чаще встречаются доброка- чественные аденомы. Выраженность симптомов и развитие заболевания зависят от гормональной активности опухоли.

Кортикостеромы обычно солитарные и односторонние. Размеры опухолей колеблются от 2-3 до 20-30 см в диаметре, а вес от 3-5 г до 2-3 кг. Причем, чем меньше опухоль, тем вероятнее её доброкачественный характер (Рис. 3.5).

Клиника гиперкортицизма, обусловленного кортикостеромой, зависит от пола и возраста больных. Для детей характерно ожирение и раннее половое развитие, которое может быть изосексуальным, гетеросексуальным и смешанным. В большинстве случаев отмечается раннее появление вторичных половых признаков: оволосение лобка, огрубение голоса, увеличение клитора или полового члена. Обычно появляется гипертрихоз на спине, пояснице и конечностях, на лице чаще наблюдается пушковое оволосение. Характер ожирения у детей такой же, как и у взрослых, однако при этом отсутствует диспластика.

При кортикостероме у больных происходит нарушение всех видов обмена. Вместе с тем признаки гиперпродукции кортизола выражены в различной степени, а поэтому больные значительно отличаются друг от друга внешне и по тяжести состояния:

Одним из ранних признаков кортикостеромы является нарушение жирового обмена. Однако классическая форма ожирения: лунообразное лицо, отложение жира на животе и туловище, худые конечности при опухоли — не являются постоянным признаком. Нередко нарастания массы тела не происходит, а отмечается лишь андрогенное перераспределение жировой клетчатки. Наравне с этим, встречаются и больные с потерей массы тела.

Кроме нарушения жирового обмена, к числу ранних симптомов следует отнести изменения половой функции.

У женщин эти изменения могут проявляться нарушением менстру- альной функции вплоть до аменореи, бесплодием, гипертрофией клитора, гипоплазией матки и яичников, атрофией молочных желез.

Нарушения менструального цикла, по-видимому, связаны с изменением гипоталамо-гипофизарных механизмов его регуляции под влиянием избыточного количества продуцируемых опухолью андрогенов и корти- зола. Следует отметить, что у девочек как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях оволосение лобка в большинстве случаев сопровождается увеличением клитора. Вследствие развития вторичных половых признаков при гипофункциональном состоянии собственно гонад, у девочек возникает картина ложного гермафродитизма. У мальчиков, наряду с оволосением лобка, яички остаются гипотрофичными.

Кожа у больных кортикостеромой истончается, становится сухой, шершавой, с наклонностью к гиперкератозу, приобретает мраморный рисунок, отмечаются акроцианоз и синюшность ягодиц, множественные экхимозы, угри, фолликулиты и другие гнойные поражения кожи. Кожа очень легко ранима, даже поверхностные повреждения плохо заживают и часто нагнаиваются. Нередко наблюдаются трофические расстройства в виде пигментных пятен, незаживающих язв голени.

Одним из часто встречающихся признаков являются стрии (полосы растяжения) от багрово-красного до фиолетового цвета, главным образом, на животе, в подмышечных областях, ягодицах, реже на плечах, бедрах. Одним из постоянных признаков гиперкортицизма является повышение артериального давления, следствие которого (характерный синдром) — головная боль. В генезе гипертензии и других

сердечнососудистых нарушений существенное значение имеет развивающаяся при гиперкортицизме гипокалиемия. Почти у половины больных кортикостеромами наблюдаются те или иные нарушения углеводного обмена — от диабетического характера гликемической кривой после нагрузки глюкозой до выраженного сахарного диабета, требующего назначения инсулина или сахароснижающих препаратов и диеты. В основном нарушение углеводного обмена носит обратимый характер, и вскоре после удаления опухоли содержание глюкозы в крови нормализуется.

При исследовании функционального состояния почек выявляются их поражения по типу гломерулонефрита, альбуминурия, гематурия и другие изменения.

У больных наблюдаются характерные поражения скелета: выраженный остеопороз позвоночного столба с деформацией позвонков, снижение высоты тел позвонков, клиновидное сплющивание их, т.н. «рыбьи» позвонки, что связано с катаболическим действием глюкокортикоидов. Наблюдается наклонность к тромбообразованию, угнетению фибринолитической активности. Часто возникают тромбозы и эмболии.

Дифференциальный диагноз. Клинические проявления при гиперкортицизме, обусловленном кортикостеромой и болезнью Иценко- Кушинга, при которой гиперкортицизм носит вторичный характер, сходны. Болезнь Иценко-Кушинга это тяжелое нейроэндокринное заболевание, в основе патогенеза которого лежат нарушения регуляторных механизмов, контролирующие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (6).

Указанные нарушения приводят к избыточной продукции АКТГ, что сопровождается двусторонней гиперплазией и гиперфункцией коркового вещества надпочечников, тогда как при кортикостероме источником повышенной продукции кортикостероидов является опухолевая ткань.

В связи с идентичностью клинической картины первичного и вто- ричного гиперкортицизма, симптомокомплекс, наблюдаемый при опухоли надпочечника, называют синдром Иценко-Кушинга.

По литературным данным, способностью вырабатывать вещество с АКТГ обладают различные опухоли эндокринных желез и некоторые другие органы, а именно: бронхогенный рак; рак вилочковой, щитовидной, молочной желез; матки и яичника; злокачественная опухоль переднего средостения и др. Увеличение АКТГ при подобной активности этих опухолей приводит, как указывалось выше, к гиперплазии коркового слоя надпочечников. В результате чего развивается клиническая картина гиперкортицизма.

Таким образом, клиника гиперкортицизма может быть обусловлена синдромом Иценко-Кушинга, болезнью Иценко-Кушинга, злока- чественными опухолями различной локализации, выделяющими АКТГ и подобные вещества.

В связи с указанным, дифференциальная диагностика этих заболеваний представляет определенные трудности.

Диагноз уточняется на основании некоторых клинических отличий, биохимических показателей, результатов гормональных исследований с применением функциональных проб, данных ультразвукового исследования надпочечников, пневмосупрареноrрафии.

Исследования гормонов коркового вещества надпочечников, их метаболитов у больных с опухолью надпочечника свидетельствуют о на- личии нормальной или несколько повышеной суточной экскреции 17-КС с мочой при доброкачественных опухолях. Значительное увеличение экскре- ции 17-КС, иногда в несколько раз, может быть при злокачественной опухоли. При этом повышается также содержание в моче всех фракций 17-КС с преобладанием этиохоланолона и дегидроэпиандростерона.

Несмотря на то, что количественное определение кортикостероидов не всегда способствует уточнению диагноза, резкое увеличение экскреции 17- КС, в особенности ДГЭА, свидетельствует о наличии кортикостеромы, чаще всего злокачественной,

поскольку у больных с болезнью Иценко-Кушинга суточная экскреция 17-КС никогда не достигает такого высокого уровня.

У больных со злокачественной кортикостеромой и у больных с болезнью Иценко-Кушинга экскреция 17-ОКС высокая и практически одинакова. При доброкачественной же опухоли увеличение суточного выделения 17-ОКС в большинстве случаев выражено в меньшей степени, чем при болезни Иценко-Кушинга. Содержание 17-ОКС в плазме у больных с доброкачественной опухолью повышено, причём наиболее высокий их уровень отмечается вечером (нарушение суточного ритма). Нормальные показатели экскреции 17-ОКС могут наблюдаться при злокачественных и доброкачественных кортикостеромах, но в первом случае их уровень выше. Осутствие ускоренного выделения 17-ОКС у некоторых больных, по-видимому, обусловлено нерегулярной секрецией опухолью кортикостероидов.

При дифференциальной диагностике опухолей коры надпочечников и её гиперплазии большое значение придаётся также анализу результатов функциональных проб. При назначении дексаметазона в дозе 8 мг/сут. в течение 2 дней суточная экскреция 17-ОКС и 17-КС у больных с опухолью не изменяется, а при болезни Иценко-Кушинга и гиперплазии коркового вещества надпочечников на 50% уменьшается. При наличии же опухолей коркового вещества надпочечников (доброкачественных или злокачественных) суточное выделение 17-ОКС, 17-КС и тестостерона не снижается, а при вирилизирующей опухоли может даже увеличиться. Следует также учитывать, что в некоторых случаях и при гиперплазии коркового вещества надпочечников под влиянием дексаметазона экскреция указанных гормонов не снижается. Это может быть признаком пониженной чувствительности гипоталамо-гипофизарной области к дексаметазону или «автономности» патологического процесса в корковом веществе надпочечников. Следовательно, «автономность» при гиперкортицизме не является абсолютным доказательством опухолевого процесса в корковом веществе надпочечников и, наоборот, не исключена возможность развития в ней опухоли, у которой сохраняется нормальная реакция на АКТГ.

Это прежде всего касается случаев врожденной гиперплазии коркового вещества надпочечников, при которой у больных впоследствии обнаруживается опухоль. Литературные данные поэтому вопросу немного- численны (4,6,10).

Для дифференциальной диагностики можно использовать также пробу с АКТГ. При опухолях надпочечника после введения АКТГ суточное выделение 17-ОКС и 17-КС не изменяется, а у больных с гиперплазией, наоборот, усиливается. Диагностическое значение имеет отсутствие стимулирующего влияния АКТГ на опухоль надпочечника. Увеличение содержания 17-ОКС в моче после применения АКТГ свидетельствует о гиперплазии надпочечников, при опухолях подобное увеличение наблюдается лишь в исключительно злокачественных случаях. Суточное выделение андрогенов с мочой может служить ориентиром и при дифференциальной диагностике вирилизирующих опухолей коркового вещества надпочечников и яичников, так как в первом случае они выделяются в значительно большем количестве, чем при патологии яичника. К тому же увеличение содержания 17-КС в моче при измененной функции яичников происходит, главным образом, за счет андростендиола, но не ДГЭА.

Для установления локализации опухоли коркового вещества надпочечников, в связи с тем, что их лечение исключительно хирургическое, большое значение приобретают методы топической диагностики опухоли. Эти методы должны дать информацию о стороне поражения надпочечника, размере новообразования, его соотношении с прилежащими органами. Топическая диагностика часто заменяет и дифференциальную диагностику в связи с отсутствием возможности другими методами обследования выяснить природу гиперкортицизма.

В последнее десятилетие получил широкое распространение метод ультразвуковой диагностики, позволяющий определить размеры надпочечников, заподозрить наличие опухоли.

При определении значительного увеличения надпочечника приме- няются различные рентгенологические методы. Широко используются метод пневмосупраренографии (см. гл.2). Информативность метода достигает приблизительно 80%. Новообразование надпочечника, как правило, имеет форму овоида или шара. Наличие на рентгенограмме хорошо очерченной опухоли с ровными четкими контурами дает возможность предположения доброкачественного ее характера. Неровные контуры, слияние тени опухоли с почкой, печенью или селезенкой могут свидетельствовать о злокачественном ее росте. Косвенным признаком этого является также нераспространение газа в околопочечном жировом теле или резкое смещение почки к органам малого таза. Независимо от локализации опухоли типично неравномерное ее увеличение, усиление интенсивности тени надпочечника, изменение его конфигурации. Интенсивность тени опухоли зависит от ее величины и характера распределения газа. Большие опухоли надпочечника смещают почку книзу или в сторону, при этом контуры новообразования могут полностью не прослеживаться из-за прорастания его в почку. Целесообразно сочетать пневмосупраренографию с экскреторной пиелографией. Это позволяет выявить некоторые косвенные признаки опухоли (отсутствие четкости изображения, смещение или деформация почки). Злокачественные опухоли с инфильтрирующим ростом препятствуют заполнению газом околопочечного пространства. Необходимо учитывать, что при развитии гормонально-актив-ной опухоли одного надпочечника второй обычно атрофичен и уменьшен.

Этот метод позволяет визуализировать опухоли размером не менее 2 см в диаметре. Сложнее определить небольшие кортикостеромы. Выполнение этого метода затруднительно у тяжело больных при наличии сердечно - сосудистой недостаточности, выраженном остеопорозе, переломах позвоночника.

Для топической диагностики заболеваний надпочечников применяется также метод селективной ангиографии (см. гл.2).

Одной из современных методик является компьютерная томография. Точность диагностики этого метода достигает 95-100%. Таким же точным является метод магнитно-ядерного резонатора. Эти методы позволяют установить размеры опухоли, ее структуру, соотношение с близлежащими органами. Для уточнения характера опухоли, стороны локализации и распространенности процесса обычно необходимо применение двух-трех из вышеуказанных методов.

Лечение гормонально-активных опухолей надпочечников только хирургическое. Противопоказанием к оперативному вмешательству может быть выраженная сердечно-сосудистая недостаточность. Такие больные нуждаются в интенсивной предоперационной терапии, направленной на компенсацию нарушенных функций. При необходимости больным назначается сердечно-сосудистая, гипотензивная, сахаросни-жающая, седативная терапия.

Расположение надпочечников в труднодоступных областях, сложные анатомические связи с селезенкой и поджелудочной железой (слева), размеры и локализация требуют от хирурга выбора наиболее рацио- нального доступа к опухоли и правильного решения хирургических аспектов, связанных с объемом операции. Наиболее рационален экстра-перитонеальный люмбальный доступ. Прежде чем приступить к удалению опухоли, необходимо правильно оценить ее связи с крупными сосудами, почкой и на основании макроскопического исследования решить вопрос о характере опухоли. При этом следует учитывать, что по внешнему виду злокачественные опухоли мало отличаются от доброкачественных. При подозрении на злокачественность опухоли очень важно удалить ее, не повреждая капсулы, в едином блоке с надпочечником и окружающей клетчаткой.

Выделив нижнюю часть опухоли, следует учесть, что в верхних отделах она может прорасти в окружающие органы и ткани.

Более опасна операция на правом надпочечнике, так как его центральная вена (длина всего 2-4 мм) впадает в стенку нижней полой вены, а ее повреждение при выделении опухоли очень опасно из-за необходимости наложения сосудистых швов и восстановления гемодинамических показателей при обильной кровопотере.

Злокачественные опухоли нередко прорастают в капсулу печени и фасциальные пространства паравертебральной области. При локализации опухоли слева не исключена возможность повреждения хвоста поджелудочной железы, селезенки, почечных сосудов. Надрывы брюшины не относятся к серьезным осложнениям, если не сопровождаются ранениями органов брюшной полости. Повреждения брюшины следует зашивать сразу же, а не по окончании операции. Более опасно повреждение париетальной плевры, которое, оставаясь незамеченным, может привести к коллапсу легкого и тяжелой пневмонии после операции. Особенно необходимы тщательный гемостаз и бережное отношение к тканям, так как у этих больных регенерация тканей понижена, наблюдается склонность к абсцидированию.

С момента удаления новообразования и в течение всего послеоперационного периода больные нуждаются в особом внимании и рациональной терапии стероидными гормонами, коррекции электролитного обмена, щелочных резервов крови. Наряду с профилактикой и лечением надпочечниковой недостаточности, необходимо учитывать тяжелое соматическое состояние больных. Расстройства минерального обмена, проявляющиеся чаще всего гипокалиемией, следует компенсировать введением препаратов калия в сочетании с антагонистами альдостерона (верошпироном); это способствует ретенции калия в тканях.

Учитывая катаболическое действие вводимых кортикостероидов, целесообразно одновременно назначить больным анаболитики. Необходимы постоянный контроль за уровнем гликемии, достаточное введение жидкости, щелочных растворов, средств, улучшающих метаболизм и сократительную способность миокарда. После радикального удаления опухоли вместе с околопочечным жировым телом без нарушения целостности капсулы большинство больных выздоравливают.

Послеоперационный период протекает различно и зависит от степени и вида гормональной активности опухоли. После хирургических вмешательств больные очень часто нуждаются в специфической гормональной терапии. Лечение глюкокортикоидами начинают сразу же после операции с больших доз, постепенно уменьшая, до полной отмены. При отсутствии нормализации артериального давления необходим прием верошпирона в небольших дозах.

После операции по поводу злокачественных опухолей коры надпочечников, при наличии отдаленных метастазов, неоперабельных опухолях назначается препарат хлодитан, являющийся ингибитором функции коркового вещества надпочечников. Доза составляет от 2-4 до 8 г в сутки до 3-4 месяцев и более при необходимости.

Кортикоандростерома

Как было сказано выше, кортикоандростерома является смешанной опухолью. Для больных с кортикоандростеромой характерно сочетание выраженной симптоматики глюкокортикоидного гиперкортицизма и признаков вирилизма. Соотношение симптомов избыточной продукции тех или иных гормонов различно в каждом конкретном случае. *Прогноз.* Исход лечения больных с доброкачественными и злокачественными опухолями надпочечников без метастазов, как правило, благоприятный. После операции наступает инволюция признаков гиперкортицизма и вирилизации.

Глава 4. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ.

4.1. СИНДРОМ СКЛЕРОКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

(синдром Штейна - Левенталя)

В литературе синдром склерокистозных яичников (СКЯ) обычно назы- вается синдромом Штейна-Левенталя — по имени авторов, которые в 1935 году детально описали клинические и морфологические особенности склерокистозного изменения яичников и сообщили об успешном хирур- гическом лечении 7 больных (50). К 1939 году число больных, прооперированных по поводу данного заболевания, по материалам T. Stein, M. Leventhal, достигло 28, из них менструации восстановились у 25, из 19 замужних женщин у 15 наступила беременность. К 1949 году авторы выполнили клиновидную резекцию склерокистозных яичников с хорошим клиническим результатом уже у 75 больных.

Клиническая эффективность операции по поводу склерокистозного изменения яичников в гинекологической практике была известна и до публикаций Штейна и Левенталя. Так, ещё в 1928 году С.К. Лесной сообщил об успешном применении клиновидной резекции яичников у двух больных с аменореей. Гистологическое изучение удалённых яичников дало автору основание отнести заболевание по характеру морфологических изменений к склерокистозному варианту (28).

В последующие годы, несмотря на довольно многочисленные иссле- дования, проведенные в этом направлении, синдром склерокистозных яичников как нозологическая форма ни в клиническом, ни в патогенетическом аспекте не получил чёткого определения. Склерокистозные изменения в яичниках обнаруживали при самых различных нарушениях репроуктивной функции — бесплодии, аменорее, ановуляторных циклах, а также у больных с гиперплазией надпочечников, болезнью Иценко-Кушинга.

Точных данных о частоте синдрома Штейна-Левенталя в литера- туре нет. М. Л. Крымская с соавторами обнаружила склерокистоз яичников как причину заболевания у 7,6% женщин, страдающих бесплодием. По данным A. Levi, больные с синдромом Штейна-Левенталя составляют 1,45-2,8% всех женщин с заболеваниями половых органов. При аутопсии 740 женщин, погибших от разных причин, склерокистозные изменения в яичниках были отмечены у 3,5%. E. Vera с соавторами на 12160 операциях по различным поводам склерокистоз яичников обнаружили у 1,4% больных, по данным других исследователей, частота синдрома Штейна- Левенталя варьирует от 3,8 до 11% всех гинекологических заболеваний. Среди больных, у которых нарушение менструального цикла сочетается с гирсутизмом, склерокистоз яичников достигает 68%.

В литературе среди названий, описывающих данную патологию, имеются следующие термины: синдром склерокистозных яичников, синдром поликистозных яичников, микрополикистозные яичники, овариаль-ная гиперандрогения, гиперандрогенная дисфункция яичников, типичная и нетипичная формы склерокистоза яичников. Нормальная менструальная функция у женщин обеспечивается сложными механизмами нейро- гормональной регуляции, основными звеньями которой являются гипоталамус, гипофиз, яичники и периферические органы и ткани, реаги- рующие на половые гормоны.

Известно, что половые гормоны в нормально функционирующем женском организме инкретируются циклически, в соответствии с типом менструальной функции женщины. Характерной особенностью женских гонад является ежемесячное созревание фолликула, овуляция и образование жёлтого тела, что сопровождается циклическими изменениями секреции половых гормонов, которые, в свою очередь, обусловлены ритмической деятельностью гипофиза в связи с выделением соответствующих рилизинг- гормонов гипоталамусом. В течение менструального цикла в функциональном состоянии системы гипоталамус-гипофиз-гонады происходят синхронные изменения, вызывающие циклические изменения в эндометрии.

Развитие и созревание фолликулов и процессы овуляции обусловлены совместным действием ФСГ и ЛГ. В течение менструального цикла происходят циклические изменения ФСГ и ЛГ: в первой фазе цикла под стимулирующим влиянием ФСГ начинается созревание фолликула, повышается секреция эстрогенов, достигая максимального уровня к середине менструального цикла в момент овуляции. Эстрогены, образующиеся в растущем фолликуле, тормозят выделение ФСГ, при этом стимулируется секреция ЛГ, что необходимо для овуляции и дальнейшего процесса лютеинизации. Образование жёлтого тела и секреция прогестерона тормозит продукцию ЛГ, вследствие чего вновь начинает преобладать ФСГ.

При синдроме склерокистозных яичников происходят количественные изменения и циклические нарушения в секреции гонадотропинов, что приводит к ановуляции, не образуется жёлтое тело, а созревающий фолликул подвергается кистозному перерождению. При макро- и микроскопических исследованиях выявлены следующие характерные для синдрома СКЯ морфологические изменения: склероз белочной оболочки, склероз межуточной ткани коркового слоя яичников, выраженный в различной степени, усиленная кистозная атрезия, персистенция и гиперплазия внутренней теки кистозно изменённого фолликула, гиперплазия межуточной ткани и возможное появление в ней очагов текоматоза.

Установленная чёткая макро- и микроскопическая картина синдрома СКЯ позволила систематизировать результаты клинических и гормональных исследований. В итоге выделены три клинико-патогенетические фор- мы синдрома: яичниковая с овариальной гиперандрогенией, надпочечниковая с преобладанием надпочечникового компонента, диэнцефальная, связанная с поражением гипоталамо-гипофизарной системы.

В 60-е годы текущего столетия, после того, как эндокринологическая наука обогатилась новыми методами исследования, была сформулирована теория ферментного дефекта, в основе которой лежит первичный, генетически обусловленный энзимный дефект в яичниках (39). Блок энзимных систем яичника может встречаться на одном из заключительных этапов стероидогенеза — на уровне 19-гидроксилазы, в результате чего нарушается процесс ароматизации и блокируется превращение андрогенных предшественников в эстрогены. В организме происходит чрезмерное накопление тестостерона, в меньших количествах обна- руживается андростендиол, а продукция эстрогенов резко снижается и находится в прямой зависимости от дефицита 19-гидроксилазы.

Помимо этого, энзимный дефект может проявиться на уровне 3-β-ол- дегидрогеназы. В этом случае процесс биосинтеза стероидов идёт по пути накопления ДГЭА. Эстрогенная насыщенность при этом варианте энзимных нарушений выше и при отсутствии недостаточности 19-гидроксилазы может достичь почти нормального уровня. Нарушение стероидогенеза в яичниках на фоне имеющегося ферментного дефекта (по механизму обратной связи) приводит к изменению циклической секреции гонадотропинов, что в свою очередь обуславливает изменение овариальной морфоструктуры, и появляются клинические признаки, характерные для синдрома СКЯ. В итоге накапливается избыточное количество андрогенных предшественников эстрогенов, но концентрация эстрогенов не достигает нормального уровня.

Выдвигаемое сторонниками овариальной гиперандрогении представление о биохимических процессах в яичниках согласуется с клиническим эффектом клиновидной резекции яичников. В процессе резекции удаляют значительную часть ткани, в результате чего создаются условия для нормализации функции фолликулярного аппарата яичника. Эта зависимость подтверждает тот факт, что гиперпродукция андрогенов основными стероидпродуцирующими структурами яичника является одним из ключевых патогенетических факторов синдрома склерокистозных яичников. Однако следует уточнить, что при имеющейся первичной патологии яичников гипоталамо-гипофизарная

система принимает самое активное участие в формировании, развитии и поддержании заболевания.

Генетическая связь надпочечников и яичников, общность гипоталамо - гипофизарной регуляции и сходство путей биосинтеза стероидных гормонов привели к предположению о возможной роли надпочечников в патогенезе синдрома склерокистозных яичников.

Функциональная взаимосвязь яичников и надпочечников хорошо известна. Источником выработки андрогенов в организме женщины могут быть как яичники, так и надпочечники (Рис.4.1). По мнению Е.А.Богдановой, при синдроме Штейна-Левенталя гиперандрогения яичникового генеза приводит к стимуляции секреции андрогенов надпочечниками. Н.Т.Старкова выделяет клиническую форму синдрома СКЯ, при которой первичным звеном патогенетической цепи является надпочечниковая гиперандрогения. Избыток надпочечниковых андрогенов в период менархе блокирует циклическую ритмичность выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к нарушению овуляции, вызывает мелкокистозную дегенерацию яичников, способствует утолщению белочной оболочки.

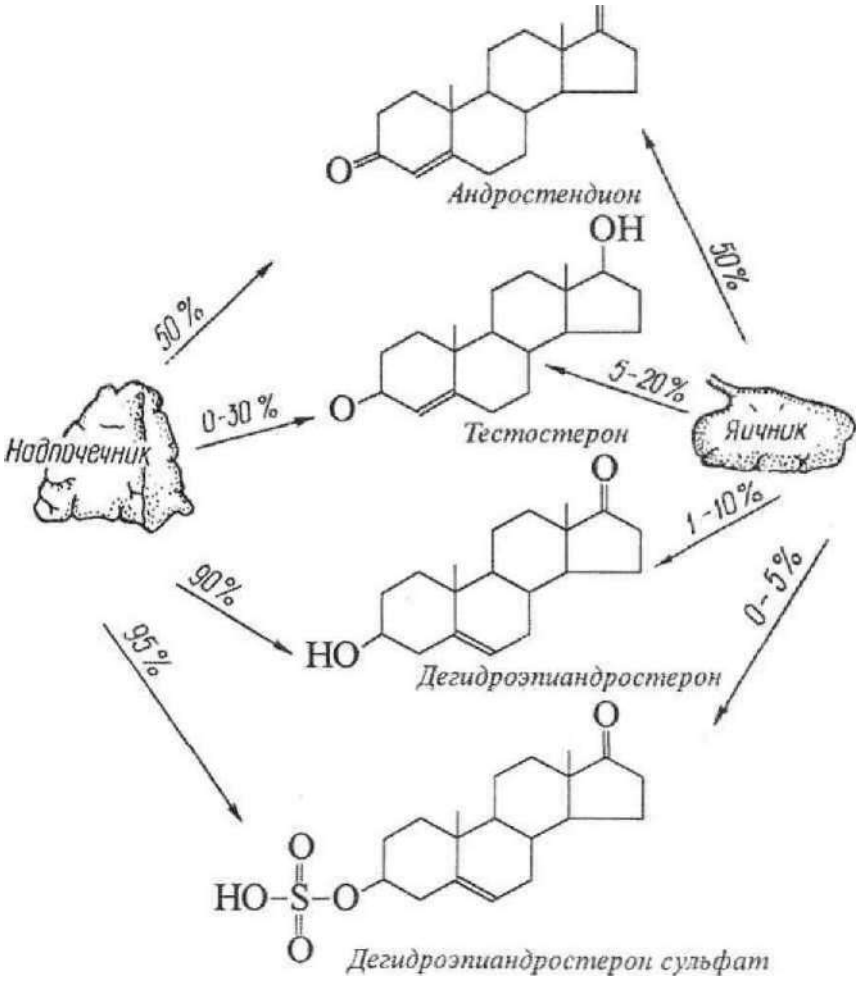


Рис. 4.1. Относительный «вклад» надпочечников и яичников в выработку и выброс в кровоток андрогенов (M.Farber с соавторами, 1977)

Патологически изменённые яичники в свою очередь начинают продуцировать избыточное количество андрогенов. Следовательно, первичные нарушения функции надпочечников могут способствовать вовлечению в патологический процесс яичников с формированием в них характерных структурных изменений и возникновению сочетанной гиперандрогении.

Сравнив у больных содержание стероидов в крови, оттекающей от яичников и надпочечников, A.Milewits с соавторами (47) пришли к выводу, что источником

гиперандрогении в 1/3 случаев являются яичники, в 1/3 — надпочечники, а в остальных случаях гиперандрогения носит смешанный характер.

Таким образом, разграничить преимущественную функциональную активность яичников и надпочечников при синдроме СКЯ трудно. Первичное нарушение биосинтеза стероидных гормонов в яичниках может привести к дисфункциональному состоянию коркового вещества надпочечников и наоборот.

По современным представлениям, синдром СКЯ является результатом нарушенного гормонального баланса вследствие гиперсекреции гонадотропных гормонов. Сторонники так называемой «центральной» теории считают, что гипоталамический центр, управляющий циклической секрецией гонадотропинов, в силу определённых причин, а именно: инфекции, интоксикации, эмоционального или психического стресса, беременности — теряет способность к нормальной ритмической деятельности, что приводит к определённым изменениям секреции ЛГ и ФСГ.

Наиболее характерным показателем синдрома СКЯ, на наличие которого единогласно указывают все исследователи, является избыточная продукция ЛГ. В отличие от повышенной секреции ЛГ, в литературе имеются весьма противоречивые данные о содержании ФСГ. Одни авторы указывают на повышенную секрецию ФСГ, другие на низкую или неизменённую. Высокое содержание ЛГ при среднециклическом уровне ФСГ является достоверным признаком синдрома СКЯ. Повышенное содержание ЛГ при нормальном или сниженном ФСГ ведёт к сдвигу плазменного коэффициента ЛГ/ФСГ в пользу первого. Подобные изменения приводят к неадекватной стимуляции яичников, в результате чего страдает фолликулярный аппарат и нарушается синтез половых гормонов (26).

Доказана значительная роль гиперпролактинемии в патогенезе скле- рокистозного перерождения яичников. В литературе высказываются предположения о том, что гиперпролактинемия относится к числу основных факторов патогенеза центральной формы заболевания и встречается у 17-40% больных(46). Другие авторы считают, что наличие при синдроме СКЯ повышенного содержания андрогенов, а также гиперэстрогения (за счёт накопления эстрона) ведёт к чрезмерной стимуляции гипофиза и повышенному выбросу пролактина.

У больных, обследованных Г.Г.Долян с соавторами (15), средний уровень пролактина в плазме периферической крови имел значения, пограничные между нормой и патологией. Наконец, А.Ф. Добротина указывает, что сама гиперпролактинемия не характерна для данного заболевания (17).

Не вызывает сомнения тот факт, что при синдроме СКЯ нарушается взаимосвязь между гипофизом, надпочечниками, яичниками. Степень заинтересованности того или иного гормонопродуцирующего органа не одинакова, что приводит к формированию различных клинико-патоге- нетических вариантов заболевания.

Существует несколько классификаций синдрома СКЯ, однако в клинике Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний применяется классификация, предложенная М.Л.Крымской, с выделеним трёх форм заболеваний: типичная — с яичниковой гиперандрогенией, условно называемая надпочечниковая; с яичниковой и надпочечниковой андрогенией; и диэнцефальная, с выраженными изменениями со стороны центральных отделов регуляции функции репродуктивной системы (27).

Выделение трёх форм условно, так как функции яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетены друг с другом, и поражение любого из органов не может не отразиться на состоянии других её звеньев. Поэтому в клинической практике не встречается изолированных нарушений любого из гормонопродуцирующих органов.

Учитывая значительные трудности в дифференциальной диагностике различных форм заболевания, в течение длительного периода разрабатываются лабораторные критерии, позволяющие выяснить степень вовлечения в патологический процесс того или иного

эндокринного органа. Однако эти критерии при всей их значимости могут быть достигнуты и использованы в настоящее время только в единичных клинических учреждениях. Поэтому в основу оценки степени тяжести синдрома СКЯ в пределах каждой из клинических форм должны быть положены как данные гормонального статуса, так и чисто клинические характеристики.

Клинические особенности синдрома СКЯ обусловлены различной степенью гиперандрогении, проявляющейся от умеренной дефеминизации до выраженной маскулинизации. Наиболее частыми симптомами являются: нарушение менструального цикла, бесплодие, увеличение размеров яичников, гирсутизм, изменение архитектоники тела, ожирение.

Нарушение менструального цикла, по данным литературы, встречается в 73-98% случаев и проявляется в виде: опсоменореи; опсоменореи, чередующейся с маточными кровотечениями; вторичной аменореи.

Первичная аменорея не характерна для синдрома СКЯ. Первые признаки заболевания появляются в подростковом периоде, хотя диагноз устанавливается в более позднем возрасте, при обращении женщин к врачу по поводу первичного или вторичного бесплодия. У некоторых больных нарушение менструального цикла возникает после замужества, абортов или родов, что, по-видимому, является стрессовым моментом, обусловливающим клинические проявления заболевания. У больных с сохранённым менструальным циклом выявлена ановуляция, являющаяся причиной бесплодия в 50-90%. Следует учитывать, что бесплодие при данной патологии может быть вызвано не только нарушением функции яичников.

При синдроме СКЯ кистозное перерождение яичников сочетается с гипоплазией матки и маточных труб; иногда может быть анатомическая непроходимость или функциональная несостоятельность маточных труб, что является следствием перенесенных ранее воспалительных заболеваний и отягощает прогноз для деторождения. Нельзя также забывать о возможности мужского бесплодия, которое, по данным отдельных авторов, в 21-48% случаев является причиной бесплодных браков (11). Поэтому для установления причины бесплодия у женщин с синдромом СКЯ необходимо комплексное обследование для последующего проведения полноценного лечения с учётом имеющейся патологии не только в яичниках, но и в других отделах половой сферы и всего организма в целом.

Двустороннее увеличение размеров яичников является характерным симптомом синдрома СКЯ. При бимануальном исследовании определяются плотные, увеличенные с обеих сторон, подвижные, безболезненные яичники. Однако отсутствие увеличения яичников не даёт основания исключить заболевание.

В литературе отмечено сочетание гиперандрогении и типичных морфологических признаков СКЯ с нормальными или уменьшенными размерами яичников. Вместе с тем, нет единого мнения о патогенезе этих состояний. По предположению одних авторов, нормальные по величине яичники могут соответствовать начальной стадии заболевания, другие считают, что отсутствие увеличения яичников может сопутствовать различным стадиям сочетанной яичниково-надпочечниковой гиперандрогении (8).

Методами обследования, позволяющими установить истинные размеры яичников, являются ультразвуковое сканирование, рентгенологический метод (пневмопельвиография) и лапароскопия. При пневмопельвиографии с целью объективного определения степени увеличения яичников рекомендуют вычислять индекс соотношения сагитального размера матки с длиной яичника.

У здоровых женщин этот индекс больше единицы, при наличии СКЯ — равен или меньше единицы (12,36).

В настоящее время широкое применение получило ультразвуковое исследование яичников, при этом внимание обращается не только на размеры яичников, но и на толщину капсулы, стромы, наличие или отсутствие кистозных образований в фолликулах

(14), (Рис.4.2). В последние годы получила применение лапароскопия, проводимая с диагностической и лечебной целью.

Рис.4.2. Синдром СКЯ (ультразвуковое изображение яичника)

Макроскопическая картина яичников при всех формах СКЯ сходна: отмечается симметричное увеличение яичников в два и более раза, поверхность яичников сглажена, следы овуляции отсутствуют, капсула плотная, белесоватая, с перламутровым оттенком. Капсула настолько утолщена, что мелкие фолликулярные кисты, столь типичные для этой патологии, почти не просвечиваются через неё. На капсуле расположены мелкие древовидные ветвящиеся сосуды.

Во время лапароскопии можно произвести биопсию яичников. На разрезе определяется резкое утолщение капсулы, плотная сероватая строма, в которой ближе к периферии располагаются мелкие фолликулярные кисточки. Для гистологической картины характерны склероз белочной оболочки (капсулы) яичников, с утолщением её в 10 раз, гиперплазия стромы, кистозная атрезия фолликулов, гиперплазия (иногда с лютеинизацией) клеток внутренней оболочки (тека-клеток) кистозноатрезирующихся фолликулов. Однако толщина капсулы затрудняет взятие биоптата, а если это удаётся, то его размеры не всегда позволяют выявить типичные гистологические признаки заболевания, например, отсутствие или наличие жёлтых тел.

Нет единого мнения, объясняющего появление редко встречающегося в кистозно изменённых яичниках жёлтого тела. Учитывая, что одним из симптомов данного заболевания является отсутствие овуляции, некоторые авторы категорически отрицают возможность существования жёлтого тела.

Другие исследователи связывают обнаружение жёлтого тела с начальными стадиями заболевания, со случайной овуляцией при вторичном склерокистозе яичников, а также вследствие применения препаратов с целью индуцирования овуляции. Во всех случаях присутствие жёлтого тела может рассматриваться как благоприятный прогностический признак.

В клиническом и морфологическом аспектах сложно дифференцировать понятия «склерокистозные яичники» и «гипертекоз». Единственным дифференциально-диагностическим признаком гипертекоза, сопровождающегося резко выраженными явлениями вирилизации с нарушениями углеводного и жирового обмена, артериальной гипертензией, являются дополнительные очаги лютеинизации в строме. Лютеинизированные клетки имеют крупные размеры и светлую цитоплазму, содержащую липиды. В отличие от истинных опухолей, при гипертекозе сохранены архитектоника и общее строение яичников. Гипертекоз может сопровождаться как гиперандрогенией, так и

гиперэстрогенией в зависимости от характера нарушений стероидогенеза в яичниках. При гипертекозе яичники не увеличены, но часто отмечается гиперплазия надпочечников. Консервативное лечение, как правило, недостаточно эффективно. Клиновидная резекция яичников приводит к восстановлению менструального цикла и уменьшению гипертрихоза, однако сохраняется стойкая ановуляция. По единодушному мнению клиницистов, гипертекоз является самостоятельным заболеванием, не связанным со склерокистозом яичников (34).

Гирсутизм

Гирсутизм является одним из наиболее постоянных признаков гиперандрогении, а у больных с синдромом СКЯ частота гирсутизма колеблется от 50 до 91 %. В настоящее время под термином «гирсутизм» понимают увеличение числа стержневых волос на относительно чувствительных к андрогенам участках тела, на которых обычно у женщин волосы отсутствуют или имеют пушковый характер, это область лица, груди, бёдер, плеч.

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано значение повышенной продукции андрогенов в патогенезе гирсутизма. Определённая роль в его развитии отводится изменению рецепции в периферической ткани, а также сниженному связыванию андрогенов в плазме крови. Полагают, что гирсутизм является развивающимся синдромом, в который вовлекаются как периферические механизмы образования андрогенов, так и изменения гипоталамо-гипофизарной функции.

Особое место занимает личностное и социальное значение гирсутизма. Исследования, проведенные Г.Г.Долян, позволили установить, что гирсутизм создаёт комплекс неполноценности у 41,6% и конфликтов в семье у 32,7% пациенток. Постоянные психические переживания, связанные с 89 развитием гирсутизма, отмечаются у 54,5% больных. За последние годы стало известно, что психологические проблемы усугубляют гиперпродукцию андрогенов, также выявлена высокая частота стрессов у данного контингента женщин (15).

Отмечена неоднозначность гирсутизма в зависимости от существующих клинических проявлений синдрома СКЯ при внешней их, на первый взгляд, однотипности. Для оценки степени гирсутизма применяются различные схемы. Мы в своей практической работе оцениваем патологический рост волос по шкале Ferriman и Gallwey с определением среднего гирсутного, гормонального и индифферентного чисел (43).

У обследованных нами женщин с яичниковой формой СКЯ гирсутизм выявлен у 73% и возник, в основном, с началом менструаций или спустя 1-3 года. Его появление чаще всего совпадает с периодом нарушения менструального цикла и характеризуется увеличением роста волос, в основном, на гормональнозависимых областях тела: верхней губе, подбородке, вокруг сосков, по белой линии живота. На индифферентных областях тела (предплечье, голень) — не превышает показаний здоровых женщин. Гирсутное число (сумма гормональных и индифферентных чисел) в среднем составляет, по нашим данным, — 14,5, что значительно превышает показатели здоровых женщин — 9,6.

У больных с надпочечниковой формой заболевания гирсутизм отмечен в 100% случаев и характеризуется усилением роста грубых остевых волос как на гормонально зависимых, так и на индифферентных участках тела. Гирсутное число возрастает до 22,2. Следует отметить раннее возникновение патологического роста волос, до наступления менархе, продолжающего постепенно прогрессировать в последующие годы.

Практически у всех больных с диэнцефальной формой СКЯ имеется гирсутизм, первые признаки которого возникают в более отдалённом периоде, через 3-5 и более лет после начала нарушений менструального цикла. При этой патологии происходит усиление роста как остевых, так и пушковых волос на гормонально зависимых и индифферентных участках тела, что создаёт впечатление общего гипертрихоза. Гирсутное число при этой форме заболевания у наших больных — 18,2.

У всех больных с момента появления патологического оволосения отмечается тенденция к прогрессированию данного заболевания. Степень и характер патологического роста волос может служить диагностическим тестом для решения о форме заболевания (29).

Из других непостоянных симптомов вирилизма следует указать на появление угрей, себореи, облысения.

В диагностике эндокринных нарушений давно получили всеобщее признание антропометрические исследования больных. Особую ценность антропометрические данные имеют при диагностике и оценке результатов лечения заболеваний системы гипоталамус-гипофиз-гонады, так как именно эти заболевания протекают с явно выраженными отклоне- ниями от классически принятых данных нормального телосложения.

Следует отметить, что тип роста костного скелета неравномерен: в первое десятилетие происходит быстрый рост в длину, затем замедляется, а с наступлением половой зрелости вновь значительно ускоряется. Показатели физического развития резко замедляются с 15 лет и прекращаются в 17 лет. Исключение составляют лишь поперечные размеры таза, увеличение которых завершается в 19 лет. Размер окружности грудной клетки самый подвижный и может увеличиваться в зрелом возрасте (5).

Костная ткань чрезвычайно чётко реагирует на гормональные изменения. Нарушение формирования нормальных пропорций тела в определённой степени связано с расстройством тропной функции гипофиза и нарушением гормонопоэза в яичниках и коре надпочечников, что клинически отражается на половой диморфизм и формирование соответствующих морфотипов. При этом тип телосложения зависит от времени и характера гормональных сдвигов.

Следовательно, изучение типа телосложения даёт возможность ретроспективно установить некоторые формы заболевания. Между тем, необходимо признать, что использование антропометрии не получило ещё широкого практического применения в гинекологии. В значительной степени это обусловлено сложностью анализа и трактовки большого количества показателей.

Для внедрения клинической антропометрии в широкую практику большое значение имеет развитие наглядных методов обработки результатов обследования. Один из таких методов был предложен французскими исследователями Decourt и Doumic в 1956 году (21). Авторы предложили определять пять размеров, используя сантиметровую линейку, ростомер и тазомер:

А — окружность грудной клетки (во время выдоха) под молочными железами;
В — высоту большого вертела бедра от пола;
С — рост;
Д — расстояние между большими вертелами бёдер;
Е —расстояние между плечевыми костями на уровне больших бугров.

Нами изучены антропометрические данные 150 женщин с различными клиническими вариантами СКЯ и выявлены особенности телосложения, которые можно в определённой степени связать с началом андроген - эстрогенных нарушений (30).

Пациентки с яичниковой формой синдрома СКЯ, как правило, имеют женский фенотип, но особенностью является умеренное увеличение размеров ширины плеч и окружности грудной клетки, укорочение длины нижних конечностей при нормальных размерах таза, что косвенно может свидетельствовать о возникновении патологического процесса, начавшегося в момент полового созревания и продолжающегося в более поздний период.

Для больных с надпочечниковой формой заболевания характерны: укорочение длины нижних конечностей, уменьшение ширины таза, увеличение окружности грудной клетки. Имеющиеся особенности телосложения указывают на преобладание андрогенного влияния с одной стороны и эстрогенного дефицита с другой, начиная с раннего периода — адренархе.

Антропометрические данные у больных с диэнцефальной формой заболевания характеризуются значительным увеличением ширины плеч, окружности грудной клетки, что свидетельствует о более длительном и интенсивном воздействии андрогенов после окончания периода полового созревания, в более зрелом возрасте. Такие размеры как рост, ширина таза и длина нижних конечностей, соответствуют показателям здоровых женщин. В качестве примера приведены морфограммы больных с различными формами синдрома СКЯ (Рис.4.3)

Таким образом, выявленные особенности телосложения характеризуют степень нарушения секреции гормонов в системе гипофиз-надпо- чечники-яичники, и время их воздействия на костную ткань служит дополнительным тестом для дифференциальной диагностики различных форм заболевания.

Согласно данным литературы, ожирение встречается у 30% больных синдромом СКЯ. Имеется мнение, что ожирение является результатом гиперандрогении, но само не может быть причиной избыточной продукции андрогенов (38). Учитывая кумулятивные особенности жировой ткани, Г.Г.Долян высказал предположение, что избыточная жировая ткань может явиться серьёзным препятствием для проведения интенсивной терапии.

В последние годы установлено, что при ожирении имеется резистентность к инсулину, результатом которой является гиперинсулинемия. Наряду с этим, высказываются мнения, что к факторам развития синдрома СКЯ следует отнести хроническую гиперинсулинемию. Тека-клетки яичников имеют рецепторы к инсулину, кроме того, инсулин повышает образование инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в клетках тека и интерстициальной ткани яичников. Инсулин повышает уровень свободного, биологически активного тестостерона.

Таким образом, было доказано, что продукцию яичниковых андрогенов регулирует не только ЛГ, но и инсулин (35).

Роль жировой ткани в метаболизме половых гормонов известна давно. В настоящее время доказано, что стромальные клетки жировой ткани обладают ароматазной активностью (содержат энзимы), способствующие превращению эстрогенов из андрогенов, а именно андростендиона в эстрон (45).

Повышенный уровень экстрагонадных эстрогенов ответственен за образование гиперпластических процессов эндометрия. По данным Б.И. Железнова, увеличивается частота гиперпластических процессов эндо-

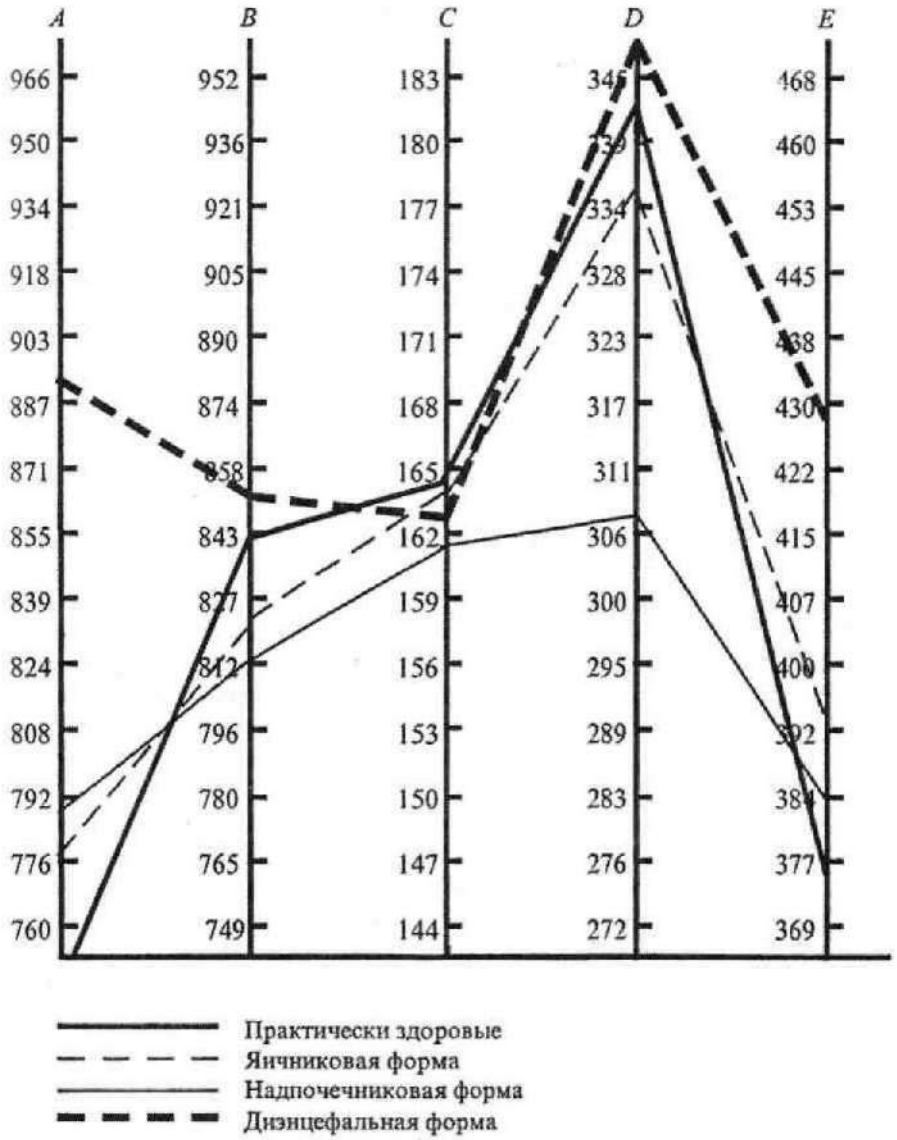


Рис. 4.3. Морфограммы больных с различными формами синдрома СКЯ

-метрия у данного контингента женщин и составляет 15,5%, аденокарцином — 2,5% (19).

Л.В.Бохман и соавторы подтверждают, что ожирение и длительность заболевания синдромом СКЯ являются факторами, способствующими развитию аденокарцином матки у 6% больных. Эти факты дают основание отнести больных с синдромом СКЯ, вне зависимости от формы заболевания, к группе повышенного риска, как предрасположенных к предраку и раку тела матки. Структурные и количественные дефекты половых хромосом представляют исключительную редкость. Однако по данным литературы и нашим наблюдениям, синдром СКЯ часто возникает у родных и двоюродных сестёр, а также у матерей и дочерей (3).

Таким образом, при относительной повторяемости основного симптомокомплекса у больных с синдромом СКЯ, им характерно разнообразие клинических проявлений, что в некоторых случаях создаёт определённые трудности в диагностике.

Учитывая сложный патогенез СКЯ, нам представляется важным провести дифференциальный диагноз каждой из форм заболевания с целью назначения своевременных, патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

Яичниковая форма СКЯ

Она характеризуется основными классическими симптомами: нарушение менструального цикла, бесплодие, гирсутизм, двустороннее увеличение размеров

яичников. У больных с яичниковой формой заболевания наблюдается незначительная гиперандрогения. Как правило, они имеют женский тип телосложения, равномерное распределение подкожной жировой клетчатки с небольшим избытком массы тела.

Молочные железы развиты нормально, без признаков гипоплазии. Рост волос усилен на верхней губе по типу «усиков», на подбородке, вокруг сосков, незначителен по белой линии живота (Рис. 4.4). Начало заболевания возникает в подростковом возрасте и проявляется нарушением менструального цикла в виде опсоменореи, иногда чередующейся с маточными кровотечениями, вторичной аменореей. Для больных с яичниковой формой СКЯ характерно первичное бесплодие. Степень тяжести нарушений обусловлена выраженностью и характером дефекта ферментных систем яичников.

При пальпации определяются плотные, подвижные, безболезненные, увеличенные с обеих сторон яичники, имеющие чёткую эхоскопическую характеристику. Данные эхоскопии в сочетании с описанной выше клинической картиной и анамнезом позволяют дифференцировать первичный СКЯ без дополнительных исследований.

В настоящее время выделяют начальную (лёгкую) степень заболевания и позднюю (выраженную), сопровождающуюся более глубокими нарушениями.

На начальной стадии развития процесса выше перечисленные клинические симптомы проявляются нечётко. После проведенного интенсивного консервативного лечения процесс кистозной дегенерации яичников может быть остановлен, хотя чаще всего наблюдается лишь временное улучшение течения заболевания.

Увеличение соотношения ЛГ и ФСГ с преобладанием ЛГ считается характерным признаком синдрома СКЯ. Общепризнанно, что при данной патологии коэффициент ЛГ/ФСГ значитель-но превышает оптимальное значение, необходимое для роста и созревания фолликула и наступления беременности. Хотя, до нас- тоящего времени остаётся спорным вопрос, приводит ли нарушение продукции гонадотропинов к перерождению яичников и нарушению стероидогенеза в них, или же поломка биосинтеза стероидных гормонов в яичниках является причиной изменения секреции гонадотропинов. Большинство исследователей склоняются к мнению, что данные изменения при яичниковой форме заболевания являются следствием первичных нарушений стероидогенеза в яичниках, приведших к гиперандрогении женского организма.

Умеренное повышение экскреции 17-КС на 26%, полученное у обсле- дованных нами больных с данной патологией, не даёт чётких указаний на источник гиперандрогении. Более существенную информацию об этом получаем при исследовании фракционного состава 17-КС. Выявленное увеличение количества андростерона и этиохоланолона свидетельствует о преобладании яичниковой гиперандрогении. Определение в крови содержания Т, ДГЭА, андростендиона являются более объективными критериями при выявлении источника гиперандрогении. Концентрация Т у больных с яичниковой формой СКЯ умеренно повышена в основном за счёт увеличения свободного Т и уменьшения концентрации тестостерон-связывающего глобулина. Содержание Е2 в крови не изменено или несколько снижено в сравнении со здоровыми женщинами. Увеличение в крови Т при нормальном или сниженном уровне Е2 приводит к увеличению тестостерон/ эстрадиолового коэффициента, являющегося критерием гиперандрогении у данного контингента больных.

В таблице 4.1. представлены наши данные гормонального обследования больных с разными формами СКЯ. Надпочечниковая форма СКЯ

Эта форма характеризуется выраженной маскулинизацией женского организма, проявляющейся изменением архитектоники тела: уменьшением размеров ширины таза,

Исследуемые группы	Гормоны							
	Тс	Э	17-КС	11 ОН 17-КС	Этиохоланолон	Андростерон	ДГЭА	17-ОКС
	нмоль/л	пмоль/л	мкмоль/сут.	мкмоль/сут.	мкмоль/сут.	мкмоль/сут.	мкмоль/сут.	мкмоль/сут.
Яичниковая	2,4±0,3	256,5±2,80	48,5±1,6	6,1±0,3	16,2+0,9	16,4+0,5	4,5±0,3	10,4±0,5
Надпочечниковая	4,9±0,9	214,0±24,6	91,9+2,8	9,5±0,7	17,9+0,2	20,7±0,7	18,8±0,8	4,1 ±0,6
Диэнцефальная	4,9±0,8	338,9±30,8	63,1+1,4	9,3±0,4	14,2+0,8	16,4±0,9	6,0±0,4	18,4±0,6
Здоровые женщины	1,9±0,2	288,9±23,7	38,3±0,3	4,9±0,3	11,6+0,6	10,6±0,6	2,8±0,2	12,1 ±0,8

укорочением нижних конечностей, увеличением окружности грудной клетки. Такой тип телосложения можно охарактеризовать как «мышечный» или «спортивный». Молочные железы гипопластичны. Гирсутизм более выражен, чем у женщин с яичниковой формой, и волосы распределяются на груди, вокруг сосков, пояснице, верхних и нижних конечностях, на лице не только в виде «усов», но и выражены на подбородке по типу «испанской бородки». Гирсутизм возникает до или одновременно с периодом менархе и медленно, но упорно прогрессирует в последующие годы. У части больных на лице, спине наблюдаются акне, подкожный жировой слой развит умеренно и равномерно, ожирение не характерно для данной патологии.

Нарушение менструального цикла начинается с менархе и протекает по типу вторичной аменореи, реже олигоменореи и ациклических, продолжительных и необильных кровотечений. При гинекологическом осмотре определяется укрупнение клитора, малых половых губ, гипоплазия матки, умеренное симметричное увеличение размеров яичников. При гистологическом исследовании определяется пролиферация, реже нерезко выраженная гипоплазия или атрофия эндометрия, в яичниках — неравномерное утолщение капсулы, гиперплазия стромы, атрезирующие фолликулы, белые и изредка жёлтые тела. У больных с надпочечниковой формой СКЯ иногда наступает овуляция и беременность. По тестам функциональной диагностики выявлена низкая эстрогенная насыщенность. Повышение уровня ЛГ в плазме крови выражено в той же степени, что и при других формах заболевания. Уровень ФСГ снижен, а коэффициент ЛГ/ФСГ повышен в сторону преобладания ЛГ. В крови значительно уве- личено содержание Т, ДГЭА и ДГЭА-с. Количество Е2 уменьшено, резко увеличен Т/Е2 коэффициент. Экскреция суммарных 17-КС возрастает в среднем на 80-140%, в основном, за счёт андростерона и ДГЭА.

Таким образом, данная форма заболевания характеризуется выраженной гиперандрогенией за счёт увеличения содержания Т, ДГЭА и ДГЭА- с - гормонов преимущественно надпочечникового происхождения. Для уточнения первоисточника гиперандрогении необходимо проведение функциональных проб с дексаметазоном, хорионическим гонадотропином (ХГ), синтетическими прогестинами.

Установлено, что дексаметазон подавляет продукцию андрогенов надпочечникового происхождения, не влияя на уровень андрогенов овариального генеза. Дексаметазон вводится в дозе от 2 до 8 мг в течение 5-7 дней. Снижение уровня 17-КС, ДГЭА на 50% и более указывает на надпочечниковый генез андрогении. При вирилизирующих опухолях коры надпочечников, болезни Иценко-Кушинга высокий уровень экскреции 17- КС после назначения дексаметазона не снижается.

Имеются сообщения о целесообразности применения для диагностики СКЯ проб, заключающихся в стимуляции андрогенов ХГ. Повышение уровня 17-КС в моче, ДГЭА и андростендиона более чем на 40% после введения ХГ в дозе 1500 ЕД в сутки в течение 5 дней указывает на гиперандрогению яичникового генеза. При надпочечниковой гиперандрогении повышения 17-КС в моче не наблюдается. Некоторые авторы считают комбинированную пробу с дексаметазоном и ХГ наиболее информативной в диагностике генеза гиперандрогении.

С этой же целью используют пробу с синтетическими прогестинами, основанную на блокировании секреции ЛГ и угнетении биосинтеза андрогенов в яичниках. При надпочечниковой гиперандрогении секреция андрогенов остаётся неизменной, при яичниковой наблюдается снижение уровня 17-КС на 50% и более в сравнении с исходным. Предложены также комбинированные пробы с дексаметазоном и синтетическими прогестинами, которые рекомендуется проводить только при высоких исходных показателях экскреции 17-КС и ДГЭА.

Для диагностики сочетанной формы СКЯ предложена комбинированная проба с дексаметазоном и кломифеном. О наличии повышенной кортикостероидной функции надпочечников судят по уровню экскреции ДГЭА-с на стимуляцию АКТГ.

Диэнцефальная форма СКЯ

Вторичный склерокистоз яичников с выраженными проявлениями системных нарушений со стороны центральных отделов регуляции репродуктивной системы в отечественной литературе описан как склерокистоз « центрального генеза», в клинике Укр НИИ ФЭЗ трактуется как ДИЭНЦЕФАЛЬНАЯ форма СКЯ.

При осмотре больных с данной патологией обращает на себя внимание широкий плечевой пояс, увеличение окружности грудной клетки. У 84% имеется ожирение 3-4 степени, отложение жировой ткани локализуется на плечевом поясе и нижней половине живота. Молочные железы отвислые за счёт большого содержания жировой ткани. Имеются красные и белесые полосы растяжения на коже груди, живота, бёдер, что свидетельствует о наличии метаболических осложнений. Гирсутизм появляется значительно позже, чем при других формах заболевания и характеризуется рассыпным, диффузным ростом как пушковых, так и остевых волос, что создаёт впечатление общего гипертрихоза.

Менархе у этих пациенток нередко наступает поздно — в 16-18 лет, и менструальный цикл носит неустойчивый характер, интервалы между менструациями составляют от 20 до 40 дней, в летние периоды учащаются задержки до 2-3 месяцев. Нарушение менструального цикла происходит по типу олиго- или аменореи, значительно реже встречаются ациклические кровотечения. Частота гиперпластических процессов эндометрия выше, чем у женщин с другими формами СКЯ. При гинекологическом исследовании имеется гипоплазия матки, яичники умеренно увеличены. Синдром Штейна- Левенталя (диэнцефальная форма) с обеих сторон, подвижные, безболезненные. У некоторых больных осмотр затруднён из-за выраженного подкожножирового слоя. Клинические симптомы развиваются, как правило, после аденовирусной инфекции, эмоционально-психической травмы, родов или абортов,начала половой жизни. Больные предъявляют жалобы на головные боли, бессоницу, раздражительность. При неврологическом обследовании диагностированы: вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, остаточные явления инфекционно- аллергического энцефалита, гипо- таламический синдром с нейроэндо- кринными нарушениями.

На рентгенограмме черепа у боль- шинства больных выявлены усиление сосудистого рисунка, остеопороз или утолщение костей свода черепа, «пальцевые» вдавления, уменьшение размеров и сужение входа турецкого седла. На энцефалограмме — изменения, характерные для нарушения функции гипоталамических отделов мозга (32).

Для данного контингента больных характерно повышение гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ с более высоким ростом ЛГ, что в результате приводит к увеличению коэффициента ЛГ/ФСГ. Уровень ПРЛ находится на верхней границе нормы или имеет тенденцию к повышению. Со- держание Ег в крови соответствует уровню показателей здоровых женщин или даже слегка повышен, однако сохраняется выраженная гипер- андрогения вследствие увеличения уровня Т и значительно повышен Т\Е2 коэффициент. Экскреция суммарных 17-КС увеличена на 30-60% за счёт возрастания всех фракций: 11-ОН-17- КС, Э, А и ДГЭА. При этой форме заболевания может увеличиваться и экскреция 17-ОКС, что свидетельствует о нарушениях не только ан- дрогенной, но и глюкокортикоидной функции надпочечников. Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы, уточнения патогенетических форм СКЯ, а также прогнозирования исхода клиновидной резекции яичников широко используется проба с кломифеном. Восстановление двухфазного менструального цикла в процессе применения кломифена указывает на яичниковую форму СКЯ, а также на способность гипоталамуса и гипофиза к циклическому выбросу люлиберина и гонадотропных гормонов. Отрицательная реакция на кломифен свидетельствует о гипоталамо- гипофизарном генезе заболевания или о возможном гипертекозе яичников.

Согласно ряду исследований, тест с РГ-ЛГ может быть использован в дифференциальной диагностике типичной и центральных форм СКЯ. При типичной форме СКЯ в условиях высокого исходного уровня ЛГ наблюдалось значительное повышение уровня ЛГ на РГ-ЛГ, тогда как у больных с центральной формой эта реакция была понижена. Результаты влияния РГ-ЛГ на секрецию андрогенов характеризуются значительным разнообразием. У больных со СКЯ отмечается существенное повышение уровня Т и андростендиона в ответ на применение РГ-ЛГ.

Анализ полученных данных в сопоставлении с клиническими проявлениями показывает, что у больных СКЯ гормональные взаимоотношения имеют различный характер и зависят от патогенетических особенностей данного синдрома.

Несмотря на значительные трудности в диагностике различных форм СКЯ, комплексное обследование даёт возможность правильно установить диагноз и выбрать наиболее эффективную терапию с точки зрения этиологии и патогенеза данного заболевания.

Лечение

Одной из актуальных проблем в эндокринологической гинекологии является лечение женщин с синдромом СКЯ. Для лечения синдрома используются как медикаментозные, так и хирургические методы в зависимости от формы заболевания, тяжести процесса, этиологии и заинтересованности женщины в деторождении. Учитывая сложный патогенез заболевания, лечение прежде всего должно быть направлено на коррекцию метаболических процессов, нормализацию стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках, восстановление фертильности, уменьшение гирсутизма, профилактику гиперпластических процессов эндометрия.

Консервативное лечение молодых девушек с начальной стадией яичниковой формы СКЯ необходимо начинать с применения витаминов (группы В, токоферола, фолиевой, аскорбиновой кислоты), биостимуляторов (стекловидное тело, плазмол, фибс, алоэ) (25).

Для уменьшения гиперандрогении применяют комбинированный пре- парат, состоящий из активного антиандрогена (ципротерон ацетат и этинил-эстрадиол) — «Диане-35». При гормональном исследовании у женщин, получавших этот препарат, отмечено снижение уровня ЛГ и ДГЭА. Применение «Диане-35» в течение 12 месяцев приводит к уменьшению размеров яичников более чем на 50%, при этом эхоскопически отмечено исчезновение кистозных изменений.

При отсутствии положительного эффекта на фоне лечения «Диане-35» применяется андрокур, синтетический антиандроген, один из препаратов, входящих в группу антигормонов.

Широкое применение как антиандроген получил верошпирон (спиронолактон). После приёма в течение 30 дней снижается уровень Т, а при длительном приёме в течение 6 месяцев значительно уменьшается или стабилизируется гирсутизм.

С начала 70-х годов используется в клинической практике кломифен, хотя до сих пор остаётся спорным вопрос о механизме его лечебного эффекта. По мнению ряда авторов (48), его действие обусловлено анти- эстрогенным влиянием на уровень гипоталамо-гипофизарных структур, в то время как другие исследователи связывают клиническую эффективность препарата с прямым стимулирующим действием на образование эстрогенов в яичниках (13).

Клиницисты полагают, что кломифен может быть использован на начальных этапах лечения больных с синдромом СКЯ, при отсутствии эффекта от операции, а также в процессе предоперационного обследования в качестве дифференциально-диагностического теста и прогноза эффективности хирургического лечения(7).

В связи с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников, наз- начать кломифен целесообразно в умеренных дозах — 50-100 мг в течение 5 дней с 5-го дня менструального цикла на протяжении 3-6 месяцев.

При проявлении антиэстрогенного действия рекомендуется приём с 9- го по 15 день условного менструального цикла эстрогеносодержащих препаратов.

Пациентки часто бывают резистентными к препаратам этой группы, что, по мнению некоторых авторов, служит основанием для использо- 102вания гонадотропинов (хумегон, пергонал, неопергонал). Однако В.П. Сметник считает, что стимуляция овуляции гонадотропными препаратами, содержащими ЛГ и ФСГ, мало эффективна, поскольку уровень ЛГ при синдроме СКЯ изначально повышен. Введение этих препаратов способствует развитию гиперстимуляции и многоплодной беременности (35).

Приём же малых доз ФСГ (метродина) оказался более эффективным у больных с синдромом СКЯ. При лечении кломифенрезистентных пациенток следует начинать с малых доз метродина, при достаточной зрелости доминантных фолликулов вводится хорионический гонадотропин (профазы).

Достижение современных рекомбинантных технологий позволило создать препараты, в которых наблюдается, при крайне высокой активности ФСГ, полное отсутствие активности ЛГ — Пурегон и Гонал (47). На протяжении последнего десятилетия перечень препаратов, обладающих антигормональными свойствами, пополнился новым классом син- тетических соединений, препаратами а-ГнРг. Одним из препаратов а- ГнРг, широко применяемым в лечении бесплодия, является золадекс (31).

Механизм действия агонистов гонадолиберина, заключающийся в их связывании с рецепторами гонадолиберина в гонадотрофах аденогипофиза, приводит на первом этапе к активации и на втором — к угнетению секреции гонадотропинов и возникновению состояния десенси- билизации. Больным со СКЯ препарат назначается в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение 3-х месяцев.

По данным Т.В.Овсянниковой, применение а-Гн-Рг приводит к уменьшению концентрации Т, ДГЭА-с, коэффициента ЛПФСГ, а у 40% больных с эндокринным бесплодием—к восстановлению репродуктивной функции. При отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения, через 3 месяца после последней инъекции золадекса рекомендуется провести стимуляцию овуляции кломифеном или человеческим менопаузальным гонадотропином. Стимуляция экзогенными гонадотропинами на фоне блокады собственных гонадотропинов препаратами а-Гн-Рг (декапептиды: трипторелин, бусерелин, госерелин, нафарелин) приводит к наступлению беременности ещё у 20% больных (44). Синтетические аналоги гонадотропных рилизинг-гормонов в 50-100 раз активнее эндогенных рилизингов. Действие их основано на блокаде

собственных гонадотропинов, что позволило некоторым авторам назвать этот метод лечения « стимуляция суперовуляции на фоне гипофизэктомии», хотя на самом деле подавляется стимуляция только гонадотропинов, а не всех тропных гипофизарных гормонов. На фоне снижения уровня собственных гонадотропинов введение экзогенных гонадотро- пинов позволяет регулировать рост доминантных фолликулов и созревание яйцеклеток (35, 40).

С целью подавления гиперпластических процессов эндометрия применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты (оральные контрацептивы). Приём гормональных контрацептивов по стандартной схеме в течение 6-8 месяцев приводит к снижению повышенного уровня гонадотропинов, уменьшает гипертрихоз, в некоторых случаях уменьшает размеры яичников. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты применяют также для лечения бесплодия в течение 2-3 циклов, с целью rebaunt -эффекта.

Имеются сообщения о лечении парлоделом больных со СКЯ, однако данные об эффективности препарата не всегда одинаковы (46). Некоторые исследования указывают, что применение парлодела приводит к значительному снижению уровня ЛГ, Т, уменьшению соотношения ЛГ,ФСГ, нормализации ЛГ у больных с синдромом СКЯ и нормопролактинемией. Другого мнения придерживаются К. Steingold с соавторами (51), которые считают, что на фоне нормопролактинемии, без галактореи, парлодел не влияет на секрецию гонадотропинов. По их мнению, парлодел оказывает терапевтическое действие только при ановуляции в результате гипер- пролактинемии, а у больных СКЯ чаще встречается функциональная гиперпролактинемия.

В литературе имеются противоречивые данные о лечении глюкокортикоидами больных синдромом СКЯ. Л.В.Петухова считает, что применение глюкокортикоидов целесообразно только при сочетанной форме заболевания. По мнению G. Siklosi, дексаметазон даёт терапевтический эффект и в тех случаях, когда источником гиперандрогении являются яичники (49). По нашему мнению, для лечения больных с над-почечниковой формой СКЯ успешно применяются препараты глюко- кортикоидного ряда (преднизолон, дексаметазон), доза которых зависит от уровня андрогенов. Для стимуляции овуляции к лечению добавляют кломифен по общепринятой методике. При повышенном уровне пролактина удаётся добиться овуляции комбинированным приёмом глюкокортикоидных препаратов и парлодела.

Применение синтетических прогестинов с целью регуляции менструального цикла при этой форме заболевания требует осторожности, т.к. их длительный приём может привести к глубокому торможению гонадотропной функции, аменорее и иногда к гиперпролактинемии.

Лечение больных с диэнцефальной формой заболевания следует начинать с терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений и прежде всего снижению массы тела. Эффективность диетического лечения повышается при включении медикаментозных препаратов, регулирующих нейромедиаторный обмен (дифенин, хлоракон, парлодел). Эти препараты нормализуют функцию гипоталамических структур, в частности, регулирующих секрецию люлиберина, кортиколиберина и пролактина. Рекомендуется приём верошпирона, являющегося антиандрогеном, обладающего калийсберегающим диуретическим свойством и нормализующего артериальное давление.

После снижения массы тела на 12-15% у женщин восстанавливается менструальный цикл, а для дальнейшего лечения с целью стимуляции овуляции назначается кломифен или парлодел в сочетании с кломифеном.

Применение синтетических прогестинов у данных больных также требует осторожности, поскольку эстрогеносодержащие препараты повышают уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, что способствует дальнейшему нарушению жирового и углеводного обменов. Применение комбинированных препаратов рекомендуется на фоне строгой диеты только у больных с гиперпластическими

процессами эндометрия, как профилактика рецидивирующей гиперплазии и развития атипии эндометрия, под контролем гистологического и цитологического исследования.

Признано, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют ключевую роль в развитии метаболических нарушений и могут приводить к развитию гиперандрогении и менструальных нарушений. В литературе имеются сообщения о положительном терапевтическом эффекте метформина (препарата из группы бигуанидов), который повышает чувствительность к инсулину у больных со СКЯ и ожирением, способствует повышению уровня тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и уменьшению гиперандрогении (42).

Однако, несмотря на наличие многочисленных препаратов для лечения различных форм синдрома СКЯ, до сих пор нет единого метода консервативного лечения, который бы позволил реверсировать СКЯ на длительный срок. Медикаментозные воздействия могут в опреде- лённой мере способствовать достижению кратковременного эффекта — восстановлению менструального цикла, овуляции и наступлению беременности. Однако в последующем, по справедливому утверждению Burger, несмотря на ближайшие эффекты, склерокистозные яичники остаются склерокистозными яичниками.

Таким образом, современные представления о лечении поликистозных (склерокистозных) яичников сводятся к общепризнанной точке зрения о преимуществах хирургического воздействия у большинства женщин, особенно при недостаточном эффекте применения современных лекарственных препаратов.

В зависимости от воздействия предложены следующие модификации операций: клиновидная резекция яичников, демодуляция, декортикация, лапароскопия с электроконизацией и лазерной выпоризацией (41). Постоянно происходит модернизация способов хирургического лечения. Несмотря на то, что субтотальная резекция яичников известна давно, в последнее время она стала применяться значительно шире, т.к. дает наибольшее количество положительных результатов (9).

Общеизвестно, что наиболее благоприятные результаты хирургического лечения отмечаются у больных с яичниковой формой заболевания. Спорным остаётся вопрос о целесообразности оперативного лечения при надпочечниковой и диэнцефальной формах синдрома.

По мнению Н.П.Зенкиной (22), оперативное вмешательство при сочетании с надпочечниковой гиперандрогенией является противопоказанным и неэффективным, т.к. все патогенетические механизмы, приводящие к развитию данной патологии, остаются. Другие данные получили Л.В.Грозовская и В.Г.Орлова с соавторами (16), которые допускают возможность применения оперативного лечения при отсутствии положительного эффекта от консервативной терапии.

Учитывая указания о возрастающей онкологической опасности по мере увеличения длительности заболевания, своевременное оперативное вмешательство может способствовать предотвращению роста гиперпластических процессов и предраковых изменений эндометрия. Н.ВАкунц пришёл к выводу, что раннее хирургическое лечение повышает процент восстановления овуляторных менструальных циклов и наступления беременности (1).

В то время, как одни исследователи выявили прямую зависимость эффекта оперативного лечения от длительности заболевания, другие установили закономерную зависимость степени восстановления репродуктивной функции женского организма от тяжести клинических про- явлений (18). Эффективность хирургического вмешательства у данного контингента больных, по данным литературы, составляет: нормализация менструального цикла — 43-55%, восстановление фертильности —30-85%.

Наш опыт подтверждает целесообразность последовательного при- менения консервативного и оперативного методов лечения, а также до- полнительного воздействия консервативными средствами при неус- пешном оперативном вмешательстве.

Нами проанализированы клинические и гормональные показатели 135 больных с различными формами синдрома СКЯ в течение 5 лет после субтотальной резекции яичников. Все обследованные больные длительное время получали консервативное, патогенетически обоснованное лечение, которое периодически приводило к нормализации менструального цикла, сохранялось бесплодие, и имелась тенденция к увеличению размеров яичников. Показаниями к субтотальной резекции яичников послужило наличие у больных бесплодия, нарушения менструального цикла, двустороннего увеличения размеров яичников, а также возможные онкологические аспекты заболевания.

Синдром СКЯ относится к группе риска в отношении развития предрака эндометрия, в связи, с чем мы считаем показанным оперативное лечение как больным с яичниковой, так и с другими формами этого заболевания.

Всем женщинам, живущим половой жизнью, перед операцией производилось выскабливание полости матки с целью уточнения состояния эндометрия, а также для создания маточно-яичникового цикла. В после- дующем проводилось хирургическое лечение — субтотальная резекция яичников. Для уточнения проходимости маточных труб и профилактики спаечного процесса производилась ретроградная гидротубация, во время операций в брюшную полость вводился раствор гидрокортизона.

По нашим наблюдениям, гиперплазия эндометрия выявлена у 29 (21,5%) оперированных. Эта частота, хотя и является высокой, однако ниже указанной в литературе. На частоту развития гиперпластических процессов эндометрия оказывают определённое влияние клинические варианты синдрома. Например, при яичниковой форме СКЯ гиперплазия эндометрия выявлена в 18,2% случаев, при надпочечниковой — в 20% случаев, при диэнцефальной форме заболевания — 26% оперированных больных. Рак эндометрия и тела матки не были выявлены.

Менструальный цикл восстанавливался через 1 месяц после операции у всех больных с яичниковой и диэнцефальной формами синдрома СКЯ, и только у одной пациентки с надпочечниковой патологией цикл норма- лизовался через 3 месяца, после проведенной преднизолонотерапии.

Из 55 больных, оперированных по поводу яичниковой формы заболевания, 36 женщин были заинтересованы в наступлении беременности. После операции фертильность была восстановлена у 27, причём у 19 оперированных беременность наступила через 9-14 месяцев без дополнительного лечения. У 8 женщин беременность наступила на фоне сочетанной терапии (у 4 из них после приёма кломифена, у 4 — после курсов противовоспалительной рассасывающей терапии).

Таким образом, оперативное лечение при яичниковой форме СКЯ позволило восстановить фертильность в 52,8% случаев, применение же сочетанной терапии привело к наступлению беременности в 75%.

Анализируя полученные данные у больных с надпочечниковой формой заболевания по тем же параметрам, мы получили следующие результаты: из 30 прооперированных пациенток в беременности были заинтересованы 16, из них беременность наступила у 14 (87,6%); без дополнительного медикаментозного лечения — у 5 (31,3%), а у 9 — на фоне лечения в послеоперационном периоде (преднизолон, дексаметазон, кломифен).

Следует отметить, что этим женщинам до операции также проводился курс консервативной терапии, однако беременность наступила только на фоне комплексного лечения с обязательным включением хирургического вмешательства на фоне терапии глюкокортикоидами.

Из 50 прооперированных женщин с диэнцефальной формой синдрома СКЯ 34 больных были заинтересованы в наступлении беременности. Беременность наступила в течение года после операции у 21, что составляет 61,8%. Только хирургическое вмешательство способствовало наступлению беременности у 14 (41,2%) женщин, остальным 7 было проведено сочетанное лечение (диетотерапия, дегидратация, рассасывающая терапия, кломифен, парлодел, профази).

Из полученных нами данных следует, что субтотальная резекция яичников является эффективным методом лечения больных с различными формами заболевания, устойчивых к проведенному ранее консер- вативному лечениею. При этом послеоперационная реабилитация женщин значительно улучшает клинический эффект во всех группах больных.

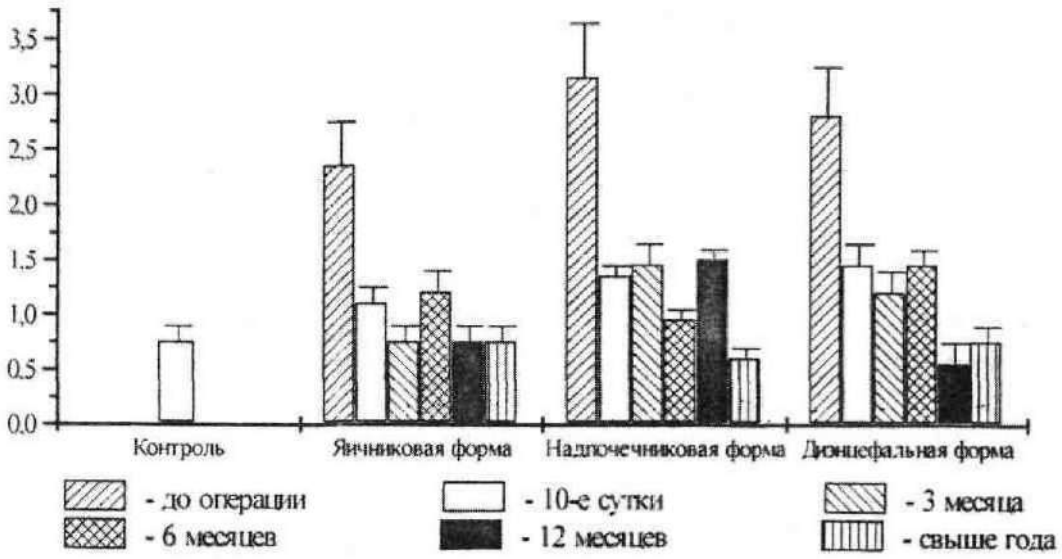
Однако беременность, наступившая после субтотальной резекции яичников, развивалась и заканчивалась не всегда благополучно. Клинические признаки угрозы прерывания беременности в первом триместре возникли у 28,8% больных, во втором — у 6,8%, невынашивание беременности имело место у 5,55%. У 31,9% женщин наблюдались осложнения в родах, проявившиеся слабостью родовой деятельности в 15,9%, кровотечениями в раннем послеродовом периоде в 7,3%. В 7,1% роды были преждевременными, в 1,4% — имелось мертворождение.

Наиболее частая акушерская патология отмечена у лиц, оперированных по поводу надпочечниковой формы заболевания: угрожающие состояния во время беременности возникли у 57,2%, осложнения в родах — у 83,3%. При изучении динамики гирсутизма в послеоперационном периоде нами отмечена у части больных стабилизация роста волос и незначительное уменьшение степени оволосения. Выявленные изменения можно считать положительным эффектом операции, однако они столь незначительны, что не приводят к уменьшению гирсутного числа ни при одной из форм заболевания.

Отсюда следует, что сам по себе гирсутизм, при отсутствии других симптомов склерокистоза яичников, не может служить показанием к оперативному лечению. Полученные нами данные совпадают с данными литературы.

Анализируя состояние гонадотропной функции гипофиза в ответ на субтотальную резекцию яичников, нами было установлено, что в ранние сроки после операции происходит значительное увеличение плазменного уровня ФСГ при всех формах синдрома. Полученные данные согласуются с мнением ряда учёных, считающих, что удаление части яичников приводит к уменьшению продукции яичникового ингибина, вследствие чего увеличивается секреция ФСГ (20,37). Однако, если при яичниковой и надпочечниковой формах повышенный уровень ФСГ достигает нормальных величин и сохраняется в течение всего периода наблюдений, то при диэнцефальной форме содержание ФСГ в крови остаётся сниженным даже в ранний послеоперационный период, что свидетельствует о сохра- няющемся патологическом очаге.

Рис 4.9. Динамика соотношения ЛГ/ФСГ у больных с синдромом СКЯ до и после хирургического лечения



Уменьшение концентрации в крови ЛГ происходит в более поздние сроки после операции. Динамика продукции гипофизарных гормонов приводит к уменьшению коэффициента ЛГ/ФСГ уже с 10-х суток после операции в основном за счёт увеличения содержания ФСГ, но полная его нормализация наступает при яичниковой форме синдрома СКЯ к 3-му месяцу, при надпочечниковой и диэнцефальной, после относительной нормализации уровня ЛГ — к 6-му месяцу после операции (Рис. 4.9).

Для всех клинико-патогенетических вариантов заболевания характерна нормализация после операции андроген-эстрогенного баланса (2). По нашим данным, при яичниковой форме синдрома СКЯ снижение тесто- стерон-эстрадиолового коэффициента обуславливается выраженной эстрогенизацией женского организма, возникшей сразу же после операции и сохраняющейся в течение всего периода наблюдений. У больных с диэнцефальной формой соотношение половых гормонов нормализуется благодаря снижению уровня тестостерона, при сохраняющейся высокой продукции эстрадиола; у больных с надпочечниковой формой — вследствие такого же снижения тестостерона при нормальной продукции эстрадиола.

Описанный механизм нормализации андроген-эстрогенного баланса, по нашему мнению, является ведущим в лечебном эффекте операции (Рис.4.10).

При анализе динамики андрогенной и глюкокортикоидной функции надпочечников нами обнаружено, что при всех формах заболевания субтотальная резекция яичников приводит к уменьшению экскреции суммарных 17-КС в основном за счёт андрогенов яичникового (этиохоланолона, андростерона) и надпочечникового (ДГЭА) генеза. Однако у женщин с надпочечниковой формой заболевания в дальнейшем отмечено постепенное увеличение суточного выделения ДГЭА до цифр, превышающих показатели здоровых женщин.

В связи с большим количеством осложнений у оперируемых женщин во время беременности и родов, мы проанализировали гормональные показатели перед наступлением беременности. В группе больных с нормально протекающей беременностью не выявлено отклонений ни в уровне секреции гонадотропинов, ни в их соотношении. Концентрация Т в крови соответствует показателям здоровых женщин, но перед наступлением беременности установлено значительное увеличение плазменного эстрадиола. Повышенная экскреция ДГЭА не оказала существенного влияния на характер её течения. У женщин, беременность которых протекала с осложнениями, выявлено

нарушение соотношения ЛГ/ФСГ в сторону преобладания ЛГ, значительное увеличение в крови Т и относительно низкий уровень Е2.

Таким образом, наше мнение согласуется с мнением учёных, указывающих на то, что хирургическое вмешательство приводит к нормализации функции фолликулярного аппарата и созданию возможности созревания и выхода яйцеклетки, в результате чего у больных наступает беременность

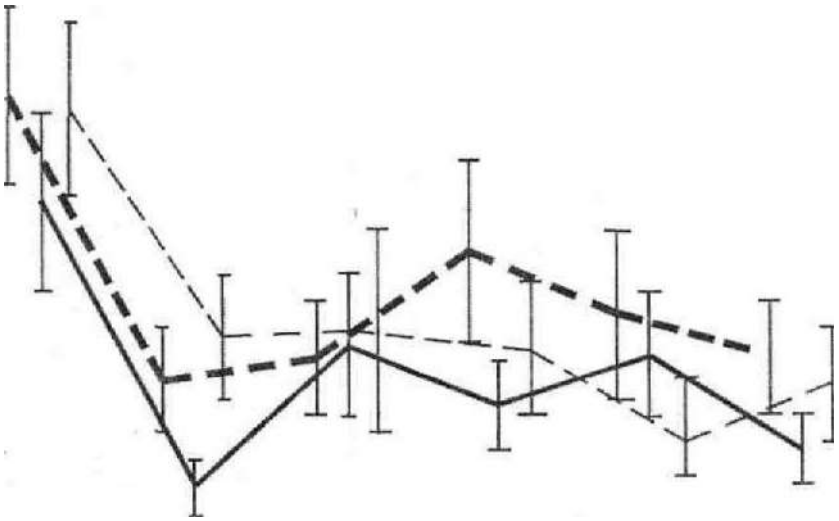


Рис. 4.10. Динамика тестостерон-эстрадиолового коэффициента после оперативного лечения(2),

но для благоприятного её течения необходима нормализация соотношения гонадотропинов, мужских и женских половых гормонов.

Следовательно, беременность, наступившую после хирургического лечения по поводу синдрома СКЯ, в связи с частыми осложнениями, следует отнести к беременности высокого риска. Характер её течения зависит от состояния гормонального фона. В связи с этим, всестороннее обследование женщин необходимо начинать вне беременности для подбора и проведения реабилитационных мероприятий. При наступлении беременности эти женщины нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении для ликвидации гиперандрогении в самые ранние сроки. Дети, рождающиеся у данного контингента женщин, такженуждаютсявнаблюдении педиатра, особенно в период полового созревания. Гормональный дисбаланс, имеющийся у части больных, сохраняет патогенетическую роль и в последующие годы жизни женщины.

Как правило, эти женщины составляют группы риска по таким заболеваниям, как патологический климакс, миома матки, фибрознокистозная мастопатия.

4.2. ВИРИЛИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Гормонально-активные опухоли яичников принято разделять на опухоли, сопровождающиеся феминизирующим эффектом и оказывающие вирилизирующее действие. Однако клиническую симптоматику не всегда можно уложить в жёсткую схему феминизации или маскулинизации. Ещё более трудной представляется задача сопоставления клинических проявлений с морфологической структурой опухоли. Опухоли яичников, сходные по структуре, могут существенно отличаться по своей функциональной активности, в то же время один и тот же гормональный эффект может быть при опухолях различного строения. Например, опухоли типа текомы могут быть как неактивными физиологически, так и феминизирующими или вызывающими явления маскулинизации (10).

Появление тех или иных клинических симптомов связано с выработкой клетками опухоли избыточного количества эстрогенов или андрогенов. Элементами женской гонады являются гранулёза фолликулов и тека-ткань. Принято считать, что эстрогены в физиологических условиях вырабатываются гранулёзой фолликулов. Это подтверждается эффектом феминизации при наличии гранулёзоклеточных опухолей. Однако исследования последних 15-20 лет показали, что не только гранулёза фолликулов, но и внутренняя их оболочка способны вырабатывать эстрогены. Внутренняя оболочка фолликула образуется из клеток межклеточной ткани коркового слоя. После овуляции она превращается в тека-лютеиновые клетки. При тека-клеточных опухолях яичника также могут наблюдаться явления эстрогенизации.

Однако, как правило, опухоли редко состоят только из одного вида клеток; можно констатировать лишь преобладание того или другого вида клеточных структур. Опухоли яичников, состоящие из элементов мужской гонады, образуются из тех же мозговых тяжей (rete ovarii), что и клетки Сертоли у мужчин. Сеть яичника является рудиментарным образованием — гомологом сети яичка. В патологических условиях она может быть источником роста опухоли, вырабатывающей большое количество андрогенов, что и обуславливает клинические проявления вирилизации.

Хилюсные клетки находятся в широкой связке в области ворот яичника. Гиперплазия хилюсных клеток приводит также к клиническим проявлениям вирилизации, что дало основание для предположения о выделении ими андрогенов. Хилюсные клетки считаются гомологическими клетками Лейдига у мужчин.

Однако в патологических условиях и гранулёза фолликулов, и тека- ткань, и хилюсные клетки могут выделять как эстрогены, так и андрогены. По-видимому, в патологических условиях одни и те же морфологические структуры могут обладать различной гормональной активностью, т.е. могут функционировать и аналогично с физиологическими условиями, и парадоксально, вырабатывая гормоны противоположного пола(23).

В связи с полиморфизмом структур, очень трудно выявить прямую зависимость того или другого гормонального эффекта от строения опухоли.

Известно, что пути биосинтеза эстрогенов и андрогенов очень близки, и андрогены являются непосредственными предшественниками эстрогенов. В случаях снижения активности ароматизирующих ферментных систем, ответственных за превращение андрогенов в эстрогены, биосинтез стероидных гормонов может останавливаться на стадии образования андрогенов. Но продукция андрогенов может усиливаться и в клетках тека, и гранулёзы, если по каким-то причинам также снижается активность ферментов, превращающих андрогены в эстрогены. Аналогично в клетках ворот и сети яичника, где активность энзимов обычно низкая, она по ряду причин может возрасти, тогда наряду с продукцией андрогенов будет синтезироваться избыточное количество эстрогенов.

Поскольку отсутствует прямая зависимость между гормональным эффектом опухоли и её структурой, подразделение гормонально-активных опухолей яичника на феминизирующие и маскулинизирующие условно. Тем не менее, принято различать опухоли из элементов женской гонады (феминизирующие опухоли) и из элементов мужской гонады (маскулинизирующие опухоли), а также опухоли смешанного строения. К феминизи- рующим опухолям относятся гранулёзоклеточные опухоли и текомы, к маскулинизирующим — арренобластомы, опухоли из хилюсных клеток и маскулинобластомы.

Феминизирующие опухоли

Гранулёзоклеточные опухоли. Такие опухоли развиваются у женщин любого возраста. У девочек отмечаются элементы преждевременного полового созревания (рост молочных желёз, преждевременный рост волос на лобке и в подмышечных впадинах). Рост и развитие скелета зна- чительно превышают паспортный. Появляются маточные кровянистые выделения типа менструальных, сменяющиеся периодами аменореи. В

репродуктивный период у женщин наблюдаются различные расстройства менструального цикла, чаще типа мено- или метрорагий. У женщин в менопаузе при возникновении опухоли возникают маточные ацикли- ческие кровянистые выделения вплоть до метрорагий. При объективном обследовании в области одного из яичников определяется округлой формы образование величиной от сливы до мужского кулака, кистозного или солидного характера. У женщин в менопаузе наружные половые органы и влагалище сочные, слизистая оболочка имеет нормальную окраску, как у женщин среднего возраста. Матка несколько увеличена, сочная. Соскоб со слизистой оболочки матки обычно обильный, гистологически определяется железистая гиперплазия, нередко полипоз. Опухоль обычно сопровождается повышением количества эстрогенов в моче и крови, резко снижающегося сразу после операции. Женщины в постменопаузе с гранулёзоклеточными опухолями обычно моложавы, с хорошим тургором кожи, отсутствует возрастная атрофия половых органов.

Следует отметить, что клинические проявления феминизирующего действия опухоли не зависят от её величины.

Таким образом, для больных с гранулёзоклеточными опухолями характерны более или менее длительная аменорея, сменяющаяся маточ- ными кровотечениями, а также появление менструальноподобных кровотечений в детском возрасте с элементами преждевременного полового созревания. Несмотря на достаточно характерные симптомы, заболевание нередко в течение нескольких лет остаётся нераспознанным. В детском возрасте диагноз устанавливается легче в связи с более ярко выраженными клиническими признаками.

По характеру гранулёзоклеточные опухоли могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Необходимо также отметить, что хотя гранулёзоклеточная опухоль яичников относится к феминизирую- щим опухолям, в нашей практике встречались случаи развития опухоли с отчётливыми явлениями вирилизации — помимо нарушения менструального цикла отмечался выраженный гирсутизм.

В хирургическом отделении Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний за период с 1970 по 1997 год мы наблюдали 17 женщин в возрасте от 14 до 35 лет с гранулёзоклеточными опухолями яичников, при которых в клинической картине имелись выраженные явления маскулинизации — нарушение менструального цикла по типу олиго- или аменореи от 1 года до 3 лет, у трёх больных — гипертрофия клитора. Экскреция 17-КС была на верхней границе нормы.

Наличие опухоли подтверждено при помощи ультразвукового исследования органов малого таза, пневмопельвиографии. Всем больным проведено оперативное лечение — удаление придатков матки на стороне опухоли. Перед операцией больным, живущим половой жизнью, произведено диагностическое выскабливание полости матки. Гистологическое исследование подтвердило наличие гранулёзоклеточных опухолей яичников, но в одном случае выявлена низкая дифференциация клеток, в связи, с чем проведена послеоперационная химиотерапия.

При оценке катамнеза обращает на себя внимание медленное обратное развитие явлений маскулинизации: у всех больных уменьшился, но не исчез полностью гирсутизм, менструации нормализовались у 13 больных, а у двух женщин через 2 года после операции наступила беременность.

Лечение гранулёзоклеточных опухолей яичника только хирургическое. Необходимость радикального вмешательства остаётся дискуссионной. По мнению большинства авторов, необходима радикальная операция, как при злокачественных опухолях. В молодом возрасте вопрос должен решаться индивидуально. В ряде случаев можно воздержаться от удаления матки и второго яичника, если опухоль одного яичника доброкачественная, а второй не изменён. Женщинам пожилого возраста необходимо производить надвлагалищную ампутацию или экстирпацию матки с придатками ввиду частого

двустороннего поражения яичников, возмож- ности рецидивов заболевания и развития фибромиом матки.

ТЕКА-клеточные опухоли яичника (текомы) относятся к гормонально- активным опухолям, выделяющим в большом количестве эстрогены и оказывающим, как правило, феминизирующее действие. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте старше 50-60 лет. У молодых женщин текома встречается редко.

Первым признаком заболевания являются маточные кровотечения после наступления менопаузы. При гинекологическом осмотре обнаруживается отсутствие признаков половой инволюции полового аппарата. Длительная гиперэстрогения приводит к пролиферации слизистой оболочки матки, влагалища, а также к частому развитию полипоза и фибромиом матки. Некоторую волнообразность клинических проявлений, в частности, появление кровотечений, можно объяснить периодическим повышением выработки эстрогенов. Это подтверждается гормональными исследованиями.

Опухоль обычно поражает один из яичников. Величина опухоли варьирует от нескольких сантиметров в диаметре до размеров мужского кулака. При гинекологическом исследовании обычно в области придатков с одной стороны пальпируется плотная, с неровной поверхностью опухоль, подвижная, безболезненная, напоминающая фиброму яичника.

В редких случаях при наличии текомы наблюдаются симптомы вирилизации — аменорея, гирсутизм, облысение головы, огрубение голоса, увеличение клитора. Клинические симптомы развиваются медленно, особенно в постменопаузе. Текома относится к опухолям, наиболее часто перерождающимся в злокачественные. При наличии текомы у пожилых женщин и вероятности малигнизации показана радикальная операция — надвлагалищная ампутация или экстирпация матки с придатками. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Мы наблюдали пять женщин в возрасте 30-43 лет с текомами яични- ков, у которых имелись признаки как феминизации, так и маскулини- зации. В анамнезе у этих больных были роды, в клинической картине — нарушение менструального цикла (олигоменорея с интервалами в 2-3 месяца с последующими метрорагиями у трёх и аменорея от 1 до 4 лет у двух женщин), умеренно выраженный гирсутизм, артериальная гипертензия в пределах 18,7/12-21, 3/10,7 кПа (140/90-160/80 мм рт.ст.). При обследовании у всех больных выявлена опухоль одного из яичников, подтверждённая ультразвуковым методом исследования и пневмопельвиографией. Экскреция 17-КС и 17-ОКС была в пределах нормальных показателей. Больным произведено оперативное лечение. Объём операции: у четырёх — удаление придатков матки со стороны опухоли и резекция противоположного яичника, одной больной произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками в связи с наличием опухоли больших размеров и фибромиомы матки. При гистологическом исследовании выявлены текомы в удалённых и нормальная структура в противоположных яичниках, а также подтверждено строение фибромиомы матки.

Катамнез свидетельствует о полном выздоровлении четырёх больных — у них восстановился менструальный цикл, значительно уменьшился гирсутизм, нормализовалось артериальное давление, через 2-3 года у трёх наступили беременности, окончившиеся нормальными родами. У пятой больной имелись клинические проявления посткастрационного синдрома, купирующиеся консервативным медикаментозным лечением.

Маскулинизирующие опухоли

К маскулинизирующим опухолям по характеру гистологической структуры и клиническим проявлениям относят арренобластомы, опухоли хилюсных клеток и смешанные опухоли. Арренобластома. Арренобластома происходит из эмбриональных элементов мужского типа, встречается редко, составляя 5-10% общего числа опухолей яичников. Гистологическое строение очень разнообразно: арренобластома с клетками

Сертоли, с клетками Лейдига, промежуточные переходные формы, содержащие тестикулярные элементы.

Обычно опухоль располагается в корковом веществе или в области ворот яичника, односторонняя, иногда достигает больших размеров, однако встречаются маленькие, трудно диагностируемые опухоли, располагающиеся в собственной связке яичника.

Арренобластома продуцирует большое количество андрогенов, преимущественно тестостерона, что вызывает дефеминизацию с последующей маскулинизацией. Гирсутизм может быть значительным.

Появляются вторичные мужские половые признаки — мышечный тип телосложения, мужской голос, рост волос на лице в виде бороды и усов, облысение головы, чрезмерное оволосение туловища и конечностей, увеличение клитора. Нередко первым признаком заболевания является аменорея и атрофия молочных желёз (Рис. 4.11 — собственное наблюдение).

Арренобластома может возникнуть у женщин любого возраста, чаще от 25 до 38 лет. Из анамнеза удаётся установить, что развитие женского организма до начала заболевания происходило совершенно нормально, у большинства женщин были беременности, окончившиеся родами или абортами.

По микроскопическому строению различают арренобластомы тубулярного, тубулярно-диффузного и недифференцированного строения. Опухоли недифференцированного строения обладают более выраженным вирилизирующим действием, в то время как дифференцированные опухоли могут оказывать как слабо выраженный маскулинизирующий эффект, так и феминизирующее влияние.

Злокачественное течение наблюдается главным образом при арренобластомах промежуточного и недифференцированного типа. Все остальные виды арренобластом рассматриваются как доброкачественные. Злокачественные арренобластомы склонны к рецидивам и метастазам.

По данным гормональных исследований, выявлено увеличение содержания Т, экскреция же 17-КС — в норме, в некоторых случаях — немного повышена. Однако следует помнить, что суммарные 17-КС являются лишь косвенным показателем продукции андрогенов. Выделение Т возрастает значительно, а на величине экскретируемых с мочой суммарных 17-КС это может не отражаться. Более точным показателем является фракционный состав 17-КС. Так, установлено значительное повышение уровня активного метаболита Т-андросте-рона, более выраженное, чем этио- холанолона. Содержание ДГЭА и гонадотропинов в моче остаются в пределах нормы. Лечение арренобластомы только хи- ургическое. Опухоль удаляется вместе с поражённым яичником. У пожилых и старых женщин удаляют матку с при- датками, т.к. некоторые виды арренобластом являются злокачественными. Однако большинство гинекологов и онкологов считают это заболевание доброкачественным. 117 Рис. 4.11. Арренобластома яичника (до операции)

Окончательный диагноз устанавливается при гистологическом исследовании опухоли. После операции могут исчезнуть все признаки вирилизации — исчезает гирсутизм, восстанавливается менструальный цикл, начинают увеличиваться молочные железы.

В течение 20 лет мы наблюдали 19 женщин в возрасте от 25 до 56 лет с арренобластомой яичника. Дифференциальная диагностика проводилась с заболеваниями надпочечников — синдромом Иценко-Кушинга, опухолями и адреногенитальным синдромом, а также с синдромом СКЯ.

Учитывая идентичность многих клинических, анатомических и гормональных изменений при синдроме СКЯ, синдроме Иценко-Кушинга, адреногенитальном синдроме, опухолях надпочечника и арренобластоме яичника, нами выявлен и описан дополнительный тест диагностики — наличие фиброматоза или фибромиомы матки при арренобластоме, что является парадоксальным при длительной аменорее и выраженной андрогенизации и может быть объяснено нарушением метаболизма андрогенов и эстрогенов в женском организме при наличии патологических состояний (4).

После операции у всех больных наступила феминизация Маскулинобластома. Липоидоклеточные маскулинизирующие опухо- ли встречаются крайне редко. Опухоли, объединённые в эту группу, описаны как «лютеомы», «маскулинобластомы». Опухоли возникают из клеток коркового вещества надпочечников, дистопированных в яичник. В связи с этим, по гистологическому строению опухоль напоминает корковое вещество надпочечников.

Опухоль состоит из крупных клеток, содержащих липиды. В опухоли часто встречаются также участки, напоминающие гранулёзные и тека- ткани. Обычно опухоль небольших размеров и расположена в виде узла, исходящего из хилюса яичников. На разрезе опухоль желтовато-красного цвета. Опухоль возникает в любом возрасте. При развитии опухоли у половозрелой женщины, наряду с явлениями дефеминизации и маскулинизации, появляются такие признаки, как при синдроме Иценко-Кушинга (дис- пластика, плетора, гипергликемия, артериальная гипертензия). У детей, наряду с признаками маскулинизации, описаны элементы преждевременного полового созревания. Клиническая картина заболевания связана с функциональной активностью элементов коркового вещества надпочечников в яичнике. При этом, наряду с признаками вирилизации, наблюдаются явления гиперкортицизма. По данным гормональных исследований, повышается содержание Т, уровень 17-КС, в частности, за счёт андростерона и этиохоланолона. Опухоль секретирует также несколько повышенное количество 17-ОКС.

Опухоли клеток Хилюса. Опухоли клеток Хилюса яичников происходят из клеток Лейдига и относятся к очень редким гормонально-активным опухолям яичников.

В типичных случаях также отмечаются признаки дефеминизации и маскулинизации. При гинекологическом осмотре обнаруживают атрофию половых органов, гипертрофию клитора. К характерным симптомам относятся облысение головы и усиление роста волос на теле.

При лабораторных исследованиях определяется увеличение экскреции 17-КС и Т при нормальном выделении гонадотропинов.

Клинические симптомы маскулинизации развиваются очень медленно, а из-за малых размеров и медленного развития распознавать опухоль трудно.

Лечение заболевания обычно оперативное. Удаляется опухоль вместе с поражённым яичником. После удаления опухоли клинические симптомы маскулинизации исчезают, однако часто остаётся гипертрофия клитора.

Опухоли яичников смешанного строения. Опухоли яичников смешанного строения являются вариантом гормонально продуцирующих опухолей яичников, в которых сочетаются структурные элементы гранулёзоклеточной опухоли и текомы. При этом возможны совершенно разные сочетания компонентов и количественного соотношения той или другой опухоли. Этим и объясняется многообразие клинических проявлений. Наиболее часто опухоли появляются в климактерический и постменопаузальный периоды, но могут изредка возникать в любом возрасте. Клинически опухоль может проявляться симптомами как феминизации, так и маскулинизации. Первым симптомом заболевания обычно является нарушение менструального цикла; при этом у одних больных сначала наблюдается аменорея, азатем маточные кровотечения, у других, наоборот, периоды маточных кровотечений могут сменяться стойкой аменореей. Часто симптомы вирилизации сочетаются с маточными кровотечениями. По данным гормональных исследований, повышается экскреция суммарных 17-КС в моче.

Течение опухолей смешанного строения доброкачественное. Однако опухоль склонна к рецидивированию; через большие сроки (5-15 лет) после хирургического лечения опухоль может рецидивировать. Лечение смешанных опухолей яичников только хирургическое. Предлагается удалять один яичник или оба, если имеется поражение обоих яичников. Матка, как правило, не удаляется.

Глава 5. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ГИПОТАЛАМО - ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

Накопление знаний о взаимоотношениях центральной нервной системы (ЦНС), гипоталамуса, гипофиза и периферических эндокринных желез в течение последних 30 лет способствовало возникновению новой области науки — нейроэндокринологии.

В настоящее время изучение нейроэндокринных корреляций не оставляет сомнения в том, что деятельность желез внутренней секреции нахо- дится под контролем гипоталамуса при регулирующей роли высших отделов ЦНС.

Условно можно выделить четыре основных уровня регуляции стероидогенеза:
• центральный, включающий кору головного мозга, подкорковые образования (лимбическая система, гиппокамп, миндалины, ядра гипоталамуса— преоптическая, перивентрикулярная, аркуатная, дорсальная и др. области);
• аденогипофизарный, где происходит синтез тропных гормонов;
• периферические эндокринные железы (надпочечники и половые железы);
• тканевой уровень, включающий специфические рецепторы стероидных гормонов в органах «мишенях».

Гипоталамус — область ЦНС, высший центр вегетативной регуляции, который посредством нейротрансмиттеров, а также симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы интегрирует деятельность гипофиза, периферических эндокринных желез, поддерживает оптимальный уровень обмена веществ и энергии, регулирует температурный баланс организма, деятельность пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем организма, адаптирует функционирование организма как единой целостной системы к различным условиям внешней среды. Основными биологическими веществами, обеспечивающими функционирование центрального звена регуляции стероидогенеза, являются моноамины, прежде всего катехоламины и индоламины, и нейропептиды — либерины и статины. Гипоталамические нейрогормоны являются веществами пептидной природы и поступают в гипофиз через систему сосудов первичной капиллярной сети. В настоящее время разработаны радиоиммунологические методы определения этих гормонов. Наиболее точно установлена химическая структура пяти гипоталамических гормонов: тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), люлиберина (ЛГ-РГ), соматотропин-ингибирующего фактора (СИФ), соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ) и кортикотропин- рилизинг гормона (КРГ), которые синтезируются в нейронах мелко- клеточных структур гипоталамуса, затем по аксонам поступают в нервные окончания и накапливаются в отдельных синаптических пузырьках. К гипоталамическим нейрогормонам следует отнести также вазопрессин (ВП) и окситоцин, продуцируемые клетками крупноклеточных ядер гипоталамуса и транспортируемые по собственным аксонам в заднюю долю гипофиза. Регуляция секреторной функции осуществляется по механизму обратной короткой связи между гипоталамусом и гипофизом, а также обратной ультракороткой (замыкающейся в той же структуре, в которой идет выделение гормона) и длинной (между органом-мишенью и гипоталамусом и/или гипофизом) связей (1, 2, 18, 28).

Биосинтез и секреция тесно взаимосвязаны. Выделение гормонов происходит обычно спонтанно, дискретными порциями, что, по-видимому, обусловлено цикличностью процессов биосинтеза, внутриклеточного депонирования и транспорта гормонов. В условиях физиологической нормы в организме устанавливается определенный базальный уровень гормонов в циркулирующих жидкостях. Секреция гипофизарных гормонов зависит от влияния нейромедиаторов адренергической и холинергической природы, уровня гипоталамических нейрогормонов и гормонов, продуцируемых органами-«мишенями».

При поражениях гипоталамо-гипофизарной области (нейроинфекция, опухолевый процесс, воздействие физических факторов и др.) происходит нарушение регуляции всей

цепи биосинтеза, секреции и метаболизма гормонов. В гонадах и надпочечниках возникают вторичные изменения, нарушается процесс синтеза андрогенов и, как следствие этого, — вирилизация женского организма (27, 28, 29).

В результате многообразия гипоталамических влияний обнаруживается значительный полиморфизм клинической симптоматики диэнцфальных синдромов. Клинические синдромы, обусловленные поражением гипоталамо-гипофизарной области и сопровождающиеся только явлениями вирилизма, практически отсутствуют. Это объясняется отсутствием чёткой изолированности отдельных гипоталамических центров, и поражение одного из них ведет к дисрегуляции всей нейроэндокринной системы, что и проявляется клинической симптоматикой заболевания.

Так, при изменениях в механизме контроля секреции АКТГ развивается клиническая картина болезни Иценко-Кушинга. При этом снижается дофаминергическая активность гипоталамических структур, обладающих ингибирующим влиянием на секрецию КРГ и АКТГ и стимулирующим — на синтез ПРЛ, в то же время повышается тонус серотонинергической системы нейрорегуляции. Вследствие этого изменяется суточный ритм секреции КРГ, АКТГ, кортизола, нарушается регуляторный принцип «обратной связи», усиливается синтез и секреция АКТГ и кортизола, кортикостерона, альдостерона, андрогенов. Повышенная выработка надпочечниками андрогенов может вызвать явления вирилизации.

Аналогично, при синдроме персистирующей галактореи-аменореи (СПГА), обусловленном первичным поражением гипоталамо-гипофизарной области, отмечается нарушение тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции ПРЛ, что в свою очередь ведет к нарушению циклического выделения гонадотропинов и дисрегуляции в биосинтезе стероидных гормонов.

Таким образом, при назначении патогенетического лечения больным с вирильным синдромом, обусловленным поражением гипоталамо- гипофизарной области, врач может использовать различные схемы терапии с использованием как гормональных средств, так и их сочетание с препаратами , обладающими нейрогенными свойствами. Такими препаратами могут быть производные нейромедиаторов адренергической, холинергической природы, а также нейропептидов.

5.1. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Болезнь Иценко-Кушинга — нейро-эндокринное заболевание, обусловленное первичным поражением подкорковых и стволовых образований (лимбическая зона мозга, гипоталамус) с последующим вовлечением гипофиза, коры надпочечников и развитием гиперкортицизма (16, 20).

Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20-40 лет, известны случаи его возникновения у детей и людей старше 50 лет, причем женщины болеют в 5 раз чаще.

От болезни Иценко-Кушинга следует отличать синдром Иценко- Кушинга, наблюдаемый при опухолях надпочечников (см. гл. 3.).

Этиология и патогенез

Этиология этого заболевания не установлена. У женщин оно чаще всего возникает после родов. Анамнестические данные свидетельствуют о наличии у больных травмы черепа, сотрясения мозга, ушибов головы, а также энцефалитов, арахноидитов.

Патогенез болезни Иценко-Кушинга определяется нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции деятельности коркового вещества надпочечников. Повышенное образование гипоталамусом кортикотропин- рилизинг-фактора вызывает активацию адренокортикотропной функции передней доли гипофиза, что ведет к гипертрофии и гиперфункции коркового вещества надпочечников, избыточному образованию глюкокортикоидов и андрогенов и развитию вторичного гиперкортицизма (7).

В большинстве случаев выявляются аденомы гипофиза, в основном - микроаденомы. К настоящему времени точно не установлено, являются ли опухоли при болезни Иценко-Кушинга первичным поражением гипофиза или их развитие связано с нарушением в вышележащих отделах центральной нервной системы. О последнем свидетельствует нарушение ритма не только АКТГ и кортизола, но и СТГ и пролактина, резистентность к экзогенным кортикостероидам, а против - восстановление суточной секреции АКТГ и кортизола после удаления опухоли гипофиза у большинства больных (11, 17).

При болезни Иценко-Кушинга имеется повышение секреции АКТГ гипофизом и повышенное выделение кортизола, андрогенов корой надпочечников (5).

Длительная гиперкортикозоленемия приводит к развитию симп- томокомплекса гиперкортицизма - болезни Иценко-Кушинга.

Клиническая картина

Характерными являются следующие симптомы: своеобразное отложение жира на лице, (так называемое «лунообразное» лицо), плечах шее и животе, в то же время конечности теряют жировые отложения, истончаются. На коже живота, бедер, внутренних поверхностях плечей и бедер, в области молочных желез появляются розово-фиолетовые стрии с характерной атрофией кожи. У больных отмечена красно-синюшная окраска кожи, особенно на лице, мраморность кожных покровов, их истончение и сухость. Больные отмечают мышечную слабость в сочетании с атрофией мышечной ткани.

Артериальная гипертензия является ранним и постоянным симптомом болезни Иценко-Кушинга. Она отличается высокими цифрами систологического и диастологического артериального давления. Патогенез артериальной гипертензии при рассматриваемом заболевании изучен недостаточно. Значительную роль играют нарушения центральных меха- низмов регуляции сосудистого тонуса. Большое значение имеет гиперсекреция глюкокортикоидов с выраженной минералокортикоидной активностью (12, 13).

У большинства женщин имеется вирильное оволосение, волосы на голове часто выпадают, отмечается облысение по мужскому типу. Наиболее частыми и выраженными являются изменения со стороны нервно- психической сферы. Больные становятся очень раздражительными, у них ухудшается память, отмечается склонность к депресссивным состояниям. В неврологическом статусе отмечаются расстройства чувствительности сегментарного типа, что вызвано электролитными нарушениями (концентрация калия в клетке снижается).

Остеопороз является частым, но более поздним симптомом болезни Иценко-Кушинга. Клинически он проявляется болями, особенно в ногах и позвоночнике. Чаще всего поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника, ребра, грудина, кости черепа. При малейшей физической нагрузке могут возникать компрессионные переломы позвонков, что сопровождается выраженным болевым синдромом. Боли достигают такой интенсивности, что значительно ограничивают движения больных и являются основной причиной их страданий.

Половые расстройства являются одним из ранних и постоянных симп- томов болезни Иценко-Кушинга. У женщины нарушается менструальный цикл вплоть до аменореи, часто отмечается вторичное бесплодие. У мужчин снижается либидо и развивается импотенция.

У большинства пациентов с болезнью Иценко-Кушинга имеются изменения углеводного обмена, проявляющиеся нарушением толерант- ности к углеводам и развитием сахарного диабета.

Отмечаются нарушения со стороны системы крови: регистрируется эозинопения, лимфопения, нейтрофильный лейкоцитоз, значительно нарушена функция свёртывающей системы крови, проявляющаяся тром- богеморрагическим синдромом.

Классификация

По степени тяжести болезнь Иценко-Кушинга бывает легкой, средней тяжести и тяжелой (15). При легкой форме заболевания перечисленные выше симптомы умеренно выражены,

а некоторые могут отсутствовать. Для заболевания средней тяжести характерно наличие достаточно выраженных всех симптомов, но отсутствие осложнений. При тяжелой форме болезни Иценко-Кушинга, помимо развития всех симптомов, имеются различные осложнения: сердечно-легочная недостаточность, патологические переломы, тяжелый сахарный диабет, тяжелые психические расстройства и др.

По течению болезнь Иценко-Кушинга может быть прогрессирующей и торпидной. Торпидное течение характеризуется постепенным развитием заболевания в течение длительного времени. При прогрессирующем течении отмечается быстрое развитие заболевания, быстрое нарастание всех симптомов и осложнений.

Диагностика

Диагностика болезни Иценко — Кушинга основывается на клинических, рентгенологических и данных гормонального обследования. Рентгенологические методы позволяют выявить остеопороз скелета различной степени выраженности. Остеопороз имеет обычно однородный мелкозернистый характер, отличаясь этим от крупно-пятнистых деструктивных очагов при воспалительных или бластоматозных процессах. Наблюдается остеопороз чаще в средних, нижних грудных и верхних поясничных позвонках, реже в верхних грудных и еще реже в шейных позвонках. Тела позвонков уплощаются, деформируются по типу «рыбьих». Размеры турецкого седла косвенно характеризуют морфологическое состояние гипофиза. При увеличении в размерах турецкого седла проводится компьютерная или ядерно-магнитно-резонантная томография. Исследование надпочечников проводится различными методами.

Ультразвуковое исследование позволяет выявить увеличение надпочечников. Однако не всегда этот метод достоверен.

Пневмосупраренография является наиболее доступным методом визуализации надпочечников, вместе с тем бывает трудно судить об их истинном увеличении, так как они окружены жировой тканью.

Возможно ангиографическое исследование надпочечников, однако этот метод является небезопасным для больных болезнью Иценко-Кушинга.

Компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томография дает возможность выявить аденому или аденоматоз надпочечников.

Наиболее доступным, широко распространенным и достаточно информативным методом подтверждения наличия гиперкортицизма является определение суточной экскреции с мочой - 17-оксикорти- костероидов (17-ОКС) — кортизола, кортизона и их метаболитов и нейтральных 17-кетостероидов (17-КС) — дегидроэпиандростерона, андростерона и этиохоланолона. При болезни Иценко-Кушинга экскреция 17-ОКС с мочой всегда повышена. Содержание 17-ОКС опреде- ляют также до и после введения дексаметазона. Проба с дексаметазоном основана на торможении секреции АКТГ высокими концентрациями кортико-стероидов в крови по принципу механизма обратной связи. В случае болезни Иценко-Кушинга наблюдается снижение экскреции 17- ОКС более чем на 50% и не изменяется при опухолях.

Для исследования функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы применяются радиоиммунологические методы определения содержания в крови кортизола и АКТГ. При рассматриваемом заболевании содержание кортизола и АКТГ в крови повышено, отмечается нарушение суточного ритма их секреции - отсутствуют ночные уровни их снижения.

Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Иценко-Кушинга, обусловленным опухолью коры надпочечников; гипоталамическим синдромом (синдром Иценко-Кушинга подробно описан в главе 3).

Для гипоталамического синдрома характерны равномерное ожирение, розовые, более тонкие стрии, артериальная гипертония чаще транзиторная. Стрии и гипертония могут исчезать при снижении массы тела. Гиперкортицизм в данном случае чаще называют реактивным: при снижении массы тела функция надпочечников нормализуется. При

данном заболе- вании никогда не выявляется остеопороз, отмечается нормальная реакция на малую дексаметазоновую пробу (0,5 мг каждые 6 часов в течение 2 суток).

Лечение

Лечение болезни Иценко-Кушинга патогенетическое и симптоматическое. Первое направлено на нормализацию гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений, а второе - на компенсацию обменных нарушений. Для нормализации продукции АКТГ и кортизола применяют рентгеновское облучение гипофиза, аденомэктомию хирургическим путем, а также препараты способные блокировать гипоталамо-гипофизарную систему. Выбор метода зависит от степени выраженности клинических симптомов.

Рентгенотерапия является одним из распространенных методов лечения. Показанием для рентгенотерапии являются начальные, медленно прогрессирующие формы заболевания, аденомы гипофиза при отсутствии симптомов сдавления зрительных нервов. Эффективность лучевой терапии определяется адекватно подобранной дозой облучения.

Как показывают многочисленные наблюдения клиники УкрНИИ ФЭЗ, при оптимально подобранной дозе облучения у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга регрессирует большая часть клинических проявлений заболевания и наступает практически полное выздоровление. Но в последние годы лучевая терапия используется значительно реже.

Основным методом лечения при клинической картине болезни Иценко- Кушинга является тотальная или субтотальная адреналэктомия. Часто применяется комбинированная терапия: оперативное удаление одного надпочечника и лучевая терапия гипофизарной области (12, 22, 15).

При лечении болезни Иценко-Кушинга используется также нейрохирургический метод - селективная аденомэктомия гипофиза.

Из медикаментозных препаратов, снижающих активность секреции гормонов аденогипофиза, выделяют следующие:

дифенин - отчетливо снижает функцию коры надпочечников при болезни Иценко-Кушинга;

резерпин — вызывает снижение секреции АКТГ. Назначается по 1,5 - 2 мг/сутки;

перитол - (ципрогептадин) является сильным антисеротониновым веществом, блокирующим секрецию АКТГ посредством торможения кортико-тропин-релизинг гормона. Хороший эффект отмечается при одновременном приеме перитола и хлодитана. Рекомендуется прием перитола в дозе 12-24 мг/сутки 3-6 месяцев (14);

парлодел (бромкриптин) - является специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов, активно влияет на кругооборот дофамина и норадреналина в ЦНС, уменьшает выделение серотонина, тормозит секрецию гормонов аденогипофиза, главным образом пролактина и соматотропина, и при болезни Иценко-Кушинга тормозит секрецию кортикотропина. Препарат применяют в дозах до 7,5 мг/сутки с постепенным снижением до 5-2,5 мг/сутки. Курс лечения 3-4 месяца и более, возможен его прием до одного года (4, 25).

Блокаторы функции коры надпочечников. Хлодитан - является адренолитическим средством. При длительном его применении отмечается существенное улучшение в течении заболевания.

Отличается хороший эффект при приеме хлодитана в дозах 4-10 г/ сутки. Курс лечения 5-6 месяцев, поддерживающая доза до 1 года (9, 12).

В комплексе лечения болезни Иценко-Кушинга нельзя обойтись без симптоматической терапии, включающей препараты, направленные на коррекцию электролитного, белкового, углеводного обмена, артериального давления. За прошедшие 3 года в терапевтическом отделении клиники находилось на лечении 16 больных болезнью Иценко-Кушинга. Преимущественно все больные получали медикаментозную терапию парлоделом или его аналогами, отмечался выраженный положительный клинический эффект.

Приводим наблюдение за больной В. 31 года. Поступила в клинику с жалобами на резкую общую слабость, сильные боли в трубчатых костях, позвоночнике, периодические головные боли, нарушения менструального цикла, изменение фигуры, появление роста волос на конечностях, высыпания на коже лица, туловища, конечностей.

Считает себя больной в течение года, когда наступила аменорея, появились боли в костях. Была обследована по месту жительства, в областной больнице, в НИИ травматологии и ортопедии, где получала курс лечения по поводу компрессионного перелома позвоночника, затем была направлена на консультацию к эндокринологу в связи с аменореей и гирсутизмом.

При обследовании в клинике: клинич. ан. крови: Нв — 155г/л, эритроциты - 3,6х1012/л, лейкоциты— 8,8х10'/л, СОЭ— 8 мм/ч.; клинич. ан. мочи— без особенностей; глюкозотолерантный тест: 2,8-5,2-6,4-6,4-4,7 ммоль/л; рентгенограмма черепа: патологических изменений свода черепа не выявлено, турецкое седло в норме. На рентгенограмме грудного отдела позвоночника в двух проекциях определяется диффузный остеопороз, компрессионный перелом 10 позвонка, начальные проявления гормональной спондилопатии. УЗИ надпочечников в динамике: (июль 1997 г.) левый 28х25 мм гетерогенной структуры, контуры четкие, ровные; правый 1 Ох 12 мм; (август 1997 г.) левый 32х32 мм, округлый, гетерогенный, правый 14х13 мм. Компьютерная томография надпочечников и головного мозга — без патологии (июль 1997 г.). Пневмосупраренография: правый надпочечник треугольной формы, однородной структуры, площадью 5 см2 , левый 6,7 см2 , контуры четкие, структура неоднородная; заключение: гиперплазия обоих надпочечников, аденоматоз.

Больной дважды была проведена большая проба с дексаметазоном. Июль 1997 г.: до пробы уровень 17-КС — 62,5; 33,0 мкмоль/сут, 17-ОКС — 28,3 мкмоль/сут; после приема дексаметазона: 17-КС— 49,6 мкмоль/сут, 17-ОКС— 10,1 мкмоль/ сут. Сентябрь 1997г.: до пробы: 17-КС — 79,0 мкмоль/сут, 170КС—28,3 мкмоль/ сут, после пробы: 17-КС— 49,6 мкмоль/сут, 17-ОКС— 11,58 мкмоль/сут. Содержание кортизола в плазме крови 310 нмоль/л, после пробы с дексаме- тазоном—220 нмоль/л.

При клиническом осмотре: рост 156 см, масса тела 69 кг, пульс 96 уд. в мин, АД 160/100 мм рт. ст., нерезко выраженное диспластическое телосложение, живот увеличен в размерах, распространенный фолликулит на коже лица, живота, конечностей, багровые стрии на коже живота и бедер, матронизм, гипертрохоз конечностей, лактореи нет.

Клиническая картина заболевания, анализ данных дополнительных методов обследования позволили поставить диагноз: болезнь Иценко-Кушинга с преимущественным аденоматозом левого надпочечника.

После первого пребывания в клинике УкрНИИ ФЭЗ больной назначен парлодел на 1 мес. по 1 табл. 2 раза в день. После 2 недельного приема препарата у больной началась менструация. Несмотря на некоторую положительную динамику после приема парлодела (появление менструаций), состояние больной оставалось неудовлетворительным, вышеуказанные жалобы прогрессировали. Больная была направлена на операцию. Произведена левосторонняя адреналэктомия. После операции состояние больной значительно улучшилось, нормализовался менструальный цикл, уменьшились боли в позвоночнике.

5.2. СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ-АМЕНОРЕИ

Синдром персистирующей галактореи-аменореи (СПГА) — это характерный клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие длительного повышения секреции пролактина (ПРЛ), в редких случаях этот симптомокомплекс развивается при нормальном сывороточном уровне ПРЛ, обладающего чрезмерно высокой биологической активностью (3,8,15).

Этиология

В основе развития патологической гиперпролактиемии, обусловленной первичным поражением гипоталамо-гипофизарной системы, лежит нарушение тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции ПРЛ, вызывающее избыточную пролиферацию лактотрофов гипофиза и, как следствие, гиперпролактиемию. Бывают случаи персистенции гиперплазии или микропролактиномы, не транспортирующихся в последнюю стадию заболевания — макропролактиному — опухоль, размеры которой выходят за пределы турецкого седла.

Нейроинфекция, травмы черепа, особенно в перинатальном периоде, могут явиться причиной неполноценности гипоталамических структур. В этих случаях СПГА развивается на фоне хронической внутричерепной гипертенции. Существуют данные о том, что причиной стрессорной гиперпролактиемии и ановуляции может стать отрицательный эмоциональный фон, причем чаще всего в пубертатном периоде.

Очень часто гиперпролактинемия развивается вторично при других заболеваниях эндокринного и неэндокринного генеза.

В этих случаях гипогонадизм имеет смешанный характер, так как обусловлен гиперпролактиемией и сопутствующим заболеванием.

Вторичные симптоматические формы гиперпролактинемии наблюдаются при состояниях, сопровождающихся избыточной продукцией половых стероидов (синдром Штейна-Левенталя, врожденная дисфункция коры надпочечников), первичном гипотиреозе, приеме различных медикаментов, рефлекторных влияний (наличие внутриматочных контрацептивов, ожоги, травмы грудной клетки), при хронической почечной, печеночной недостаточности (23).

Классификация

Наиболее приемлема рабочая классификация, предложенная И.И. Дедовым и Г.А. Мельниченко (8).

Первичный гиперпролактинемический гипогонадизм.

А. Гиперпролактинемический гипогонадизм как самостоятельное заболевание.

1. Функциональные гипоталамические нарушения.
2. Аденомы гипофиза.
3. На фоне внутричерепной гипертензии.

Б. Гиперпролактинемический гипогонадизм в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями.

1. Акромегалия.
2. Болезнь Иценко-Кушинга и синдром Нельсона.
3. Гормонально-неактивные опухоли гипоталамо-гипофизарной области; перерезка ножки гипофиза и др.

Вторичный гиперпролактинемический гипогонадизм.

1. При поражении периферических эндокринных желез:

а) первичный гипотиреоз;

б) опухоли, продуцирующие эстрогены;

в) склерокистоз яичников;

г) врожденная дисфункция коры надпочечников.

2. Ятрогенные формы.
3. Нейрогенные нарушения.
4. Печеночная и почечная недостаточность.
5. Внегипофизарные опухоли, продуцирующие пролактин.

Клиническая картина

Доминирующий синдром- галакторея,хотя он не всегда сопутствует гиперпролактинемии, а наиболее частой причиной обращения женщин к врачу является нарушение менструального цикла или бесплодие. Нарушение менструального цикла варьирует от опсо-олигоменореи до аменореи, чаще всего вторичной.

Развитие аменореи часто совпадает по времени с началом половой жизни, отменой ранее использовавшихся пероральных контрацептивов, прерыванием беременности, родами, введением внутриматочных контрацептивов или оперативным вмешательством под общим наркозом.

Очень часто у женщин развивается гирсутизм на лице, вокруг сосков, по белой линии живота. Галакторея редко бывает первым симптомом СПГА (не более чем у 20%). Иногда, даже при значительно увеличенном уровне ПРЛ, она отсутствует.

Выделяют следующие формы галактореи:

1. Галакторея на фоне повышенного уровня пролактина, протекающая, как правило, с нарушением менструального цикла, бесплодие.
2. Галакторея при нормальном уровне пролактина на фоне различных эндокринопатий, приводящих к нарушению соотношения пролактина и эстрогенов.
3. Галакторея при мастопатии.
4. Нормопролактинемическая галакторея у практически здоровых женщин.

Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является одной из основных жалоб при СПГА. Иногда в анамнезе у этих больных выкидыши на ранних сроках беременности (8-10 недель).

Практически у всех больных имеются жалобы на: снижение либидо, отсутствие оргазма, наблюдается фригидность, сухость влагалища.

Некоторые женщины отмечают отчетливую связь сексуальных расстройств с развитием заболевания.

Может измениться облик больных: у большинства развивается ожирение (у 60%), а классическое описание Хиари подчеркивало истощение больных на фоне галактореи, развивалась так называемая «молочная сухотка».

Часто больные жалуются на головные боли по типу мигрени, головокружения. У некоторых больных отмечаются эмоционально-личностные расстройства, склонность к депрессивным состояниям. Различные неспецифические жалобы-повышенная утомляемость, слабость, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации, также нередки среди больных СПГА, в основном среди лиц с эмоциональными расстройствами. Может быть также небольшая пастозность век, лица, нижних конечностей. Гиперпролактинемия обнаруживается у 30-60% больных с синдромом склерокистозных яичников, при этом галакторея может отсутствовать.

Дифференциальная диагностика

Диагностика типичных форм синдрома персистирующей галактореи-аменореи довольно проста, но сложность представляет собой диффе- ренциальная диагностика «стертых», «неполных» форм от симптоматических форм СПГА, а также от различных нечетко очерченных и малоизученных клинических симптомов.

Лабораторно-инструментальное обследование, необходимое для подтверждения наличия СПГА, состоит из 4-х этапов.

1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии путем определения уровня ПРЛ в сыворотке крови.
2. Исключение соматических форм СПГА (определение состояния щитовидной железы, исключение синдрома Штейна-Левенталя, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний).
3. Уточнение состояния аденогипофиза и гипоталамуса (рентгено- грамма черепа, томография).
4. Уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (уровень гонадотропинов, эстрогенов, состояние углеводного и жирового обмена, костной системы и других).

Определение сывороточного уровня ПРЛ имеет не только диагностическое, но и дифференциально-диагностическое значение. Умеренное повышение чаще встречается

при «идиопатических» формах, значительно увеличен уровень гормона при пролактиномах.

К настоящему времени предложен ряд тестов, позволяющих изучить секрецию ПРЛ в условиях стимуляции — это диагностические тесты с агонистами и антоганистами дофамина, которые позволяют отличить физиологическую гиперпролактинемию от патологической (см. главу 2).

Лечение

До конца 60-х не было эффективных методов лечения. Наблюдались только случаи спонтанной ремиссии заболевания. Галакторея уменьшалась при приеме бромкамфоры, но эффект был непостоянен. Сообщалось об эффективности больших доз витамина Вб.

Прием эстрогенов и прогестерона нецелесообразен и противопоказан из-за риска индукции пролактиномы.

Тиреоидные гормоны подавляют ПРЛ только в больших дозах.

С 1963г. применяли кломифен (клостилбегит) по 50-150 мг в течение 5-10 дней для стимуляции овуляции через гипоталамическую стимуляцию гонадотропинов.

До 70 годов СПГА считался неизлечимым. Это представление изменилось после внедрения в медицинскую практику полусинтетического алкалоида спорыньи парлодела (бромкриптина), обладающего свойствами гипоталамического и гипофизарного агониста дофамина, а также способного тормозить рост пролактина путем воздействия на генетический аппарат пролактотрофов (1, 8, 24).

Парлодел также восстанавливает циклическую секрецию гонадотропинов, нормализует их гипофизарный резерв. Препарат применяют по схеме, начиная с 1/4 таблетки (1/2 таблетки) 1-3 раза в день во время еды, увеличивать до 1-2 таблеток. Препарат понижает уровень ПРЛ до нормы, уменьшает лактореЮ, восстанавливает 2-фазный менструальный цикл. Когда бесплодие вызвано гиперпролактинемией, восстановление фертильности возможно в 75-90% случаев. При приеме препарата возможны побочные явления: тошнота, запоры, ощущение заложенности носа, головокружение.

В настоящее время на мировом рынке имеются новые аналоги парлодела: достинекс (США), роналин (Иордания), норпролак (Швейцария), бром-эргон (Словения), лактоделъ (Египет), серокриптин (Швейцария), лизенил (Чехия).

Микропролактиномы можно лечить как медикаментозным методом, так и путем щадящего оперативного вмешательства — трансфеноидальной микрохирургической резекции или криодеструкции. При макро- аденомах предпочтение отдают нейрохирургическому вмешательству. Абсолютным показанием к операции являются нарушения со стороны органа зрения(21).

За последние 3 года в клинике УкрНИИ ФЭЗ находилось на обследовании и лечении 127 больных с СПГА. Из них 39 пациенток было с подозрением на пролактиному и уже установленным диагнозом пролактиномы; 52 больных — с диагнозом гипоталамический синдром; 12 — с аутоиммунным тиреоидитом; 24 — с гирсутным синдромом. Всем больным с целью уточнения диагноза была проведена функциональная проба с церукалом (см. главу 2). Диагноз пролактиномы был подтвержден у 10 из 39 больных, им была проведена МРТ головного мозга, которая подтвердила наличие микропролактиномы (исходный уровень ПРЛ составлял 4000- 4100 МЕ/л).

У больных с нормальным содержанием ПРЛ в плазме крови после введения церукала отмечалось повышение ПРЛ. Например, 192 МЕ/л — 2400 МЕ/л; 186 МЕ/л — 3000 МЕ/л; 116 МЕ/Л — 2800 МЕ/л.

Достаточно большую группу больных составили пациентки, у которых исходный уровень ПРЛ был значительно повышен, а после приёма церукала повышался в 1,5-2 раза, т.е. реакция на введение препарата была ослабленной. Этим больным также была проведена компьютерная томография или МРТ головного мозга, однако микропролактиномы обнаружены не были.

Всем женщинам с выявленными микропролактиномами назначалась медикаментозная терапия парлоделом или его аналогами в индивидуально подобранной дозировке.

Глава 6. ГИРСУТИЗМ

Как указывалось ранее, одним из признаков вирилизации является гирсутизм. Под гирсутизмом следует понимать увеличение у женщин количества стержневых волос на лице, груди, животе, вокруг сосков, а также на спине и бёдрах.

При усиленном оволосении женщин ещё говорят о «гипертрихозе». Но между терминами «гирсутизм» и «гипертрихоз» существует принципиальная разница: первый обозначает мужской тип оволосения у женщин, а второй — количественное увеличение волос на теле при генерализованном характере их распределения.

Волосяной покров на голове, туловище, конечностях имеется в норме как у мужчин, так и у женщин. При этом наблюдается четкий половой диморфизм данного признака. В то же время степень выраженности волосяного покрова у представителей обоего пола может быть разной — от редких тонких волос до обильного оволосения всего тела.

В норме у человека волосяной покров в виде мягких бесстержневых волос возникает ещё на стадии эмбрионального развития, но к концу беременности исчезает. В постнатальный период волосяные фолликулы, количество которых у мужчин и женщин одинаково, дают начало коротким мягким и длинным стержневым волосам, содержащим пигмент. Рост длинных стержневых волос на голове, нижних конечностях и предплечьях имеет место как у мужчин, так и у женщин в постнатальном онтогенезе и не зависит прямо от избыточной продукции андрогенов или эстрогенов. Темп роста волос, а также их качество определяются совокупностью множества факторов, среди которых ведущая роль принадлежит генетическим. При вступлении организма ребёнка в пубертат в так называемых секс- зависимых областях тела: кожа нижней части лица, подмышечные впадины, нижняя треть живота, лобок, грудь, бёдра, спина — появляется оволосение, характер которого напрямую связан с гормональным статусом организма и поэтому имеющее чётко выраженные половые различия.

Чаще всего именно в этот период у женщин в областях, чувствительных к андрогенам, где в норме развивается только небольшое количество пушковых волос, появляются короткие, но жесткие волосы. К таким областям относятся лицо, грудь, ареолы сосков молочных желез, живот, спина, бёдра. Как результат, в женском облике развивается фенотипический признак омужествления — оволосение по мужскому типу или гирсутизм.

Степень выраженности гирсутизма может быть разной. Для распознавания гирсутизма и его количественной оценки применяют различные критерии, но наибольшее распространение получила система оценки данной патологии по Ferriman и Gallway (16).

Согласно этой системе, на теле женщины различают 11 зон (7 на передней и 2 на задней поверхности тела; зоны 8 и 9 охватывают и переднюю и заднюю стороны), чувствительных к андрогенам, а значит, таких, на которых возможен рост волос по мужскому типу (Рис.6.1.).

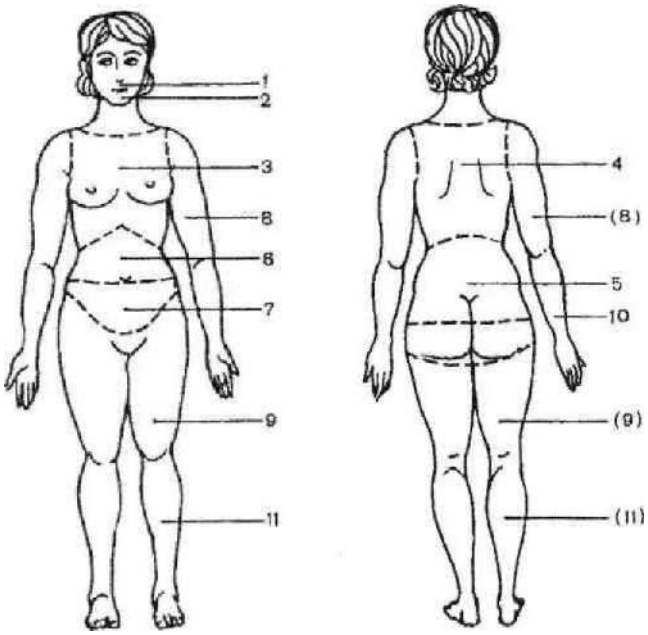


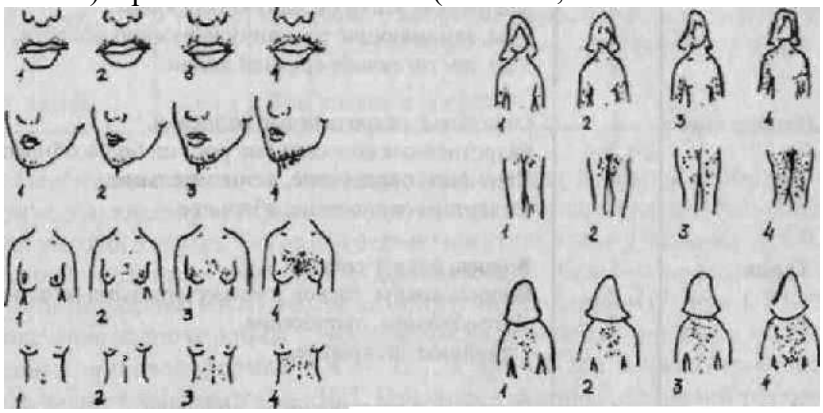
Рис. 6.1. Зоны тела женщин по Ferriman и Gallway

При этом по количеству растущих волос каждая область может быть оценена по 5-балльной шкале от 0 до 4-х (0 — отсутствие роста, 1 — минимальный , 4 — максимально возможный рост в данной области) (Рис.6.2), (Табл.6.1).

При осмотре больной степени поражения всех областей суммируются. Все состояния, превышающие в сумме 8 баллов, расцениваются как гирсутизм.

Некоторые авторы считают целесообразным отдельно подсчитывать так называемые «гормональное число» — сумму показателей роста волос на всех областях тела, кроме предплечья и голени, и «индифферентное число» — сумму показателей роста волос на предплечье и голени. При этом общее «гирсутное число» составляет сумму «индифферентного» и «гормонального» чисел (17).

Рис. 6.2. Схема, отражающая степень оволосения от минимального (1 балл) до выраженного (4 балла) в разных областях тела (R. Hatch, R. L.Roseufeldet al., 1981)



Подсчёт отдельно «гормонального» и «индифферентного» чисел даёт возможность оценить удельный вес гормональнозависимых и гормональнонезависимых составляющих в структуре гирсутизма у той или иной пациентки. Такой подход весьма целесообразен, если учесть, что рост волос на нижних конечностях и предплечьях не имеет прямой корреляции с гиперпродукцией андрогенов. Очень часто избыточное оволосенение этих областей связано с генетическими и экологическими факторами.

В предыдущих главах речь шла о гирсутизме при заболеваниях надпочечников, яичников, при поражениях гипоталамо-гипофизарной области. Такой гирсутизм

развивается на фоне гиперандрогении надпочечникового или яичникового генеза в результате стимулирующего воздействия андрогенов на волосяные фолликулы. При этом гирсутизм лишь одно из проявлений сложного симптомокомплекса, каким является вирильный синдром.

Таблица 6.1
Определение степени оволосения в каждой из 11 областей тела

Области тела	Баллы	Описание
I	2	3
1. Верхняя	1	Единичные волосы по наружному краю.
губа	2	Маленькие усики по наружному краю.
	3	Усы, занимающие половину наружной области.
	4	Усы, достигающие средней линии.
2. Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосики.
	2	Разрозненные волосики, но рост их более обилен.
	3	Сплошное оволосение, незначительное.
	4	Сплошное оволосение, обильное.
3. Грудь	1	Волосы вокруг сосков.
	2	Волосы вокруг сосков и между грудными желе-зами
	3	Дугообразное оволосение.
	4	Сплошное покрытие.
4. Верхняя	1	Отдельные разрозненные волосики.
половина	2	Волосы в значительном количестве, но они по
спины		прежнему рассеяны.
	3	Сплошное оволосение, незначительное.
	4	Сплошное оволосение, обильное.
5. Нижняя	1	Пучок волос на крестце.
половина	2	Сакральный пучок и некоторое оволосение.
спины	3	Оволосение 3/4 нижней половины спины.
	4	Сплошное оволосение.
6. Верхняя	1	Отдельные волоски по белой линии.
половина	2	Оволосение более обильное, но по-прежнему толь ко
живота		по белой линии.
	3	Оволосение 1/2 верхней половины живота.
	4	Сплошное оволосение верхней половины живота
7. Нижняя	1	Отдельные волоски по белой линии.
половина	2	Полоса волос по белой линии.
живота	3	Широкая лента волос по белой линии.
	4	Рост волос в виде треугольника.
8. Плечо	1	Рассеянные волоски, покрывающие не более 1/4
		поверхности плеча.
	2	Более обильное оволосение, но не сплошное.
	3	Сплошное оволосение, незначительное.
	4	Сплошное оволосение, обильное.

Необходимо отметить, что некоторые авторы обратили внимание на разную выраженность гирсутизма при гиперандрогениях надпочечникового и яичникового генеза. Так, если среднее гирсутное число у больных со СКЯ, по данным Долян и соавторов (1), равнялось 27 (больных не разделяли на группы по формам СКЯ), то, согласно другим источникам (2), при СКЯ без вовлечения надпочечников гирсутное число составляло в среднем 14,5; при надпочечниковой форме СКЯ — 22,7, а при СКЯ с выраженным диэнцефальным компонентом — 18,2. Причины указанных различий остаются

невыясненными, хотя анализ литературы и собственные исследования (7,8) позволяют сделать вывод о приоритетном значении избыточной продукции ДГЭА и его сульфата, как субстрата для образования андростендиона и тестостерона в коже женщин с гирсутным синдромом. Однако не всегда гирсутизм сочетается с другими проявлениями вирилизации и связан с той или иной нейроэндокринной патологией. Выделяют следующие формы гирсутизма, не коррелирующие с патологией яичников или надпочечников:

1) конституциональный;
2) экзогенный;
3) при поражениях центральной нервной системы;
4) идиопатический;
5) связанный с изменениями рецепции и метаболизма тестостерона в коже.

Конституциональная форма гирсутизма

Нередко на основании тщательно собранного анамнеза можно установить, что гирсутизм у больной носит наследственный характер. При наследственной (конституциональной) форме гирсутизма отмечается весьма умеренное оволосение по изосексуальному типу, отсутствуют существенные изменения нейроэндокринной системы, продукция андрогенов (уровень тестостерона и других С19-стероидов в крови), экскреция 17-КС и их фракций в пределах нормы. Основное значение для распознавания конституциональной формы гирсутизма имеет анамнез, подтверждающий наличие гирсутизма у родителей, и сопоставление его с данными клинического обследования женщин, свидетельствующими об отсутствии других причин вирилизации. Фактически конституциональная форма гирсутизма является гирсутизмом здоровых женщин. К этой форме гирсутизма относится избыточное оволосение у женщин отдельных национальностей, связанное с генетически детерминированными особенностями развития волосяных фолликулов. Так, отмечено, что минимальное количество волос на теле характерно для жительниц стран Востока и максимальное для стран Средиземноморья. При проведении осмотра необходимо помнить о наследственной предрасположенности к усилен- ному росту волос у женщин армянской, еврейской и других нацио- нальностей. Вариантом нормы является также некоторое усиление роста волос на лице у женщин в климатический период, когда в связи с наступающими сложными перестройками в системе гипоталамус-гипофиз-яичники происходит сдвиг в эстроген/андрогенном соотношении в сторону относительного преобладания последних.

Экзогенная форма гирсутизма

Поскольку андрогены оказывают определенное антибластическое действие, тестостерон и его синтетические аналоги получили широкое применение при лечении некоторых гормональнозависимых опухолей (рак молочной железы, рак матки, яичников, злокачественные новообразования других локализаций). Длительное введение андрогенов таким больным вызывает явления вирилизации, которые выражаются в изменении тембра голоса, усилении развития мышц, нарушении менструального цикла, гирсутизме. После прекращения приема андрогенов эти явления постепенно исчезают.

Вследствие приема андрогенов матерью во время беременности, возможно рождение ребенка с интерсексуальным строением половых органов и гирсутизмом. Прогестерон, использующийся для предупреждения самопроизвольных абортов, преодолевая плацентарный барьер, также может вызывать вирилизирующие эффекты у зародыша. Клинические наблюдения показывают, что при длительном применении в больших дозах анаболических стероидов у женщин часто наблюдаются явления вирилизации, в том числе и гирсутизм.

Гирсутизм может развиваться и при применении таких лекарственных препаратов, как кортикостероиды, АКТГ, стрептомицин, гериатрические витаминные препараты.

Во всех описанных случаях гирсутизм можно рассматривать как экзогенную форму.

Необходимо помнить и о том, что хронический стресс, а также изнуряющие голодовки (часто с целью потери лишнего веса) могут провоцировать развитие волосяного покрова на теле женщин.

Сходные эффекты оказывает длительная избыточная инсоляция, работа на ряде химических и биофармацевтических производств.

Экзогенный характер гирсутизма устанавливают с помощью анамнеза. Лечение андрогенами, их аналогами или другими препаратами, оказывающими стимулирующее влияние на рост волос у женщин по мужскому типу, продолжают или отменяют, исходя из показаний в связи с основным заболеванием.

На фоне поражений центральной нервной системы Гирсутизм на фоне поражений центральной нервной системы (опухолей мозга, энцефалитов, эпилепсии и др.) развивается довольно часто. При этом, несмотря на то, что очаг поражения затрагивает центры нейроэндокринной регуляции, патологии эндокринных органов не наблюдается. Гирсутизм является как бы единственным и, возможно, первым признаком изменений в эндокринной системе. При таких формах гирсутизма необходимо лечение основного заболевания или устранение раздражающего фактора, т.к. такой гирсутизм представляет собой коррелятивную патологию и исчезает при лечении основного заболевания.

Идиопатический гирсутизм Идиопатический гирсутизм не сочетается с другими признаками вирилизации, не связан с той или иной нейроэндокринной патологией и не относится к вышеописанным формам "простого" гирсутизма. Предположение об идиопатической форме гирсутизма возникает в тех случаях, когда при тщательном клиническом обследовании не обнаруживают органических поражений яичников, надпочечников или заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, исключаются экзогенный и конституциональный гирсутизм.

Ранее полагали, что при идиопатической гирсутизме содержание андрогенов в сыворотке крови в норме. С появлением возможности раздельного определения свободного и связанного тестостерона выяснилось, что почти у всех больных с идиопатическим гирсутизмом содержание свободной формы гормона повышено. И в настоящее время диагноз идиопатического гирсутизма ставится при нормальном или повышенном содержании свободного тестостерона, отсутствии других признаков вирилизации и невозможности уточнить причину заболевания. По данным некоторых исследователей (13), содержание свободного тестостерона при идиопатическом гирсутизме может возрастать более, чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

Вопрос об источнике и причинах повышения уровня тестостерона при идиопатическом гирсутизме остается открытым. По мнению ряда авторов, идиопатический гирсутизм является следствием и признаком гиперандрогении яичникового происхождения. У таких больных менструальная функция чаще не нарушена, и в анамнезе имеются беременности. Результаты бимануального исследования нормальные. Гирсутизм возникает в начале полового созревания (в первые годы становления менструального цикла), отличается стабильностью или медленным прогрессиро- ванием. Введения эстрогенов в течение нескольких месяцев может привести к нормализации тестостерона в плазме.

A. Kirschner с соавторами (26), обследовавшие 83 женщины, на основании катетеризации надпочечниковых и яичниковых вен пришли к выводу, что при идиопатическом гирсутизме основным источником андрогенов являются яичники.

В ряде случаев при сохраненном менструальном цикле и отсутствии явной патологии яичников детальное гинекологическое и гормональное обследование больных дает возможность выявить симптомы, указывающие на функциональные изменения яичников.

Наряду с этим, существует мнение, что часто наблюдаемое у больных с идиопатической формой гирсутизма повышение выделения с мочой ДГЭА- с является показателем гиперандрогении надпочечникового происхождения. Наблюдая 90 больных с идиопатическим гирсутизмом в возрасте 16-46 лет, Abraham и соавторы (10) отметили у части из них повышенную экскрецию с мочой тестостерона и эпитестостерона, причем

именно у этих больных оволосение было значительно более выражено, чем у остальных. Авторы указывают также на то, что с возрастом количество женщин с повышенной экскрецией тестостерона и эпитестостерона увеличивается.

На основании изучения базального уровня экскреции с мочой тестостерона у 28 женщин с гирсутизмом и повышения секреции этого гормона в ответ на стимуляцию АКТГ, Fleedtwood с соавторами (1974) также полагают, что в основе возникновения идиопатического гирсутизма в большинстве случаев лежит патология надпочечников. Это подтверждается и данными других авторов (32), которые обнаружили, что у женщин с гирсутизмом концентрация ДГЭА в крови, оттекающей от надпочечников, в 110 раз, а от яичников—всего в 6 раз больше, чем в периферической крови.

При определении в плазме крови больных с идиопатическим гирсутизмом уровня андростендиона, 5а-ДГТ, тестостерона и ДГЭА не было найдено различий в этих показателях у больных молодого возраста, по сравнению с контролем того же возраста, в то время как в группе пожилых больных это различие было существенным (33).

На основании анализа обширного массива научной информации по определению концентрации андрогенов в крови женщин с идиопатическим гирсутизмом, London D. (27) пришёл к выводу, что источником гиперандрогенемии могут быть как яичники, так и надпочечники, но основным патогенетическим звеном в развитии гирсутизма следует считать нарушения процессов периферического превращения андрогенов.

Опыт собственных многолетних наблюдений в сопоставлении с данными литературы позволяет нам утверждать, что выделить единый или/ и ведущий источник повышения уровня андрогенов при идиопатическом гирсутизме, используя рутинный набор клинико-лабораторных методов обследования, не представляется возможным. Причиной гиперадреногении при гирсутизме могут быть не только отклонения яичникового или/и надпочечникового стероидогенеза, но и изменения метаболизма андрогенов при нормальной их продукции. Особенно часто последнее связано с заболеваниями печени (5).

Патологические изменения в печени не только влияют на дезактивационный метаболизм андрогенов, но и приводят к повышению свободного тестостерона за счёт нарушения синтеза тестостерон-эстрадиол -связывающего глобулина и альбуминов.

Установлено, что почти у 85% больных с идиопатическим гирсутизмом содержание свободной фракции мужского полового гормона повышено, в то время как повышения уровня общего тестостерона часто не наблюдается. По данным Л. В. Тарасенко и соавторов (9), содержание свободного тестостерона при идиопатическом гирсутизме может возрастать более чем в 2 раза по сравнению с пулом свободного гормона у здоровых женщин.

Многими исследователями отмечена прямая корреляция между уровнем свободного тестостерона в плазме крови и концентрацией данного гормона в слюне, на остовании чего в настоящее время для обнаружения скрытой гипертестостеронемии определяют гормон в слюне (11) или производят забор крови с интервалом в три часа, и получают усреднённый показатель содержания мужского полового гормона в плазме крови (21). Ряд авторов обратили внимание не только на заболевания печени, но и почек, часто имеющие место у гирсутных больных, а также на отрицательный баланс эстрогенов и тиреоидных гормонов, как факторов, стимулирующих синтез тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (30, 18).

С нашей точки зрения, все вышесказанное свидетельствует о том, что так называемый идиопатический гирсутизм во многих случаях является ранним и единственным симптомом дисфункции каких (-ого)-либо из звеньев в цепи органов и систем, обеспечивающих синтез, транспорт и метаболизм мужского полового гормона. Именно по этому больные с идиопатическим гирсутизмом нуждаются в длительном наблюдении и углубленном клинико-лабораторном обследовании, целью которого является определение источника избытка тестостерона.

На основании обобщения опыта, накопленного как в передовых клиниках мира, так и в нашем институте, представляется возможным предложить следующий алгоритм обследования больных с идиопатическим гирсутизмом:
1) сбор подробного анамнеза жизни и заболевания (обращается внимание на национальность, место жительства, условия работы, наличие гирсутизма и бесплодия у ближайших родственников, время появления оволосения и его динамику);
2) наружный осмотр больной (обращается внимание на наличие или отсутствие признаков врожденного АГС и синдрома Иценко-Кушинга, характер распространенности и выраженности оволосения — по принятым методикам определяется «гирсутное число»; проводится наружный осмотр гениталиев);
3) пальпаторное исследование органов малого таза и брюшной полости;
4) забор крови для определения уровня тестостерона и его свободной фракции, ДГЭА-с, других андрогенов — андростендиона, андро-стендиола, 5а-ДГТ.

Если у больной определяется высокий уровень андрогенов, но их источник остается невыясненным, проводят ультразвуковые и рентгенологические исследования надпочечников и яичников, а при отсутствии четких результатов переходят к функциональным пробам. При этом процедурой выбора является большой дексаметазоновый тест. Как показано на рис. 6.3, иностранные авторы рекомендуют вводить дексаметазон по 0.5 мг четыре раза в день в течение 7 дней, после чего опять исследовать уровень андрогенов. Согласно мнению Hatch и соавторов (21), снижение уровня тестостерона до нормальных величин или незначительное падение этого показателя связано с тем, каким органом и насколько активно продуцируется тестостерон. Трактовку полученных результатов следует проводить, учитывая связи, отраженные на рис. 6.3. Там же показано, что в определенном числе случаев для уточнения диагноза опухоли яичников или надпочечников проводят лапаротомию и катетеризацию соответствующих вен с целью определения концентрации андрогенов в оттекающей крови.

В комплекс обследования гирсутных больных входит также определение АКТГ, ПРЛ, проведение дексаметазоновой пробы с еще большей дозой препарата (до 8 мг/день) при подозрении на Кушинг-синдром.

Обращает на себя внимание тот факт, что иностранные исследователи (21) считают неинформативным и нецелесообразным определение 17-КС и не вводят эти исследования в схему обследования больного.

В подавляющем большинстве случаев при тщательном обследовании больных с гирсутизмом удается установить наличие гиперандрогенемии, т.е. повышенного содержания андрогенов в крови, хотя не всегда представляется четким источник ее происхождения.

Необходимо помнить, что гирсутизм практически всегда является проявлением абсолютной или относительной гиперандрогенемии, в то время как гиперандрогенемия не всегда сочетается с гирсутизмом (8).

На рис. 6.4 в виде схемы представлены соотношения между гиперандрогенемией (почти 100% поле окружности), гирсутизмом, бесплодием и ожирением (три сектора на фоне гиперандрогенемии).

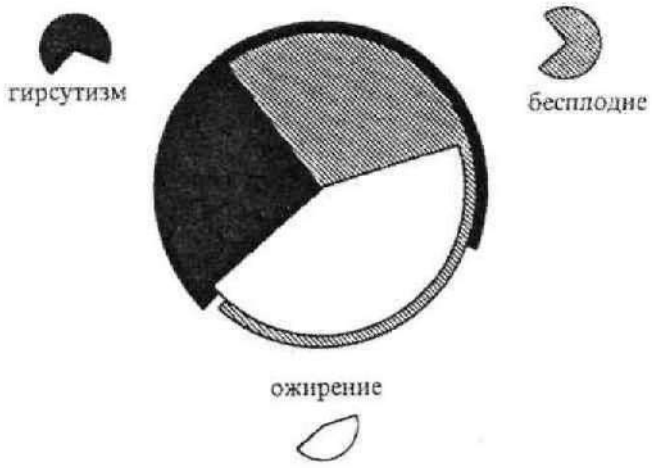


Рис. 6.4. Схематическое изображение соотношения гирсутизма с бесплодием при гиперандрогенемии у женщин

Схема дает представление о том, что наибольший процент женщин с вирильным синдромом имеют гиперандрогенемию, сочетающуюся с бесплодием и гирсутизмом (около 70%); гиперандрогенемия, бесплодие и ожирение наблюдаются приблизительно у 30% больных; еще меньше процент совпадения всех 4-х показателей — гиперандрогенемии, ожирения, бесплодия и гирсутизма.

В то же время на рис. 6.4 присутствует зона, указывающая на то, что в некотором числе случаев гирсутизм может иметь место у женщин с ожирением, но без установленной самыми точными методами гиперандрогенемии. Фактически именно такие формы гирсутизма являются идиопатическими в абсолютном понимании этого слова (idios — собственный, особенный, pathos — болезнь).

Связанный с изменениями рецепции и метаболизма тестостерона в коже. В последние годы достижения экспериментальной эндокринологии позволили сформулировать понятие о так называемых «болезнях рецепции», под которыми подразумеваются клинические случаи эндокринопатий, возникновение которых связано с развивающейся по тем или иным причинам патологией системы внутриклеточных рецепторных белков, отвечающих за поступление гормонов в клетки гормоно-зависимых или гормоночувствительных тканей (6). При этом, несмотря на то,что инкреторная функция гормонпродуцирующего органа сохраняется в пределах нормы, имеются нарушения процессов внутриклеточного связывания гормона, а значит, и его поступления в клетку-мишень. Ясно, что патология рецепторного аппарата сказывается на всех пострецепторных механизмах реализации гормонального сигнала, что в конечном счете приводит к нарушению чувствительности и изменению характера ответа таргетных тканей на воздействие гормона-регулятора.

В 70-х годах было опубликовано много исследований, доказавших существование белков-рецепторов андрогенов в фибробластах кожи и клетках ее дериватов— волосяных фолликулов, сальных и потовых желез (14,19,20,24,25). В этот же период было показано наличие в клетках кожи ферментных систем, обеспечивающих превращение андростендиона и тестостерона в целый ряд функционально-активных метаболитов (29,31, 32,34). Накопленные данные позволили предположить, что в некоторых случаях гирсутизм является следствием повышенной чувствительности периферических тканей к андрогенам.

Рассматривая этот механизм как первичный в патофизиологии гирсутизма, некоторые авторы (35) настаивают на том, что термин «идио- патический гирсутизм» должен быть заменен определением « первичный кожный вирилизм», поскольку не исключено, что у

ряда больных усиление рецепции и метаболизма андрогенов в коже служит причиной, а не следствием избыточного продуцирования мужских половых гормонов.

С целью уточнения некоторых «кожных» аспектов в патогенезе вирилизма нами был проведен ряд исследований по изучению особенностей связывания и метаболизма тестостерона кожей секс-зависимых областей у гиперандрогенизированных и здоровых женщин.

Для исследования специфической связывающей способности клеток кожи по отношению к тестостерону нами обследовано 272 женщины с различными формами вирильного синдрома и с идиопатическим гирсутизмом в возрасте от 18 до 40 лет, из них 260 больных и 12 здоровых. Среди больных было 90 женщин с вирильным синдромом различного генеза, 146 женщин — с синдромом Штейна-Левенталя через 1-1,5 года после операции и 24 женщины — с идиопатическим гирсутизмом.

Больные с идиопатическим гирсутизмом были разделены на 2 группы:
1) с выраженным повышением уровня тестостерона в плазме крови;
2) с незначительным увеличением уровня этого гормона.

Материалом для исследования служила кожа лобковой области. Способность кожи связывать тестостерон изучали по оригинальной методике (см.гл. 2). У всех больных радиоиммунологическим методом определяли уровень тестостерона в крови.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке и сопоставительному анализу (Табл.6.2). Нами было обнаружено, что содержание тестостерона в плазме крови у всех обследованных больных выше, чем у здоровых. Связывание же экзогенного тестостерона клетками кожи нелеченных женщин с вирильным синдромом значительно меньше, чем у женщин контрольной группы.

У женщин с идиопатической формой гирсутизма связывыающая активность клеток кожи по отношению к тестостерону была выше, чем у неоперированных больных с синдромом склерокистозных яичников, но ниже, чем у здоровых.

У большинства больных с АГС обнаружено наиболее выраженное снижение рецепции тестостерона в коже по сравнению со всеми обследованными больными и здоровыми женщинами.

У больных, оперированных по поводу СКЯ, связывающая способность кожи значительно возросла, почти достигая уровня контроля.

При сопоставлении показателей связывания экзогенного тестостерона клетками кожи и уровня эндогенного гормона обнаружено, что чем выше уровень тестостерона в плазме крови, тем ниже связывающая способность кожи по отношению к его экзогенному аналогу.

Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что исследования в описанной постановке дают возможность определить количество тестостеронсвязывающих мест в клетках кожи, не занятых эндогенным гормоном. Об этом особенно убедительно свидетельствуют изменения этого показателя у больных яичниковой формой СКЯ до и после операции. Резкое снижение содержания гормона в крови этих больных после операции приводит к увеличению свободных мест для специфического связывания тестостерона в клетках кожи, в результате чего значительно возрастает захват Н3 - тестостерона из среды инкубации.

У ряда больных с идиопатической формой гирсутизма (2-я гр.) при низком уровне эндогенного тестостерона также имело место активное связывание его экзогенного аналога. Однако у многих женщин с идиопатическим гирсутизмом (1-я гр.) высокий уровень тестостерона сочетался с повышением способности клеток кожи связывать Н3 - тестостерон из среды инкубации.

Последнее, с нашей точки зрения, убедительно свидетельствует об изменениях в механизме связывания андрогенов в клетках кожи у части гирсутных больных. Заключаются ли эти изменения в возрастании количества или в изменении качества белков (рецепторов андрогенов) — вопрос остаётся открытым.

В связи с тем, что реализация гормонального сигнала тестостерона на уровне чувствительной клетки зависит не только от его рецепции, но и от дальнейших метаболических превращений, нами изучена активность фермента 5а-редуктазы, ответственного за превращение данного андро- гена в 5а-восстановленные метаболиты. Предпосылкой для этих исследований послужили результаты работ некоторых авторов (36), обнаруживших в коже женщин, страдающих гирсутизмом, большое количество активных андрогенов — тестостерона, дигидротестостерона, андростандиолов, в то время как у здоровых женщин среди метаболитов андрогенов преобладали слабые 17-КС.

Для исследования 5а-редуктазной активности клеток кожи женщин мы использовали метод Дюбе (15), позволяющий по разности между количеством импульсов меченого тестостерона, внесенного в среду инкубации гомогената кожи, и количеством импульсов меченого тестостерона, снятого с хроматографической пластинки, оценить как начальную скорость распада гормона, зависящую только от активности 5а-редуктазы, так и скорость дальнейшего метаболического превращения 5а-ДГТ.

Полученные нами данные (Табл. 6.2) показывают, что между скоростью распада тестостерона в коже большинства обследованных женщин, страдающих гирсутизмом, и превращением гормона в коже здоровых женщин нет статистически достоверного различия ($P>0,05$). И только у больных с идиопатической формой гирсутизма распад тестостерона идет интенсивнее, чем в норме ($P<0,05$). В то же время 5а-ДГТ, обнаруживаемое в коже у всех без исключения больных, значительно ниже, чем у здоровых женщин. Поскольку в реакции распада тестостерона принимает участие фермент 5а-редуктаза, то из результатов наших исследований можно сделать вывод о повышении активности этого фермента только при идио- патическом гиперсутизме. Отмеченный же усиленный распад 5а-ДГТ у всех больных свидетельствует об активизации оксистероиддегидрогеназ, принимающих участие в превращении 5а-ДГТ в андростандиолы.

Заболевание	Коли чество набл.	Тестостерон в плазме крови, нмоль/л	Связывание тестостеро на, фмоль/ мин/100 мг ткани	Скорость распада тес тостерона, фмоль/мин/ 100 мг ткани	Количество 5а -ДГТ, фмоль/100 мг ткани
Адреногенитальный синдром	18	23,30±3,64	27,10±3,10	133,63±7,75*	1,50±0,32
Синдром Штейна-Левенталя (надпочечниковая форма)	18	13,29±2,77	47,12±4,41	137,53±6,12*	2,28±0,91
Синдром Штейна-Левенталя (яичниковая форма) до операции	54	21,32±4,51	38,7±4,63	150,97±5,64*	3,57±0,82
Синдром Штейна-Левенталя (яичниковая форма) после операции	146	2,64±0,17	124,9±4,63	145,22±6,41*	5,22±1,68
Идиопатический гирсутизм (1-я группа)	16	13,30±1,28	89,52±11,84	167,52±7,67	5,99±1,65
Идиопатический гирсутизм (2-я группа)	8	2,1010,26*	78,12±5,72	151,54±7,24	7,74±1,83
Здоровые женщины	12	1,74±0,35	135,9±14,18	134,50±7,33	18,61±1,85

Активный распад тестостерона по пути образования 5а-ДГТ в коже больных с гирсутизмом был отмечен также другими исследователями (29). Одновременно эти авторы обнаружили, что уровень 5а-ДГТ в плазме крови больных с гирсутизмом не изменяется, в то время как суточная экскреция андростандиолов возрастает. Сопоставление результатов собственных исследований с данными указанных авторов позволяет понять причину обнаруженной нами низкой концентрации 5а-ДГТ в коже женщин, страдающих гирсутизмом, и высокого уровня андростандиолов в крови таких больных. Образующийся из тестостерона 5а-ДГТ очень быстро подвергается

дальнейшему превращению в андростандиолы, которые насыщают ткани, кровь, выводятся мочой. Весьма вероятно, что именно андростандиолы являются тем универсальным фактором, который стимулирует рост волос у женщин по мужскому типу не только при идиопатической, но и при других формах гирсутизма. Таким образом, нами установлено, что у всех женщин с вирильным синдромом происходит интенсивное превращение 5а-ДГТ в андростандиолы, в то время как активация связывания тестостерона на внутриклеточных рецепторах характерна только для части больных с так называемым идиопатическим гирсутизмом. Это дает основание говорить о разных тканевых механизмах, вызывающих развитие гирсутизма при вирильном синдроме.

Антиандрогены при гирсутизме

Как следует из всего вышесказанного, в подавляющем большинстве случаев гирсутизм является одним из признаков различных форм вирильного синдрома, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит гиперандрогенемиям различного генеза, и только у незначительной части женщин может быть поставлен диагноз «идиопатического гирсутизма» или первичного кожного вирилизма (35). Отношение к гирсутизму, как к проявлению системной патологии, определяет подход к терапии этого далеко не «косметического» дефекта.

Обычно в комплекс лечебных мероприятий входит хирургическое вмешательство на яичниках или надпочечниках вместе с медикаментозным воздействием, нормализующим гипоталамо-гипофизарно-гонадные и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые функциональные связи.

Опыт показывает, что такой подход, снижая андрогенизацию женщин, благотворно сказывается на состоянии их кожных покровов, уменьшая проявления маскулинизации.

Однако часто указанный эффект оказывается недостаточным. А при так называемом кожном вирилизме системные подходы к воздействию на рост волос вообще себя не оправдывают. Вот почему, учитывая большой удельный вес в патогенезе гирсутизма при любой форме вирильного синдрома состояния рецепторных и метаболических систем кожи, в последние годы активно разрабатываются средства, способные блокировать молекулярные механизмы, обеспечивающие реализацию гормонального сигнала андрогенов на уровне клеток-мишеней. По отношению к таким препаратам часто употребляют объединяющее название «антиандрогены».

Под термином «антиандрогены» в его широком трактовании подразумевают вещества, вызывающие подавление андрогенных влияний на стадии синтеза, секреции, транспорта андрогенов, реализации их внутриклеточных эффектов и метаболической инактивации.

В более узком смысле термин «антиандрогены» обозначает те соединения, которые способны конкурировать с андрогенами за места связывания на рецепторных белках клеток-мишеней, т.е. конкурентные антагонисты андрогенов.

Общая характеристика и механизм действия многочисленных антиандрогенов природного и синтетического происхождения наиболее полно описаны в монографии А.Г.Резникова, С.В.Варги «Антиандрогены» (4).

Авторы приводят данные о химическом строении антиандрогенов, результатах экспериментальных и клинических исследований, их влияния при различных видах гиперандрогенизации. Из монографии можно узнать, что антиандрогенной активностью обладают природные и синтетические вещества — эстрогены, кортикостероиды, гестагены, спиронолактоны, анилины. Антиандрогенный эффект может быть связан с уменьшением биосинтеза и секреции андрогенов, ускорением их инактивации, повышением связывания с белками крови, торможением 5а-редуктазной активности, блокадой гормонрецепторного взаимодействия в плазме крови и на уровне чувствительных тканей.

Антиандрогены бывают стероидного и нестероидного происхождения.

Стероидные антиандрогены — метилированные (медроксипрогестерона ацетат) и хлорированные производные прогестерона (ципротерон, ципротерона ацетат,

хлормадинона ацетат), фторированные и метилированные дериваты тестостерона, например, бенортерон (17а- метил-В-нортестостерон, SHE 7690), топтерон (17а-пропил-тестостерон).

Из антиандрогенов нестероидной природы наиболее известны флутамид (нифтолид) и циметидин.

Принимая во внимание универсальный характер распространения андрогенных рецепторов в клетках-мишенях и единство точек приложения действия андрогенов и антиандрогенов, предполагается, что антиандрогены конкурируют с тестостероном и 5а-ДГТ за места связывания на рецепторных белках и препятствуют накоплению гормонов в ядре. Подобным действием обладает большинство антиандрогенов, при этом по способности вытеснять 5а-ДГТ из связи гормона с рецепторами фибробластов кожи человека антиандрогены могут быть расположены в следующем порядке: спиронолактон > мегестрол ацетат > ципротерона ацетат > эстрадиол > флутамид > циметидин.

Однако эти данные базируются на исследованиях, проведенных in vitro, и не отражают реальную активность веществ при системном применении.

Указанные свойства этого класса антиандрогенов делают их универсальным терапевтическим средством, когда воздействие направлено на устранение действия андрогенов на придатки кожи, независимо от причин, вызывающих гирсутизм (избыточная продукция гормонов, нарушение их транспорта и метаболизма или повышенная к ним чувствительность волосяных луковиц и сальных желез).

Наиболее хорошо изученным и широкоприменяемым антиандрогеном является ципротерона ацетат, входящий в виде действующего начала в препаратах «Андрокур» (табл.) и «Андрокур-депо» (амп.).

Ципротерона ацетат — это синтетический стероид, обладающий прогестеронподобными, антиандрогенными и антигонадотропными свойствами. Использование этого препарата дает наиболее существенные результаты при проведении так называемой реверсивной терапии. Реверсивная (последовательная) терапия показана при лечении больных с гирсутизмом (овариальным, надпочечниковым и идиопатическим), акне, себореей и андрогенным облысением. Согласно рекомендациям фирмы разработчика (Sobering, Germany), «Андрокур» при терапии гирсутизма следует применять следующим образом: с 1-го по 10-й день менструального цикла ежедневный пероральный прием 0,1 г ципротерона ацетата (2 табл. «Андрокура»), а с 1-го по 21-й день — 1 таблетка «Диане», в которой ципротерона ацетат содержится в комбинации с 0,005 г. этинилэстрадиола. Эстроген необходимо применять ввиду высокой гестагенной активности ципротерона ацетата, вызывающего дисменорею, аменорею или маточные кровотечения. J. Hamerstein с соавторами (1975), анализируя наблюдения за 602 женщинами с симптомами вирилизма, отметил, что гирсутизм уменьшился или инволюционировал полностью у 60-80% женщин после 6-9 мес. лечения; у 70% больных с акне и себореей зафиксировано явное улучшение через 3 месяца после начала лечения, положительный эффект при андрогенном облысении проявлялся у 50% женщин через год систематического лечения. Однако при отмене антиандрогенной терапии возникает рецидив вирилизма. Применение ципротерона ацетата в комбинации с этинилэстрадиолом при гирсутизме восстанавливает нарушенное состояние фракций андрогенов в крови. Вместе с тем, механизм антиандрогенного действия ципротерона ацетата не известен. Способность его снижать уровень тестостерона плазмы крови может быть обусловлена влиянием препарата на андроген-продуцирующие ткани либо на гипоталамо-гипофизарную систему; антиандрогенным эффектом обладает либо сам препарат, либо один из его метаболитов.

Не исключена возможность действия ципротерона ацетата на глобулин, связывающий половые гормоны, и (или) на функциональное состояние печени и почек. Кратковременное (от 2 нед. до 3 мес.) лечение ципротерона ацетатом оказывает лишь

незначительное влияние на функции системы гипоталамус-гипофиз-корковое вещество надпочечников.

Терапевтический эффект ципротерона ацетата связывают с усилением периферического превращения дегидроэпиандростерона в андростендиол в период наиболее низкого уровня последнего. Лечение этим препаратом восстанавливает связь между андростендионом и тестостероном, характерную для здоровых женщин.

В механизме антиандрогенного действия ципротерона ацетата, помимо антиандрогенного эффекта, большое значение придают способности его к конкурентному вытеснению андрогенов из клеточных мембран и плазменных рецепторов. Считается, что угнетение под его влиянием роста волос обусловлено прямым действием на рецепторы андрогенов в волосяных фолликулах. Таким образом, несмотря на широкое использование ципротерона ацетата и получаемые при этом благаприятные результаты, применение его следует считать эмпирическим. По существу, лечение ципротерона ацетатом является симптоматическим, поскольку после проведения лечения и его отмены уровень тестостерона в крови возвращается к прежнему, а признаки гирсутизма даже усиливаются. Отдаленные результаты лечения этим препаратом неизвестны, и не исключено, что мужской плод, родившийся от женщины, получавшей ципротерона ацетат, может оказаться феминизированным. Именно по этому рекомендуется его применение с этинилэстрадиолом, что подавляет овуляцию и обеспечивает надежную контрацепцию, а перед началом лечения необходимо убедиться в отсутствии беременности.

К осложнениям реверсивной терапии относятся также общая слабость и недомогание (22%), повышение массы тела (18%), потеря либидо (10%), неприятные ощущения в молочных железах (9,2%), тошнота (9%), головная боль (7,3%), расстройство менструации (3,5%), плохой сон (3,5%) и др. Предполагают, что избежать осложнений может помочь применение анти- андрогенов в виде накожных аппликаций в растворах и мазях.

Избыточную продукцию яичниковых андрогенов подавляют синтетическими прогестинами, эстрогенами, а также комбинированным введением этих препаратов, как это описано выше для «Андрокура» и «Диане». С этой же целью применяют оральные контрацептивы. Механизм антиандрогенного действия эстрогенов и прогестинов, а также контрацептивныхпрепаратов заключается в том, что они снижают выработку лютеинизирующего гормона в гипофизе и, следовательно, продукцию андрогенов в яичниках. Кроме того, эстрогены повышают продукцию тестостерон-эстра- диолсвязывающего глобулина, в результате чего уменьшается содержание в крови свободного, т.е. биологически активного, тестостерона.

Имеется также указание на то, что прогестины обладают способностью подавлять превращение тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон.

Отмечаемый многими авторами клинический эффект от применения синтетических прогестинов при гиперандрогенемии яичникового генеза в большинстве случаев является временным. Описаны также различные побочные явления, связанные с длительным применением прогестинов в контрацептивных целях (наступление аменореи, дистрофические изменения в фолликулах). Известно, что синтетические прогестины стимулируют секрецию пролактина. Имеются также сообщения о том, что прогестины могут усиливать рост волос.

В монографии У. Майнуоринга "Механизм действия андрогенов"(3), а также в работах А.Г.Резникова, С.В.Варги с соавторами (4) обращено внимание на нестероидное вещество флутамид (нифтолид), "отвечающее трем важнейшим требованиям, предъявляемым к препаратам антиандро- генного действия: слабая токсичность, незначительный гормональный эффект и высокое сродство к рецепторной системе".

Сотрудниками Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ под руководством А.Г. Резникова предложены кремы и мази, содержащие в качестве активного начала нифтолид.

В результате изучения нами механизма антиандрогенного действия нифтолида на клетки кожи женщин с гирсутизмом обнаружено, что данное вещество значительно снижает связывание тестостерона клеточными рецепторами, за счёт чего количество этого гормона в клетках уменьшается. На активность 5а-редуктазы нифтолид не влияет и скорость, с которой поступивший в клетки тестостерон превращается в 5а- дигидротестосте- рон, под его влиянием не изменяется. Однако нифтолид значительно подавляет процесс превращения дигидротестостерона в андростандиолы.

За счет этого количество дигидротестостерона, обнаруживаемого в коже, обработанной нифтолидом, значительно возрастает и приближается к норме.

Следовательно, нифтолид, снижая содержание тестостерона в клетках и замедляя превращение 5а-дигидротестостерона в андростандиолы, способствует нормализации процессов обмена андрогенов в коже, что и дает клинический эффект при гирсутизме.

Группой итальянских исследователей (28) было показано, что флутамид (нифтолид), применяемый ежедневно в дозе 375 мг на протяжении 4-х месяцев, значительно улучшает состояние кожных покровов у пациенток с классическим идиопатическим гирсутизмом, при этом уровень тестостерона и его свободной фракции у больных снижается в 2 раза. Параллельно у женщин со склерокистозом яичников, наряду с отмеченными влияниями, нифтолид приводит к падению концентрации ДГЭА-с и андростендиона, повышает содержание секс-стероидсвязывающего глобулина в плазме крови. Авторы пришли к выводу, что флутамид обладает не только конкурентной активностью по отношению к рецепторам андрогенов, но и способен модулировать продукцию и/или метаболизм последних.

В иностранной литературе появляются все новые сообщения об успешном применении известного мочегонного препарата спиронолактона (верошпирона) для системной терапии гирсутизма. Ранее верошпирон применяли в дозе 50-100 мг/сутки отдельно и в комбинации с тиреоидином (25-50 мг/сутки), как веществом, повышающем секс-стероидсвязывающую активность плазмы крови; выраженный эффект наступал при непрерывном и длительном применении препарата. В настоящее время применяют низкие дозы спиронолактона (50 мг/сутки) в сочетании с дексаметазоном 176 мг/сутки), чем достигается пролонгация антиандрогенного действия препарата. У пациенток, получающих такую комбинацию, антигирсутный эффект сохранялся более года после отмены препаратов (12), при этом у 61% случаев имело место восстановление фертильности (37).

Положительные и продолжительные антигирсутные эффекты оказывает спиронолактон и при комбинации с Диане- 35 (23). Что же касается средств топического (местного) применения, то в последние годы предпринимаются попытки лечения гирсутизма с помощью антигрибкового (и как выяснилось — частично антиандрогенного) препарата— кетоконазол. Накапливаются данные, свидетельствующие об относительной эффективности и безопасности применения кремов с этим препаратом при гирсутизме и себорее (22).

В то же время относительно финастерида—препарата, обладающего способностью подавлять 5а-редуктазную активность в андроген-чувствительных клетках, высказано мнение о его низкой терапевтической активности при гирсутизме (13).

Таким образом, опыт применения антиандрогенов для лечения гирсутизма, накопленный в передовых клиниках мира, свидетельствует о большой перспективности этого класса веществ. Однако сложность проблемы вирилизации у женщин не позволяет до настоящего времени предложить универсальную схему лечения гирсутизма. В каждом отдельном случае врач должен исходить из анализа конкретной ситуации и соответственно определять стратегию терапии. Тем временем поиск оптимальных путей борьбы с вирилизацией и работы по созданию высокоэффективных средств для лечения гирсутизма продолжаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безверхая Т.П. Корковое вещество надпочечников // Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. — Киев: Здоровье, 1984.-С.5-67.
2. Бизли Дж., Уэйд А., Хипкин Л., Дэвис Дж. К. Обмен андрогенов в коже и регуляция роста волос. В кн.: Андрогены и антиандрогенная терапия. — М.:Медицина, 1985.-С. 57-94.
3. Бронштейн М.Э. Вирилизируюшие гранулезно-клеточные опухоли яичников/Пробл. эндокринол. — 1978. — Н 3. — С. 49-57.
4. Комиссаренко И.В.. Рыбаков СИ.. Чебан А.К. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга методом двусторонней тотальной адреналэктомии//Эндокринология. —1977. —№7. — С. 84-88.
5. Кучеренко Н.Е.Германюк Я.А., Васильев А.Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ.—Киев: Высшая школа, 1986. 248с.
6. Мейнуоринг У. Механизм действия андрогенов. — М.: Мир, 1979.—224 с.
7. Покровский Б.В. Половые гормоны//Биохимия гормонов и гормональной регуляции. — М.: Наука, 1976.—С. 200-246.
8. Резников О.Г. Значения і мехашзми дй андрогешв на нормальну та мал1гшзовану передшхурову залозу //Ендокринолопя. - 1998. — Т. 3. № 1. — С. 59-70.
9. Розен В.Б, ГД. Матарадзе, О.В. Смирнова, А.Н. Смирнов Половая дифференциация функций печени. М. Медицина, 199!. 336 с.
10. Розен В.Б. Основы эндокринологии.- М.: Высшая школа. 1984, 336 с
11. Розен В.Б. Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М.: Изд-во МГУ. 1981. — 310 с.
12. Сергеев П.В. Стероидные гормоны. — М.: Наука, 1984. - 240 с.
13. Сергиенко Л.Ю., Цариковская Н.Г.. Панченко Л.В., Бондаренко Т.В. и др. О метаболизме тестостерона в коже женщин, страдающих гирсутизмом //Пробл. эндокринол. - 1985. — № 4. — С. 28-30.
14. Сичинава Н.Г. Андрогены при гирсутизме: Обзор литературы // Акушерство и гинекология. - 1973. - л 10. —С. 17-21.
15. Старкова Н.Т. Основы клинической андрологии. - М.: Медицина, 1973.391с.
16. Теппермен Дж., ТепперменХ. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.:Мир. 1989,656 с.
17. Ткачук В.А. Физиология эндокринной системы//Успехи физиол. наук. 1994, —№2, 47-55.
18. Тронько Н.Д. Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. —К.: Здоровье, 1982,-94 с.
19. Хефтман Э. Биохимия стероидов. — М.: Мир, 1972. - 176 с.
20. Andersson S., Einstein M., Geissler W. et al. The molecular biology ofsteroid 5a-reductase / /J. Endocr. Invest. 1994, 17, Suppi. I - 3, p. 12.
21. Anderson D.C. The adrenal androgen stimulating hormone does not exist? - Lancet. 1980.ii, 8192,454-456.
22. Andre CM., James V.H.T. Plasma androgens and idiopathic hirsutism. - Steroids. 1974, 24. 295- 309.
23. Baird D.T. Ovarian steroid secretion and metabolism in women. In: The Endocrine Function of the Human Ovary (Eds. V.H.T.James, M. Serio, G. Guisti), 1976, 125- 133, Academic Press. London.
24. Bassi F., Giusti 1.. Borsi L., Giannotti P. et al. Plasma androgens in women with hyperprolactinaemic amenorrhea.-Clin.Endocr., 1977,6,5-10.

25. Carlstrom K., Eriksson A., Stege R., Rannevik G. Relationship between serum testosterone and sex hormone-binding globulin in adult men with intact or absent gonadal functions // Internal. J. Andrology. 1990, 13, 67-73. 154
26. Chang C, Kokontis J., Liao S. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988, 85, 7211-7215.
27. Cutlery B., Davis S.E., Johnsonbaugh R.E., Lorlaux D.L. Dissociation of Cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency.-J. Clin. Endocr. and Me-tab. 1985. 49,604-609.
28. Edman CD., MacDonald P.C. The role of extraglandular estrogen in women in health and disease. In: Endocrine Function, of the Human Ovary (Eds. V.H.T.James, M.Serio, G.Guisti). 1976,135-140, Academic Press. London.
29. Forest M.G.. De Peretti E., Bertrand J. Developmental patterns of the plasma levels of testosterone, A4 -androstendion, 17a-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate in normal infants and prepubertal children. In: The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex (Eds. V.H.T.James, M.Serio, G. Guisti and L.Martini), 1978, 561-582, Academic Press, London.
30. Forest M.G., RivarolaM.A., MigeonC.J. Percentage binding of testosterone, androstendione and dehydroepiandrosterone in human plasma. - Steroids, 1968, 12. 323-343.
31. Girard J., Nars P.W. Some aspects of the activity of the hypo-thalamo-pituitary gonadal system in children. In: The Endocrine Function of the Human Ovary (Eds. V.H.T.James, M.Serio and G. Guisti), 1976, 195-222, Academic Press, London.
32. Griffin J.E., Ojeda S.R. (eds). Textbook of Endocrine Physiology. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1992. 351 p.
33. Guerrero R., Aso T., Brenner P.F., Cekan Z. et al. Studies on the pattern of circula ting steroids in the normal menstrual cycle. - Acta Endocr. (Copenhagen), 1976, 81. 133-149.
34. Hay J.B., Hodgins M.B. Metabolism of androgens in vitro by human facial and axillary skin. - J. Endocr., 1973,59,475-486.
35. James V.H.T., Rippon A.E., Jacobs H.S. Plasma androgens in patients with hirsutism. In: The Endocrine Function of the Human Ovary (Eds. V.H.T. James, M.Serio, G.Guisti), 1976. 457-470. Academic Press, London.
36. Jones D.L.. Jacobs H.S., James V.H.T. The relationship between plasma prolactin and dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels in patients with hyperprolactinaemia. In: Adrenal androgens (Eds. A.R.Genazzani, L.H.H. Thijssen and P.K.Sitteri), 1980, 83-87. Paven Press, New York.
37. Labrie F., Simard 1., Luu-The V. et al. Molecular biology of the intracrine formation of androgens in the human prostate // J. Endocrinol. Invest. 1994, 17, Suppl. 1 -3, p. 13.
38. McNatty K.P., Makris A., Degrazia C, Osathanondh R. et al. Production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, thecal tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro. -J. Clin. Endocr. and metab.. 1979, 49, 687-700.
39. Parker L.N., Perrigo V., Skowsky R. Lack of adrenal androgen stimulation by ACTH in extreme hyperprolactinaemia. - Archives of Andrology, 1979. 3. 259-262.
40. Parker M.G. (Ed.) Steroid Hormone Action.Oxford et al.: IRL Press, 1993. 210 p.
41. Perel E., Killinger D.W. The interconversion and aromatization of androgens by human adipose tissue. - J.Steroid. Biochem., 1979. 10, 623-628.
42. Purifoy F.E., Koopmans L.H. Androstendione, testosterone and free testosterone concentrations in women of various occupations. - Social biology. 1979. 26 (3). 179-188.
43. Smuk M., Schwers J. Aromatization of androstendione by hyman liver in vitro. - J.Clin. Endocr.and Metab., 1977, 45, 1009-1012.
44. Tsang B.K., Moon Y.S., Simpsson G.W.. Armstrong D. Androgen biosynthesis in human ovarian follicles: Cellular source, gonadotrophic control and adenosine 3',5'-monophosphate meditation. -J. Clin. Endocr. and Metab.. 1979. 48, 153-158.

45. TunbridgeR.D.G, Rippon A. E.. James V.H.T. Circadian relationships of plasma androgen and Cortisol levels. - J. Endocr., 1973. 59 XXI.
46. Verine A., Trouve-Blanqui E.. Oliver C, Boyer J. Influence of corticotrophin on plasma testosterone in normal women. - Acta Endocr. (Copenhagen), 1980,94,201-203. 155
47. Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. - J. Clin. Endocr. and Metab.. 1976.42,247-253.
48. Vermeulen A., Verdonck L. Plasma androgen levels during the menstrual cycle. - Am.J.Obs. andGynae., 1976, 125, 491-494.
49. Vermeulen A. The androgenes. In: The hormones in Blood (Eds, C.H. Gray and V.H. T. James), 1979, vol. Ill, 355-416. Academic Press, London.
50. Winter J.S.D., Faiman C. Pituitary- gonadal relations in female children and adolescent. - Pediat.Res., 1973. 7,948-953.

К главе 2

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
2. Бутрова С.А. Функциональные тесты, применяемые для диагностики гипоталамо-гипофизарных заболеваний (лекция) //Пробл. эндокриналогии, 1981,-№ 5. — С. 69-70.
3. Демидов В.Н. Эхолокация надпочечников//Клин, медицина. — 1981,—№5. —С. 69-70.
4. Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей/Под ред. Н.М. Мухарлямова. — М.: Медицина, 1987. — Т.2. —С. 17-28, 61-62.
5. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокриналогии / Под ред. Н.П.Шабалова.—СПб.: Специальная Литература, 1996. — 136 с.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Подред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. —С. 251-253.
7. Орлова Л.В., Еланцев А.Б., Ватгура Р.В. и др. Определение прегнандиола и прегнантриола на тонком слое//Лаб. Дело, 1975.- № 9.— С. 517-519.
8. Руководство по клинической эндокринологии/ Под ред. Н.Т.Старковой. -СПб.:— Питер, 1996.- 544с.
9. Sampl W. F. Adrenal ultrasonography.- Radiology, 1978, vol. 127,p.-461- 466.
10. The Harriet Lane Handbook, The Manual for Pediatric House Officers/ Ed. Michael A. Barone/ 14lh edition. Copyright © 1996 by Mosby- Year Book, Inc.

К главе 3

1. Голубева И.В. Гермафродитизм. — М; Медицина, 1980, - 159 с.
2. Дзенис И.Г., Брыкова Е.К., Бахарев В.А. Клинический полиморфизм врожденного гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недоста-точностью 21-гидроксилазы и фенотип HLA // Акушерство и гинекология, - 1990. - № 1 - С. 10-14.
3. Дифференциальная диагностика, лечение и его результаты при различных вариантах простой вирилизирующей формы адреногенитального синдрома /Натаров В.В., Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С. и др. // В сб: Нейроэндокринная регуляция физиологических процессов в норме и патологии. — Киев: 1980. — Вып. 2 — С7 27-31.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Ленинград. «Медицина» - 1983. -С. 298- 306.
5. Жуковский М.А. Детская эндокринология. - М. Медицина, 1982. - С. 447.
6. Клиническая эндокринология: Руководство /Под ред. Н.Г.Старковой — М: Медицина, 1991. —С. 296-305.
7. Кобозева Н.В. Кузнецова М.Н., Гуркина Ю.А. Гинекология детей и подростков. — Л.: Медицина, 1988. - С. 285.
8. Козлов Г.И. Врожденная дисфункция коры надпочечников (Врожденный адреногенитальный синдром) // В кн: Клиническая эндокринология: Руководство/ Под ред. Н.Т.Старковой. — М.: Медицина., 1991.— С.335-344.
9. Кузнецова М.Н.Патология репродуктивной функции системы в период ее становления.//В кн:Руководство по энокринной гинекологии/Под ред. Е.М.Вихляевой.-М:Медицинское информационное агенство, -1997.-С. 214-342.

10. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях / Под ред. И.В. Комиссаренко. — К.: Здоровье, - 1984.— С. 239-240. 156
11. Некоторые итоги и перспективы изучения механизмов биосинтеза кортикостероидных гормонов / Н.Д. Тронько и др.// Эндокринология. —Киев, 1991. - Вып. 21 — С. 3-9.
12. Мороз М.Г., Щедрина Р.Н., Особенности гормонального статуса девочек с различными формами преждевременного полового созревания по изосексуальному типу. //Акушерство и гинекология. - 1980 - N 3. - С. 8-10.
13. Мыц Б.В. Диагностика и хирургическое лечение хроматофинных опухолей надпочечников//Хирургия - 1991.—№ 4 — С. 18-21.
14. Потемкин В.В. Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней. —М.: Медицина, 1984.-С. 160.
15. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агенство, 1997. — С. 592.
16. Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез/Е.В. Энштейн и др. — К.: Здоровье ,- 1992. — С. 96.
17. Forest M.G., Betuel H., David M. Trartment antenatal de l'hyperplasie congenitale des surrenal par deficit en 21-hydroxylase: etude multicentrique//Ann. Endocrind.- 1987-Vol. -Nl.-P. 31-34.
18. MottaP., Airaghi L.,Coltania A. Screening for nonclassic 21 -hydroxylase deficiency in an MZA - B14 - positive population // Acta Endocrind. - 1987. Vol. 116, N 2. - P. 211-115.
19. New M.G. Molecular genetic and the characterization of steroid 21 - hydroxylase deficiency/ / Endocrinol. Res. - 1986 - Vol. 12 - - P. 505-522.
20. Quabbe H.J. Endocrinology of growth hormone producing tumors. - In: Treatment of pituitary adenomas/ Ed. R. Fahlburch, K. Werder. Stuttqart; Thieme Publ., 1978, P.47-60.
21. Rampen F.H.J., mulder J.H.Maliqnant melanoma: an androqen-dependent tumour? — Lancet, 1980, УЫЛ, P. 562-565.
22. Rieqle Q.D.Aqinq and adrenocortical function.- In: Hypothalamus, pituitary and aqinq/Ed. A.V.Everitt, A.Burqess. Sprinqfield: Ch .C.Thomas Publ.,1976.,P.547-552/
23. Scapaqnini U., Preziosi P. Role of brain noradrenaline in the tonic requlation of hypothalamichypophyseal-adrenal axis. ■■ Proqr. Brain Res., 1973, УЫ39, P. 171.

К главе 4

1. Акунц К.Б., Саркисян Р.Г., Алягесян Д.С. Сравнительная эффективность клиновидной резекции яичников, произведенной в различном возрасте больным, страдающим склерокистозной болезнью яичников. // Акушерство и гинекология, 1982. — № 10. — С. 22- 23.
2. Бескровная Н.И. Прогноз у больных с синдромом склерокистозных яичников и тактика их ведения после хирургического лечения. // Акушерство и гинекология. - 1982. — № 10. — С. 14-17.
3. Бирюкова М.С., Кривич И.П., Любимова Л.П. О семейном характере синдрома склерокистозных яичников. //Эндокринология, РМС, № 16. —Киев.: -1986. —С. 71-74.
4. Бирюкова М.С., Цариковская Н.Г., Любимова Л.П., Сергиенко Л.Ю. Способ определения показаний к хирургическому лечению при арренобластомах яичника. // АС № 1581283 от 1 апреля 1990г.
5. Богданова Е.А., Саркисян Р.Г. Особенности процессов роста и полового развития // Вопросы охраны материнства и детства. - 1972. — № 6. — С. 42-46.
6. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов : на пороге будущего. // Проблемы репродукции. - 1997 — № 4. — С. 61-68.
7. Вихляева Е.М., Бадоева Ф.С., Митин К.С. Возможности клинического применения кломифена и его аналогов при эндокринном бесплодии. // Акушерство и гинекология. 1981 — № 7 — С. 36-39.
8. Вихляева Е.М. О возможности дискуссионных аспектов проблемы синдрома склерокистозных яичников.//Акушерство и гинекология,-1981—№7,— С. 58-61. 157

9. Вихляева Е.М, Бадоева Ф.С. Об отдалённых результатах расширенной клиновидной резекции яичников // В сб. Актуальные проблемы акушерства и гинекологии. — М: 1985 - С. 68-76.
10. Глазунов М.В. Опухоли яичников. — М. : Медгиз, 1961. —С.334.
11. Грищенко В.И. Научные основы регулирования рождаемости. — К.: 1988.—С.205.
12. Грязнова И.М. Рентгеноконтрастная пельвеография и эндоскопия в гинекологии. Москва. : 1972г.—С. 235.
13. Гус А.И. Современные тенденции в клиническом применении нестероидных антиэстрогенов // Акушерство и гинекология - 1984. — № 8 — С. 9-13.
14. Демидов В.Н., Алиева Э.А., Струков А.В. Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников. // Акушерство и гинекология. - 1991— № 1. — С. 40-42.
15. Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников/Долян Г.Г., Бурназян Р.А., Ванцян А.Л. и др. //Акушерство и гинекология. - 1989. — № 7 . —С. 26-28.
16. Диагностика и лечение больных с нетипичной формой поликистозных яичников / Орлова В.Г., Грозовская Л.В., Афонина Е.И., Брыкова Е.К.//Акушерство и гинекология. - 1985. — №2 —С. 16-18.'
17. Добротина А.Ф., Качалина Т.С. Состояние андрогенной функции организма у больных с синдромом склерокистозных яичников. // Акушерство и гинекология. - 1982. — № 2 — С. 30-32.
18. Ельцов - Стрелков В.И., Орлова В. Г., Грозовская Л.В. Эффективность различных методов хирургического лечения больных поликистозом яичников /Акушерство и гинекология. - 1984. — № 11 — С. 44-48.
19. Железнов Б.И. Спорные вопросы терминологии, морфологии, диагностики и лечения склерокистозных яичников. //Акушерство и гинекология. -1982.—№2 — С. 10-16.
20. Жерновая Я.С, Исаева А.Д., Тондий А.А. Ингибин - новый фактор гонад и его значение при синдроме склерокистозных яичников // Актуальные проблемы перинатологии. Диагностика и лечение женского бесплодия. : Тезисы доклада Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов.— М; 1983. — С 341.
21. Жмакин К.Н. Гинекологическая эндокринология. — М: 1980. — С. 528.
22. ЗенкинаН.П., Макарова Е.А. Эффективность различных методов лечения синдрома склерокистозных яичников в зависимости от клинико - патогенетического варианта // Акушерство и гинекология.- 1985.—№2.— С. 18-19.
23. Ирд Е.А. Фолликулярные кисты яичника и дисгормональные опухоли. « Медицина». Ленинград.отд., 1966 — С. 206.
24. Клинические и гормональные особенности различных форм синдрома склерокистозных яичников/ Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С., Сергиенко Л.Ю. и др. //Эндокринология. - 1987.— №17, —С. 68-72.
25. Консервативное лечение больных с начальной стадией склерокистоза яичников / Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С., Любимова Л.П., Зайцева Л.И. // Акушерство и гинекология. -.1985. —№2 — С. 13-15.
26. КореневаГ.П., ШикаеваФ.В., ЕфименкоН.Ф. К патогенезу синдрома склерокистозных яичников // Акушерство и гинекология. -1982. — № 2. — С. 21-23.
27. Крымская М.Л. Синдром склерокистозных яичников - диагностика и дифференциальная диагностика //Акушерство и гинекология. -1080.- № 9.- С.53-56.
28. Лесной С.К. Частичная резекция яичников при олигоменорее и аменорее. // Акушерство и гинекология. - 1928. — № 2 — С. 184-191.
29. Любимова Л.П. Диагностика разных форм синдрома склерокистозных яичников и эффективность хирургического лечения. Автореферат дисс. канд. мед. наук:Харьковский медицинский институт.— Харьков, 1990. — 23с.
30. Морфологические характеристики женщин с различными формами синдрома склерокистозных яичников/ЛюбимоваЛ.П., БондаренкоВ.А., БирюковаМ.С, Демченко

СМ, II Тезисы доклада 3 Всесоюзного съезда эндокринологов. - Ташкент: Медицина, 1989. -С.500. 158
31. Опыт применения препарата золадекс в клинике бесплодия./ Овсянникова Т.В.,КамиловаД.П., КорнееваИ.Е., ГлазноваО.И.// Проблемы репродукции.—№4 — С. 27-45.
32. Особенности энцефалограммы у больных с синдромом склерокистозных яичников. / Любимова Л.П., Шатилло В.В., Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С. // Тезисы доклада 3 Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии.—Л.: 1988, — С.147.
33. Ретроспективный анализ больных, оперированных по поводу поликистоза яичников без эффекта /Хомасуридзе А.Г., ВейнбергЭ.Г., МакушароваР.А., БаблидзеИ.И.//Проблемы эндокринологии. -1997 — Том 43, —№ 2 — С.31.
34. Руководство по эндокринной гинекологии./ Под ред. Е.М. Вихляевой. —М.: Медицинское информационное агентство,-1997 — С.768.
35. СметникВ.П.,Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 1997 — С. 592.
36. Ультразвукове і рентгешвське дослцгження в д1агностищ безшвдност1 жшок / Спузяк М.1.,Б1рюкова М.С, Люб1мова Л.П., ХііпаМ Ха6іс //Укра'шський радюлопчный журнал. - 1995.— № 4 — С.338-341.
37. Яншина М.Н., Бирюкова М.С, Жерновая Я.С / Ингибин из яичников больных с синдромом Штейна - Левенталя.// Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. - 1979 - Харьков, —С. 170-171.
38. Brey G.A. An evolution of treatment for obesity//Obesity: Pathogenesis and treatment.- London, 1981.- Vol.28, PP.237-254.
39. Chapdelaine A., Sandor N., Canthier A. Biosyntesis of steroids in polycystic ovaries // Canad. J. Biochem. Physiol.-1963.- Vol.41, N 1, PP. 635-647.
40. Efficasy of low-dose GnRH analogue (Buserellin) in the treatment of hirsutism / Bertoli A., FuscoA., Marini M.A., DiDaniele N. et all/E.xp.Clin. Endocrinol.-1995.- Vol.103, N 1, PP. 15-20.
41. Daniell Y., Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporisation // Fertil. Steril.-1988.- Vol.51, N 1-2, PP232-236.
42. Diamanty- Kandarakis E., Kouli Ch., Tolis G. Therapeutic effect of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome // Abstracts of 10-th International Congress of Endocrinology, June 12-15, 1996. San-Francisco, USA.- 1996.- Voll, P.336.
43. FerrimanD., Galwey Y. Clinical assessment of body hair growth in women // J. Clin. Endocrinol. Metabol-1961.- Vol.21, PP. 1440-1447.
44. Goni M., Markussiss V., Jolls G. Efficacy of chronic therapy with the gonadotropin releasing hormone agonist decapeptil in patients with polycystic ovary syndrome// Hum. Reprod.- 1994.- Vol. 9,N 2, PP. 1048-1052.
45. Insler V., Lunenfeld B., Stpaala M. Possible pathophysiological mechanisms of POD - New interpretation of facts and findings // Hormones in Gynecol. Endocrinol. 1992,- PP.493-499.
46. Luciano A.A., Chapler F.K., Shermen B.M. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome //Fertill. Steril.- 1984.- Vol.41, PP719-725.
47. Milewitz A., Sulber D., Mieleck T. The origin of androgen synthesis in polycystic ovary syndrome //Obstet. Gynecol. 1983.- Vol.62, N5, PP. 601-605.
48. McKenna K.M., Pepperell R.J. Anti-oestrogens: Their clinical physiology and use in reproductive medicine// Bailliers Clin.Obstet. Gynecol,- 1988.- Vol.2, N 3, PP. 545-565.
49. Siklosi G.Y., Olajos F., Marczek Z. Direct evidence of the primary adrenal origin of polycystic ovary syndrome//Hum. Reprod,- 1986.- Vol.1, N2, P.54.
50. Stein I., Leventha M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries // Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1985.-Vol.25, N4, PP. 181-190.

51. Steingold K.A., Lobo R.A., Judd K.L. The effect of brovecriptine on gonadotropin and steroid secretion in polycystic ovarian disease // J. Clin. Endocrinol. Metabol.- 1986,- Vol. 62, N 5, PP. 1048-1051.

К главе 5

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы// Пробл. эндокринол. - 1998. — №1. — С. 3-12.
2. 1592. БабичевВ.Н. нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы.Пущино, 1995.
3. Балаболкин М.И., Герасимов Г.А. Пролактин: Клинические аспекты.- М., ВНИИМИ, 1988.- 67с.
4. Бромкриптин в лечении болезни Иценко- Кушинга /Е. А.Васюкова, Т.С. Зефирова, Г.В. Ибрагимова и др.// Сов. мед.- 1979. — №6. — С. 65-69.
5. Великанова Л.И. Особенности секреции и метаболизма кортизола в условиях повышенной активности гипоталамо- гипофизарно- надпочечниковой системы / Автореф. дисс....канд. мед. наук. — Л.: 1983. — 19 с.
6. Внутренние болезни/ Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера и др. В книге 8, Онкология и эндокринология—М: Медицина, 1996.—С. 132-295.
7. Гордиенко.В.М. Комиссаренко И.В. Особенности структурных изменений в коре надпочечников при болезни Иценко- Кушинга/Эндокринология: Респ. межвед сб. — К.: Здоровье, 1984. — Вып. II. — С. 95-99.
8. Дедов И.И., Мельниченко Т.А. Персистирующая галакторея- аменорея.—М.: Медицина, 1985.-254 с.
9. Ефимов А.С., Боднар П.Н., Зелинский Б.А. Эндокринология. — К.: Высшая школа, 1983. —С. 91-100.
10. Калинин А.П. Лечение больных с синдромом Иценко- Кушинга// Казанск. Мед. журнал. - 1970. — № 2. — С. 92-99.
11. Марова Е.И., Бухман А.И., Кирпатовская Л.Е. и др. Диагностика гормонально-активных опухолей гипофиза//Пробл. эндокринол.- 1986. — Т.32,№6.—С.66-71.
12. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях / И.В. Комиссаренко, Т.П. Безверхая, Е.А. Беникова и др. Под ред. И.В. Комиссаренко. — К.: Здоровье, 1984.— 240 с.
13. Очерки по клинической эндокринологии / Под ред В.Н. Хворостинка.—Харьков. ФАКТ, 1997. — С.241-249.
14. Применение ципрогептадина (перитола) в качестве медикаментозного средства воздействия на секрецию кортикотропина при лечении болезни Иценко- Кушинга /И.В. Комиссаренко, А.К. Чебан, СИ. Рыбаков и др.// Пробл. эндокринол,- 1981. — № 6. — С. 39-42.
15. Руководство по клинической эндокринологии /Под ред. Н.Т.Старковой.—СПб.: Питер, 1996. —544с.
16. Синдром Иценко-Кушинга/Под ред В.Ф. Баранова.— Л.: Медицина, 1988.—С. 123-167.
17. Сочетание аденом гипефиза и коры надпочечника у больной с синдромом Иценко-Кушинга/Н.А.Зарубина, Н.Ш.Иртуганов, В.И. Богданов и др.//Пробл. эндокринол,-1984. — №1.— С. 26-27.
18. Угрюмов М.В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. — М., 1989.
19. Эхографическая диагностика опухолей надпочечников/С.И.Рыбаков, Б.А. Тарасюк, И.В. Комиссаренко и др. // Клин, хирургия. 1984.- № 12. — С. 20-22.
20. Bohm N., Lippman- Gross b., Petrykowski W. Familial Cushing's syndrome due to pigmented multinodular adrenocortical dysplasia// Acta Endocrinol.- 1983.- Vol.103, N3.- P. 428-435.
21. Bosadjiva E., Karagiozov L., Kechaiov A. et al. The effect of transsphenoidal selective microadenomectomy on patients with prolactinomas// Prolactinomas: an interdisciplinary

approach/ Eds L.M. Auer, G. Leb, G Tscherne et al.- Berlin- New York: Walter de Gruyter, 1985.-P. 252-260.
22. Bruncardi F.C., Current status of adrenalectomy for Cushing's disease// Surgery.- 1985.- Vol.98, N6.-P. 1127-1134.
23. Fluchiger E., del Pos E., von Werder K. Prolactin: Physiology, Pharmacology and Clinical Findings.-New York, 1982.-293p. 160
24. Imai T., Jasuda K., Miura K. Galactorrhea-amenorrhea syndrome// Folia End.Jap.- 1988.- Vol.64. Nl-P.1-15.
25. Lamberts S.W.J., Klijn J.G.M.. de Quijda M. et al. Bromcriptin and the medical treatment of Cushings disease//Neuroacteve Drugs in Endocrinology/ Ed. E.E. Muller- Amsterdam: Elsevier, 1980- P. 371-382.
26. Presl J. Therapy of hirsutism withflutamide, a new поп- steroidal antiandrogen // Ceska Gynekol. - 1994 Oct.- Vol.59,N5.- P. 275-276.
27. Summers R.H., Herold D.A., Seely B.L. Hormonal and genetic analysis of a patient with congenital adrenal hyperplasia // Clin. Chem.- 1996 Sep.- Vol.42,N9.-P. 1483-1487.
28. Tiitinen A., Simberg N., Stenman U.H., Ylikorkala O. Estrogen replacement d tes not potentiate gonadotropin- releasing agonist- inducted androgen suppression in treatment of hirsutism //J. Clin. Endocrinol Metab.-1994Aug.- Vol.79, N2.-P. 447-451.
29. Wild R.A. Role of endogenous estrogen in the hirsutism paradigm// J. Reprod. Med.-1994, Apr.- Vol.39, N4.- P.273-276.

К главе 6

1. Долян Г.Г., Бурназян Р.А., Ванцян А.А. и др. Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников //Акушерство и гинекология. -1988. —№7. — С.26-28,
2. Любимова Л.П. Диагностика разных форм синдрома склеротозных яичников и эффективность хирургического лечения. Автореферат диссертации канд.мед.наук.-1990, — 17с.
3. Мейнуоринг У.Механизмы действия андрогенов. — М.: Мир, 1979, — 224 с.
4. Резников А.Г., Варга СВ. Антиандрогены.— М.: Мир, 1988. — 208 с.
5. Розен В.Б. Печень как объект множественного действия половых гормонов. «Вестн. МГУ.Биол.»,1985, — №3, —с 3-14.
6. Розен В.Б..Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М.: изд-во МГУ, 1981. — 312 с.
7. Сергиенко Л.Ю., Грищенко В.И., Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С, Любимова Л.П. Связывание и метаболизм тестостерона в коже женщин, страдающих гирсутизмом // Акушерство и гинекология. -1987. —№5. —С.55-59.
8. Сергиенко Л.Ю., Цариковская Н.Г., Бирюкова М.С., Любимова Л.П., Зайцева Л.М. Клинические и гормональные особенности безгирсутной формы синдрома склерокистозных яичников//Акушерство и гинекология. - 1987. —№ 3.—С.41-44.
9. Тарасенко Л.В., Резников А.Г., Беникова Е.А. Гормональный профиль овариального и идиопатического гирсутизма //Пробл. эндокринол. - 1989. —Т. 34,—№5.—С. 28-31.
10. AbrahamG.E., Chakmalcjian Z.H., Buster J. E., Marshall J. R. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgen in hirsute women // Obstet. Gynecol. -1975. — Vol. 46. - P. 169-173.
11. Baxendale P.M., Jacob H.S., James V.H.T. Salivary testosterone: relationship to unbound plasma testosterone in normal and hyperandrogene women// Clin. Endocrin. - 1982. - Vol. 16. - P. 593-603.
12. Carmina E., Lobo R.A. The addition of dexamethasone to antiandrogen ther tpy for hirsutism prolongs the duration of. remission//Fertil. Steril-1998. - Jun., 69 (6). - P. 1075-1079.
13. Castello R., Outcome oflongterm treatment with the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism//Fertil. Steril. -1996. - Nov. 66 (5). - P. 734-740.
14. Cooper M.F., Hay J.B., McGibbon D., Shuster S. Sebaceous lipogenesis and androgen metabolism in ance. - Biochem. Soc. Trans., 1976, 4, 793-795. 15. Dube J., Ngoc-Ha N.-T.,

Tremblay R.R. Testosterone 5a-reductase in rat skin homogenates: Measurement in the skin at various anotomical sites in males and females // Endocrinology. -1975. - Vol. 96. - P. 235-239.
16. FerrimanD., GallweyJ. Clinical Assessment of body hair growth in women//J. Clin. Endocrin. Metab. -1961. - Vol. 21. - C 1440-1447. 161
17. Ferriman D., Purdie A. The etiology of oligomenorrhea and hirsutism: a study oj'476 patients //Postgrad, med. J. -1983. -Vol. 59. - P. 17-20.
18. Graninger W., PirichK., Speher W. Effect of thiroid hormones on plasma protein concentrations in men //J.Clin.Endocrinol.and Metab.-1986, vol.63,№2, -p.407-411
19. Griffin J.E. Testicular feminization assosiated with a thermolabile androgen receptor cultured human fibroblasts. - J. Clin. Invest., 1979. 641624-1631.
20. Griffin J.E., Punyashthiti K, Wilson J. D. Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts: comparision of'cells from controlsubjects and'from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. - J. Clin. Invest.. 1976. 57. 1342-1351.
21. Hatch R., Rosenfield R.L., Moon H. Kim, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management //Am. J. Obstet. Gynecol. -1981. - Vol. 140. - P. 815-830.
22. Isik A.Z. el al. Low dose ketoconazole is an effective and a relatively safe alternative in the treatment of hirsutism //J. Obstet. gynaecol. -1996. - Nov. 96 (4). - P.487-489.
23. Kalestimur F. Comparision ofDiane-35 and Diane-35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism //Fert. Sleril. -1998. -Jan., 69 (1). - P. 66-69. 24. Kaufman M., Straisfield C, Pinsky L. Specific 5

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....8
Глава 1. БИОСИНТЕЗ, МЕТАБОЛИЗМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ *(Сергиенко Л.Ю.)*.....9
1.1. ОБРАЗОВАНИЕ АНДРОГЕНОВ 9
1.2. СОДЕРЖАНИЕ АНДРОГЕНОВ В КРОВИ, ИХ ТРАНСПОРТ И КЛИРЕНС..... 21
1.3. МЕТАБОЛИЗМ АНДРОГЕНОВ 23
1.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ..... 27
Влияние андрогенов на половую сферу..... 29
Метаболические эффекты андрогенов 30
Глава 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ВИРИЛЬНЫМ СИНДРОМОМ *{Хижняк О.О., Сергиенко Л.Ю., Бирюкова М.С)* 33
2.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 34
2.2. ПРОВЕДЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ.....40
2.3.ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ БЕЛКОВ-РЕЦЕПТОРОВ 45
2.4.МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ТЕСТОСТЕРОНА В КОЖЕ..... 46
2.5. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 47
2.6. СЦИНТИГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ..... 48
2.7. АНГИОГРАФИЯ И АРТЕРИОСКАНИРОВАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ 49
2.8. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 52
Глава 3. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ *{Любимова **Л.П.**, Кравчун Н.А., Цариковская Н.Г)*..... 53
3.1. АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (врождённая дисфункция коры надпочечников)..... 53
Сольтеряющая форма 56
Гипертоническая форма 56
Простая вирильная (врождённая) форма АГС.....57
Пубертатная форма АГС.....58
А дреногенитальный синдром взрослых.....58
Диагностика..... 63
Лечение 66
3.2. ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ 70
Андростерома.....71
Кортикостерома..... 73
Кортикоандростерома 80
Глава 4. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ (Любимова Л.П., Бирюкова М.С., Цариковская Н.Г.) 81
4.1. СИНДРОМ СКЛЕРОКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (синдром Штейна-Левенталя)..... 81
Гирсутизм..... 89
Яичниковая форма СКЯ..... 94
Надпочечниковая форма СКЯ. 97
Циенцефальная форма СКЯ. 99
Лечение 101
4.2. ВИРИЛИЗИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ..... 112
Феминизирующие опухоли..... 113
Маскулинизирующие опухоли 116

Глава 5. ВИРИЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ
(Хижняк О. О., Кравчун Н.А.) 120
5.1. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО — КУШИНГА..... 122
Этиология и патогинез..... 122
Клиническая картина.....123
Классификация 124
Диагностика..... 124
Лечение 126
5.2. СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ-АМЕНОРЕИ.....128
Этиология.....128
Классификация 129
Клиническая картина..... 129
Дифференциальная диагностика 130
Лечение 131
Глава 6. ГИРСУТИЗМ (СергиенкоЛ.Ю.) 133
Конституциональная форма гирсутизма 137
Экзогенная форма гирсутизма 138
На фоне поражений центральной нервной системы.....139
Идиопатический гирсутизм..... 139
Связанный с изменениями рецепции и метаболизма тестостерона в коже 144
Антиандрогены при гирсутизме..... 148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 154
СОДЕРЖАНИЕ..... 163

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Гормональная контрацепция

Учебное пособие для врачей ординаторов

г. Грозный 2017

Печатается по разрешению Ученого совета
ФГБОУ «Чеченского Государственного Университета»
Протокол № 3 от 21.04.2016 г.
и учебно-методической комиссии ЧГУ
Протокол № 7 от 27.03.2016 г.

Составители: Л.Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

М. С. Хациева - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г. Сайдуллаева - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ

Л.В.Тарамова - начальник отдела материнства Министерства Здравоохранения Чеченской республики

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Самый эффективный метод предупреждения нежелательной беременности в настоящее время **— гормональная контрацепция,** основанная на использовании синтетических аналогов женских половых гормонов

Эпидемиология

Гормональная контрацепция пользуется большой популярностью в странах Западной Европы: например, в Англии данный вид контрацепции применяют 22%, во Франции - 36%, в Германии - 48%, в Италии 23,о женщин репродуктивного возраста, в России гормональную контрацепцию используют 8,6% женщин репродуктивного возраста.

Классификация

в зависимости от состава и способа использования различают несколько групп современных гормональных контрацептивов (табл. 1).

Группы гормональных контрацептивов

Таблица №1

<table>
<tr><th colspan="2">Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы</th><th colspan="2">Прогестагенные контрацептивы</th></tr>
<tr><th>Пероральные</th><th>Парентеральные</th><th>Пероральные</th><th>Парентеральные</th></tr>
<tr><td>Монофазные</td><td>Вагинальное кольцо Нова Ринг</td><td>Мини-пили (линэстренол)</td><td>Имплантаты (Импланон)</td></tr>
<tr><td>Двухфазные</td><td rowspan="3">Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА</td><td rowspan="3">Истиные прогестиновые оральные контрацептивы (дезогестрел)</td><td rowspan="3">Внутриматочные: гормональная система Мирена</td></tr>
<tr><td>Трехфазные</td></tr>
<tr><td>Многофазные</td></tr>
</table>

Комбинированные оральные контрацептивы

Каждая таблетка КОК содержит эстроген и прогестаген. В качестве эстрогенного компонента в большинстве современных КОК применяют синтетический эстроген — этинилэстрадиол, в качестве прогестагенно- го — синтетические прогестагены (синоним — прогестины).

В настоящее время КОК пользуются большой популярностью во всем мире благодаря преимуществам, перечисленным ниже.

- Высокая контрацептивная надежность.

- Хорошая переносимость.
- Доступность и простота применения.
- Отсутствие связи с половым актом.
- Адекватный контроль менструального цикла.
- Обратимость (полное восстановление фертильности в течение 1—4 мес после прекращения приема).
- Безопасность для большинства соматически здоровых женщин.
- Лечебные эффекты:
  - ❖ регуляция менструального цикла;
  - ❖ устранение или уменьшение симптомов дисменореи;
  - ❖ уменьшение менструальной кровопотери и вследствие этого лечение и профилактика железодефицитной анемии;
  - ❖ устранение овуляторных болей;
  - ❖ уменьшение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза;
  - ❖ лечебное действие при предменструальном синдроме;
  - ❖ лечебное действие при гиперандрогенных состояниях.
- Профилактические эффекты:
  - ❖ снижение риска развития рака эндометрия и яичников, колоректального рака;
  - ❖ снижение риска возникновения доброкачественных новообразований молочной железы;
  - ❖ снижение риска возникновения эндометриоза и миомы матки;
  - ❖ снижение риска развития железодефицитной анемии;
  - ❖ снижение риска внематочной беременности.
- Снятие «страха нежелательной беременности».
- Возможность «отсрочки» очередной менструации, например, во время экзаменов, соревнований, отдыха.
- Экстренная контрацепция.

ВИДЫ И СОСТАВ СОВРЕМЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

По суточной дозе эстрогенного компонента различают высокодози- рованные, низкодозированные и микродозированные КОК:

- высокодозированные — содержат 50 мкг/сут этинилэстрадиола (в настоящее время с целью контрацепции не используются);
- низкодозированные — содержат не более 30-35 мкг/сут этинилэстрадиола;
- микродозированные — содержат микродозы этинилэстрадиола, 20 мкг/сут.

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена КОК различают:

- монофазные — 21 или 24 таблетки с неизменной дозой эстрогена и прогестагена на 1 цикл приема;
- двухфазные — два вида таблеток с разным соотношением эстрогена и прогестагена;
- трехфазные — три вида таблеток с разным соотношением эстрогена и прогестагена:

- ❖ основная идея трехфазности — снижение суммарной (цикловой) дозы прогестагена за счет трехступенчатого увеличения его дозы в течение цикла. При этом в первой группе таблеток доза прогестагена очень низкая — приблизительно 1/3 от таковой в монофазном КОК; в середине цикла дозу немного увеличивают, и лишь в последней группе таблеток количество прогестагена соответствует дозе в монофазном препарате. Надежность подавления овуляции при этом достигают за счет увеличения дозы эстрогена в начале или середине цикла приема. Количество таблеток разных фаз в разных препаратах варьирует;
- многофазные — 21 или 28 таблеток с вариабельным соотношением эстрогена и прогестагена в таблетках одного цикла (одна упаковка).

В настоящее время для контрацепции следует использовать низкодозированные и микродозированные препараты. Высокодозированные КОК можно применять для плановой контрацепции только кратковременно (при необходимости увеличения дозы эстрогена при определенных медицинских состояниях или проведении сопутствующего лечения). Кроме того, их используют в лечебных целях и для экстренной контрацепции.

В настоящее время качественный и количественный состав гормональных контрацептивов продолжаетсовершенствоваться, расширяется спектр возможных комбинаций их компонентов. В последние годы появились препараты, содержащие в качестве эстрогенного компонента 17|3-эстрадиол и эстрадиолавалериат, эстрогены, аналогичные натуральному.

МЕХАНИЗМ КОНТРАЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

- Подавление овуляции.
- Сгущение шеечной слизи.
- Изменения эндометрия, препятствующие имплантации.
- Снижение перистальтики маточных труб.

Механизм действия КОК в целом одинаков у всех препаратов, он не зависит от состава препарата, дозы компонентов и фазности. Контрацептивное действие КОК обеспечивает главным образом прогестагенный компонент. Эстрогенный компонент в составе КОК поддерживает пролиферацию эндометрия, обеспечивая таким образом контроль цикла (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме КОК). Кроме того, эстрогенный компонент необходим для замещения эндогенного эстрадиола, поскольку при приеме КОК нет роста фолликула и, следовательно, эстрадиол в яичниках не секретируется на должном уровне. При приеме большинства современных гормональных контрацептивов концентрации эстрадиола остаются сопоставимыми с таковыми в начальной фолликулярной фазе и поздней фазе желтого тела менструального цикла. Таким образом обеспечивается сохранение минеральной плотности костной ткани.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГЕСТАГЕНОВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ СОВРЕМЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Основные клинические различия между современными КОК: индивидуальная переносимость, частота побочных реакций, особенности влияния на метаболизм, лечебные эффекты и другие — обусловлены свойствами прогестагенов, входящих в их состав.

Классификация и фармакологические эффекты

Химические синтетические прогестагены — стероиды, их классифицируют по происхождению. В табл. №2 приведены только прогестагены, входящие в состав зарегистрированных в России гормональных контрацептитов.

Классификация прогестагенов

Таблица№ 2

Производные тестостерона	**Производные прогестерона**	**Производные спиронолактона**
Содержащие этинильную группу у С-17: Норэтистерон Норгестрел Левоноргестрел Гестоден Дезогестрел Норгестимат	Ципротерона ацетат Хлормадинона ацетат Медроксипрогестерон Номегэстрола ацетат	Дроспиренон
Не содержащие этинильную группу:		

Подобно естественному прогестерону, синтетические прогестагены вызывают секреторную трансформацию стимулированного эстрогеном (пролиферативного) эндометрия. Данный эффект обусловлен взаимодействием синтетических прогестагенов с прогестероновыми рецепторами эндометрия. Кроме влияния на эндометрий, синтетические прогестагены действуют также и на другие органы-мишени прогестерона. Отличия синтетических прогестагенов от естественного прогестерона заключаются в следующем:

- Более высокое сродство к прогестероновым рецепторам и как следствие более выраженный прогестагенный эффект. Благодаря высокому сродству к прогестероновым рецепторам гипоталамо- гипофизарной области синтетические прогестагены в низких дозах вызывают эффект отрицательной обратной связи, блокируют выброс гонадотропинов и овуляцию. Это лежит в основе их применения для пероральной контрацепции.
- Взаимодействие с рецепторами к некоторым другим стероидным гормонам: андрогенам, глюкокортикоидам и минералокортикои- дам — и наличие соответствующих гормональных эффектов. Эти эффекты выражены относительно слабо, и поэтому их называют остаточными (парциальными или частичными). Синтетические прогестагены различают по спектру (набору) данных эффектов; некоторые прогестагены блокируют рецепторы и оказывают соответствующее антигормональное действие (табл. 3).

Фармакологические эффекты некоторых прогестагенов

Таблица №3.

Прогестаген	**Эффект**			
	гестагенный	**андрогенный**	**антиандрогенный**	**антиминерало-кор-тикоидный**
Натуральный прогестерон	+	-	V-	+
Ципротерона ацетат	+	-	+++	-
Норэтистерона	+	+	-	-
Номегэстрола ацетат	+	-	+	-
Левоноргестрел	+	+	-	-
Дезогестрел	+	(+)	-	-
Гестоден	+	(+)	-	+
Норгестимат	+	(+)	-	-
Дроспиренон	+	-	+	++
Хлормадинон	+	-	+	-
Диеногест	+	-	++	-

Примечание. (+) — нет клинически выраженного эффекта.

Для оральной контрацепции благоприятен антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффект прогестагенов, не желателен андрогенный эффект.

Клиническое значение отдельных фармакологических эффектов прогестагенов

Выраженный остаточный андрогенный эффект — нежелательный, так как может вызывать:

- андрогензависимые симптомы — акне, себорею;
- изменение спектра липопротеинов в сторону преобладания фракций низкой плотности: ЛПНП и ЛПОНП, так как в печени тормозятся синтез аполипопротеинов и разрушение ЛПНП (эффект, противоположный влиянию эстрогенов)
- ухудшение толерантности к углеводам;
- увеличение массы тела вследствие анаболического действия.

Группы прогестагенов по выраженности андрогенных свойств

- Высокоандрогенные прогестагены (норэтистерон, линэстренол, этинодиол диацетат).
- Прогестагены с умеренной андрогенной активностью (норге- стрел, левоноргестрел в высоких дозах — 150—250 мкг/сут).

- Прогестагены с минимальной остаточной андрогенностью (левоноргестрел в дозе не более 125 мкг/сут, гестоден, дезогестрел, норгестимат, медроксипрогестерон).

Антиандрогенный эффект ципротерона, диеногеста и дроспиренона, а также хлормадинона имеет клиническое значение. Клинически анти- андрогенное действие проявляется в уменьшении андрогензависимых симптомов — акне, себореи, гирсутизма. Именно поэтому КОК с анти- андрогенными прогестагенами применяют не только для контрацепции, но и для лечения андрогенизации у женщин, например, при СПКЯ, идиопатической андрогенизации и некоторых других состояниях.

В настоящее время рынок гормональной контрацепции насыщен комбинированными оральными контрацептивами. Есть препараты, которые ярко появляются и достаточно быстро исчезают с фармацевтического рынка. А есть другие препараты, которые остаются на многие годы, заботясь о репродуктивном здоровье женщины. Это в полной мере относится к препарату Белара, который известен с 2003 г. и в странах Западной Европы является самым популярным контрацептивом.

Белара — это оригинальный контрацептив в гинекологическом портфеле компании «Гедеон Рихтер», являющейся лидером в производстве контрацептивных препаратов и гарантом качества производимых лекарственных средств на протяжении десятилетий.

Белара — это низкодозированный препарат, содержащий в своем составе 30 мкг этинилэстрадиола — эталонного эстрогена в составе КОК. Это является залогом хорошей переносимости препарата и отличного контроля цикла.

Гестагенный компонент в составе Белара — хлормадинона ацетат — относится к производным натурального прогестерона и обладает свойствами, присущими натуральному прогестерону: прогеста- генным, антиэстрогенным, выраженным антиандрогенным и слабы глюкокортикоидным действием.

Антиандрогенные свойства Белары очень актуальны для контрацепции с лечебным эффектом у женщин с проявлениями гиперандрогении
и обеспечивает снижение выраженности или полное исчезновение симптомов андрогензависимой дерматопатии: акне, себореи, гирсутизма. Уже через полгода приема Белары более половины пациенток отмечали полное восстановление состояния кожных покровов и уменьшение роста волос на открытых участках кожи, что способствовало значительному повышению самооценки и качества жизни этих женщин [1].

Важно отметить, что Белара, обладая выраженным антиандроген- ным эффектом, позволяет сохранять либидо на прежнем уровне. Анкетирование 21 820 женщин, которые применяли препарат Белара в течение шести циклов, показало, что более чем у 99,9% женщин либидо не менялось [2]. На фоне приема Белары женщина становится привлекательной и не теряет своей сексуальной активности.

Слабое сродство хлормадинона ацетата к глюкокортикоидным рецепторам дает Беларе уникальные возможности при лечении дисменореи: ХМА обеспечивает блокаду активности фосфолипазы А2 и ЦОГ-2 с последующим снижением синтеза PG F2a и уменьшением сократительной активности матки и болевого синдрома. В исследованиях более 79% женщин отметили снижение или полное исчезновение симптомов дисменореи.

Вопрос безопасности применения КО К остается ключевым при назначении контрацептивов, в первую очередь это касается риска развития венозных тромбоэмболий. Риск развития ВТЭ для Белары самый низкий и сопоставим с левоноргестрелсодержащими КОК [2,3].

Таким образом, Белара — это уникальный контрацептив, сочетающий лечебный эффект с превосходной переносимостью и высоким профилем безопасности.

Побочные эффекты комбинированных оральных контрацептивов

Побочные эффекты чаще всего незначительно выражены, возникают в первые месяцы приема КОК (у 10—40% женщин), в последующем их частота снижается до 5—10%.

Побочные эффекты КОК принято делить на клинические и зависящие от механизма действия гормонов. Клинические побочные эффекты КОК, в свою очередь, подразделяют на общие и вызывающие нарушения менструального цикла.

Общие: головная боль; головокружение; нервозность, раздражительность; депрессия; дискомфорт в пищеварительном тракте; напряжение в молочных железах (мастодиния); тромбофлебит; прибавка массы тела; изменение толерантности к глюкозе и др.

Нарушения менструального цикла: межменструальные мажущие кровянистые выделения; прорывные кровотечения; аменорея во время или после приема КОК.
Сходные симптомы могут развиваться вследствие разных механизмов (табл. 4).

Характер побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов

Таблица №4

Избыточное влияние эстрогенов	**Избыточное влияние прогестагенов**
Головная боль Повышение АД Раздражительность Тошнота, рвота	Головная боль Депрессия Утомляемость Угревая сыпь Снижение либидо Сухость слизистой оболочки влагалища Ухудшение состояния варикозных вен Увеличение массы тела
Недостаточный эстрогенный эффект	**Недостаточный прогестагенный эффект**
Головная боль Депрессия Раздражительность Уменьшение размера молочных желез	Обильные менструации Межменструальные кровотечения во второй половине цикла Задержка менструации

Если побочные эффекты сохраняются дольше 3—4 мес после начала приема и (или) усиливаются, следует поменять или отменить контрацептивный препарат.

Серьезные осложнения при приеме КОК крайне редки. К ним относят тромбозы и тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии). Для здоровья женщин риск этих осложнений при приеме КОК с дозой этинилэстрадиола 20—35 мкг/сут

очень мал — ниже, чем при беременности, и сопоставим с риском для женщин, не принимающих гормональную контрацепцию. Тем не менее даже один фактор риска развития тромбозов (курение, СД, высокая степень ожирения, гипертензия и др.) — относительное противопоказание к приему КОК.

Тромбозы и тромбоэмболии при приеме КОК или при беременности могут быть проявлениями скрытых генетических форм тромбофилии (резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеине- мия, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, АФС). В связи с этим следует подчеркнуть: рутинное определение протромбина в крови не дает представления о системе гемостаза и не может быть критерием назначения или отмены КОК. При подозрении на латентные формы тромбофилии следует проводить специальное исследование гемостаза. Однако рутинный скрининг нецелесообразен из-за редкости подобных случаев и высокой стоимости скрининга.

Особенно выражен риск данных осложнений у женщин с дефицитом магния, а возникающий порочный круг, связанный с усиленной элиминацией витаминов группы В и магния при приеме эстрогенов, обусловливает целесообразность назначения комплексных препаратов органических солей магния (магния цитрат и магния пидолат) в сочетании с пиридоксином гидрохлорид у таких женщин (Магне B_6 Форте по 3— 4 таблетки в сутки).

Восстановление фертильности

После прекращения приема КОК нормальное функционирование системы «гипоталамус—гипофиз—яичники» быстро восстанавливается. Более 85—90% женщин способны забеременеть в течение 1 года, это соответствует биологическому уровню фертильности. Прием КОК до начала цикла зачатия не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности. Случайный прием КОК в ранних стадиях беременности неопасен и не служит основанием для аборта, но при первом подозрении на беременность женщина должна сразу прекратить их прием.

Кратковременный прием КОК (в течение 3 мес) вызывает повышение чувствительности рецепторов системы «гипоталамус—гипофиз—яичники», поэтому при отмене КОК происходит выброс тропных гормонов и стимуляция овуляции. Этот механизм носит название ***«rebound-***эффект», его используют при некоторых формах ановуляции.

В редких случаях после отмены КОК наблюдают аменорею. Она может быть следствием атрофических изменений эндометрия, развивающихся при приеме КОК. Менструация появляется при восстановлении функционального слоя эндометрия самостоятельно или под влиянием лечения эстрогенами. Приблизительно у 2% женщин, особенно в ранний и поздний период фертильности, после прекращения приема КОК наблюдают аменорею продолжительностью более 6 мес (так называемый ***post-pillamenorrhoea*** — синдром гиперторможения). Характер и причины аменореи, а также ответ на терапию у женщин, применявших КОК, не увеличивают риска, но могут маскировать развитие аменореи регулярными менструальноподобными кровотечениями.

ПРАВИЛА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

КОК подбирают женщине строго индивидуально, учитывая особенности соматического и гинекологического статуса, данных индивидуального и семейного анамнеза. Подбор КОК происходит по схеме.

- Целенаправленный опрос, оценка соматического и гинекологического статуса и определение категории приемлемости метода комбинированной оральной контрацепции для данной женщины в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ и РФ.
- Выбор конкретного препарата с учетом потребностей женщины, свойств препарата и при необходимости его лечебных эффектов; консультирование женщины о методах и режимах контрацепции.
- Наблюдение за женщиной в течение 3—4 мес, оценка переносимости и приемлемости препарата; при необходимости решение о смене или отмене КОК.
- Диспансерное наблюдение за женщиной в течение всего времени использования КОК.

Опрос женщины направлен на выявление возможных факторов риска. Он обязательно включает следующие аспекты.

- Характер менструального цикла и гинекологический анамнез:

❖ дата последней менструации, нормально ли она протекала (следует исключить беременность в настоящее время);

❖ регулярность менструального цикла. В противном случае необходимо специальное обследование для выявления причины нерегулярного цикла (гормональные нарушения, инфекция);

❖ течение предшествующих беременностей;

❖ аборты.

- Предшествующее использование гормональных контрацептивов (оральных или других):

❖ были ли побочные эффекты; если да, то какие;

❖ по каким причинам пациентка прекратила использование гормональных контрацептивов.

- Индивидуальный анамнез: возраст, АД, окружность талии, индекс массы тела, курение, прием лекарственных средств, заболевания печени, заболевания сосудов и тромбозы, наличие СД, онкологические заболевания.
- Семейный анамнез (заболевания у родственников, развившиеся в возрасте до 40 лет): АГ, венозный тромбоз или наследственная тромбофилия, рак молочной железы.

В соответствии с заключением ВОЗ к оценке безопасности применения КОК не относят следующие методы обследования:

- Обследование молочных желез.
- Гинекологическое обследование.
- Гормональное обследование.
- Обследование на наличие атипических клеток.
- Стандартные биохимические тесты.
- Тесты на ВЗОМТ, СПИД.

Препаратом первого выбора должен быть монофазный КОК с содержанием эстрогена не более 35 мкг/сут и низкоандрогенным гестагеном.

Трехфазные КОК можно рассматривать в качестве препаратов резерва при появлении признаков эстрогенной недостаточности на фоне монофазной контрацепции (плохой контроль цикла, сухость слизистой оболочки влагалища, снижение либидо). Кроме того, трехфазные препараты показаны для первичного назначения женщинам с признаками эстрогенной недостаточности.

Оральная контрацепция с дроспиреноном

Несмотря на огромный прогресс в области гормональной контрацепции, проблема переносимости и побочных эффектов все еще актуальна и стимулирует поиск новых, более совершенных препаратов с лучшим профилем переносимости и безопасности.

Основные направления разработок в этой области:

- Снижение дозировки этинилэстрадиола до 20 мкг/сут и менее
- Создание новых прогестагенов, приближенных по свойствам к естественному прогестерону и обладающих дополнительными лечебными эффектами.
- Разработка новых режимов применения гормональной контрацепции.

Дроспиренон — прогестаген, производное спиролактона, дроспире- нон не имеет этинильного радикала в молекуле, что повышает безопасность, поскольку не происходит нарушения окислительного метаболизма в печени.

В первые месяцы после начала приема КОК организм адаптируется к гормональной перестройке. В этот период могут появляться межменструальные мажущие или реже прорывные кровотечения (у 30—80% женщин), а также другие побочные эффекты, связанные с нарушением гормонального равновесия (у 10—40% женщин). Если нежелательные эффекты не проходят в течение 3—4 мес, возможно, контрацептив следует поменять (после исключения других причин — органических заболеваний репродуктивной системы, пропуска таблеток, лекарственного взаимодействия). Следует подчеркнуть, в настоящее время выбор КОК достаточно велик для подбора их большинству женщин, которым показан этот метод контрацепции. Если женщина не удовлетворена препаратом первого выбора, препарат второго выбора подбирают с учетом конкретных проблем и побочных эффектов, возникших у пациентки.

Основные принципы наблюдения за пациентками, применяющими комбинированные оральные контрацептивы

- Ежегодное гинекологическое обследование, включающее кольпо- скопию и цитологическое исследование.
- Один или два раза в год осмотр молочных желез (у женщин с доброкачественными опухолями молочных желез в анамнезе и (или) рак молочной железы в семье), один раз в год проведение маммографии (у пациенток в перименопаузе).
- Регулярное измерение АД. При повышении диастолического АД до 90 мм рт.ст. и выше прием КОК прекращают.
- Специальные обследования по показаниям (при развитии побочных эффектов, появлении жалоб).

■ При нарушениях менструальной функции — исключение беременности и трансвагинальное ультразвуковое сканирование матки и ее придатков. Если межменструальные кровянистые выделения сохраняются свыше трех циклов или появляются при дальнейшем приеме КОК, необходимо придерживаться следующих рекомендаций.

❖ Исключить ошибку в приеме КОК (пропуск таблеток, несоблюдение схемы приема).

❖ Исключить беременность, в том числе внематочную.

❖ Исключить органические заболевания матки и придатков (миому, эндометриоз, гиперпластические процессы в эндометрии, полип шейки матки, рак шейки или тела матки).

❖ Исключить инфекцию и воспаление.

❖ При отсутствии кровотечений отмены следует исключить:

— прием КОК без 7-дневных перерывов;

— беременность.

Если эти причины исключены, то самая вероятная причина отсутствия кровотечений отмены — атрофия эндометрия, обусловленная влиянием прогестагена, это можно обнаружить при УЗИ эндометрия. Такое состояние называют «немая менструация», «псевдоаменорея». Оно не связано с гормональными нарушениями и не требует отмены КОК. В данной ситуации требуется консультирование женщины.

Правила приема комбинированных оральных контрацептивов

Женщины с регулярным менструальным циклом

■ Первичный прием препарата следует начинать в течение первых 5 дней после начала менструации — в этом случае контрацептивный эффект обеспечен уже в первом цикле, дополнительных мер предохранения от беременности не нужно. Прием монофазных КОК начинают с таблетки с маркировкой соответствующего дня недели, многофазных КОК — с таблетки, маркированной «начало приема». Если первая таблетка принята позднее чем через 5 дней после начала менструации, в первом цикле приема КОК нужен дополнительный метод контрацепции сроком 7 дней.

■ Принимать по 1 таблетке (драже) ежедневно приблизительно в одно и то же время суток в течение 21 дня или 28 дней. В случае пропуска приема таблетки следовать «Правилам забытых и пропущенных таблеток» (см. ниже).

■ После приема всех таблеток из упаковки (21 штука) делают 7-дневный перерыв, во время него наступает кровотечение отмены («менструация»). После перерыва начинают прием таблеток из следующей упаковки. Для надежной контрацепции перерыв меж между циклами приема не должен превышать 7 дней! Если контрацептив содержит 24 активные таблетки и 4 таблетки плацебо, прием контрацептива происходит на протяжении 18 дней без перерывов. Во время безгормонального промежутка (4 таблетки плацебо) происходит менструальноподобное кровотечение.

Все современные КОК выпускают в «календарных» упаковках, рассчитанных на один цикл приема.

Женщины с аменореей

■ Начинать прием следует в любое время при условии достоверно исключенной

беременности. В первые 7 дней использовать дополнительный метод контрацепции.

Женщины, кормящие грудью

- Ранее чем через 6 нед после родов КОК не назначать!

Период от 6 нед до 6 мес после родов, если женщина кормит грудью, использовать КОК только в случае крайней необходимости (метод выбора — прогестагенная контрацепция).

- Более 6 мес после родов:

-Ф- при аменорее так же, как в разделе «Женщины с аменореей»;

-Ф- при восстановленном менструальном цикле так же, как в разделе «Женщины с регулярным менструальным циклом».

«Правила забытых и пропущенных таблеток»

- Если пропущена 1 таблетка:

-Ф- опоздание в приеме менее 12 ч — принять пропущенную таблетку и продолжить прием препарата до конца цикла по прежней схеме;

-Ф- опоздание в приеме более 12 ч — те же действия, что и в предыдущем пункте, плюс:

— при пропуске таблетки на 1-й неделе использовать в течение последующих 7 дней презерватив;

— при пропуске таблетки на 2-й неделе необходимости в дополнительных средствах предохранения нет;

— при пропуске таблетки на 3-й неделе, закончив одну упаковку, следующую начать без перерыва; необходимости в дополнительных средствах предохранения нет.

- Если пропущено 2 таблетки и более:

принимать по 2 таблетки в день, пока прием не войдет в обычный график, плюс использовать дополнительные методы контрацепции в течение 7 дней. Если после пропущенных таблеток начнутся кровянистые выделения, прием таблеток из текущей упаковки лучше прекратить и начать новую упаковку через 7 дней (считая от начала пропуска таблеток).

Правила назначения комбинированных оральных контрацептивов

- Первичное назначение — с 1-го дня менструального цикла. Если прием начат позже (но не позднее 5-го дня цикла), то в первые 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.
- Назначение после аборта — сразу после аборта. Аборт в 1, II триместрах, а также септический аборт относят к состояниям категории 1 (ограничений к использованию метода нет) для назначения КОК.
- Назначение после родов — при отсутствии лактации начинать прием КОК не ранее 21-го дня после родов (категория 1). При наличии лактации КОК не назначать, использовать прогестагенную контрацепцию не ранее, чем через 6 нед после родов (категория 1).
- Переход с высокодозированных КОК (50 мкг этинилэстрадиола) на низкодозированные (30 мкг этинилэстрадиола и менее) — без 7-дневного перерыва (для предотвращения активации гипотала- мо-гипофизарной системы вследствие снижения дозы).
- Переход с одного низкодозированного КОК на другой — не позднее последнего дня обычного 7-дневного перерыва или приема таблеток плацебо.
- Переход с прогестагенной контрацепции на КОК — в любой день.

Переход с инъекционного препарата на КОК — в день очередной инъекции.

Рекомендации пациенткам, принимающим комбинированные оральные контрацептивы

■ Желательно уменьшить количество выкуриваемых сигарет или вообще отказаться от курения.
■ Соблюдать режим приема препарата: не пропускать прием таблеток, строго придерживаться 7-дневного перерыва.
■ Препарат принимать в одно и то же время (вечером перед сном), запивая его небольшим количеством воды.
■ Иметь под рукой «Правила забытых и пропущенных таблеток».
В первые месяцы приема препарата возможны межменструальные кровянистые выделения разной интенсивности, как правило, исчезающие после третьего цикла. При продолжающихся межменструальных кровотечениях в более поздние сроки следует обратиться к врачу для установления их причины.

■ При отсутствии менструальноподобной реакции следует продолжить прием таблеток по обычной схеме и срочно обратиться к врачу для исключения беременности; при подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием КОК.
■ После прекращения приема препарата беременность может наступить уже в первом цикле.
■ Одновременное применение антибиотиков, а также противосудорожных препаратов приводит к снижению контрацептивного эффекта КОК.
■ При появлении рвоты (в течение 3 ч после приема препарата) необходимо дополнительно принять еще 1 таблетку.
■ Диарея, продолжающаяся в течение нескольких дней, требует использования дополнительного метода контрацепции до очередной менструальноподобной реакции.
■ При внезапной локализованной сильной головной боли, приступе мигрени, боли за грудиной, остром нарушении зрения, затрудненном дыхании, желтухе, повышении АД выше 160/100 мм рт.ст. незамедлительно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ РЕЖИМ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

Для регуляции и лечения нарушений менструального цикла, снижения количества побочных эффектов, наблюдаемых при традиционном режиме приема пероральных контрацептивов, были предложены схемы пролонгированного режима приема комбинированных оральных контрацептивов.

В настоящее время в мире активно изучают и уже применяют в клинической практике режим с большим количеством активных таблеток, используемый для отсрочки менструальноподобной реакции и устранения симптомов отмены оральных контрацептивов. Для этого было разработано несколько схем пролонгированного использования оральных контрацептивов.

■ Схема короткого дозирования позволяет увеличить интервал между менструациями и

задержать наступление менструаций на 1 —4 нед.

■ Схемы длительного дозирования разработаны для предотвращения наступления менструаций на срок от 7 нед до нескольких

месяцев, это уменьшает частоту менструальных кровотечений в течение года.

Применение схем короткого дозирования было предложено для отсрочки ожидаемых спонтанных менструаций или задержки кровотечения отмены у женщин, использующих оральные комбинированные контрацептивы. Краткосрочные изменения гормонального профиля проводят по медицинским показаниям, например, при необходимости хирургического лечения, также они могут быть связаны с образом жизни женщины, предусматривающим спортивные соревнования, командировки, поездки на курорт. Таким образом, контрацептивные препараты используют не только для предупреждения нежелательной беременности или лечения заболеваний, связанных с менструальным циклом, но также, как средство выбора определенного образа жизни самими женщинами.

Применение схем длительного дозирования по медицинским показаниям включает разные предменструальные и связанные с менструацией патологические нарушения, эндометриоз, необходимость уменьшения кровотечений при анемии и т.д. Потребность в надежной контрацепции, длительные спортивные тренировки, особенности профессиональной деятельности (актрисы, балерины и др.) составляют группу решений, основанных на образе жизни. Очень часто у одной пациентки наблюдают сочетание разных причин для применения такой схемы. Пролонгированный режим может также усовершенствовать схему приема КОК, так как уменьшение количества перерывов снижает риск пропуска таблеток, это в конечном итоге повышает контрацептивную эффективность метода.

У женщин с сопутствующими заболеваниями, например, СД, пролонгированный режим способствует снижению колебаний уровня глюкозы в крови. Доказано также, что при пролонгированном режиме уменьшаются нежелательные колебания уровней липидов в сыворотке крови. У женщин со склонностью к анемии пролонгированная контрацепция может оказать положительное действие.

По некоторым данным, у большинства женщин, предпочитающих регулярные кровотечения отмены на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов, основная причина такого решения — страх развития беременности, бесплодия и побочных эффектов, а также мнение, что менструация — естественный процесс.

Применение схем пролонгированной контрацепции с лечебной целью

Эндометриоз

Подавление синтеза эстрогенов в яичниках под действием оральных контрацептивов может снижать в тканях эстрогенное влияние, поскольку этинилэстрадиол стимулирует пролиферацию слабее, чем эстрадиол.

Непрерывное лечение комбинированными препаратами, содержащими диеногест (Жанин*, Силует*), при рецидивирующих болях в области таза, после хирургического лечения эндометриоза, сопровождавшегося клиническими проявлениями, приводило к значительному снижению выраженности дисменореи, диспареунии, а также к повышению качества жизни и степени сексуальной удовлетворенности пациенток.

Лейомиома матки

Показано, что при приеме пероральных контрацептивов риск развития лейомиом матки снижается, эти данные были подтверждены результатами УЗИ и результатами гистерэктомии. При лейомиомах матки лечение пероральными контрацептивами не оказывало статистически значимого влияния на размер или объем полости матки, но снижало продолжительность менструальных кровотечений и повышало показатель гематокрита.

Синдром поликистозных яичников

При СПКЯ непрерывное лечение монофазными пероральными контрацептивами вызывает более выраженное подавление выработки андрогенов в яичниках, чем стандартные схемы лечения, и благодаря этому может оказывать при заболеваниях, связанных с гиперпродукцией андрогенов, более выраженный терапевтический эффект.

Во время приема пероральных контрацептивов по обычным схемам синтез андрогенов во время интервалов отмены может вновь повышаться.

Однако требуется проведение дополнительного клинико-лабораторного обследования пациентов, учитывая возможность сочетания СПКЯ с разными факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Недостаток железа и железодефицитная анемия

Недостаток железа выявляют почти у 10% молодых женщин, ажелезо- дефицитная анемия у 2,2%, при этом доля женщин с недостатком железа коррелирует с выраженностью и продолжительностью менструаций.

При недостатке железа и при железодефицитной анемии снижение частоты и интенсивности менструаций или кровотечений отмены может улучшить общее клиническое состояние пациенток. Именно поэтому при патологических маточных кровотечениях после исключения органических причин заболевания могут быть рекомендованы схемы с продленным циклом применения пероральных контрацептивов.

Предменструальный синдром и дисменорея

Почти 30% фертильных женщин предъявляют жалобы на боли внизу живота и в молочных железах, отечность, депрессивные состояния, повышенную раздражительность, проявляющиеся в полной мере во вторую фазу менструального цикла и исчезающие в течение менструации. Во время применения пероральных контрацептивов в соответствии со стандартной схемой «21/7» клинические проявления развиваются чаще во время 7-дневных интервалов отмены гормонов, чем в течение 21-дневных циклов приема гормональных препаратов. В некоторых исследованиях показано, что непрерывное и равномерное влияние половых стероидов приводит к уменьшению клинических проявлений, вызванных отменой гормонов, после перехода к непрерывному режиму приема пероральных контрацептивов, так, 74% женщин отметили уменьшение симптомов, связанных с отменой гормонов.

Влияние на эндометрий

По данным многих исследований, правильное применение комбинированных пероральных контрацептивов снижает частоту развития гиперплазии и рака эндометрия на 50—60%, при этом защитное влияние коррелирует с продолжительностью лечения. Непрерывное лечение пероральными контрацептивами, вызывающее постоянное и глубокое подавление выработки эстрогенов яичниками, усиливает подавляющее действие прогестагенного компонента на эндометрий.

Фертильность

Хотя глубокое подавление активности яичников, вызываемое пероральными контрацептивами, может во многих случаях приводить к аменорее, недостаточность эстрогенов не развивается, поскольку снижение уровня эстрадиола компенсируется наличием экзогенного эстрадиола. Существующие к настоящему моменту данные позволяют утверждать, что длительное применение пероральных контрацептивов при его завершении не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность.

Риск, связанный с длительным применением препарата

В исследовании *«Million Women Study»* различия между схемами с последовательным и непрерывным назначением эстрогенов/прогестерона по риску развития рака молочной железы выявлено не было. С другой стороны, защитное действие пероральных контрацептивов в отношении доброкачественных заболеваний молочной железы коррелирует с продолжительностью лечения и активностью прогестагена. Риск развития тромбоэмболических осложнений оказывается наиболее высоким в течение первых шести циклов лечения, что обусловлено влиянием предрасположенности, а продолжительность лечения играет менее значимую роль. Известно, что метаболические влияния пероральных контрацептивов в значительной мере зависят от состава препарата, при этом разные показатели формулы крови могут повышаться или снижаться.

Основные побочные эффекты, обусловленные пролонгированным режимом приема пероральных контрацептивов

В некоторых исследованиях схем с продленным циклом выявлена высокая частота отказа от лечения в связи с появлением нерегулярных маточных кровотечений и «мажущих» кровянистых выделений, в связи с этим необходимо оценить влияние на них разных сочетаний использованных препаратов. В то же время, по данным некоторых исследований, многие женщины согласны на возникновение кровотечений отмены и мажущих выделений при условии исчезновения проблем, связанных с менструацией и (или) эндометриозом, а также уменьшения количества менструальных кровотечений в год.

Данные клинических испытаний по сопоставлению побочных эффектов традиционно применяемых схем приема пероральных контрацептивов и пролонгированного режима с использованием одних и тех же препаратов не выявили различий по частоте и характеру развивающихся побочных эффектов, например, болезненности в молочных железах, тошноты, тревожности, изменения массы тела.

Оральные контрацептивы, содержащие только прогестаген

Оральные контрацептивы содержат микродозы прогестагенов. Про- гестиновые оральные контрацептивы (ПОК) применяют в непрерывном режиме без перерывов.

Механизм действия современных прогестиновых оральных контрацептивов включает следующие факторы.

- Основной механизм действия — полное подавление овуляции, как у КОК.
- Шеечный фактор — под влиянием ПОК уменьшается количество шеечной слизи,

повышается ее вязкость, это снижает пенетриру- ющую способность сперматозоидов в периовуляторном периоде.

■ Маточный фактор — применение ПОК приводит к изменениям в эндометрии, препятствующим имплантации (преждевременная секреторная трансформация, а при длительном применении — атрофия эндометрия).

■ Трубный фактор — ПОК обусловливают замедление миграции яйцеклетки по маточной трубе вследствие снижения сократительной активности маточных труб.

Контрацептивная эффективность ПОК — 0,3-9,6 беременности на 100 женщин/лет (как у КОК).

Помимо истинных прогестиновых оральных контрацептивов существуют и **мини-пили.** В настоящее время мини-пили применяют редко. Мини-пили — метод контрацепции только у кормящих женщин. Основной механизм действия для мини-пили — сгущение цервикальной слизи. Подавление овуляции происходит только у 40—60% женщин. Кроме того, для мини-пили — строгое ограничение по времени приема. Безопасное окно для приема очередной таблетки составляет только 3 ч.

Если требуется применение ПОК у женщин с противопоказаниями к эстрогенам, следует выбирать истинные ПОК с дезогестрелом, которые можно применять не только у кормящих женщин. Данные ПОК обеспечивают надежное подавление овуляции, как и современные КОК, а безопасное окно для приема очередной таблетки составляет 12 ч, как и для КОК.

РЕЖИМ ПРИЕМА ЧИСТО ПРОГЕСТИНОВЫХ ТАБЛЕТОК

Препарат принимают в непрерывном режиме в одно и то же время суток, начиная с 1 - го дня менструального цикла (отклонение во времени приема не более 2 ч). После родов, если женщина кормит грудью, прием препарата начинают через 6—8 нед после рождения ребенка; если она не кормит грудью — сразу после родов.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Нарушения менструального цикла.
- Тошнота, рвота.
- Депрессия.
- Увеличение массы тела.
- Снижение либидо.
- Головная боль, головокружение.

Нагрубание молочных желез.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ТОЛЬКО ДЛЯ МИНИ-ПИЛИ

- Меньшая контрацептивная эффективность по сравнению с КОК.
- Нарушения менструального цикла:
  - появление ациклических маточных кровотечений;
  - укорочение менструального цикла до 25 дней и менее;
  - появление маточных кровотечений «прорыва».

ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА

- Низкое содержание прогестагена и отсутствие эстрогенного компонента.
- В сравнении с КОК более низкий риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных нарушений.
- Не влияют на углеводный обмен и систему свертываемости крови.
- Оказывают терапевтическое действие при дисменорее, предменструальном синдроме, овуляторных болях, воспалительных заболеваниях внутренних половых органов.
- Быстрое восстановление фертильности (в течение 1—3 мес после отмены препарата).
- Допускают применение в период лактации.
- Возможно применение курящими женщинами старше 35 лет.
- Простота применения.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ, ПРИНИМАЮЩИМИ ПРОГЕСТИНОВЫЕ ТАБЛЕТКИ

- При появлении болей в животе и (или) длительных кровянистых выделений из половых путей необходимо исключить функциональные кисты яичников (разрыв, перекрут ножки кисты), внематочную беременность, гиперпластические процессы в эндометрии, миому матки, эндометриоз.
- При задержке менструации на 45 дней и более исключить беременность (при желании пациентки сохранить беременность необходимо просто прекратить прием ПОК — низкая доза прогестагена в препаратах данной группы не приводит к увеличению риска врожденных пороков развития плода).
- Пациенткам с высоким риском наступления беременности не рекомендуется применять мини-пили. Следует отдать предпочтение истинным ПОК.
- При появлении межменструальных кровянистых выделений в первые месяцы применения ПОК следует продолжить обычный прием препарата (как правило, через 3—6 мес менструальный цикл нормализуется) или перейти к другому методу контрацепции.

Рекомендации пациенткам, принимающим чисто прогестиновые таблетки:

- таблетки необходимо начинать принимать в 1-й день менструации. Если начало приема со 2-го по 5-й день, в течение следующих 7 дней следует использовать дополнительный метод контрацепции.
- Необходимо строго соблюдать режим приема препарата. Контрацептивная защита может снизиться, если интервал между приемом двух таблеток составляет более 36 ч. Если опоздание в приеме таблетки составляет менее 12 ч, то пропущенную таблетку следует принять сразу, как только женщина вспомнит об этом, и следующую таблетку следует принять в обычное время. Если опоздание в приеме таблетки составляет более 12 ч, то женщина должна следовать указанным выше рекомендациям, а также применять дополнительный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Для мини-пили безопасный промежуток времени составляет 3 ч.
- При задержке менструации свыше 45 дней на фоне приема ПОК следует обратиться к врачу для определения беременности.
- В первые месяцы приема ПОК возможны межменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей, при их усилении необходимо обратиться к врачу.

- При диарее рекомендуют использовать дополнительные методы контрацепции.
- При планировании беременности прием ПОК прекращают непосредственно перед возможным зачатием.

Парентеральные препараты

- Подкожные имплантаты (И **Миланом*,** Импланон Н КСТ*)
- Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА*.
- Внутриматочная гормональная система (Мирена*).

Вагинальное кольцо (НоваРинг*)

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ДЕПО-ПРЕПАРАТЫ)

Депо-Провера* (150мг медроксипрогестерона ацетата). ***Преимущества инъекционных контрацептивов:***

- длительное действие;
- удобство использования;
- высокая надежность (отсутствие ошибок при использовании). Недостатки инъекционных контрацептивов:
- отсрочка восстановления фертильности;
- невозможность прекратить контрацептивную защиту в любое время;
- невозможность отменить контрацептив и избавиться от возникших побочных реакций;
- необходимость регулярных обращений в клинику для повторных инъекций.

Механизм действия;

- подавление овуляции;
- сгущение цервикальной слизи, что препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки;
- изменение структуры эндометрия, это затрудняет имплантацию;
- снижение сократительной активности маточных труб.

В целом использование этих препаратов ограничено в связи с пере численными недостатками и наличием побочных эффектов.

ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА ЕВРА

Трансдермальная контрацептивная система ЕВРА* — комбинированный эстроген-гестагенный контрацептив. ЕВРА* — тонкий пластырь бежевого цвета, площадь контакта с кожей — 20 $см^2$. Каждый пластырь содержит 600 мкг этинилэстрадиола и 6 мг норэльгестромина (биологически активный метаболит норгестимата). По дозам поступающих в кровь гормонов система ЕВРА* соответствует микродозированным оральным контрацептивам. В системный кровоток в сутки поступает 150 мкг норэльгестромина и 20 мкг этинилэстрадиола.

Пластырь наклеивают на одну из четырех возможных зон (ягодицы, грудь, за исключением молочных желез, внутренняя поверхность плеча, нижняя часть живота). В течение 1 менструального цикла используют 3 пластыря, каждый из них наклеивают на 7 дней. Заменять пластырь необходимо в один и тот же день недели. Затем следует сделать

7-дневный перерыв, во время него наступает менструальноподобная реакция.

Механизм действия системы ЕВРА* обусловлен подавлением овуляции и повышением вязкости шеечной слизи. Установлено, что по эффективности подавления овуляции ЕВРА* аналогична КОК.

Преимущества пластыря

- Удобство применения, поскольку не нужно ежедневно принимать препарат. В то же время необходимо еженедельно переклеивать пластырь.
- Отсутствие эффекта первичного прохождения через печень и желудочно-кишечный тракт.
- Быстрое восстановление фертильности после отмены.
- Возможность применения у женщин разного возраста.
- Возможность самостоятельного использования (без участия медицинского персонала).
- Небольшое количество побочных эффектов.

Недостатки пластыря

- Иногда пластырь может отклеиться, его можно смыть водой и т.д.
- Если потеря пластыря не замечена женщиной в течение 48 ч, возможно наступление беременности.
- Ограниченное количество зон тела, на которые можно наклеивать пластырь.

Возможность местных побочных реакций.

ГОРМОНОСОДЕРЖАЩИЕ ВНУТРИМАТОЧНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

В настоящее время широко используют гормональное ВМС Мирена*.

Мирена* — левоноргестрел-рилизинговая система, изготовленная из полиэтилена, Т-образной формы. Длина Мирены* 32 мм. Вокруг вертикального стержня расположен цилиндрический контейнер, заполненный левоноргестрелом (52 мг), оказывающим на эндометрий более сильное воздействие, чем прогестерон. Контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное выделение левоноргестрела в количестве 20 мкг/сут. Мирена* сочетает высокую контрацептивную эффективность и терапевтические свойства гормональных контрацептивов (КОК и подкожных имплантатов) с удобствами и длительным действием ВМС.

Срок использования М ирены* составляет 5 лет, однако контрацептивный эффект сохраняется в течение 7 лет.

Механизм действия Мирены* основан на сочетании механизмов действия внутриматочного контрацептива и левоноргестрела.

- ВМС подавляет функциональную активность эндометрия — тормозит пролиферацию эндометрия, вызывает атрофию эндометриальных желез, псевдодецидуальную трансформацию стромы и сосудистые изменения, это препятствует имплантации.
- Происходит изменение физико-химических свойств цервикальной слизи (повышается вязкость), это затрудняет пенетрацию сперматозоидов.
- Уменьшается подвижность сперматозоидов в полости матки и маточных трубах.

Преимущества метода

- Надежный контрацептивный эффект.
- Высокая безопасность (местное действие гормона сводит к минимуму его системное

действие).

- Обратимость контрацептивного воздействия (беременность возможна уже в 1-й месяц после удаления Мирены*, но чаще фертильность восстанавливается через 6—12 мес после окончания действия средства).
- Отсутствие связи с половым актом и необходимости самоконтроля.
- Уменьшение менструальной кровопотери у большинства пациенток.
- Можно использовать при грудном вскармливании, так как Мире- на* не влияет на качество и количество грудного молока, а также на рост и развитие ребенка.
- Лечебный эффект при идиопатической меноррагии.

Возможность применять при миоме матки небольших размеров, не деформирующей полость **матки.**

Показания к применению Мирены*

Рекомендуют в первую очередь рожавшим женщинам разного возраста, имеющим одного полового партнера и нуждающимся в длительной и надежной контрацепции. Особенно Мирена* показана женщинам с обильными и болезненными менструациями. В некоторых случаях Ми- рену* можно применять у нерожавших женщин, имеющих одного партнера и нуждающихся в надежной длительной контрацепции, а также с лечебной целью. Следует подчеркнуть, для молодых нерожавших женщин Мирену* не относят к средствам первого выбора.

Противопоказания к применению Мирены*

- Острый тромбофлебит или тромбоэмболические состояния.
- Рак молочной железы.
- Острый гепатит.
- Цирроз печени в тяжелой форме, опухоли печени.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Общие противопоказания к применению ВМС. Следует отметить, что существуют некоторые состояния, когда в соответствии

с критериями приемлемости (т.е. польза от применения метода в данном случае превышает теоретический и доказанный риск) использовать Мирену* можно, но при условии постоянного врачебного наблюдения. В перечень таких состояний входит АГ с АД 160/100 мм рт.ст. и выше, сосудистые заболевания, СД, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе, гиперлипидемия, мигрень, цирроз печени в легкой форме, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Побочные эффекты и осложнения при использовании Мирены

- В течение первых 3—4 мес применения ВМС левоноргестрел может оказывать незначительное системное влияние, проявляющееся изменением настроения, головной болью, масталгией, тошнотой, акне, впоследствии эти симптомы самостоятельно проходят.
- Возможно развитие функциональных кист яичников (у 12% пациенток), как правило, регрессирующих самостоятельно и не требующих удаления ВМС.

Возможны нарушения менструального цикла.

- ❖ Ациклические маточные кровотечения относят к самым частым побочным эффектам при использовании прогестаген- ной контрацепции. Они возникают в первые 3—4 мес использования ВМС и носят преимущественно мажущий характер. В этих случаях необходимо провести дифференциальную диагностику с экспульсией ВМС, воспалительными заболеваниями матки и (или) ее придатков, самопроизвольным абортом, внематочной беременностью, органической патологией матки. Следует объяснить женщине, что с увеличением длительности использования кровянистые выделения, как правило, прекращаются, менструальный цикл стабилизируется, менструации становятся короткими, необильными и менее болезненными.
- ❖ Олигоменорея и аменорея развиваются в 20% случаев использования Мирены* в результате местного воздействия левонор- гестрела на эндометрий с развитием его атрофии. Если менструации отсутствуют в течение 6 нед после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее не обязательны (при отсутствии других признаков беременности).

Ограничения метода

- ■ Нарушения менструального цикла в виде нерегулярных маточных кровотечений.
- ■ Возможность развития аменореи, причина — локальное влияние левоноргестрела на эндометрий, а не нарушения функции системы «гипоталамус—гипофиз—яичники». Вместе с тем для женщин с обильными менструациями и железодефицитной анемией развитие этого состояния может быть преимуществом.

Лечебные (неконтрацептивные) эффекты Мирены*

- ■ Уменьшение интенсивности менструального кровотечения и повышение уровня гемоглобина и железа в крови.
- ■ Уменьшение боли при дисменорее.
- ■ Возможность использовать в качестве компонента заместительной гормональной терапии в перименопаузе благодаря выраженному супрессивному действию на эндометрий.
- ■ Альтернатива хирургическим методам лечения при кровотечении.
- ■ Профилактика миомы матки и аденомиоза.
- ■ Профилактика гиперпластических процессов и рака эндометрия.

Мирену* рекомендуют вводить с 4-го по 6-й день менструального цикла. Техника введения Мирены* имеет некоторые особенности, обусловленные необходимостью применения специального проводника, поставляемого вместе со средством.

Основные принципы наблюдения за пациентками, использующими Мирену*

- ■ В течение 1-го мес после введения Ми репы* необходимо несколько раз проверить ее нити и убедиться, что ВМС установлена правильно.
- ■ Повторные осмотры следует проводить не реже 1 раза в 6 мес.
- ■ Следует обучить пациентку самообследованию, его необходимо проводить после каждой менструации - пальпаторной проверке положения нитей ВМС. Если обнаружить их не удалось, необходимо трансвагинальное ультразвуковое сканирование.

■ Следует объяснить пациентке, что при повышении температуры тела, болях внизу живота, патологических выделениях из половых путей, изменении характера или задержке менструации следует как можно быстрее обратиться к врачу.

Гормоносодержащее влагалищное контрацептивное кольцо НоваРинг*

Кольцо НоваРинг* — принципиально новый метод контрацепции, в его основе лежит влагалищный способ введения гормонов. Диаметр кольца 54 мм. В сутки из него высвобождается 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела, активного метаболита дезогестрела, обеспечивая высокую контрацептивную эффективность. Влагалищный способ введения обладает существенными преимуществами: во-первых, стабильный гормональный фон, т.е. стабильная концентрация гормонов в крови; во-вторых, отсутствие первичного прохождения через печень и пищеварительный тракт. Это позволяет с той же эффективностью использовать меньшие по сравнению с таблетками ежедневные дозы гормонов, легче переносимые организмом. Таким образом, системное влияние на организм женщины минимально. Кроме того, НоваРинГ* не влияет на массу тела в связи с минимальной дозой и стабильным уровнем гормонов в крови. Основной механизм действия НоваРинг* аналогичен КОК — подавление овуляции. Кроме того, он повышает вязкость цервикальной слизи.

Режим приема

На один менструальный цикл необходимо одно кольцо. Женщина сама вводит и удаляет НоваРинг*. Его вводят с 1-го по 5-й день менструального цикла, и в течение 3 нед кольцо находится во влагалище. Затем его удаляют, делают 7-дневный перерыв и вводят следующее кольцо. В течение первых 7 дней применения вагинального кольца в первом цикле необходимо использовать презерватив. В последующих циклах нет необходимости в дополнительной контрацепции.

Побочные реакции

- Тошнота.
- Головная боль.
- Вагинальная влажность
- Ощущения нагрубания молочных желез.

Противопоказания

- Беременность или подозрение на нее.
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии.
- Диабетическая ангиопатия.
- Тяжелые заболевания и опухоли печени.
- Гормонозависимые опухоли репродуктивной системы (в том числе в анамнезе).
- Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой.
- Состояния, затрудняющие использование вагинального кольца, — цистоцеле, ректоцеле, опущение матки, выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелый хронический запор.

КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ С ЭТОНОГЕСТРЕЛОМ ИМПЛАНОН* И ИМПЛАНОН НКСГ

Этоногестрел, содержащий имплантат, — это одностержневой контрацептивный имплантат, длиной 4 см и диаметром 2 мм, помещен в иглу стерильного одноразового аппликатора. Имплантат содержит 68 мг этоногестрела, вводится подкожно. Срок использования имплантата 3 года. Показания — контрацепция.

Этоногестрел является биологически активным метаболитом дезоге- стрела, прогестагена, широко использующегося в качестве гестогенного компонента орального контрацептива III поколения. Контрацептивный эффект препарата в основном достигается за счет угнетения овуляции. Помимо угнетения овуляции, имплантат, так же, как и КОК, вызывает изменение вязкости цервикальной слизи, препятствующее прохождению сперматозоидов. Имплантат не влияет на изменение минеральной плотности костной ткани и метаболизм липидов. Этоногестрел и его метаболиты, как в форме свободных стероидов, так и в форме конъюгатов, выводятся почками и через кишечник в соотношении 1,5:1. Фертильность восстанавливается уже через 1 - 2 мес. после его удаления.

Способ применения

Имплантат вводится в течение первых 5 дней менструального цикла женщины. Перед введением препарата следует исключить беременность и внимательно прочитать инструкцию по введению и удалению имплантата.

Этот препарат - длительно действующий гормональный контрацептив. Подкожно вводится 1 имплантат. После удаления имплантата можно немедленно ввести другой имплантат, если требуется продолжение контрацептивной защиты.

Введение имплантата должно проводиться в асептических условиях, специальным аппликатором и только врачом, владеющим методикой. Препарат после анастезии 1 % лидокаином вводится подкожно недоминирующей руки с внутренней стороны плеча приблизительно на 8 - 10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости.

Спустя 3 года имплантат должен быть удален врачом, владеющим данной методикой.

Контрацептивный имплантат Импланон Н КСТ* биоэквивалентен препарату Импланон*. Он снабжен легким в обращении аппликатором, при применении которого обеспечивается минимальный риск неправильного введения. Кроме того, Импланон НКСТ* может быть легко визуализирован при рентгенографии за счет введенного в его состав сульфата бария.

Противопоказания к использованию имплантата

- Беременность (в том числе и предполагаемая).
- Венозный тромбоз/тромбоэмболия, в том числе и в анамнезе.
- Рак молочной железы, в том числе и в анамнезе.
- Тяжелое заболевание печени (до нормализации показателей функции печени), в том числе и в анамнезе.
- Прогестагензависимые опухоли.
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата.

Экстренная контрацепция

Экстренная контрацепция — метод контрацепции после незащищенного полового акта, когда нужна немедленная защита от нежелательной беременности: после случайного

полового акта, при разрыве презерватива, изнасиловании и т.д.

В этих и подобных случаях экстренную контрацепцию можно расценивать как реальную альтернативу аборту. Вместе с тем ее нельзя рассматривать как регулярный метод предупреждения незапланированной беременности. Другие названия экстренной контрацепции — посткои- тальная или аварийная контрацепция.

Механизм действия экстренной контрацепции состоит в подавлении или задержке овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта яйцеклетки и имплантации бластоцисты. Как известно, имплантация последней в слизистую оболочку матки начинается приблизительно через 5 дней после оплодотворения и заканчивается через неделю после него. Эффект возможен при применении экстренной контрацепции в течение первых 24—72 ч после незащищенного полового контакта.

В настоящее время для экстренной контрацепции используют:

- КОК;
- прогестагены;
- антигестагены;
- ВМС (медьсодержащие).

МЕТОД ЮЗПЕ

К методу экстренной контрацепции с помощью КОК относят метод Юзпе, разработанный в 1977 г. Юзпе и Ланей, и состоящий в двукратном приеме 100 мкг этинилэстрадиола и 0,5 мг левоноргестрела.

Первую дозу необходимо принять в течение 72 ч после незащищенного полового акта, вторую — через 12 ч. Для экстренной контрацепции можно использовать практически все современные КОК в соответствующих дозах (совокупная доза этинилэстрадиола должна быть 100 мкг): 8 таблеток низкодозированного КОК (содержащего 30—35 мкг этинил-эстрадиола), принятых в 2 приема с 12-часовым интервалом, или 4 таблетки высокодозированного КОК (содержащего 50 мкг этинилэстрадиола), также принятые в 2 приема с 12-часовым интервалом.

Противопоказания к применению: беременность, а также состояния, при которых противопоказаны эстрогены (тромбоэмболии в анамнезе, тяжелые заболевания печени, кровотечения неясной этиологии, рак молочных желез и эндометрия).

Основные побочные эффекты: тошнота (51%), рвота (19%), масталгия, кровотечение.

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

В качестве прогестагенной экстренной контрацепции используют препарат Пости нор*, содержащий в 1 таблетке 0,75 мг левоноргестрела, и Эскапел*, содержащий в 1 таблетке 1,5 мг левоноргестрела.

Используют 2 таблетки Постинора*: первую таблетку необходимо принять в течение 72 ч после незащищенного полового акта, вторую — через 12 ч. Эскапел[4] принимают по 1 таблетке не позднее 72 ч после незащищенного полового контакта.

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ АНТИГЕСТАГЕНАМИ

Мифепристон — синтетическое стероидное антигестагенное средство.

Фармакологическое действие — антипрогестагенное. Блокирует действие прогестерона на рецепторном уровне. Не обладает гестагенной активностью. Отмечен антагонизм с

глюкокортикоидами за счет конкуренции на уровне связывания с рецепторами. Для контрацепции препарат применяют в течение 72 ч после незащищенного полового акта, по 1 таблетке (10 мг) в любую фазу менструального цикла. Для сохранения контрацептивного эффекта следует воздержаться от приема пищи за 2 ч до применения препарата и 2 ч после него.

Мифепристон (таблетки 10 мг) не рекомендуют для регулярного применения в качестве плановой постоянной контрацепции, также он не защищает от заболеваний, передаваемых половым путем.

На фоне экстренной контрацепции мифепристоном 10 мг могут появиться кровянистые выделения из половых путей, нарушения менструального цикла.

Препарат назначают внутрь в разовой дозе 10 мг (1 таблетка) в течение 72 ч после незащищенного полового акта.

Для сохранения контрацептивного эффекта следует воздержаться от приема пищи за 2 ч до применения препарата и в течение 2 ч после приема. Мифепристон можно применять в любую фазу менструального цикла.

ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПОМОЩЬЮ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СРЕДСТВ

Для этого ВМС вводят в матку в течение 5 дней после незащищенного полового акта. Данный метод не показан нерожавшим женщинам, а также пациенткам с высоким риском развития воспалительных заболеваний половых органов, в первую очередь с инфекциями, передаваемыми половым путем, повышенный риск которых возникает при большом количестве половых партнеров и случайных половых связей. Эффективность данного метода составляет одна беременность на 5000 случаев использования.

Несмотря на высокую контрацептивную активность экстренной контрацепции, постоянно применять данный метод нельзя — его можно использовать только в экстренных случаях.

Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции (ВОЗ)

Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции — это документ, который является итогом совместной работы междисциплинарной группы экспертов Отдела по охране репродуктивного здоровья и научным исследованиям при ВОЗ и целого рада международных организаций и учреждений из 23 стран мира

Базовый принцип этого документа — медицина, основанная на доказательных фактах. Метод работы — поиск и анализ доказательной базы, совещания экспертов и достижение консенсуса. Итог работы — практические рекомендации для всех медицинских специалистов, занимающихся вопросами планирования семьи.

Первый международный документ по планированию семьи, основанный на данных доказательной медицины под названием «Улучшение доступа к качественной помощи по планированию семьи, медицинские критерии приемлемости методов контрацепции», был издан в 1996 г.

Согласно этим критериям всех пользователей контрацепции в соответствии с их состоянием можно разделить на 4 категории. Причем под состоянием предложено понимать, как биологические особенности пользователя, в том числе возраст и репродуктивный анамнез, так и различные патологические процессы и заболевания.

- К категории I относятся лица, состояние которых позволяет пользоваться методом контрацепции без ограничений при любых обстоятельствах.
- К категории II — пользователи, у которых преимущества метода превышают теоретический или реальный риск его использования.
- К категории III следует относить пользователей, которым метод, как правило, не рекомендуется, так как риск его использования обычно превышает пользу. Исключение составляют случаи, когда более подходящий метод или средство недоступны, или неприемлемы. Назначение метода контрацепции женщине, отнесенной к категории III, требует тщательной клинической оценки и доступности клинического наблюдения.
- Категорию IV составляют лица, которым из-за высокого риска расстройства здоровья противопоказано использование данного метода контрацепции.

С тех пор критерии неоднократно пересматривались и дополнялись новыми рекомендациями. За последние годы достигнуты значительные успехи в разработке новых контрацептивных средств. Произошло снижение дозы стероидов в препаратах, изменились компоненты в препаратах (эстрадиол, диеногест, дроспиренон и т.д.), появились контрацептивы с различным режимом введения (21/7, 24/4, 26/2), вышли на рынок препараты с альтернативными путями введения (инъекции, влагалищные кольца, трансдермальные и внутриматочные системы). Комбинированный контрацептивный пластырь и комбинированное контрацептивное кольцо — относительно новые методы контрацепции, и у женщин с определенными заболеваниями их использование продолжает изучаться.

Согласно имеющимся доказательным данным, кольцо НоваРинг* имеет такую же фармакокинетику, фармакодинамику и контрацептивную эффективность, что и КОК. Исследования, посвященные приемлемости НоваРинг* у женщин после медикаментозного и хирургического аборта, показало отсутствие каких-либо неблагоприятных явлений в течение 3 мес. Использование НоваРинг* не оказывало влияние на состояние шейки матки у женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями. В результате анализа новых данных рабочая группа пришла к заключению, что данные, полученные для КОК, можно отнести к комбинированному пластырю и влагалищному кольцу НоваРинг*. Исследования продолжаются, назрела необходимость в пересмотре критериев приемлемости.

Для 4-й редакции «Медицинских критериев приемлемости методов контрацепции» (ВОЗ) 1—4 апреля 2008 г. экспертная группа разработала 86 новых рекомендаций и пересмотрела 165 из существующих. Включено новое заболевание — системная красная волчанка. К медицинским критериям 3-й редакции добавлено 12 новых подгрупп состояний (ожирение в возрасте до 18 лет, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА на фоне лечения антикоагулянтами, острый гепатит или обострение хронического гепатита, очаговая узловая гиперплазия печени, лечение антиретровирусными средствами, прием противосудорожного препарата ламотри- гин, антибиотики широкого спектра, противогрибковые и противопа- разитарные средства, рифабутин и рифампицин).

В 2012 году была проведена адаптация медицинских критериев приемлемости

методов контрацепции в России.

Кроме того, была уточнена классификация целесообразности назначения того или иного гормонального контрацептива. Учитывая, что гормональную контрацепцию используют как здоровые женщины, так и женщины, имеющие различную экстрагенитальную и гинекологическую патологию и требующие предварительного обследования, экспертной рабочей группой была принята следующая классификация, позволяющая определить целесообразность тех или иных обследований и анализов в каждом конкретном случае (табл. 5).

Консультирование по вопросам контрацепции не отменяет необходимость и важность профилактических осмотров и скрининговых обследований для диспансеризации или мероприятий, направленных на раннее выявление патологических состояний и заболеваний репродуктивной системы (рак шейки матки, рак молочной железы, ИППП, ВИЧ и т.д.)

Обследование женщин на фоне гормональной контрацепции

Таблица №5

Обследование	КОК	ПОК	ДМПА	Имплантаты	ВМС	Диафрагмы шеечные колпачки	Спермициды	Женская стерилизация	Вазэктомия
Обследование молочных желез врачом	С	С	С	С	С	С	С	С	-
Обследование наружных половых органов и органов малого таза	В	В	В	В	А	А	С	А	А
Скрининг на предмет выявления рака шейки матки	С	С	С	С	С	С	С	С	-
Стандартные лабораторные анализы	С	С	С	С	С	С	С	А	А
Определение уровня гемоглобина крови	С	С	С	С	В	С	С	В	С
Оценка риска заражения ИППП: сбор анамнеза и общий осмотр	С	С	С	С	А#	С&	С&	В	В
Скрининг на предмет выявления ИППП/ВИЧ: лабораторные анализы	С	С	С	С	В*	С&	С&	В	В
Измерение артериального давления	А	В	А	В	С	С	С	А	А
Определение индекса массы тела	В	С	В	С	С	В	С	С	С

Примечание.

"Если женщина входит в группу повышенного риска по гонорее и хламидиозу, то ей не рекомендуется использовать ВМС.

[&]Женщинам, входящим в группу риска по ВИЧ-инфекции/СПИДу, не рекомендуется пользоваться спермицидами, в том числе в сочетании с шеечными диафрагмами и колпачками.

А — проведение данного обследования настоятельно рекомендуется во всех случаях и является гарантией безопасности и эффективности пользования конкретными методами.

В — проведение обследования в значительной степени обеспечивает безопасность и эффективность пользования конкретным методом контрацепции. Однако целесообразность такого обследования должна определяться с учетом общей ситуации в системе национального здравоохранения.

С — проведение данного обследования не обеспечивает какой-либо существенной гарантии безопасности и эффективности конкретного метода контрацепции.

Ниже представлена табл. 6, адаптированная в России для использования гормональных методов контрацепции. Вступление в силу данных рекомендаций, с одной стороны, дало возможность более гибко и четко выбирать метод защиты от нежелательной беременности, с другой — позволило существенно сократить список абсолютных противопоказаний к гормональной контрацепции.

Справочная таблица медицинских критериев приемлемости для использования контрацепции

Таблица №6

Состояния		**КОК, пластырь,**		**Прогестиновые**		**Инъекции ДМП**		**Имплантаты**		**ЛНГ-ВМС**		**Си-ВМС**	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Возраст		Менархе до <40=1		Менархе до <18=1		Менархе до <18=2		Менархе до <18=1		От менархе		От менархе	
		>40=2		18-		18-		18-		>20=1		>20=1	
				>45=1		>45=2		>45=1					
Беременность		НП		НП		НП		НП		4		4	
Паритет	а) Нерожавшие	1		1		1		1		2		2	
	Ь) Рожавшие	1		1		1		1		1		1	
Внематочная беременность	В анамнезе	1		1		1		1		1		1	
Грудное вскармливание	а) <б нед после родов	4		2		3		3					
	Ь) от 6 нед до 6	3		1		1		1					
	с) после б мес	2		1		1		1					
После родов	а) <21 дня	3		1		1		1					

(некормящие)	Ь) >21 дня	1	1	1	1		

Продолжение табл. 2

Состояния		КОК, **пластырь,**		**Проге-стиновые**		**Инъекции ДМПА**		**Импла нтаты**		ЛНГ-ВМС		**Си-ВМС**	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
После родов (кормящие или не кормящие, в том числе после кесарева сечения)	Ь) >48 ч до < 4 нед									3		3	
	c) >4 нед									1		1	
	d) Послеродовый сепсис									4		4	
После аборта	a) I триместр	1		1		1		1		1		1	
	b) II триместр	1		1		1		1		2		2	
	c) после септического	1		1		1		1		4		4	
Хирургические операции на органах малого	В анамнезе	1		1		1		1		1		1	
Курение	1. Возраст <35	2		1		1		1		1		1	
	2. Возраст >35, a) <15 сигарет в день	3		1		1		1		1		1	
	Ь) >15 сигарет в	4		1		1		1		1		1	

Продолжение табл. 2

Состояния		**КОК, пластырь,**		**Проге-стиновые**		**Инъекции ДМП**		**Импла нтаты**		**лнг-вмс**		**Си-ВМС** %	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
	c) прекратила курение меньше 1	3		1		1		1		1		1	
	d) прекратила курение больше 1	2		1		1		1		1		1	
Ожирение	a) Индекс массы тела >30 кг/м	2		1		1		1		1		1	
	Ь) От менархе до <18 лет и индекс массы тела >30	2		1		2		1		2		2	
Сердечно-сосудистые заболевания													
Множественные факторы риска	Такие, как ожирение, ИБС, курение,	3/4		2		3		2		2		1	
Гипертензия	a) Адекватно контролируемая гипертензия, когда АД меньше	3		1		2		1		1		1	

Продолжение табл. 2

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестиновые		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
	Ь) повышенное артериальное давление (i) систолическое 140-159 или	3		1		2		2		1		1	
	(ii) систолическое >160 или диастолическое	4		2		3		2		2		1	
	с) заболевания сосудов	4		2		3		2		2		1	
Высокое АД во время	В анамнезе	2		1		1		1		1		1	
Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	а) ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, антикоагулянтная	4		2		2		2		2		1	
	Ь) острый ТВГ/ТЭЛА	4		3		3		3		3		2	
	с) ТВГ/ТЭЛА, стабилизация на терапии антикоагулянтами не	4		2		2		2		2		2	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестиновые таблетки		Инъекции ДМПА		Имплан-таты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
	d)семейный анамнез ТВГ/ТЭЛА (у	2		**1**		**1**		**1**		1		**1**	
	е) радикальная хирургия (i) с длительной	4		2		2		2		2		**1**	
	(ii) без длительной иммобилизации	2		**1**		**1**		**1**		**1**		**1**	
	f) «Малая» хирургия без	**1**		**1**		**1**		**1**		**1**		**1**	
	д) иммобилизация, требующая нахождения в	3		**1**		**1**		**1**		**1**		**1**	
Выявленные тромбо- генные мутации	Фактор V Лейдена; протромбиновая мутация; недостаточность	4		2		2		2		2		**1**	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестинвые таблет		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Тромбоз поверхностных вен	а) Варикозное расширение вен	1		1		1		1		1		1	
	Ь) поверхностный тромбофлебит	2		1		1		1		1		1	
Ишемическая болезнь сердца!	В настоящее время и ранее	4		3		3		3		2	3	1	
Инсульт!	Инсульт в	4		3		3		3		2	3	1	
Установленные гиперлипидемии		2/3		2		2		2		1		1	
Поражение клапанов сердца	а) Без осложнений	2		1		1		1		1		1	
	Ь) с осложнениями (легочная гипертензия, риск фибрилляций	4		1		1		1		2		2	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Проге-стиновые		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Болезнь Рейно	а) Первичная	1		1		1		1		1		1	
	Ь) вторичная (i) без волчаночного антикоагулянта	2		1		1		1		1		1	
	(ii) с волчаночным антикоагулянтом	4		2		2		2		2		1	
Ревматические заболевания													
Системная красная волчанка	а) Положительные антифосфолипидные	4		3		3		3		3		1	
	Ь) тяжелая тромбоцитопения	2		2		3		2		2		3	2
	с) иммуносупрессивн	2		2		2		2		2		2	1
	d) ничего из указанного выше	2		2		2		2		2		1	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестиновые		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Ревматоидный артрит	а) Прием иммунодепрессантов	2		1		3		1		2		2	1
	Ь) при отсутствии приема иммунодепрессантов	2		1		2		1		1		1	
Неврологические состояния													
	а) Немигренозные	1	2	1		1		1		1		1	
	Ь) мигрень i) без ауры, возраст <35	2	3	1	2	2		2		2		1	
	ii) без ауры, возраст >35	3	4	1	2	2		2		2		1	
	ill) с аурой, в любом возрасте	4	4	2	3	2	3	2	3	3		1	
Эпилепсия	См. взаимодействие	1		1		1		1		1		1	
Депрессивные расстройства													
Депрессивные расстройства		1		1		1		1		1		1	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестероновые		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
		Инфекции и расстройства полового тракта											
Характер менструаций	а) Нерегулярные без больших	1		2		2		2		1		1	1
	Ь) обильные или длительные	1		2		2		2		1		2	2
Кровотечение неустановленной этиологии	Подозрение на серьезное заболевание до	2		2		3		3		4	2	4	2
Эндометриоз		1		1		1		1		1		2	
Доброкачественные опухоли	Включая кисты	1		1		1		1		1		1	
Тяжелая		1		1		1		1		1		2	
Цервикальный эктропион		1		1		1		1		1		1	
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия		2		1		2		2		2		1	

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестероновы		Инъекции ДМПА		Имплан-таты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н		н	п	н	п
Рак шейки матки	В ожидании лечения	2		1		2		2		4	2	4	2
Заболевания молочных желез	а) Недиагностирова	3		2	2	2		2		2		1	
	Ь) доброкачественные заболевания	1		1		1		1		1		1	
	с) семейный анамнез рака	1		1		1		1		1		1	
	d) известное носитель- ство мутаций, ассо-циированных с раком молочной	2/3		2/3		2/3		2/3		1		1	
	е)рак молочной железы i) в	4		4		4		4		4		1	
	ii) в прошлом и без рецидивов	3		3		3		3		3		1	
Рак эндометрия		1		1		1		1		4	2	4	2

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестероновы		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Рак яичников		1		1		1				3	2	3	2
Гиперплазия эндометрия		1		1		1		1		1		1	
Миома матки	а) Без деформации полости матки	1		1		1		1		1		1	
	Ь) с деформацией полости	1		1		1		1		4		4	
Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)	а) ВЗОМТ в анамнезе (в настоящее время факторов риска ИППП (i) с	1		1		1		1		1		1	
	(ii) без последующей	1		1		1		1			2	2	2
	Ь) ВЗОМТ в настоящее время	1		1		1				4	2	4	2

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестероновы		Инъекции ДМПА		Имплан-таты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)	а) Гнойный цервицит, хламидиоз или	1		1		1		1		4			2
	Ь) другие ИППП (исключая ВИЧ-инфекцию и	1		1		1		1		2		2	
	с) вагинит (включая трихомониаз и бактериальный	1		1		1		1		2		2	
	d) повышенный риск ИППП	1		1		1		1		2/3		2/3	2

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестеронов		Инъекции ДМП		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
ВИЧ/СПИД	Высокий риск ВИЧ-	1		1		1		1		2		2	
	ВИЧ-инфицированные J а) не получающие	1		1		1		1		2/3		2/3	
	Ь) получающие антиретровирусную	1-3		1-3		1		1-2		2		2	
	СПИД а) не получающие антиретровирусную	1		1		1		1		3	2	3	2

Продолжение табл. 6

Состояния		КОК, пластырь,		Прогестиновые таблетк		Инъекции ДМПА		Имплантаты		ЛНГ-ВМС		Си-ВМС	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
	СПИД Ь) получающие антире-	1-3		1-3		1		1-2		3	2	3	2

Другие инфекции							
Туберкулез*	а) Нетазовый	1	1	1	1	1	1
	Ь) установленный тазовый	1	1	1	1	4 3	4 3
	См. взаимодействие с лекарственными средствами						
Эндокринные заболевания							
Сахарный диабет	а) В анамнезе диабет во время	1	1	1	1	1	1
	Ь) без поражения сосудов (i) инсулинонеза-	2	2	2	2	2	1
	(ii) инсулинозависи-	2	2	2	2	2	1

Продолжение табл. 6

Состояния		**КОК, пластырь,**		**Прогестиновые**		**Иньекции ДМПА**		**Имплантаты**		**ЛНГ-ВМС**		**Си-ВМС**	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
	c) нефропатия/ретин	3/4		2		3		2		2		1	
	d) диабет длительностью	3/4		2		2		2		2		1	
Болезни щитовидной железы	а) Простой зоб (эутиреоз)	1		1		1		1		1		1	
	Ь)гипертиреоз	1		1		1		1		1		1	
	c)гипотиреоз	1		1		1		1		1		1	
Заболевания желудочно-кишечного тракта													
Заболевания желчного пузыря	а) С клиническими симптомами (i) после холецистэктомии	2		2		2		2		2		1	
	(ii) после медикаментозного	3		2		2		2		2		1	
	(ill) в настоящее	3		2		2		2		2		1	
	Ь) бессиптомные	2		2		2		2		2		1	

Продолжение табл. 6

Состояния		**КОК, пластырь,**		**Прогестиновые**		**Иньекции ДМПА**		**Имплантаты**		**ЛНГ-ВМС**		**Си-ВМС**	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п

Холестаз в анамнезе	а) Связанный с беременностью	2	1	1	1	1	1
	Ь) связанный с КОК	3	2	2	2	2	1
Вирусный гепатит	а) Острый или	3/4 2	1	1	1	1	1
	Ь) носительство	1	1	1	1	1	1
	с) хронический	1	1	1	1	1	1
Цирроз	а) Легкий	1	1	1	1	1	1
	Ь) тяжелый^ (декомпен-	4	3	3	3	3	
Опухоли печени	а) Доброкачественные i) очаговая	2	2	2	2	2	1
	ii) гепатоцеллюлярна	4	3	3	3	3	1
	Ь)	4	3	3	3	3	1

Продолжение табл. 6

Состояния		**КОК, пластырь,**		**Проге-стиновые**		**Иньекции ДМПА**		**Имплантаты**		**лнг-вмс**		**Си-ВМС**	
		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Хронические воспалительные заболевания	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона	2/3		2		2		1		1		1	
Взаимодействие с лекарственными средствами													
Антиретровирусная терапия (АРТ)	а) Нуклеозидные ингибиторы обратной	1		1		1		1		2/3		2/3	2
	Ь) ненуклеозидные ингибиторы	2		2		1		2		2/3		2/3	2
	с) ритонавир — усиленные ингибиторы	3		3		1		2		2/3		2/3	2
Противосудорожная терапия	а) Фенитоин, карбама- зепин, барбитураты, примидон,	3		3		1		2		1		1	
	Ь) ламотригин	3		1		1		1		1		1	

Продолжение табл. 6

Состояния		**КОК, пластырь, кольцо**	**Проге-стиновые таблетки**	**Иньекции ДМПА**	**Имплантаты**	**ЛНГ-ВМС**	**Си-ВМС**

		н	п	н	п	н	п	н	п	н	п	н	п
Антимикробная терапия	а) Антибиотики широкого спектра действия	1		1		1		1		1		1	
	Ь)противогрибковые	1		1		1		1		1		1	
	с) антипаразитарные	1		1		1		1		1		1	
	d) рифампицин, р и фа бути н	3		3		1		2		1		1	

Категории:

1. Нет никаких ограничений для использования метода — 1.
2. Преимущества в целом превосходят теоретические или доказанные риски — 2.
3. Теоретические или доказанные риски в целом превосходят ожидаемую пользу — 3.
4. Использование метода абсолютно противопоказано — 4.

Разработано на основании Руководства «Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ» (2012).

Большинство методов контрацепции не защищают от инфекций, передаваемых половым путем и ВИЧ-нфекции. Постоянное и правильное использование мужских презервативов из латекса снижают риск ИППП и ВИЧ.

Н — начало использования метода контрацепции; П — продолжение использования метода контрацепции.

$ Состояния, при которых незапланированная беременность связана со значительным риском для здоровья женщины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Trussell J, Koenig J, Stewart F, Darroch JE. Medical care cost savings from adolescent contraceptive use. Fam Plann Perspect 1997;29:248-55, 295.

2. Trussell J, Koenig J, Ellertson C, Stewart F. Preventing unintended pregnancy: the cost-effectiveness of three methods of emergency contraception. Am J Public Health 1997;87:932-7.

3. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1999;353:721. Lancet 1999;353:721.

4. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. Lancet 2002;360:1803-10.

5. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998;352:428-33.

6. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception—a pilot study. J Reprod Med 1974;13:53-8.

7. Ellertson C, Evans M, Ferden S, et al. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. Obstet Gynecol 2003;101:1168-71.

8. Grimes DA, Raymond EG. Emergency contraception. Ann Intern Med 2002;137:180-9.

9. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. Contraception 2001;63:111-21.

10. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstet Gynecol 2002;100:65-71.

11. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception 2001;64:227-34.

12. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. Contraception 2001;63:123-9.

13. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:738-44.

14. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of DL-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. Fertil Steril 1979;32:297-302.

15.Young DC, Wiehle RD, Joshi SG, Poindexter AN 3rd. Emergency contraception alters progesteroneassociated endometrial protein in serum and uterine luminal fluid. Obstet Gynecol 1994;84:266-71.

16. Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppala M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. Hum Reprod 2000;15:2351-5.

17. Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha 1 and alpha v beta 3 integrins in the late implantation window. Fertil Steril 1994;61:850-5. 29

18. Kesseru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. Fertil Steril 1975;26:57-61.

19. Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. Contraception 1974;10:411-24.

20. Ling WY, Wrixon W, Acorn T, Wilson E, Collins J. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. Fertil Steril 1983;40:631-6.

21. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. Obstet Gynecol 1999;93:872-6.

22. Bacic M, Wesselius de Casparis A, Diczfalusy E. Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. Am J Obstet Gynecol 1970;107:531-4.

23. Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner M. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception. Contraception 2004; in press.

24. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. Contraception 2002;66:269-73.

25 Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. Hum Reprod 1993;8:389-92.

26. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. Contraception 1999;59:147-51.

27. Kane LA, Sparrow MJ. Postcoital contraception: a family planning study. N Z Med J 1989;102:151-3.

28. Trussell J, Ellertson C, Rodriguez G. The Yuzpe regimen of emergency contraception: how long after the morning after? Obstet Gynecol 1996;88:150-4.

29. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. Contraception 1999;59:79-83.

30. Raymond EG, Creinin MD, Barnhart KT, Lovvorn AE, Rountree RW, Trussell J. Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. Obstet Gynecol 2000;95:271-7.

31. Van Santen MR, Haspels AA. Interception II: postcoital low-dose estrogens and norgestrel combination in 633 women. Contraception 1985;31:275-93.

32. Ragan RE, Rock RW, Buck HW. Metoclopramide pretreatment attenuates emergency contraceptiveassociated nausea. Am J Obstet Gynecol 2003;188:330-3.

33. Ellertson C, Webb A, Blanchard K, et al. Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003;101:1160-7.

34. Back DJ, Grimmer SF, Rogers S, Stevenson PJ, Orme ML. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinyloestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. Contraception 1987;36:471-9.

35.Alvarez F, Faundes A, Johansson E, Coutinho E. Blood levels of levonorgestrel in women following vaginal placement of contraceptive pills. Fertil Steril 1983;40:120-3. 30

36. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception. Fed Regist 1997;62:8610-2.

37. Trussell J, Hedley A, Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs (letter). J Fam Plann Reprod Health Care 2003;29:249.

38.Raymond EG, Chen PL, Dalebout SM. “Actual use” study of emergency contraceptive pills provided in a simulated over-the-counter manner. Obstet Gynecol 2003;102:17-23.

39 United Nations Development Programme/ United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. Contraception 2000;61:303-8.

40. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med 1995;333:1517-21.

41. Breckenridge AM, Back DJ, Orme M. Interactions between oral contraceptives and other drugs. Pharmacol Ther 1979;7:617-26.

42. Shenfield GM. Drug interactions with oral contraceptive preparations. Med J Aust 1986;144:205-11.

43. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. Fertil Steril 1988;49:31S-38S.

44.Guerts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Summary of Drug Interactions with Oral Contraceptives. Carnforth, England: Parthenon Publishing Group, Ltd., 1993.

45. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. Obstet Gynecol 2001;98:853-60.

46.Raymond EG, Dalebout SM, Camp SI. Comprehension of a prototype over-the-counter label for an emergency contraceptive pill product. Obstet Gynecol 2002;100:342-9.

47. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. N Engl J Med 1998;339:1-4.

48. Grimes DA, Raymond EG, Scott Jones B. Emergency contraception over-the-counter: the medical and legal imperatives. Obstet Gynecol 2001;98:151-5.

49. Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. Contraception 2001;64:107-12.

50. Trussell J, Ellertson C. Efficacy of emergency contraception. Fertil Control Rev 1995;4:8-11.

51.Дикке, Г.Б. БОНАДЭ: фокус на этинилэстрадиол и диеногест / Г. Б. Дикке // Фарматека. Репродуктивное здоровье. - 2016. - № 3. - С. 20-27. - Библиогр.: 52 назв.

52.Дикке, Г.Б. Информированность об эффективности и безопасности экстренной контрацепции - резерв в профилактике нежелательной беременности / Г. Б. Дикке

// Медицинский совет. Акушерство/Гинекология. - 2016. - № 2. - С. 92-95. - Библиогр.: 23 назв.

53.Дикке, Г.Б**.** Как уменьшить количество побочных эффектов кок и повысить приверженность к ним : простые советы практическим врачам / Г. Б. Дикке // Медицинский совет. Акушерство/Гинекология. - 2016. - № 2. - С. 10-13. - Библиогр.: 26 назв.

54.Подзолкова, Н. М. Современная контрацепция: новые возможности и критерии безопасности / Н. М. Подзолкова, С. И. Роговская.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 128 с.

55. Профилактика абортов и контрацепция: от сложных проблем к рациональным решениям // Гинекология. - 2016. - № 2. - С. 87-91.

56.Пруд, В. А. Гормональная контрацепция как один из самых эффективных и популярных методов предохранения от нежелательной беременности / В. А. Пруд // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 1. - С. 44-52. - Библиогр.: 35 назв. Руководство по контрацепции .- М.: МЕ Дпресс-информ, 2010.- 448 с.

57. Семенова, Е. В. Гормональная контрацепция: роль медсестры и акушерки в консультировании / Е. В. Семенова // Справочник фельдшера и акушерки. - 2016. - № 9. - С. 80-90.

58.Тихомиров, А. Л. Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями / А. Л. Тихомиров // Лечащий врач. - 2016. - № 5. - С. 93-94. - Библиогр.: 17 назв. Фармакогенетические аспекты комбинированной гормональной контрацепции // Фарматека. Репродуктивное здоровье. - 2016. - № 3. - С. 97-103. - Библиогр.: 40 назв.

59. *Anthuber S.* Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non- interventional, multicentre TeeNIS study / S. Anthuber, G.A. Schramm, M.L. Heskamp//Clin. Drugs Investig., 2010. — Vol. 30, №4. — P. 211-220.
60. *Schramm G., Steffens D.* Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a postmarketing surveillance study. Clin Drug Invest. 2002;22:221-31.*Schramm G., Steffens D.* A 12-month evaluation of the CMA-contain- ing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception. 2003 Apr;67(4):305—12.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Заболевания шейки матки

Учебное пособие для ординаторов

г. Грозный 2014

Печатается по решению Ученого совета
Чеченского Государственного Университета
Протокол № 2 от 26.02.2015 г.

Составитель: М.С. Хациева к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: Х.М. Батаев д.м.н., профессор**,** и.о.заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней курсами общего ухода терапевтического профиля Медицинского института ЧГУ

Лечиева Э.У.- главный врач ГБУ Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им**.** Аймани Кадыровой.

Чеченский Государственный Университет

СОДЕРЖАНИЕ

1. Анатомо-физиологические особенности шейки матки - 4

2. Диагностика заболеваний шейки матки. 5
3. Доброкачественные заболевания шейки матки 19
4. Предраковые заболевания шейки матки 31
6. Рак шейки матки 35
Тестовые вопросы. 43
Рекомендуемая литература 46

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕОСОБЕННОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ

Шейка матки формируется на 12–16-й неделе внутриутробного развития путем слияния парамезонефральных каналов. Она делится на две части:

надвлагалищную и влагалищную.

Влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ), который представлен четырьмя слоями: базальным, парабазальным, промежуточным и поверхностным. Базальный слой – это 1 ряд мелких клеток с крупным ядром, располагающихся на базальной мембране. Базальные клетки обеспечивают рост и регенерацию МПЭ в физиологических условиях. Клетки парабазального слоя располагаются в 2 ряда и также обладают высокой митотической активностью и содержат крупные ядра. Они принимают участие в процессах созревания и дифференцировки МПЭ, обеспечивая его рост и регенерацию. Промежуточный слой состоит из 6–7 рядов крупных клеток, располагающихся группами. Клетки полигональной формы с небольшим ядром, не содержащим хроматина. Цитоплазма этих клеток содержит большое количество гликогена и кератин, что обеспечивает прочность слизистой оболочки.

Поверхностный слой представлен 2–3 рядами клеток, которые проявляют тенденцию к ороговению и легко подвергаются десквамации в зависимости от фазы менструального цикла.

Цервикальный канал имеет около 8 мм в диаметре и выстлан одним слоем цилиндрических (железистых) клеток, которые являются продолжением эпителиальных клеток эндометрия. Цилиндрический эпителий (ЦЭ) покрывает складки, ворсинчатоподобные образования и выстилает углубления в строме шейки матки. Ядро в этих клетках расположено базально, цитоплазма продуцирует слизь, которая формирует слизистую пробку цервикального канала. На уровне наружного зева находится область стыка МПЭ и ЦЭ. В этом месте ЦЭ дополняется слоем резервных клеток, располагающихся в несколько слоев. Резервные клетки располагаются под ЦЭ на базальной мембране и под МПЭ переходной зоны. Резервные клетки обладают полипотентными свойствами, обеспечивая регенерацию ЦЭ или МПЭ. В процессе пролиферации эти клетки могут образовывать метаплазированный МПЭ, который по характеру межклеточных контактов и цитоскелету отличается от истинного МПЭ. Резервные клетки в ЦЭ обнаруживаются непостоянно, их много в шейке матки новорожденных и грудных детей. В пубертатный период они появляются в значительном количестве в секреторной фазе менструального цикла и первой половине беременности.

Граница МПЭ влагалищной части шейки матки (эктоцервикса) и ЦЭ эндоцервикса чаще всего находится у наружного зева, однако она может быть сдвинута в сторону как влагалищной части, так и эндоцервикса. В шейке матки возникают разнообразные

процессы, захватывающие как ее влагалищную часть, так и слизистую оболочку цервикального канала. Изменения в эпителии и строме имеют функциональный характер и зависят от фазы менструального цикла.

В пролиферативной фазе менструального цикла МПЭ эктоцервикса имеет наибольшую толщину, клетки промежуточного и поверхностного слоев богаты гликогеном. ЦЭ высокий, с базальным расположением ядер, в цитоплазме определяется слизь. Резервные клетки единичные, находятся в состоянии покоя.

В секреторной фазе менструального цикла начинается отторжение поверхностных клеток МПЭ. В базальном слое отмечается повышенная митотическая активность. В эпителии эндоцервикса обнаруживается большое количество пролиферирующих резервных клеток с образованием 2–3-рядных и многослойных пластов, внутриэпителиальных железистых структур.

Со стороны ЦЭ отмечают миграцию ядер в центр клетки и повышение слизеобразования. В строме экто- и эндоцервикса имеются скопления лимфоидных клеток, гистиоцитов, встречаются тучные клетки. В фазах десквамации и регенерации менструального цикла наблюдают слущивание большей части клеток поверхностного и промежуточного слоев МПЭ, разрыхление базальной мембраны, инфильтрацию межуточной ткани лимфоидными и гистиоцитарными элементами. В ЦЭ эндоцервикса снижается количество слизи, клетки уменьшаются в размерах, ядра расположены базально, гиперплазия резервных клеток отсутствует.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Анамнез и гинекологическое обследование

При сборе анамнеза следует определить наличие возможных факторов риска развития патологических процессов шейки матки (травмы и разрывы шейки матки, воспалительные заболевания гениталий, ранее проводимое лечение патологии шейки матки и др.) и обратить внимание на длительно существующие изменения на шейке матки и рецидивы заболевания.

Гинекологическое обследование. Производится тщательное обследование состояния наружных половых органов и вульвы. Осмотр при помощи зеркал является самым доступным в диагностике патологии шейки матки.

При визуальном осмотре оценивают форму шейки матки, наличие анатомических особенностей, характер выделений, состояние влагалищной части шейки матки

и видимые изменения. Отсутствие визуальных изменений на шейке матки не является основанием для исключения ее патологии.

Согласно рекомендациям ВОЗ, методика визуального скрининга рекомендована только при первичном обследовании женщин или при случайном мониторинге (за исключением пациенток в периоде постменопаузы).

Основные методы оценки состояния шейки матки

Кольпоскопия

Этот метод представляет собой визуальный осмотр с помощью оптического прибора при большом увеличении всего цервиковагинального отдела, включая вульву (вульвоскопия), как логическое завершение этого исследования.

Расширеннаякольпоскопия (РКС) включает осмотр и оценку состояния поверхности влагалищной части шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении в 7–30 раз и применение ряда эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку растворами Люголя и 3% уксусной кислоты. Для детальной оценки сосудистой сети применяются различные фильтры.

Показаниями для проведения РКС являются профилактические осмотры, обследование на приеме у гинеколога и наличие изменений на шейке матки.

Проведение РКС позволяет:

- изучить состояние эпителия и сосудов;
- определить состояние стыка эпителиев шейки матки и цервикального канала;
- выявить наличие патологических очагов и их границы;
- определить место биопсии, чтобы она была наиболее эффективной;
- определить метод терапии с целью достижения наибольшей эффективности и сохранения максимального объема шейки матки, особенно у нерожавших женщин.

Кольпоскопические признаки, подлежащие оценке: состояние эпителия и стыка различных его типов, рельеф поверхности шейки матки, состояние подлежащей соединительной ткани. Обязательным является проведение пробы с 3% раствором уксусной кислоты и раствором Люголя.

РКС может проводиться в любой день менструального цикла, но не во время менструации или в период другого кровотечения. Оценка данных РКС осуществляется согласно Международной кольпоскопической классификации, которая была принята в 1990 г. в Риме, пересмотрена и улучшена в 2002 г. в Барселоне

Нормальная кольпоскопическая картина

A – Оригинальный сквамозный эпителий (МПЭ)

B – ЦЭ

C – Нормальная зона трансформации (ЗТ)

Патологическая кольпоскопическая картина

A – На уровне ЗТ

1. Ацетобелый (ацидофильный) эпителий*

2. Мозаика*

3. Пунктация*

4. Лейкоплакия

5. Йод-негативная зона

6. Атипическая васкуляризация

B – Вне ЗТ

Подозрение на инвазивный рак

Неудовлетворительные результаты исследования

A – Стык МПЭ и ЦЭ не визуализируется

B – Воспаление или тяжелая атрофия

C – Шейка не визуализируется

Различные поражения

A – Микрососочковая поверхность неацидофильная

B – Экзофитная кондилома

C – Воспаление

D – Атрофия

E – Язва

F – Другие

Зона трансформации, требующая уточнения:

Тип 1: полностью эктоцервикальная, полностью видимая

Тип 2: эндоцервикальный компонент, видимый полностью

Тип 3: эндоцервикальный компонент, видимый не полностью

Критерии оценки эпителия шейки матки

• Цвет эпителия: бледно-розовый, розовый, ярко-розовый, тусклый, блестящий.

• Поверхность МПЭ: не изменена, истончена (локально, диффузно), наличие и характер изменений (дефект МПЭ, участок ЦЭ, участок гиперемии и др.).

• Очаговые изменения: локализация, очертания (округлые, неправильные), поверхность (гладкая, шероховатая, зернистая, изъязвленная).

• Полипообразные образования: локализация, количество (одиночные, множественные), консистенция (мягкая, плотная), ножка (широкая, узкая, длинная, короткая).

• Опухолевидные и опухолевые образования: локализация, форма роста (экзофитная, эндофитная, смешанная), размеры, вид (узловатые, изъязвленные, некротизированные и др.), цвет (белесоватый, серовато-белый, пестрый), консистенция (мягкая, плотная, эластичная).

• Локализация и характер стыка эпителиев поверхности шейки матки и цервикального канала: наличие ЗТ, метапластического эпителия (МЭ), зрелого и незрелого.

• Состояние сосудистого рисунка: не выражен, выражен (наличие нормальных сосудов – разнокалиберных, с плавной градацией, ветвящихся, анастомозирующих между собой; атипические сосуды – хаотично расположенные, причудливой формы, грубые, утолщенные, булавовидно расширенные, обрубленные и т.д.).

• Оценка состояния желез: наличие открытых протоков желез, закрытые железы, ороговевающие железы.

• Реакция на раствор уксусной кислоты: интенсивность, длительность изменений, контуры белого эпителия.

• Реакция на раствор Люголя: равномерное окрашивание в темно-коричневый цвет, слабое окрашивание МПЭ; контуры патологически измененного эпителия.

После проведения РКС делается заключение (нормальная слизистая оболочка, доброкачественные изменения, атипический эпителий) и даются рекомендации (биопсия шейки матки, лечение и др.).

Атипическая кольпоскопическая картина

• Атипические сосуды.

• Наличие ороговевающих желез.

• Наличие атипической ЗТ (ороговевающие железы, ацетобелый эпителий, лейкоплакия, мозаика, пунктация).

• Зоны ацетобелого (уксусно-белого) эпителия, ярко выраженная интенсивность цвета, способность длительно сохранять бело-серый цвет (при проведении пробы с 3% раствором уксусной кислоты).

• Йод-негативные резко очерченные образования, приподнимающиеся над поверхностью МПЭ (при проведении пробы с раствором Люголя).

• Пунктация (точечность) является проявлением атипической васкуляризации эпителия.

• Мозаика – рисунок и границы изменений проявляются после нанесения раствора уксусной кислоты.

• Наличие экзофитной опухоли или кратерообразной язвы.

Описание и трактовка кольпоскопической картины

Оригинальный сквамозный эпителий (соответствует термину МПЭ) –бледно-розовый, тонкий, блестящий, с невыраженным сосудистым рисунком. При обработке раствором уксусной кислоты бледнеет, а при проведении пробы с раствором Люголя равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет. ЦЭ – ярко-красный, тонкий, имеет сосочковую поверхность, более четко выявляется после обработки шейки матки раствором уксусной кислоты, слабо окрашивается раствором Люголя. ЗТ возникает при перекрытии ЦЭ многослойным плоским; представлена элементами МПЭ, ЦЭ, МЭ, открытыми и закрытыми протоками желез. О границе ЗТ судят по наиболее дистально отдаленной цервикальной железе, которая является как бы ее маркером.

Плоскоклеточная метаплазия – физиологический процесс эпителизации эктопии, т.е. перекрытия ЦЭ многослойным плоским. При метаплазии дифференцированные клетки одного типа замещаются дифференцированными клетками другого типа. МЭ тонкий, незрелый, слабо окрашивается раствором Люголя. Открытые железы образуются в процессе регенерации МПЭ, при проведении РКС выглядят как точечные колодцы с четкими контурами овальных отверстий. Если отверстие «псевдожелезы» перекрывается, то в ней скапливается слизистый секрет и образуется наботова киста.

Ороговевающие железы – при замещении эндоцервикальных крипт незрелым атипическим МПЭ вокруг устья выводного протока железы образуются толстые ободки ороговения, возвышающиеся над поверхностью окружающих тканей. Атипические сосуды имеют различную форму (шпильки, шпоры, запятые и др.), у них отсутствует мышечная оболочка, и после аппликации раствором уксусной кислоты они не исчезают.

Ацетобелый эпителий представляет собой зоны побеления после проведения пробы с уксусной кислотой. Появление ацетобелого эпителия свидетельствует об определенных нарушениях в структуре МПЭ. Чем более длительно сохраняет ткань белый или серый цвет, тем более глубоки повреждения.

Йод-негативный эпителий – это патологически измененный МПЭ, который не окрашивается раствором Люголя в коричневый цвет. Лейкоплакия – патологический

процесс ороговения МПЭ, йод-негативный, требующий более углубленной диагностики – проведения биопсии шейки матки.

Пунктация – проявление атипической васкуляризации эпителия. При кольпоскопии визуализируются множественные мелкие или крупные рельефные красноватые точки, расположенные равномерно или неравномерно.

Мозаика также является проявлением атипической васкуляризации МПЭ.

Кольпоскопическая картина напоминает мозаику – сеть бледно-красных линий, иногда грубых.

Атипический эпителий – наличие ЗТ и/или атипических сосудов, ороговевающих желез, грубой лейкоплакии, ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, йод-негативных участков.

Цитологическое исследование

Метод, который позволяет на ранних этапах обследования выявить пред-раковые заболевания и рак шейки матки (РШМ), и является скрининговым исследованием в программах профилактики РШМ. Данный метод дает возможность оценить клеточный состав эпителия шейки матки и выявить атипические клетки. Материал для мазка с влагалищной части шейки матки следует брать с помощью шпателя или специальных щеток на границе МПЭ и ЦЭ, с ЗТ, а также со всех подозрительных участков. Взятие материала из эндоцервикса обязательно осуществляют с помощью щетки-эндобраша на глубине не менее 2–3 см от наружного зева.

Мазок не следует брать:

- во время менструации;
- в период лечения генитальных инфекций;
- после влагалищного исследования или после спринцевания;
- ранее чем через 48 ч после полового акта;
- после проведения РКС или использования тампонов.

Эффективность цитологического метода зависит, прежде всего, от правильного взятия материала и своевременной фиксации мазка.

Заключение цитологического исследования должно содержать сведения об адекватности образца; давать общую оценку мазка и информацию о выявленных изменениях в виде описательного диагноза.

Интерпретация цитологических мазков в основном осуществляется согласно классификации по Папаниколау и Американской терминологической системе Бетесда (TBS).

Согласно нормативным документам TBS, традиционные мазки классифицируются как: • удовлетворительные для оценки – в дополнение к отрицательному заключению в последнем ответе должно быть отмечено присутствие метапластических и эндоцервикальных клеток, а также любой другой качественный показатель (например, частично скрытая кровь, воспалительные клетки и др.). Отсутствие эпителиальных клеток из ЗТдолжно быть зафиксировано, но не требует немедленного повторного взятия мазка;

• неудовлетворительные для оценки – эти мазки непригодны для исследования по одной из двух причин (причина должна быть отмечена):

1) препарат забракован и не принят к исследованию по вине клинициста, берущего мазок (на стекле отсутствует маркировка или оно повреждено);

2) препарат после обработки и исследования признан неудовлетворительным для оценки патологии эпителия (недостаточное количество хорошо визуализированных клеток плоского эпителия; артефакты при подсушивании мазков на воздухе и др.).

Цитологическая характеристика мазка

Эпителиальные клетки

Клетки МПЭ:

• крупные многогранные поверхностные клетки с бледно-розовой или слабо-базофильной цитоплазмой и мелкими центральными пикнотичными ядрами;

• промежуточные треугольные или полигональные клетки с центрально расположенными мелкими ядрами с диффузным хроматином;

• небольшие округлые парабазальные клетки с компактной ярко-розовой цитоплазмой и темными крупными центральными ядрами;

• характер расположения в мазках плоскоэпителиальных клеток раздельный, клеточные комплексы – тяжи, пласты, островки неправильной формы

Клетки ЦЭ:

• высокие призматические секреторные клетки со светлой или базофильной цитоплазмой и базально расположенными круглыми ядрами;

• высокие реснитчатые клетки с базофильно-расположенными крупными или овальными ядрами;

• мелкие кубические резервные клетки со скудной мелковакуолизированной цитоплазмой и центральными округлыми ядрами;

• мелкие незрелые метапластические резервные клетки с признаками начинающейся эпидермизации;

• зрелые метапластические резервные клетки плоскоклеточного типа с круглыми пузырчатыми ядрами и компактной розовой цитоплазмой;

• характер расположения в мазках клеток ЦЭ – мелкие комплексы в виде «пчелиных сот» или «частокола», островки, тяжи и пласты из метаплазированных резервных клеток

Эндометриальные железистые клетки:

• мелкие кубические или низкопризматические клетки с темными округлыми ядрами, встречаются редко в виде отдельных мелких комплексов

Некоторые цитохимические особенности клеток МПЭ и ЦЭ:

• содержание гликогена в поверхностных и промежуточных клетках высокое, в парабазальных – незначительное, количество гликогена уменьшается в секреторной фазе цикла, гликоген отсутствует в мелких резервных, базальных и железистых клетках;

• содержание кислых мукополисахаридов и других ШИК-положительных веществ очень незначительное в клетках плоского эпителия, несколько увеличивается в секреторной фазе цикла в поверхностных и промежуточных клетках; отсутствуют в резервных клетках;

• содержание нуклеиновых кислот в парабазальных и базальных клетках высокое, в железистых клетках – низкое

Признаки дегенерации эпителиальных клеток

• увеличение или уменьшение цитоплазмы вплоть до ее исчезновения и образования «голых» ядер;

• жировая или гидропическая дистрофия цитоплазмы;

• кариорексис;

• образование околоядерных «гало» (просветлений);

• кератинизация поверхностных клеток (плотная гомогенная цитоплазма желто оранжевого или кирпично-красного цвета, атрофия и исчезновение ядер);

• цитолиз

Признаки пролиферации эпителиальных клеток

• некоторое укрупнение ядер, повышение интенсивности окраски, многослойное или многоядерное расположение клеток;

• увеличение ДНК в ядрах;

• увеличение числа клеток в мазке;

• формирование многочисленных комплексов: пластов и тяжей – для плоскоэпителиальных элементов; железистоподобных, розетковидных, сосочковых структур, «пчелиных сот» – для железистых клеток

Признаки малигнизации (анаплазии) эпителиальных клеток

• атипия ядра (дискариоз);
• резкое увеличение ядра (макронуклеоз);
• резкое нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра;
• неравномерная и неправильная структура хроматина;
• неправильные контуры ядра с наличием вдавлений, бухт, бугристости;
• утолщение ядерной мембраны;
• ядерный полиморфизм;
• гипертрофия и гиперплазия ядрышек;
• резкое увеличение содержания ДНК;
• образование двойных ядер;
• появление большого числа патологических митозов

Атипия клеток

• резкое увеличение размеров клеточного тела;
• резкий полиморфизм и анизоцитоз;
• потеря признаков исходного клеточного типа;
• появление клеток-симпластов (слияние отдельных клеток);
• резкое снижение содержания гликогена и ШИК-положительных веществ цитоплазмы;
• нарастание активности лизосомных и гликолитических ферментов;
• распад клеточных структур, глубокая вакуолизация, исчезновение четких клеточных границ, увеличение числа «голых» ядер

Типовые варианты цитограмм при предраковых и раковых заболеваниях шейки матки

В мазке различное, часто небольшое, количество нормотипичных поверхностныхклеток, а также клетки типа парабазальных и промежуточных с укрупненными ядрами и отдельными признаками дискариоза при отсутствии признаков клеточной атипии. В мазке много клеток типа парабазальных и базальных с признаками незначительного клеточного и выраженного ядерного атипизма; ядерный полиморфизм, митозы; клетки образуют крупные комплексы и скопления; клетки

Класс 1 – Отрицательный (атипических клеток нет; нормальная цитологическая картина)

Класс 2 – Атипия (воспалительная атипия, плоскоклеточная атипия, койлоцитотическаяатипия)

Класс 3 – Дисплазия от легкой до тяжелой степени

Класс 4 – Рак insitu

Класс 5 – Подозрение на инвазивный рак

Американская терминологическая система Бетесда (2001)

Неудовлетворительный для исследования:

• препарат признан негодным/не обрабатывался;

• препарат обрабатывался и исследовался, но неудовлетворителен для определения патологических изменений эпителия

Удовлетворительный для исследования:

• имеет признаки инфекции или воспаления;

• должно быть представлено описание метапластических, эндоцервикальных и других качественных признаков

Патологические эпителиальные клетки

Клетки плоского эпителия

• Неклассифицируемые атипические клетки плоского эпителия

• Атипические клетки плоского эпителия – нельзя исключить изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности

• Изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности, включая инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ), легкую дисплазию или цервикальную интраэпителиальную неоплазию I степени (CIN I)

• Изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности, включая умеренную и тяжелую дисплазию, рак insitu, CIN II или CIN III с подозрением на инвазию

• Плоскоклеточный рак

Железистые клетки

• Атипические без дополнительного уточнения:

– эндоцервикальные клетки;

– эндометриальные клетки;

– железистые клетки

• Атипические, подозрение на злокачественную трансформацию:

– эндоцервикальные клетки;

– железистые клетки, вероятно неопластические

• Аденокарцинома:

– шейки матки;

– эндометрия;

– внематочная;

– другая неустановленная

Иное злокачественное новообразование

Биопсия шейки матки

Биопсию следует проводить под контролем кольпоскопии из наиболее измененного участка шейки матки. Образец ткани должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму. Взятие материала допускается только с помощью радиоволновых аппаратов (Сургитрон и др.) или ножевой биопсии. Обязательно проводится выскабливание цервикального канала шейки матки. Материал фиксируется в растворе формалина и передается в лабораторию для патоморфологического исследования.

Гистологическое исследование

Данный метод является заключительным этапом в диагностике патологических изменений шейки матки. Показанием к проведению гистологического исследования является наличие патологических изменений шейки матки, выявленных на основании РКС и/или цитологического исследования и требующих более точной диагностики. В качестве материала для исследования используют биоптат шейки матки (прицельная или расширенная ножевая биопсия) и соскобы из цервикального канала и полости матки. Гистологический метод дает возможность оценить состояние эпителия и его взаимосвязь с подлежащей стромой; провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями, определить распространенность патологического процесса. Наиболее полно патология шейки матки представлена в гистологической классификации опухолей женских половых органов (ГКО, 1994), основанной на гистогенетическом подходе при определении типа опухолевидных процессов и опухолей шейки матки

Гистологическая классификация опухолей

I. Эпителиальные опухоли

1. Плоскоклеточные образования: папиллома, остроконечные кондиломы с признаками ВПЧ (CIN I)1, плоскоклеточная метаплазия, плоскоклеточная атипия (наблюдается при воспалении), CIN (I, II, III)

1.1. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (соответствует термину «дисплазия»):

– CIN I – слабая дисплазия;

– CIN II – умеренная дисплазия;

– CIN III – тяжелая и рак in situ2;

– CIN с кератинизацией (соответствует лейкоплакии с атипией)

Для оценки тяжести диспластических изменений употребляется гистологическийтермин «SIL» (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения – squamous intraepitheliallesion). Эти поражения подразделяются на низкую (CIN I) и высокую (CIN II, CIN III)3 степени

1.2. Плоскоклеточный рак: ороговевающий, неороговевающий, бородавчатый с признаками ВПЧ, папиллярный

2. Железистые образования: полип эндоцервикса; железистая папиллома; атипия эндоцервикального эпителия, обусловленная воспалением

2.1. Железистая дисплазия и аденокарциномаinsitu (CIN I, II, III)

2.2. Аденокарциномы шейки: муцинозная, эндометриоидная, серозная, светлоклеточная, мезонефроидная, низкодифференцированная железисто-плоскоклеточная

II. Стромальные (мезенхимальные) опухоли

1. Лейомиома

2. Лейомиосаркома, эндоцервикальнаястромальная, ботриоидная (эмбриональная), эндометриоидная стромальная саркомы

3. Смешанные опухоли (стромальный и эпителиальный компоненты): аденофиброма, аденомиома, аденосаркома, злокачественная мезодермальная опухоль (карциносаркома)

4. Голубой невус, злокачественная меланома

5. Метастатические опухоли шейки матки (вторичные)

III. Опухолеподобные образования

Кисты шейки матки, железистая гиперплазия, кистозная гиперплазия, метаплазии(мерцательноклеточная, кишечноклеточная, эпидермальная), эндометриоз, эктопическая децидуа, стромальный полип, эктропион, эктопия, лейкоплакия

IV. Воспалительные изменения (МНБ)

1. Цервицит острый и хронический

2. Эндо- и эктоцервициты, обусловленные специфической инфекцией: туберкулезом, сифилисом, гонореей, хламидиозом, гарднереллезом

Дополнительные методы диагностики

Инфекционный скрининг – мазки на степень чистоты, ПЦР-диагностика, культуральное исследование для идентификации микрофлоры и определения чувствительности к антибиотикам.

ВПЧ-тест – Digene-тест

Система гибридной ловушки (DigeneHybridCaptureSystem II – ВПЧ-Digene-тест) относится к сигнальным амплификационным методам. Это наиболее чувствительный и стабильный тест, который гибридизируется со всеми 8000 нуклеотидов ДНК ВПЧ. Источником дополнительной чувствительности реакции является использование антител к гибриду РНК-ДНК. Технология исследования основана на феномене гибридизации (связывания вирусной ДНК с РНК-зондом) и последующем захвате полученного гибрида моноклональными антителами на твердой фазе. Далее происходит связывание гибрида антителами, которые помечены ферментом, и завершение теста путем проведения хемилюминесценции.

Этот метод позволяет не только выявить ВПЧ и провести его типирование, но и определить в ткани его клинически значимую концентрацию, которая может служить прогностическим признаком, и определить тактику врача в каждой конкретной ситуации. Для проведения Digene-теста можно использовать следующие образцы: клеточный материал, собранный с помощью щетки-эндобраша, или стекло с нанесенным материалом для цитологического исследования; образец биопсийного материала. В комплексе с цитологическим исследованием определение инфекции с использованием ВПЧ-Digene-теста достигает 95% обнаружения CIN I и CIN II, что может служить эффективным дополнением к цитологическомуисследованию и способствует снижению заболеваемости и смертности от РШМ. Чувствительность Digene-теста составляет 95%, при этом его прогностическая ценность доходит до 99%. Комбинирование двух методик (ВПЧ-Digene-теста с цитологическим исследованием) является «золотым стандартом» в диагностике ВПЧ-поражения шейки матки благодаря возможности контроля концентрации ВПЧ в организме.

Таким образом, можно прогнозировать варианты развития болезни. Единый подход к систематизации проведения ВПЧ-Digene-теста позволяет предотвратить процесс развития неоплазии. Комбинированная методика на основе Digene-теста рекомендуется дляскрининговых исследований: • у женщин моложе 30 лет: если ВПЧ-Digene-тест положительный и при этом отсутствуют признаки

папилломавирусной инфекции (ПВИ), необходимо провести повторное исследование через 1 год;

• у женщин старше 30 лет: если тест отрицательный, рекомендуется его повторное проведение через 1–3 года;

• у женщин старше 30 лет: если тест положительный, что указывает на персистенцию вируса, наличие патологических изменений при кольпоскопии и цитологическом исследовании свидетельствует о возможном высоком риске развития РШМ.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Доброкачественные заболевания шейки матки – это морфофункциональные изменения слизистой оболочки шейки матки воспалительного, посттравматического и дисгормонального характера, при которых сохранена нормоплазия эпителия. Доброкачественные процессы в шейке матки в структуре гинекологических заболеваний составляют 25–45%. Частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%.

Этиология и патогенез. Ведущая роль в развитии патологических процессов шейки матки отводится вирусной инфекции. ВПЧ принадлежит к семейству паповавирусов (папиллома, полиома, вакуолизирующие вирусы) и представляет собой мелкие, термостабильные ДНК-содержащие вирусы диаметром 50–55 нм. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК. В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ. ВПЧ видо- и тканеспецифичны. Они поражают только поверхностный эпителий кожи и слизистых оболочек и способны стимулировать его пролиферацию. Основным путем передачи папилломавирусов является половой. Однако благодаря устойчивости вируса к воздействию внешних факторов он может передаваться при прямом и даже непрямом бытовом контакте. Из всех идентифицированных типов ВПЧ 34 типа ассоциированы с поражение маногенитальной области. Наиболее часто встречающиеся типы вирусов были распределены в группы низкого и высокого онкогенного риска. Типы 6, 11, 42, 43, 44 отнесены к группе низкого риска опухолевой трансформации инфицированного эпителия, типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 48, 51, 52,58 – к группам высокого и среднего риска. Так, ВПЧ типов 6 и 11 вызывают остроконечные кондиломы, а 16 и 18 – ассоциируются с дисплазией и раком шейки матки, вульвы, дистального отдела прямой кишки, полового члена.

ПВИ считается пожизненной, однако есть данные о возможности самоизлечения или заражения ВПЧ других типов. При этом реинфекция ВПЧ того же типа происходит редко, что объясняется приобретенным иммунитетом. ВПЧ-инфекция – один из факторов развития РШМ. Мишенью для воздействия ВПЧ является ЗТ. Койлоцитоз (изменения в структуре клетки в виде появления больших округлых клеток с пикнотичными ядрами и зоной просветления вокруг ядра в связи с внутриклеточной персистенцией ВПЧ) характерен для CIN I. Интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки-хозяина способствует озлокачествлению дисплазий. Прогрессия от клеточных изменений, связанных с ВПЧ-инфекцией, до развития РШМ занимает 10–

40 лет (реже – 1–2 года). Наличие инфекции, передающейся половым путем (ИППП), урогенитальной инфекции, дисбиоза влагалища также может приводить к изменениям физиологии клеток, именуемым онкогенезом. Анаэробная микрофлора и продукты ее метаболизма стимулируют онкогенное действие ВПЧ, что значительно повышает риск развития РШМ. Определенные морфологические и функциональные нарушения в клетках при воспалительном процессе создают картину клеточной атипии и могут явиться этапом трансформации нормальной клетки в злокачественную. Кроме того, pH влагалищного содержимого, которое, в свою очередь, зависит от наличия Lactobacillusspp., влияет на процесс плоскоклеточной метаплазии. Определенная роль в развитии доброкачественной и предраковой патологии отводится нарушениям гормонального гомеостаза, заключающимся в изменении содержания и баланса половых гормонов. Так, высокий уровень андрогенов и прогестерона нарушает процессы дифференцировки МПЭ. Гиперэстрогения приводит к усиленной пролиферации всех слоев МПЭ, утолщению эпителиального покрова, усиленному ороговению клеток. Кроме того, повышение или снижение уровня эстрогенов стимулирует вирулентные свойства условно-патогенных микроорганизмов, что может привести к развитию воспалительного процесса. Травматические повреждения шейки матки вследствие различных диагностических или лечебных манипуляций вызывают нарушения межклеточных взаимодействий, метаболических процессов, трофики тканей и создают благоприятные условия для активации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Среди других факторов риска, играющих важную роль в генезе патологических процессов шейки матки, можно выделить следующие:

• раннее начало половой жизни (морфологическая и функциональная неполноценность МПЭ);

• наличие большого числа половых партнеров (высокий риск возникновения ИППП);

• иммунодефицитные состояния (снижение противоопухолевого иммунитета);

• курение (никотин способен накапливаться в цитоплазме клеток ЦЭ и оказывать канцерогенное действие);

• применение комбинированных оральных контрацептивных препаратов более 10 лет;

• отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, особенно органов репродуктивной системы.

Эктопия

Эктопия шейки матки - это участок влагалищной части шейки матки, выстланный ЦЭ. У женщин, впервые обратившихся к гинекологу, эктопия выявляется с частотой 8- 38%. В 67% случаев эктопия встречается в репродуктивном периоде, в 10% - позднем репродуктивном.

Клинические симптомы. Слизистые выделения из половых путей, контактные или межменструальные кровянистые выделения. Чаще данная патология протекает бессимптомно и диагностируется при гинекологическом осмотре.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал определяется участок ярко-красного цвета различной величины и формы, расположенный вокруг наружного зева, окруженный бледно-розовой слизистой оболочкой, кровоточит при контакте.

РКС. Раствор уксусной кислоты позволяет четко дифференцировать МПЭ и ЦЭ; при проведении пробы Шиллера функционально полноценный МПЭ равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет, ЦЭ не окрашивается или окрашивается слабо.

Цитологическое исследование. Клетки МПЭ и ЦЭ с признаками пролиферации или без них; при эпителизации эктопии - клетки МПЭ, ЦЭ и МЭ.

Гистологическое исследование. Поверхность эктопии покрыта ровным пластом ЦЭ. Формирование железистых структур отсутствует или выражено слабо. Возможно разрастание железистого эпителия с наличием «пышных», ветвящихся, образующих складки желез, просвет которых выстлан ЦЭ, обильно продуцирующим слизь (резервноклеточная гиперплазия); при эпителизации эктопии - среди ЦЭ отмечается разрастание МПЭ с различной интенсивностью (плоскоклеточная метаплазия).

Лечение. Диспансерное наблюдение; при обширной эктопии, наличии персистирующей инфекции и других жалоб пациентки - противовоспалительное лечение и подготовка к криодеструкции или лазерной коагуляции.

Полипы

Полипы шейки матки - очаговая пролиферация слизистой оболочки цервикального канала (истинные полипы в отличие от децидуальных псевдополипов).

Встречаются с частотой 2-5%. Чаще обнаруживаются в репродуктивном и перименопаузальном периодах (30-50 лет).

Клинические симптомы. Кровянистые выделения (контактные, межменструальные) или отсутствуют.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал определяется образование с гладкой или неровной поверхностью, розового, багрового, ярко-

красного цвета; чаще полипы одиночные; при перекруте ножки полипа отмечаются гиперемия, кровоизлияния и очаги некроза.

РКС. Образования различной формы и размера; на уксусную кислоту и раствор Люголя реагирует эпителиальный покров полипов. Если полип покрыт ЦЭ, при обработке раствором уксусной кислоты происходит побеление эпителия и спазм мелких сосудов, при обработке раствором Люголя эпителий не окрашивается. Если поверхность полипа выстлана МПЭ, то происходит равномерное окрашивание в темно-коричневый цвет. При сочетании МПЭ и ЦЭ на поверхности полипа наблюдается неравномерное окрашивание и выявление зон стыков эпителиев .

Цитологическое исследование. Оценивают только железистую часть полипа; полипы могут быть покрыты МПЭ, ЦЭ, МЭ.

Гистологическое исследование. Полипы состоят преимущественно из железистой или фиброзной ткани; железы распределяются равномерно или располагаются на поверхности; строма может состоять из рыхлой соединительной ткани, богатой лимфоидными клетками, или фиброзной, бедной клетками; при нарушении целостности полипа присоединяется воспаление; могут отмечаться признаки плоскоклеточной метаплазии.

Лечение. Хирургическое удаление полипа с коагуляцией ложа, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) цервикального канала и матки (в раннем репродуктивном периоде при отсутствии патологии со стороны матки); можно ограничиться выскабливанием цервикального канала.

Субэпителиальный эндометриоз

Эндометриоз шейки матки - разрастание ткани морфологически и функционально схожей с эндометрием. Частота встречаемости составляет около 24%.

Клинические симптомы. Меноррагия, менометроррагия, «мажущие» кровянистые выделения до и после менструации.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал накануне или во время менструации видны кистозные включения различной величины красного или багрового цвета, из которых выделяется кровь.

РКС. Очаги эндометриоза определяются в виде «пятен» или кистозных полостей, покрытых МПЭ, во время менструации визуализируются выводные протоки

Цитологическое исследование. Скопление клеток железистого эпителия эндометриального типа.

Гистологическое исследование. Наличие желез и стромы эндометрия, отложение гемосидерина.

Лечение. Динамическое наблюдение; при наличии сопутствующей гинекологической патологии - оперативное лечение с последующей гормональной терапией (по показаниям).

Атрофия слизистой оболочки шейки матки

Атрофия слизистой оболочки шейки матки - это морфофункциональные изменения, которые развиваются на фоне недостаточного уровня эстрогенов.

Клинические симптомы. Контактные кровянистые выделения.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал отмечается истончение МПЭ, наличие кровоизлияний.

РКС. Тонкий бледный, тусклый эпителий, легко травмируемый, кровоточащий при контакте; может быть выражен сосудистый рисунок; геморрагии; возможны вторичные воспалительные изменения; проба Шиллера слабоположительная.

Цитологическое исследование. Реактивные изменения парабазальных клеток, нейтрофильные гранулоциты, наличие патогенной флоры при отсутствии лактобацилл.

Гистологическое исследование. Выраженные атрофические изменения эпителия.

Лечение. Динамическое наблюдение; местная терапия препаратами, содержащими эстриол, коррекция дисбиотических нарушений.

Простая лейкоплакия

Простая лейкоплакия - это морфофункциональные изменения слизистой оболочки шейки матки, характеризующиеся потерей способности к гликогенообразованию и наклонностью к ороговению.

В структуре доброкачественных заболеваний шейки матки простая лейкоплакия составляет 5-8%.

Факторы риска. Гормональные нарушения (дисфункция яичников, олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла); диа-термоэлектрокоагуляция и криовоздействие на шейку матки.

Клинические симптомы. Отсутствуют.

Гинекологическое исследование. С помощью зеркал можно выявить на шейке матки тонкую белесоватую пленку с четкими границами.

Цитологическое исследование. Скопление клеток плоского эпителия с явлениями пара- и гиперкератоза.

Гистологическое исследование. Утолщение эпителиального пласта, гиперкератоз, паракератоз, акантоз.

Ведение. Динамическое наблюдение; при наличии сопутствующей патологии шейки матки (деформация и гипертрофия шейки матки, длительно текущий воспалительный процесс, обширная эктопия) - ножевая биопсия шейки матки с последующей лазерной коагуляцией, криодеструкцией или пластикой шейки матки.

Воспалительные заболевания шейки матки

Эктоцервицит - дефекты МПЭ вследствие инфекционно-воспалительного процесса. При внедрении микроорганизмов в цервикальный канал вследствие разрыхления экссудатом слизистой пробки возникает эндоцервицит.

У больных с доброкачественной патологией шейки матки цервициты встречаются с частотой 15-20%.

Микроорганизмы, обладающие выраженным тропизмом к клеткам-МПЭ и ЦЭ: N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium, гарднерелла, вирус простого герпеса.

Неинфекционные факторы, способствующие возникновению цервицитов: спринцевание, химические раздражители, наличие эктопии.

Клинические симптомы. Выделения (слизистые, гноевидные), кровоточивость шейки матки.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал отмечается отек, гиперемия шейки матки, эктопия, наличие кровоизлияний и изъязвлений, истончение и дефекты МПЭ; в редких случаях шейка матки может быть визуально не изменена.

РКС. Диффузные или очаговые дефекты МПЭ, усиление сосудистого рисунка, гиперемия слизистой оболочки. При обработке уксусной кислотой слизистая оболочка бледнеет, сосуды сокращаются; при проведении пробы Шиллера поврежденный эпителий слабо окрашивается .

Цитологическое исследование. Выявляются дегенеративные изменения клеток (цитолиз, кариолизис, кариорексис, кариопикноз, нарушение структуры хроматина, увеличение размеров ядра). Появляются клеточные элементы воспаления (нейтрофильные гранулоциты, эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, макрофаги, лимфоидные и призматические клетки). Выявляются условно-патогенные или патогенные микроорганизмы, койлоцитоз. При репарации отмечаются клетки с крупным ядром в скоплениях, без наслоения, фибробласты, эндотелиоциты.

Лимфоцитарный цервицит наблюдается в менопаузе и при эктропионе, чаще обусловлен хламидийной и микоплазменной инфекцией; при цитологическом исследовании - большое количество лимфоидных клеток различной степени зрелости.

Гистологическое исследование. Дефект эпителиального пласта, усиление эксфолиации эпителиальных клеточных элементов, отек и экссудация клеток воспаления; инфильтрация стромы лейкоцитами, лимфоцитами, плазмоцитами; часть клеток проникает между эпителиальными клетками в просвет шеечных желез.

Лечение. Антибактериальная терапия с учетом выявленного возбудителя, иммуностимулирующая терапия, антимикотики, эубиотики.

Кондиломы.

Кондиломы- эпителиальные выросты, возникающие в результате ПВИ. Образования кондилом связывают с воспалением соединительнотканного сосочкового слоя, которое вызывается обильными разъедающими выделениями из шейки матки или из влагалища.

Клинические симптомы. Остроконечные, плоские и инвертированные кондиломы чаще располагаются в области малых и больших половых губ, во влагалище и на шейке матки. Симптомы заболевания во время образования кондилом часто отсутствуют. Во время быстрого роста кондилом может отмечаться жжение, мокнутие, возможно изьязвление и вторичная инфекция крупных остроконечных кондилом. При этом возникают боль, зуд и неприятный запах. Остроконечные кондиломы мочеиспускательного канала могут вызывать частичную обструкцию мочевыводящих путей. В зависимости от проявлений ПВИ выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы. Клиническая форма ПВИ-это генитальные бородавки в виде остроконечных (экзофитных), папилярных или кератотических образований.

Остроконечные кондиломы представляют с собой маленькие бородавчатые новообразования, которые расположены на короткой ножке и по форме напоминают цветную капусту или петушиный гребень. Основание кондиломы мягкое и свободное, не сращено с окружающими тканями.

Папиллярные кондиломы – это гладкие пигментированные и непигментированные бородавки, которые располагаются на участках половых органов, покрытых кожей. Они округлой формы, без ножки, немного выступают над поверхностью кожи больших половых губ утолщенные образования.

ПВИ легко передается сексуальному партнеру во время полового контакта.

Субклиническая форма ПВИ проявляется в виде плоских кондилом. Они чаще локализуются на шейке матки и реже - во влагалище. Большая часть плоских кондилом влагалища не имеет симптомов, но иногда они могут быть причиной зуда или выделений из влагалища.

РКС. Отек, гиперемия шейки матки и кровоизлияния; могут наблюдаться атипические сосуды; ороговевающие железы; кондиломы йод-негативны.

Цитологическое исследование. Определяются койлоциты-клетки поверхностных и промежуточных слоев, имеющие выраженную зону просветления вокруг ядра; дискариоциты-эпителиальные клетки с различной степенью ороговевания;
незаконченная ЗТ.

Гистологическое исследование. При ПВИ обнаруживают резко выраженный акантоз вокруг эпителия и папилломатоз. В клетках эпидермиса отмечаются многочисленные митозы, явления паракератоза. Внутри ядер клеток гранулярного слоя, в котором развивается койлоцитоз, появляются признаки экспрессии вирусных генов. Койлоциты представляют собой большие круглые клетки с пикнотическими ядрами и широкими областями перинуклеарной вакуолизации, окруженные кольцом плотной амфифильной цитоплазмы.

Лечение: - Хирургические методы(механическая аблация): иссечение ножницами, кюретаж, электрокоагуляция, лазерная терапия; обычно достаточно одной процедуры. Используют также криодеструкцию жидким азотом с помощью распылителя или специального зонда. Интервал между процедурами составляет 1 нед. Обычно требуется 2-4 процедуры.

- Использование ингибитора митоза подофиллотоксина (Кнодилина) в виде 0.5% спиртного раствора или 0.25% геля. Препарат наносят на высыпания 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем делают перерыв на 4-7 сут. Для разрешения высыпаний обычно достаточно 1-4 курсов.

-Методы денатурации: местное применение 50% трихлоруксусной кислоты, азотной кислоты, препарата Солкодерм.

-Препараты интерферона. Длительность терапии составляет несколько недель, препарат вводится внутримышечно или подкожно либо наносится в виде геля. В последнее время нашли широкое применение такие индукторы интерферона, как Циклоферон, Ликопид, Ридостин,Имунофан.

-Иммуностимуляторы. Широким спектром действия обладает Гроприносин(таблетки 500мг), который подавляет репликацию ДНК-и РНК-вирусом посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Гроприносин

стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов; повышает синтез антител; усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток киллеров; стимулирует хемотаксическую фагоцитарную активность моноцитов, макрофогов и полиморфно-ядерных клеток. Назначается по 2 таблетки (1000мг) 3 раза в сутки в течение 5-10 дней. Проводится всего 3 курса.

Все перечисленные методы лечения позволяют удалить кондиломы, но не приводит к окончательной элиминации вируса. Вследствии этого вероятность возникновения клинического рецидива крайне высока.

При наличии папиллярных или кондиломатозных разрастаний у беременной возможности терапии крайне ограничены. Из разрешенных препаратов с 13 недель беременности допустимо местное применение свечей «ГенферонЛайт» 150000 и 250000МЕ и «Виферон» интравагинально или ректально в течении 10 дней.

Профилактика ВПЧ-инфекции

В настоящее время разработаны и внедрены две вакцины: квадривалентнаярекомбинанантная вакцина против ВПЧ типов 6,11,16 и 18(Гардасил) и вакцина на против двух типов ВПЧ - 16 и 18 (Церварикс). Вакцинация не проводится во время беременности и лактации.

Вакцинация прежде всего направлена на профилактику заражения ВПЧ типов 16 и 18, что в совокупности позволяет предотвратить более 70% случаев РШМ. Вакцина Гардасил защищает, кроме того, и от ВПЧ типов 6 и 11, вызывающих образование остроконечных кондилом.

Обе вакцины рекомбинантные, т.е. не содержат настоящих вирусов - живых или убитых. В состав вакцин входят искусственно созданные пустые оболочки, аналогичные оболочкам настоящих вирусов соответствующих типов. Генетического материала, который вызывает деление вируса и дальнейшее его воздействие на клетку, в этих вакцинах нет. Поэтому заразиться ВПЧ в результате вакцинации Гардасилом или Цервариксом невозможно.

Вакцинация в обоих случаях трехкратная. Стандартная схема вакцинации Гардасилом состоит из 3 доз и проводится по схеме 0-2-6 мес.: первая доза - в назначенный день; вторая - через 2 мес. после первой; третья - через 6 мес. после первой. Вводится внутримышечно.

Допускается ускоренная схема вакцинации, при которой вторая доза вводится через 1 мес. после первой, а третья - через 3 мес. после второй. При нарушении интервала

между прививками курс вакцинации считается завершенным, если 3 вакцинации проведены в течение 1 года.

Иммунизация Цервариксом включает введение 3 доз вакцины внутримышечно по схеме 0-1-6 мес.: первая доза - в назначенный день; вторая - через 1 мес. после первой; третья - через 6 мес. после первой. Побочные эффекты при введении вакцины встречаются редко. Наиболее распространенная реакция - болезненность в месте укола.

Перед введением вакцины нет необходимости проводить тестирование на ВПЧ, так как крайне редко женщина может быть инфицирована всеми типами ВПЧ, входящими в состав вакцины, поэтому к остальным типам (которыми женщина не инфицирована) иммунитет сформируется. Кроме того, возможно формирование перекрестного иммунитета к типам вируса, не содержащимся в вакцине.

Максимально выраженный иммунитет к ВПЧ формируется у девочек 10-14 лет. Он примерно в 2 раза выше, чем у женщин 15-25 лет. Поэтому наиболее эффективной считается иммунизация девочек.

Эктропион

Эктропион - выворот неизмененной слизистой оболочки цервикального канала и перемещение ее на влагалищную часть шейки матки, вследствие чего она становится подверженной влиянию различных травматических воздействий.

Эктропион может быть врожденным (в результате функциональных дис-гормональных нарушений) и приобретенным (в результате травмы шейки матки в родах или при искусственном аборте).

Клинические симптомы. Отсутствуют.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал определяется ярко-красная гиперемия вокруг цервикального канала.

РКС. Четкость границ эпителиев, ярко-красная зернистая поверхность, кровоточащая при контакте; атипический эпителий.

Цитологическое исследование. Картина хронического воспалительного процесса типа лимфоцитарного эндоцервицита.

Гистологическое исследование. Гиперплазия мышечных волокон, фиброзная ткань; отсутствие гиперплазии и пролиферации тканей, явления воспаления и изъязвления слизистой оболочки; выраженные гиперплазия и пролиферация, аналогичные эктопии; разрастание атипического эпителия с отсутствием или наличием деструирующего роста.

Лечение. Деструктивные методы: диатермокоагуляция, лазерная вапоризация, криодеструкция. Оперативное лечение: конизация или ампутация шейки матки (при дисплазии или других предраковых заболеваниях). При выраженной деформации шейки матки и рубцовых изменениях - реконструктивно-пластические операции.

Истинная эрозия

Истинная эрозия - некробиоз и десквамация МПЭ вследствие травматического повреждения. Травматическое повреждение МПЭ возможно при воспалительных заболеваниях нижних отделов половых органов, выпадении шейки матки, проведении внутриматочных лечебно- диагностических манипуляций. Длительность существования истинной эрозии - 1-2 нед.

Среди доброкачественных заболеваний шейки матки истинная эрозия встречается с частотой 8-10%.

Клинические симптомы. Отсутствуют.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал виден дефект МПЭ ярко-красного цвета, кровоточащий при контакте.

РКС. Дефект МПЭ ярко-красного цвета, с четкими контурами, с завернутыми краями на фоне неизмененной слизистой оболочки, очага воспаления или незаконченной ЗТ.

Цитологическое исследование. Определяются клетки всех слоев МПЭ (преимущественно базальные и парабазальные клетки), иногда - резервные клетки, эритроциты.

Гистологическое исследование. Дефект МПЭ, в подлежащей строме - лимфоплазмоцитарная инфильтрация, грануляционная ткань.

Ведение. В репродуктивном и перименопаузальном периодах динамическое наблюдение в течение 1-2 нед.; в постменопаузе и при отсутствии эпителизации в течение 1-2 нед. - ножевая биопсия шейки матки и РДВ слизистой оболочки матки; в репродуктивном периоде при отсутствии патологии со стороны матки - выскабливание цервикального канала.

Рубцовая деформация шейки матки

Рубцовая деформация шейки матки - нарушение кровообращения и питания слизистой оболочки шейки матки вследствие нарушения ее целостности и разрывов в родах или при гинекологических операциях.

Клинические симптомы. Отсутствуют.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал отмечается рубцовая деформация шейки матки, иногда в сочетании с гипертрофией.

РКС. Позволяет определить оригинальный МПЭ.

Цитологическое исследование. Без особенностей.

Гистологическое исследование. Фиброзная ткань.

Лечение. Оперативное (конизация или ампутация шейки матки). Реконструктивно-пластические операции в репродуктивном возрасте.

Посткоагуляционный синдром

Посткоагуляционный синдром - морфологические изменения слизистой оболочки шейки матки вследствие действия физических методов лечения.

Клинические симптомы. Отсутствуют.

Гинекологическое исследование. При осмотре с помощью зеркал определяются полоски или пятна неправильной формы с белесоватыми тяжами, иногда кровоточащие при контакте.

РКС. Красные полоски с гладкой поверхностью, приподнимающиеся над окружающими тканями, участки кровоизлияния, йод-негативные.

Цитологическое исследование. Клетки МПЭ.

Гистологическое исследование. Подэпителиальные лакуны с вялыми стенками.

Ведение. Динамическое наблюдение.

Профилактика доброкачественных заболеваний шейки матки

Первичная

Избегать раннего начала половой жизни. Использование барьерных методов контрацепции.

Своевременная диагностика и лечение сопутствующей гинекологической патологии.

Вторичная

Скрининговое обследование, профилактические осмотры, проведение РКС, УЗИ органов малого таза, цитологическое исследование мазков с шейки матки.

Своевременное лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, профилактика рецидивов.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Предраковые заболевания шейки матки объединяют заболевания, для которых характерен атипический эпителий шейки матки при отсутствии инвазии, что без лечения приводит к развитию РШМ. Среди предраковых заболеваний шейки матки выделяют дисплазии, для которых характерно нарушение дифференцировки клеток МПЭ. В 1968 г. R.Richart предложил термин цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки - это изменения, при которых часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы (ВОЗ, 1972).

При CIN I патологические изменения захватывают до 1/3 эпителиального пласта, при CIN II - от 1/2 до 2/3, CINIII - более 2/3 эпителиального пласта, за исключением поверхностных клеток.

Среди заболеваний шейки матки дисплазии встречаются с частотой 20% (в возрасте до 30 лет) и 67% - в возрасте 30-50 лет.

Факторы риска развития заболевания:

возраст старше 30 лет, ВПЧ типов 16, 18;

предшествующее лечение CIN (риск в 2 раза выше);

поражения, захватывающие более 2/3 эпителиального пласта (риск в 19 раз выше).

Классификация CIN:

CIN I - легкая дисплазия;

CIN II - умеренная дисплазия;

CIN III - тяжелая дисплазия и ракinsitu.

Клинические симптомы дисплазии не патогномоничны, более чем у 50% больных отсутствуют; могут быть контактные кровянистые выделения, водянистые выделения. В большинстве случаев дисплазия возникает в ЗТ, прежде всего в области активной переходной зоны; передняя губа шейки матки поражается в 2 раза чаще.

Диагностика

При осмотре с помощью зеркал шейка матки может быть визуально не изменена или определяются различные варианты патологических изменений: эктопия, незаконченная ЗТ, лейкоплакия, эктоцервицит, атрофия эпителия. Характерна мультицентричность поражений.

РКС: атипический эпителий.

Цитологическое исследование:

CIN I - пролиферация клеток базального и парабазального слоев, дискариоз, фрагментация хроматина;

CINII-III - пролиферация всех слоев МПЭ, дискариоз клеток МПЭ и ЦЭ, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, гиперхромия, много митозов, обилие мета- пластических клеток; клетки базального и парабазального слоев без тенденции к дифференцировке во всех слоях эпителия, патологические митозы.

Гистологическое исследование:

CIN I - очаговая базально-клеточная гиперактивность нижней трети эпителиального слоя, ядра клеток увеличены, гиперхромны, усиленная митотическая активность в нижней трети эпителиального пласта, фигуры митозов сохраняют нормальный вид, клетки вышележащих слоев сохраняют нормальное строение и полярность;

CIN II - тотальная базально-клеточная гиперактивность с нарушением вертикальной анизоморфности и стратификации нижних слоев эпителия, увеличиваются митозы, отмечается паракератоз и гиперкератоз;

CIN III - выраженная пролиферация клеток базального и парабазального слоев, беспорядочное расположение клеток, появление гиперхромных ядер, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, патологические митозы, нарушение стратификации и толщины слоев МПЭ ниже поверхностного слоя, в самых поверхностных рядах клеток МПЭ обнаруживаются признаки созревания и дифференцировки клеток.

Лечение зависит от степени выраженности дисплазии и возраста больной. При CINI—II выполняют криодеструкцию, лазерную вапоризацию, конизацию, ампутацию шейки матки по Штурмдорфу.

В репродуктивном периоде при впервые выявленнойCINI—II проводится комплексная противовоспалительная терапия, в которую входят антибактериальные и иммуностимулирующие препараты. К последним относится Гроприносин. Назначается по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Всего проводится 3 курса лечения. При отсутствии эффекта - физические методы лечения, конизация шейки матки, высокая ампутация шейки матки по Штурмдорфу.

В периодах пре- и постменопаузы при диагностике CINI—III проводятся конизация шейки матки, высокая ампутация шейки матки по Штурмдорфу.

Показания к хирургическим методам лечения CIN

Криодеструщия:

CINI-II;

небольшой очаг поражения;

поражение только влагалищной части шейки матки;

отсутствие изменений в соскобе из цервикального канала;

отсутствие поражения протоков желез.

Лазерная вапоризация:

крупные очаги CIN;

неровная поверхность шейки матки (разрывы и др.);

переход CIN на своды влагалища и сочетание интраэпителиальной неоплазии шейки матки и влагалища;

поражение протоков желез.

Конизация шейки матки:

при РКС не визуализируются границы патологического очага и ЗТ;

CINII-III;

результаты РКС, цитологического и гистологического исследований не соответствуют друг другу;

по данным цитологического и гистологического исследований нельзя исключить инвазивный рак.

Экстирпации матки:

микроинвазивный рак на фоне CIN;

CIN и рак in situ в краях резекции после конизации шейки матки;

невозможность наблюдения;

сопутствующие гинекологические заболевания, при которых показана экстирпация матки.

Профилактика предраковых процессов шейки матки

Первичная:

избегать раннего начала половой жизни;

использовать барьерные методы контрацепции;

вакцинация (Гардасил, Церварикс).

Вторичная:

скрининговое обследование;

повышение чувствительности и специфичности скрининговых методик в отношении предраковых заболеваний шейки матки.

Скрининговое обследование включает в себя:

Цитологическое исследование мазков с шейки матки. Чувствительность цитологического скрининга составляет 94,7%, специфичность - 98,9%. Эффективность скрининга зависит от регулярности его проведения, охвата большей части населения, морфологических критериев и возможности стандартизации цитологических заключений.

• Скрининговые программы, основанные на диагностике инфекции, вызванной ВПЧ (цитологическое исследование, гистологическое исследование, кольпоскопия, определение антител к ВПЧ, контактная гибридизация, гибридизация in situ, ПЦР, метод иммуносорбции гибридизированной ДНК).

Наблюдение больных после лечения. Осмотр шейки матки с помощью зеркал, РКС, цитологическое исследование мазков с шейки матки или культи шейки матки проводят при CIN 11 раз в 6 мес., при CINII-III - 1 раз в 3 мес.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Процесс малигнизации МПЭ можно условно представить как последовательные нарушения структуры эпителиального пласта и морфологии клеток:

- пролиферативные изменения эпителия физиологического и регенераторного характера;
- CIN различной степени выраженности;
- преинвазивный рак;
- микроинвазивный рак;
- инвазивный рак.

По морфологическому строению различают:

- плоскоклеточный РШМ с ороговением;
- плоскоклеточный РШМ без ороговения;
- низкодифференцированный РШМ;
- железистый РШМ;
- другие гистологические типы.

Частота выявления отдельных гистологических типов РШМ: плоскоклеточный рак - 70-80%, аденокарцинома - 10-20%, низкодифференцированный рак - 10%, другие гистологические типы - не более 1%.

По степени дифференцировки различают высоко-, умеренно- и низко-дифференцированные формы.

Морфологическая классификация новообразований шейки матки (ВОЗ, 2002)

Опухоли из плоского эпителия и их предшественники

Плоскоклеточный рак:

- ороговевающий;
- неороговевающий;
- базалоидный;
- веррукозный;
- кондиломатозный;
- папиллярный;
- лимфоэпителиальный;
- плоскоклеточно-переходноклеточный. Дисплазия шейки матки и рак in situ:
- легкая дисплазия (CIN I);
- умеренная дисплазия (CIN II);

- тяжелая дисплазия (CIN III);
- рак in situ (CIN III).

Опухоли из железистого эпителия и их предшественники

Аденокарцинома:

- Муцинозная:
- эндоцервикального типа;
- кишечного типа;
- перстневидно-клеточная;
- аденокарцинома с минимальными изменениями (злокачественная аденома);
- папиллярная.
- Эндометриоидная.
- Светлоклеточная.
- Серозная.
- Мезонефральная:
- аденокарцинома с началом инвазии;
- аденокарцинома in situ;
- дисплазия железистого эпителия. Другие эпителиальные опухоли Железисто-плоскоклеточный рак:
- Зернистоклеточный рак:
- аденокистозный;
- аденобазальный;
- нейроэндокринные опухоли.
- Карцинома.
- Атипическая карцинома.
- Мелкоклеточный рак.
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак:
- недифференцированный рак. Мезенхимальные опухоли и опухолеподобные поражения
- лейомиосаркома;
- эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности;
- недифференцированная эндоцервикальная саркома;
- ботриоидная саркома;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- ангиосаркома;

- злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов;
- лейомиома;
- рабдомиома.

Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли

- карциносаркома;
- аденосаркома;
- опухоль Вильмса;
- аденофиброма;
- аденомиома.

Меланоцитарные опухоли

- меланома;
- голубой невус.

Герминогенные опухоли

- опухоль желточного мешка;
- зрелая кистозная тератома. Гемобластозы Метастатические опухоли

Клиническая классификация по системе TNM (UICC, 6-е изд., 2002)

Т-первичная опухоль

Тх - недостаточно данных для оценки первичной опухоли. ТО - первичная опухоль не определяется. Tis - рак insitu (преинвазивный рак).

Т1 - опухоль не выходит за пределы матки (распространение на тело матки не учитывается).

- Т1а - опухоль определяется только при гистологическом исследовании; если опухоль определяется макроскопически, независимо от глубины инвазии диагностируют стадию Tib.

- Tlal — глубина инвазии не более 3 мм, горизонтальное распространение не более 7 мм.
- Т1а2 - глубина инвазии более 3 мм, но не более 5 мм, горизонтальное распространение не более 7 мм.

- Tib - опухоль определяется макроскопически; или опухоль определяется микроскопически, но не соответствует Т1а.

- Tlbl - размер опухоли не более 4 см.
- Т1Ь2 - размер опухоли более 4 см.

Т2 - опухоль распространяется за пределы матки, но не переходит на стенки таза и нижнюю треть влагалища.

- Т2а - без вовлечения параметриев.

- T2Ь - с вовлечением параметриев.

Т3 - опухоль распространяется на стенки таза или нижнюю треть влагалища, а также все случаи РШМ с гидронефрозом или нефункционирующей почкой.

- Т3а - вовлечение нижней трети влагалища.
- Т3Ь - распространение на стенку таза, или гидронефроз, или нефункционирующая почка.

Т4 - прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки.

N-регионарные лимфатические узлы

Nx - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 - метастазов в регионарных лимфатических узлах нет. N1 - метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M - отдаленные метастазы

Mx - недостаточно данных для выявления отдаленных метастазов. MO - отдаленных метастазов нет. Ml - отдаленные метастазы.

Обязательный объем обследования для определения стадии заболевания

- Физикальные методы обследования, в том числе осмотр шейки матки с помощью зеркал и РКС.
- Цитологическое исследование соскобов с экто- и эндоцервикса.
- Гистологическое исследование биоптата шейки матки.
- Лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи и др.).
- УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Компьютерная томография малого таза.
- По дополнительным показаниям выполняется урография, цистоскопия, сцинтиграфия костей скелета.

Группировка по стадиям

Стадия 0 - TisNOMO

Стадия IA-TlaNOMO

Стадия IA1 –TlalNOMO

Стадия IA2-Tla2N0M0

Стадия IB - TlbNOMO

Стадия IB1 -TlblNOMO

Стадия IB2 -Tlb2N0M0

Стадия IIA-T2aN0M0

Стадия IIB-T2bN0M0

Стадия III A - T3aN0M0

Стадия IIIB - Tl, T2, T3aNlM0

Стадия IIIB - T3Ь любая N MO

Стадия IVA - T4 любая N MO

Стадия IVB - любая T, любая N Ml

Гистологическая дифференцировка РШМ (G)

GX - степень дифференцировки не может быть установлена; G1 - высокая степень дифференцировки; G2 - средняя степень дифференцировки; G3 - низкая степень дифференцировки; G4 - недифференцированные опухоли

Клиническая картина. Преинвазивный рак не имеет патогномоничных клинических проявлений и может быть диагностирован при гистологическом исследовании визуально неизмененной шейки матки. РШМ протекает без каких-либо проявлений в 6-16% случаев.

При клинически выраженном РШМ отмечаются кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности и характера - контактные и ациклические кровотечения. У женщин репродуктивного возраста чаще имеют место ациклические кровянистые выделения из половых путей, в постменопаузе - периодические или постоянные кровотечения.

Другим клиническим симптомом РШМ являются водянистые выделения. По характеру они могут быть слизисто-гнойными, грязноватыми, часто имеют зловонный запах (ихорозные бели).

Появление белей объясняется вскрытием межтканевых лимфатических щелей и лимфатических сосудов при отторжении некротизированных частей опухоли, примесь крови придает им вид «мясных помоев».

Клиническим проявлением РШМ являются боли. Они возникают, как правило, при распространенном процессе и локализуются в пояснице, крестце, прямой кишке с иррадиацией в нижние конечности. Боли наблюдаются в случае вовлечения в патологический процесс параметральной клетчатки, сдавления нервных стволов инфильтратами, поражения лимфатических узлов, а также костей таза и позвоночника. При запущенных стадиях заболевания возможны дизурия, затруднения при дефекации.

Диагностика

Осмотр шейки матки при помощи зеркал дает возможность выявить невооруженным глазом наличие изменений слизистой оболочки шейки матки: опухолевая ткань, язва, дефект эпителия, сглаженность шейки матки и др. Кроме того, следует обратить

внимание на стенки и своды влагалища, которые также могут быть вовлечены в патологический процесс.

Брюшно-ректовагинальное исследование дает возможность определить консистенцию шейки матки, инфильтрацию стенок влагалища и параметриев, а также оценить подвижность слизистой оболочки прямой кишки «на высоте пальца».

РКС - кольпоскопическими признаками инвазивного рака являются патологические сосуды, неровная поверхность шейки матки, атипический эпителий, изменение окраски патологического очага.

Цитологическое исследование - это ранняя диагностика РШМ. Точность данного метода 91,0-97,6%, чувствительность - 94,7%, специфичность - 98,9%.

Гистологическое исследование позволяет окончательно поставить диагноз РШМ и предположить степень распространенности опухолевого процесса.

Дополнительные методы диагностики - УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование грудной клетки, экскреторная урография, цистоскопия, компьютерная томография, лимфография, сцинтиграфия костей, ректороманоскопия.

Метастазирование

Для РШМ характерен длительный процесс местного или регионарного метастазирования. Основные пути метастазирования - лимфогенный и гематогенный.

При гематогенном метастазировании чаще всего поражаются легкие, печень и кости.

Лечение. Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от степени распространенности опухолевого процесса и наличия сопутствующей соматической патологии.

При диагностике микроинвазивного рака выполняется конизация шейки матки и ампутация шейки матки по Штурмдорфу. У пациенток перименопаузального и постменопаузального возраста при распространении опухоли до внутреннего зева цервикального канала выполняется экстирпация матки с придатками. Если глубина инвазии не превышает 3 мм, но обнаруживаются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, показана модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков) или расширенная трахелэктомия.

Еще до недавнего времени расширенная экстирпация матки являлась единственной возможной операцией при РШМ.

Радикальная абдоминальная трахелэктомия - это новый метод, позволяющий сохранить репродуктивную функцию (возможность беременности и родов) у больных инвазивным РШМ IA2-IB1 стадий заболевания.

Суть данной операции заключается в полном удалении шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов.

В отличие от предлагаемых зарубежных вариантов трахелэктомии в России разработана методика сохранения маточных сосудов, благодаря чему сохраняются естественные пути кровоснабжения матки, что является крайне важным для развития и нормального течения последующей беременности.

При РШМ IA стадии выполняется модифицированная расширенная экстирпация матки или расширенная трахелэктомия.

При РШМ IB-IIA стадии выполняют расширенную экстирпацию матки с придатками (операция Вертгейма).

При наличии противопоказаний к хирургическому лечению проводится внутриполостная лучевая терапия.

Комбинированное лечение, включающее операцию и лучевую терапию в разной последовательности, проводят при РШМ IB-IIA стадии, иногда при IIB стадии.

Показаниями для предоперационной лучевой терапии являются:

- РШМ IB-IIA стадии;
- РШМ IB стадии при наличии эхографических признаков поражения тазовых лимфатических сосудов;
- РШМ IIB стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата.

Предоперационная лучевая терапия проводится в трех вариантах: дистанционное облучение первичной опухоли и зон регионарного метастазирования в статическом или подвижном режиме с традиционным фракционированием; сочетанная (дистанционная и внутриполостная) лучевая терапия; интенсивное концентрированное дистанционное облучение в подвижном режиме.

Послеоперационная лучевая терапия показана в следующих случаях:

- наличие противопоказаний к предоперационной лучевой терапии;
- метастазы в тазовые лимфатические сосуды;
- глубокая инвазия опухоли;
- низкая степень дифференцировки опухоли;
- патоморфоз I—III степени;
- наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах;
- поражение параметриев;
- наличие опухолевых клеток в краях резецированных тканей.

Диспансерное наблюдение пациенток в первый год осуществляется
4 раза, во второй - 2 раза и далее 1 раз в год. Наблюдение предусматривает проведение следующих исследований: клиническое обследование, РКС, биопсия и гистологическое исследование, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки и по показаниям - компьютерная томография, цистография, сцинтиграфия костей скелета.

Тестовые вопросы

1. Как часто среди злокачественных опухолей гениталий поражается шейки матки

- До 20%

-До 30%

-До 40%

*До 83-85%

2. По характеру роста опухоли различают следующие формы рака шейки матки

-Экзофитная

-Эндофитная

-Смешанная

*Все выше перечисленное

3.Основной путь метастазирования рака шейки матки

-Гематогенный

*Лимфогенный

-Комбинированный

-Периневральный

4.Наиболее частое гистологическое строение рака шейки матки

* Плоскоклеточный рак

-Солидный рак

-Аденокарцинома

-Саркома

5. Основной симптом рака шейки матки

-Бесплодие

-Боли в пояснице

* Контактные кровотечения

-Боли внизу живота

6. Какой метод исследования подтверждает рака шейки матки

-Цитологическое исследование

* Гистологическое исследование

-Кольпоскопическое исследование

-Осмотр шейки матки при помощи зеркал

7. Поздние симптомы рака шейки матки

-Нарушение функций соседних органов

-Гидроуретер, гидронефроз, нефроз, анурия

-Мочевые, каловые свищи, кахексия

* Все выше перечисленное

8.Что такое преинвазивная форма рака матки

-Микрокарцинома

Распространения ракового процесса за пределы шейки матки

*Внутриэпителиальный рак, не прорастающей базальной мембраны

-Распространение ракового процесса в параметрии

9. Каким методом диагностируется рак шейки матки «стадии 0»

-Цитологическое исследование мазков на «атипические клетки»

-Кольпоскопия

* Прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием

-Влагалищное исследование

10. Современные методы лечения рака шейки матки «стадии 0»

* Высокая ампутация шейки матки

-Экстирпация матки с придатками

-Диатермокоагуляция шейки матки

-Радиохирургический метод конизации шейки матки

11. Методы диагностики рака шейки матки

*Кольпоскопия, прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием

-Анамнез, жалобы

-Осмотр при помощи зеркал

-Диагностические пробы (Шиллера)

12. С какими заболеваниями следует дифференцировать рак шейка матки

- Родившимся субмукозным узлом в стадии распада

-Туберкулезом шейки матки

-Первичной сифилитической язвой

* Со всеми перечисленными заболеваниями

13. Метод лечения рака матки 1-ой стадии распространения

- Хирургический

-Лучевая терапия

-Химиотерапия

* Комбинированный метод (хирургический и лучевая терапия)

14. Метод лечения рака матки 2-ой стадии распространения

-Хирургический

-Лучевая терапия

-Химиотерапия

* Комбинированный метод (предоперационная лучевая терапия, хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия)

15. Объём хирургического вмешательства при раке шейки матки

* Расширенная экстирпация матки с придатками, околоматочной клетчаткой, верхней третью влагалища и регионарными лимфоузлами

-Надвлагалищная ампутация матки

-Экстирпация матки

-Пробное чревосечение

16.Основной метод лечения рака матки 3-ой стадии распространения

-Хирургический

* Лучевая терапия (сочетанная)

-Химиотерапия

-Симптоматическое лечение

17.Основной метод лечения рака матки 4-ой стадии распространения

-Хирургический

-Сочетанная лучевая терапия

-Химиотерапия

* Симптоматическая терапия

18.Какие стадии рака шейки матки излечиваются в 100% случаев

*Итраэпителиальный рак, микрокарцинома

-Стадия 1

- Стадия 2

-Стадия 3-4

19. Рак шейки матки

-Диагностируется по положительной пробе Шиллера

* В этиопатогенезе связывают с вирусной герпетической инфекцией

-Развивается только из эктоцервикса

- Не имеет клинических симптомов

Правильные ответы отмечены звездочкой *

Рекомендуемая литература

1.Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. - М.: МЕД пресс-информ, 2007. - 56 с.

2.Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. - М.: Аэрографмедиа, 2001. — 112 с.

3.Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И.Давыдова, В.П.Летягина, В.В.Кузнецова. - М.: МИА, 2007. - 376 с.

4.Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 138 с.

5.Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 232 с.

6.Сидорова И.С., Леваков С.А. Фоновые и предраковые процессы шейки матки. - М.: МИА, 2006. - 92 с.

7.Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. - СПб.: Сотис, 2000. - 336 с.

8.Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Основы клинической цитологической диагностики. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 136 с.

9.Blanc B.,Benmoura D. Colposcopie et pathologiegenitale. - Paris: Arnette, 1993. - 283 p.

Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. - WHO, Geneva, 2006. - 284 p.

10.EAGC Course Book on Colposcopy / P.Bocze, D.M.Luesley (Eds). - Primed-x Press, Budapest, 2003.-220 p.

11.Szalay L., Ungar L. Cervical Pathology. Colposcopy and Cytology. Tutorial. - Cytosza Publishing, Gybr, Hungary, 2007. - 444 p.

12.Wright V.C. Principles of Cervical Colposcopy - A Text and Atlas CD-ROM. - Houston: Biomedical Communications, 2004.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Методическая разработка для ординаторов

Грозный
2014г.

Печатается по разрешению
Ученого совета
Чеченского государственного университета
протокол № 7 от 31.10.2013 г.
и учебно – методической комиссии ЧГУ
протокол № 2 от 24.10.2013 г.

Составители: Л.Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ;

Э.С.Нунаева – к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Научный редактор – Х.М.Батаев - д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом общего ухода за больными терапевтического профиля Медицинского института ЧГУ

Рецензент: М.Г. Сайдуллаева - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсами функциональной диагностики, лучевой диагностики и терапии, профессиональных болезней и фтизиопульмонологии Медицинского института ЧГУ

СОДЕРЖАНИЕ

Введение……..…..4

Методы определения величины кровопотери……5

Кровотечения при беременности и в родах……..7

- *Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты*.....7
- *Предлежание плаценты*…….…. . 9
- *Разрыв матки при беременности и в родах*……..…12
- *Брюшная беременность*…… ..13

Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде…….. .14

Коагулопатические кровотечения в родах…… ….18

- *Кровотечения, обусловленные наследственными нарушениями системы гемостаза*……..18
- *Кровотечения, обусловленные приобретенными нарушениями системы гемостаза*……23

Геморрагический шок……25

Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений …....31

ДВС-синдром……..33

Аутодонорство……38

Профилактика кровотечений при беременности и в родах…….……..40

Список литературы……42

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых тяжелых и, безусловно, самым драматичным осложнением в акушерской практике является осложнение беременности и/или родов кровотечением: патология развивается стремительно, в счете времени важны минуты. Не случайно даже в развитых странах мира, располагающих самыми современными медицинскими технологиями, акушерские кровотечения относятся к одной из ведущих причин материнской смертности и инвалидизации женщин, связанной с акушерскими осложнениями.

Кровотечения при беременности и во время родов являются также причиной последующей стойкой инвалидизации женщин, развития у них астеновегетативных, нейроэндокринных синдромов и других заболеваний. В настоящее время акушерство располагает достаточным арсеналом средств для профилактики и лечения кровотечений при беременности, во время и после родов. Разработаны представления о группах высокого риска развития кровотечений среди беременных, совершенствуются методы ведения родов, широко применяются утетонические средства в третьем периоде родов для профилактики кровотечений.

За последние годы улучшились организационные мероприятия — этапность и последовательность оказания экстренной помощи в родовспомогательных учреждениях. Все перечисленные меры позволили снизить частоту кровотечений в родах, однако полностью предотвратить неблагоприятные исходы беременности и родов пока не удалось.

В последнее десятилетие частота и структура акушерских кровотечений существенно изменилась. Отмечается тенденция к снижению частоты гипотонических кровотечений в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде на фоне увеличения процента кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой плаценты и развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Эта группа кровотечений характеризуется значительной интенсивностью, требует большого объема помощи и отмечается худшим прогнозом. В настоящее время ультразвуковой скрининг позволяет своевременно выявить предлежание плаценты, своевременно госпитализировать беременную и в большинстве случаев избежать массивной кровопотери.

Одним из основных факторов, повышающих процент акушерских кровотечений, в настоящее время является увеличение числа абдоминального родоразрешения. Частота кесарева сечения колеблется в широких пределах от 2 до 40% от общего числа родов. Этот показатель в среднем за последнее десятилетие по России составляет 18 %. Частота кесарева сечения обусловлена увеличением числа первородящих старшего возраста, экстрагенитальной патологией, показаниями со стороны плода, широким внедрением в клиническую практику высоких репродуктивных технологий при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе. С увеличением числа кесарева сечения возрастает и частота повторного абдоминального

родоразрешения. Его наиболее частыми осложнениями являются кровотечения, частота которых в 4 раз выше, чем при самопроизвольных родах.

Анализ материнской смертности показывает, что отрицательное влияние на исход борьбы с кровотечением нередко оказывают ятрогенные факторы:

- недооценка объема кровопотери и тяжести больной;
- запоздалая и неадекватная инфузионно-трансфузионная терапия;
- неправильный или запоздалый выбор метода окончательной остановки кровотечения;
- акушерская агрессия (травматизм, неоправданная стимуляция родовой деятельности и другие).

Резервы снижения неблагоприятных исходов беременности и родов при акушерских кровотечениях далеко не исчерпаны. В настоящее время для профилактики кровотечений и посттрансфузионных осложнений при плановом абдоминальном родоразрешении у беременных высокого риска (рубец на матке, миома матки, анатомически узкий таз, крупный плод, многоплодие) применяются различные методы аутодонорства.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕЛИЧИНЫ КРОВОПОТЕРИ

Объем физиологической кровопотери в родах, как правило, составляет не более 0,5% от массы тела женщины. Частота кровопотерь более 0,5% от массы тела колеблется от 3 до 5%. При потере > 30% объема циркулирующей крови (ОЦК) в течение короткого времени (менее 2-х часов) кровопотеря называется массивной.

В любом случае требуется проведение расчета объема кровопотери по отношению к ОЦК.

Существует несколько методов определения объема кровопотери.

Гравиметрический метод предусматривает взвешивание операционного материала. Интраоперационную кровопотерю определяют по разности массы пропитанных кровью и сухих салфеток, тампонов, шариков, простыней. Полученную величину увеличивают на 50% и суммируют с объемом крови, находящейся в банке электроотсоса. Погрешность метода составляет 10-12%.

Ориентировочно степень дефицита ОЦК можно определить, используя индекс Альговера—Брубера: отношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) к величине систолического артериального давления (АД), который в норме составляет 0,5 усл. ед. (табл. 1).

Таблица 1

Определение величины кровопотери по индексу Альговера

Индекс Альговера	**Обьем кровопотери (л)**	**Дефицит ОЦК (%)**
0,8	0,5	10
0,9-1,2	1,0	25
1,3-1,5	1,5	30
2,0	2,0	40

Определение объема кровопотери с использованием гематокрита:

Ht должн. - Ht факт.

$$\text{Объем кровопотери (л)} = \text{ОЦК должн.} \times \frac{\text{Ht должн. - Ht факт.}}{\text{Ht должн.}}$$

Величина должного ОЦК определяется по данным, представленным в таблице 2.

Таблица 2

Определение должного ОЦК в зависимости от конституции больной

Тип конституции	Женщины (мл/кг)
Тучный	60
Астеничный	65
Средний	70
Атлетический	75

К факторам, определяющим индивидуальную реакцию на кровопотерю, относятся гестоз, анемия, гиповолемия, хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, врожденные нарушения системы гемостаза, дефицит массы тела, экстрагенитальные заболевания (пороки сердца, сердечная недостаточность), осложненное течение родового акта, многоводие, многоплодие.

Основной задачей акушера при кровотечении является своевременное использование наиболее эффективных и надежных методов его остановки, адекватная инфузионно-трансфузионная терапия, правильный выбор анестезиологического пособия до возникновения геморрагического шока, так как нарушения макро- и микроциркуляции вовлекают в патологический процесс важнейшие системы организма, нарушают гомеостаз.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

Наиболее частыми причинами акушерской кровопотери при беременности являются преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), кровотечение при предлежании плаценты, гипотоническое кровотечение в послеродовом периоде, эктопическая беременность с разрывом плодовместилища, разрыв матки.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Несмотря на то, что это осложнение беременности и родов встречается с частотой до 0,5-1,2%, оно всегда рассматривается как состояние витальной угрозы, поскольку в 30 % случаев является причиной массивной акушерской кровопотери. Перинатальная смертность при ПОНРП может достигать 25 %. Частота ПОНРП имеет тенденцию к повышению и в настоящее время составляет 03-0,4 % родов.

Этиология и патогенез

К факторам риска преждевременной отслойки плаценты относят заболевания, сопровождающиеся ангиопатией: гипертоническую болезнь, сахарный диабет, заболевания почек и другие. Многолетний клинический опыт показал безусловную взаимосвязь между ПОНРП и гипертензией, степенью выраженности отслойки плаценты и тяжестью гестоза, предшествующей экстрагенитальной патологии. Нарушения системной или местной гемодинамики, наблюдающиеся при гестозе, фоновой экстрагенитальной патологии, угрозе прерывания беременности, являются пусковым механизмом для образования ретрохориальной гематомы.

Вместе с тем, по данным различных исследователей, от 18% до 30% случаев ПОНРП происходит у беременных без симптомов гестоза. Современные иммуногистохимические и морфологические методы исследования показывают, что в основе ПОНРП лежит нарушение инвазии трофобласта и неполная децидуальная перестройка маточно-плацентарных сосудов, в результате чего маточно-плацентарные сосуды имеют узкий просвет и мышечную оболочку, реагирующую на вазоактивные стимулы. Таким образом, фоном для развития ПОНРП служит длительно существующая плацентарная недостаточность. Кроме того, к известным факторам риска прибавились врожденная и приобретенная тромбофилия. Нарушение динамического равновесия коагуляционного и антикоагулянтного потенциала у беременных с тромбофилией способствует образованию тромбов в межворсинчатом пространстве, что приводит к дистрофическим, некробиотическим процессам и нарушению функции синцитиотрофобласта. У беременных из групп риска по ПОНРП наблюдаются изменения со стороны гемостаза: повышение индуцированной и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, относительная или абсолютная

тромбоцитопения, состояние гиперкоагуляции: укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, увеличение концентрации фибриногена, активация внутрисосудистого свертывания крови и системы фибринолиза. Об этом свидетельствует повышение концентрации комплексов тромбин-антитромбин, концентрации Д-димеров, продуктов деградации фибрина, комплекса плазмин-антиплазмин. В случаях приобретенной тромбофилии выявляют антифосфилипидные антитела и антитела к кофакторам фосфолипидов: Р-2-гликопротеину и аннексину. Нарушения в свертывающей системе крови подтверждаются обнаружением депозитов фибриногена на синцитиотрофобласте. Клинико-диагностическим маркером нарушения маточно-плацентарного кровотока является увеличение сосудистой резистентности в маточных и радиальных артериях, выявляемое при допплерометрическом исследовании.

Классификация

В 80% случаев ПОНРП наблюдается при беременности, в 20% случаев в родах, причем в первом периоде в 5 раз чаще, чем во втором.

Тяжесть ПОНРП зависит от предшествующего экстрагенитального и акушерского фона, площади отслойки плаценты, объема наружного и внутреннего кровотечения. В 50-55% случаев наблюдается легкая степень тяжести отслойки плаценты. При этом площадь отслойки составляет менее 1/6 площади плаценты. Кровотечение, как правило, наружное. В 80% случаев состояние плода не страдает, в 20% плод рождается в состоянии легкой асфиксии. Кровопотеря составляет от 850 до 1000 мл.

Средняя степень тяжести отслойки плаценты наблюдается в 35 % случаев. При отслойке плаценты от 1/6 до 2/3 площади кровотечение, как правило, комбинированное наружно-внутреннее. Асфиксия плода наблюдается в 100% случаев, антенатальная гибель плода-в 10%. Общая кровопотеря превышает 1 литр.

При тяжелой степени отслойки плаценты — свыше 2/3 площади-кровотечение внутреннее. Плод погибает в 83 % случаев. Маточно¬ плацентарная апоплексия развивается у каждой второй женщины. Общая кровопотеря превышает 1500 мл.

Диагностика

Диагностика ПОНРП преимущественно основана на клинических данных. Ведущим симптомом является боль в животе, локализованная в области прикрепления плаценты при ее расположении по передней стенке матки и разлитая при расположении плаценты по задней стенке матки. Болевой синдром сопровождается повышением тонуса матки, клиникой внутреннего и наружного кровотечения, гипоксией плода. Из дополнительных диагностических методов на первом месте стоит ультразвуковое исследование. Оно может быть информативно как в диагностике больших гематом, так и тех, которые кальцифицированы, но не значимы в клиническом течении данной патологии.

Акушерская тактика

При установленном диагнозе прогрессирующей отслойки нормально расположенной плаценты и отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути показано родоразрешение операцией кесарева сечения.

Быстрота и способ родоразрешения при отслойке плаценты имеют особое значение. При родоразрешении через естественные родовые пути задерживаются мероприятия по борьбе с гипотонией матки и коагулопатией, теряется время на консервативные методы остановки кровотечения. Это приводит к массивной кровопотере и запоздалому чревосечению. Поэтому единственно правильным методом родоразрешения, предупреждающим развитие острого массивного кровотечения, является кесарево сечение с последующим удалением матки в случае маточно-плацентарной апоплексии и гипотонии. Основным лечением также является быстрое возмещение кровопотери и коррекция нарушений в системе гемостаза.

Если ПОНРП произошла во II периоде родов и имеются условия для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути необходимо применить вакуум-экстракцию, акушерские щипцы или извлечение плода за тазовый конец. В III периоде с целью быстрого опорожнения матки показано ручное отделение плаценты и выделение последа. Развившееся в послеродовом периоде кровотечение, как правило, носит коагулопатический характер, в связи с чем показана экстирпация матки.

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Предлежание плаценты встречается с частотой 0,5 % от общего количества родов.

Этиология и патогенез

У повторнобеременных предлежание плаценты встречается в 3 раза чаще, чем у первобеременных. Факторами риска являются внутриматочные вмешательства, выскабливания полости матки, высокий паритет. Предлежание плаценты часто формируется у беременных с наличием угрозы прерывания беременности в I триместре беременности, сопровождающейся частичной отслойкой плодного яйца. Расположение плаценты в нижнем сегменте матки приводит к формированию хронической плацентарной недостаточности в 50% случаев.

Классификация

Различают:

- полное предлежание плаценты, сопровождающееся полным перекрытием внутреннего маточного зева

- неполное предлежание плаценты, когда край плаценты перекрывает внутренний зев частично или плацента находится у края внутреннего зева.

Низкое расположение плаценты выявляется тогда, когда нижний край плаценты находится ближе 5 см от края внутреннего зева.

Клиническая картина

В подавляющем большинстве случаев беременность удается сохранить до доношенного срока. С прогрессированием срока беременности риск кровотечения возрастает. У одной трети пациенток предлежание плаценты манифестируется кровотечением до доношенного срока, у двух третей — при доношенном сроке беременности.

Диагностика

Заподозрить предлежание плаценты следует при неправильном положении плода (поперечное или косое), высоко стоящей над входом в малый таз и подвижной предлежащей части, выслушивании шума сосудов плаценты по передней стенке матки ниже пупка. Подтверждается диагноз предлежания и низкого расположения плаценты при ультразвуковом исследовании, которое проводится с наполненным мочевым пузырем. Влагалищное исследование для уточнения диагноза проводят только в случае невозможности проведения ультразвуковой диагностики в условиях развернутой операционной в связи с возможностью развития профузного кровотечения.

Формулировка диагноза «предлежание плаценты» должна осуществляться с 22-й недели беременности, поскольку именно с этого срока имеются признаки жизнеспособности плода. Вместе с тем, если плацента располагается по передней стенке матки, возможна ее миграция. В этом случае полное предлежание плаценты может перейти в неполное, а неполное предлежание плаценты — в ее низкое расположение.

Акушерская тактика при предлежаиии плаценты без кровотечения

Беременные с предлежанием плаценты входят в группу высокого риска по невынашиванию беременности, кровотечению при беременности и в родах, развитию плацентарной недостаточности, гнойно¬септическим и тромботическим осложнениям. В критические сроки по невынашиванию (24, 28, 32 недели) показана профилактическая госпитализация для проведения терапии, направленной на сохранение беременности. Показано назаначение препаратов, расслабляющих миометрий: препаратов магния в виде инъекций, таблетирован- ном виде, путем электрофореза и ингаляций, бета-адреномиметиков, блокаторов кальциевых каналов. Бета-адреномиметики комбинируют с антагонистами кальция для достижения максимального эффек¬та: гинипрал /4—1 таблетка 4-6 раз в день в сочетании с верапамилом по 20 мг — 4 раза в день. С 30-й недели беременности обязательно динамическое допплерометрическое исследование, ультразвуковая

фетометрия, кардиотокография. Проводят профилактику плацентарной недостаточности, гипотрофии плода. С этой целью назначают антиоксиданты, ангиопротекторы (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, в таблетированном виде курсы эссенциале, актовегина, милдроната). Обязательно обследование на инфекции мочевыводящих путей и половых органов: посевы из влагалища на патогенную микрофлору, посевы мочи. При выявлении во влагалище кишечной микрофлоры и гемолитического стрептококка показаны курсы антибактериальной терапии. Обязательно проведение исследования свертывающей системы крови с определением числа и функции тромбоцитов, показателей активации внутрисосудистого свертывания крови, обследование на антифосфолипидные антитела, содержание гомоцистеина. При активации гемостатического потенциала показано назначение антикоагулянтов — препаратов низкомолекулярного гепарина, ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС), дезагрегантов (курантил) под контролем содержания Д-димеров и числа тромбоцитов. При достижении срока доношенной беременности, но не позже 38 недель, показано плановое родоразрешение путем кесарева сечения. При отсутствии противопоказаний и наличии необходимого оборудования перед оперативным родоразрешением (в 26-36 недель беременности) целесообразно провести заготовку препаратов аутологичной крови — плазмы и эритроцитов.

Во время операции особое внимание уделяют сократительной способности матки и особенностям прикрепления плаценты. При выявлении приращения плаценты незамедлительно приступают к гистерэктомии. При повышенной кровоточивости показано введение свежезамороженной плазмы и срочное исследование состояния гемостаза.

При кровопотере, не превышающей I литр, стабильных гемодинамических показателях и исходном благоприятном фоне (гемоглобин выше 110 г/л) гемотрансфузия не показана.

<u>Предлежание плаценты с кровотечением</u>

Если величина кровопотери не превышает 250-300 мл, кровотечение не рецидивирует, отсутствуют признаки нарушения функционального состояния плода, возможно пролонгирование беременности. Назначают строгий постельный режим, лечение анемии, профилактику дистресс-синдрома (до 34 недельного срока) и гипоксии плода. При развитии кровотечения свыше 300 мл вне зависимости от срока беременности проводится родоразрешение путем кесарева сечения в экстренном порядке.

Низкое расположение плаценты при неотягощенном акушерском и соматическом анамнезе, особенно у повторнородящих, не является противопоказанием для ведения родов через естественные родовые пути. В родах предусматривают раннюю амниотомию, постоянное кардиомониторное наблюдение за состоянием плода. Кровотечение свыше 250-300 мл во время родов или начавшаяся гипоксия плода являются показанием для экстренного родоразрешения путем кесарева сечения.

РАЗРЫВ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

Частота разрыва матки при беременности составляет 3-4% среди женщин *с* рубцом на матке и в 2 раза превышает частоту разрывов матки в родах.

Этиология и патогенез

Группу риска составляют женщины с гистопатическими изменениями миометрия. Это пациентки с рубцом на матке после лапароскопической миомэктомии или удаления узла со вскрытием полости матки при лапаротомическом доступе, перенесшие операцию кесарева сечения, тем более — выполненного на малых сроках беременности или с корпоральным разрезом, а также — после осложненных воспалительным процессом и повторных операций. Крайне неблагоприятным фактом является расположение плаценты в области рубца, особенно сопровождающееся аномалиями ее прикрепления. Часто несостоятельным оказывается миометрий после иссечения трубного угла в связи с интерстициальной трубной беременностью. Перерастяжение матки в результате наличия крупного плода, многоводия, многоплодной беременности является дополнительным фактором риска.

Клиническая картина

Как правило, беспокоит острая боль в животе, наблюдаются признаки внутреннего и наружного кровотечения, острой гипоксии плода. В связи с тем, что несостоятельный рубец на матке представлен соединительной тканью с большим количеством коллагеновых волокон и малым количеством сосудов, общирного кровотечения из краев раны, как правило, не наблюдается. Поэтому следует обращать внимание на боли внизу живота без родовой деятельности, болезненность при пальпации области рубца на матке, признаки нарушения функционального состояния плода. Ультразвуковыми признаками несостоятельности рубца на матке являются неравномерность и истончение области рубца (толщина менее 3 мм), сопровождающиеся повышением сосудистого сопротивления в радиальных артериях (определяют при цветном доплеровском картировании). Иногда дефект стенки матки в области рубца является ультразвуковой, или интраопреационной, находкой.

Акушерская тактика

Акушерская тактика при разрыве матки заключается в экстренном родоразрешении путем кесарева сечения. При угрожающем разрыве матки производят кесарево сечение после предварительного предоперационного токолиза (болюсная форма β-адреномиметиков — 25 мкг гинипрала в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия). При совершившемся разрыве выбор оптимального варианта колеблется между зашиванием разрыва и

удалением матки. При отсутствии инфекции в родах, наличии линейного разрыва (особенно по старому рубцу) допустимо зашивание разрыва. При разрыве рубца в нижнем сегменте матки края раны необходимо иссечь и наложить швы, используя современный рассасывающийся шовный материал (викрил) и применив противоспаечный барьер (Interseed).

При обширных ранах с рваными и размозженными краями, грубых повреждениях, захватывающих нижний сегмент, переходящих на шейку матки, следует производить экстирпацию матки. Расширение объема показано при разрыве корпорального рубца на матке, разрыве матки на фоне предлежания к рубцу плаценты с ее приращением.

БРЮШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Частота брюшной беременности очень невелика и ограничена эксквизитными наблюдениями. Как правило, брюшная беременность прерывается в сроки 28-32 недели беременности.

Этиология и патогенез

Различают первичную и вторичную брюшную беременность. В первом случае плодное яйцо имплантируется на органах брюшной полости. Во втором случае в результате прерывания трубной беременности плодное яйцо не погибает и имплантируется в брюшной полости.

Клиническая картина

Патогномоничным симтомом являются резко болезненные шевеления плода. Отсутствие полноценного плодовместилища должно быть заподозрено при объективном акушерском исследовании и подтверждено при ультразвуковой диагностике.

Акушерская тактика

Оперативное вмешательство имеет крайне высокий риск из-за расположения плодовместилища на органах брюшной полости и мочевыделительной системы, в связи с чем в операционную бригаду должны входить хирург и уролог. Необходимо извлечь плод и удалить плацентарную ткань. Важнейшее место при нарушенной брюшной беременности занимают реанимационные мероприятия и замещение кровопотери.

КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕРОДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДАХ

Причинами кровотечений в III и раннем послеродовом периодах являются задержка частей последа, аномалии прикрепления плаценты, травмы мягких родовых путей, дефекты гемостаза, гипотония матки (2,5-8% от общего количества родов).

Акушерская тактика

Важное значение имеет ведение III периода родов. Ручное отделение и выделение последа производят:

- при отсутствии признаков отделения плаценты и кровотечения в течение 20 минут после рождения ребенка;
- при кровопотере >250 мл на фоне продолжающегося кровотечения при отсутствии признаков отделения плаценты;

Дифференциальный диагноз плотного прикрепления и приращения плаценты устанавливается во время операции ручного отделения. При истинном приращении плаценты ручное отделение оказывается безуспешным. В этом случае необходимо отказаться от форсированных ручных манипуляций и произвести ампутацию или экстирпацию матки.

Лечение гипотонических кровотечений должно быть ранним и комплексным. Оно заключается в остановке кровотечения, нормализации гемодинамики, коррекции нарушений гемостаза. Лечение начинают с консервативных методов: опорожнение мочевого пузыря, наружный массаж матки, введение утеротонических средств (окситоцин, метилэргометрин, препараты простагландина F2a, мизопростол).

Эндогенный окситоцин является регулятором активной фазы периода изгнания и раннего послеродового периода. По сравнению с началом родов в периоде изгнания его концентрация в плазме повышается более чем в 3 раза. Короткий период полураспада окситоцина (4-5 минут) делает его практически неэффективным при одномоментном внутримышечном или внутривенном введении. Поэтому для лечения гипотонического кровотечения целесообразно внутривенное капельное введение окситоцина (5-10 ЕД на 250-500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы). Метилэргометрин оказывает более медленный утеротонический эффект, но действует продолжительней окситоцина. Поэтому его внутримышечное введение целесообразно сочетать с внутривенным капельным назначением окситоцина.

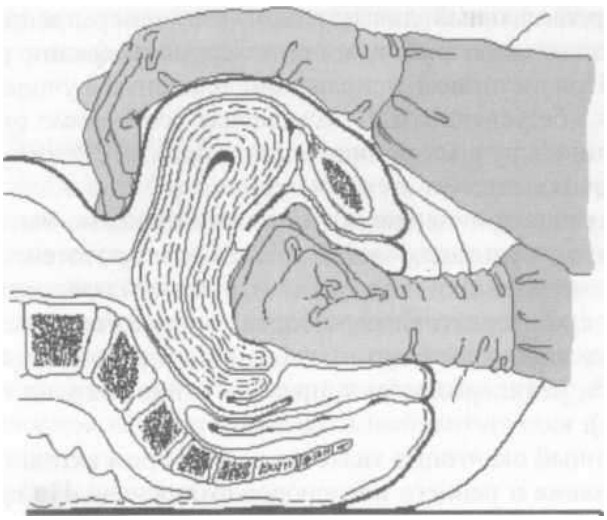
Ручное обследование полости матки проводят однократно при качественном обезболивании, что позволяет устранить болевой компонент. Чем раньше осуществлена эта манипуляция, тем выше ее эффективность. Ручное обследование полости матки имеет следующие задачи:

- исключить наличие задержавшихся частей последа;
- исключить нарушения целости матки;

• обеспечить рефлекторное воздействие на сократительную функцию миометрия с помощью наружно-внутреннего массажа.

При ручном обследовании полости матки необходимо произвести бимануальное ее сдавление, при котором одна рука располагается в области переднего свода влагалища, другая — через брюшную стенку сдавливает заднюю стенку матки, создавая положение «гиперантефлексио», что способствует пережатию маточных сосудов (рис. 1).

Ручное обследование стенок полости матки (рис.1)



После ручного обследования полости матки необходима тщательная ревизия мягких родовых путей и зашивание имеющихся разрывов. Это не только останавливает кровотечение, но и способствует рефлекторному сокращению матки.

Хороший кровоостанавливающий эффект достигается при введении nrF2a 5 мг или метилэргометрина 0,2% р-ра 1,0 в шейку матки, мизопростола 600-1000 мкг ректально. Отсутствие эффекта от ручного обследования полости матки на фоне введения утеротонических средств свидетельствует о коагулопатическом характере кровотечения и необходимости перехода к оперативным методам лечения и срочной коррекции в системе коагуляции.

К хирургическим методам остановки кровотечения относят компрессионные сшивные технологии.

• шов Перейра — наложение нескольких отдельных циркулярных швов в поперечной матке плоскости, которые последовательно накладывают и завязывают, продвигаясь от дна к шейке матки;

• шов В-Линча — прошивание передней и задней стенок матки от нижнего сегмента до дна матки. Обязательным условием является разрез в нижнем сегменте матки. Преимуществом данной методики, по мнению автора, является возможность избежать перевязки магистральных сосудов матки и сохранить репродуктивную функцию. В обоих случаях используется синтетический рассасывающийся шовный материал;

• перевязка маточных сосудов;

Для остановки кровотечения принято использовать не более 3-5 надежных методов, никогда не повторяя их.

При неэффективности консервативного лечения и хирургических методов остановки кровотечения крайне важно выбрать момент для радикального вмешательства.

Наиболее частой ошибкой является запаздывание с операцией, что ухудшает условия ее выполнения. Вопрос об операции удаления матки следует поставить при продолжающемся кровотечении и кровопотере более 30% ОЦК. Ампутация матки показана лишь тогда, когда основную роль играет гипотонический компонент, при наличии коагулопатии следует произвести экстирпацию матки.

Если при массивной кровопотере (30% ОЦК), несмотря на проводимую терапию, имеется падение АД ниже критического уровня, то это не является противопоказанием к оперативному лечению. Операцию проводят в III этапа: на I этапе выполняют срочное чревосечение на фоне инфузионно-трансфузионной терапии, временный гемостаз (наложение зажимов на магистральные сосуды матки); на II этапе прекращают хирургические вмешательства, продолжают интенсивную терапию до повышения АД, уменьшения степени гиповолемии, улучшения коагуляционного потенциала; на III этапе производят экстирпацию матки.

От тампонады матки при гипотоническом кровотечении фактически полностью отказались в середине прошлого века в связи с ее неэффективностью, сложностью диагностики продолжающегося кровотечения и высоким риском инфицирования. Применение внутриматочного баллона для остановки гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде нецелесообразно. По своей сути оно является не физиологичным и разрушает весь предшествующий и последующий алгоритм остановки кровотечения, основанный на сокращении матки

<u>Методы остановки кровотечения</u>

Все мероприятия по остановке кровотечения проводят на фоне инфузионно-трансфузионной терапии.

1. Наружный массаж матки
2. Введение утеротонических средств:

а) 5-10 ЕД окситоцина в/в медленно

б) 1,0 мл 0,02% р-ра метилэргометрина в/м (противопоказания — гестоз, артерильная гипертензия)

в) Простагландин Е1 (миролют, сайтотек, мизопростол) 800-1000 мкг однократно ректально (побочное действие — лихорадка, озноб).

3. Ручное обследование полости матки (однократно!). При затруднении отделения плаценты следует иметь ввиду вероятность ее приращения и своевременно переходить на экстирпацию матки. При

отсутствии эффекта от ручного обследования полости матки на фоне введения утеротонических средств — переход к оперативным методам лечения и срочной коррекции в системе коагуляции.

4. Ревизия мягких родовых путей, зашивание разрывов, при продолжающемся кровотечении — введение 1,0 мл 02% р-ра метилэргометрина или 5 мг (1,0 мл) энзапроста в шейку матки. При разрыве шейки матки III степени — обязательно ручное обследование полости матки, при разрыве матки — лапаротомия.

5. На фоне проводимых акушерских манипуляций — в/венное капельное введение окситоцина 5—10 ЕД в 400 мл физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы.

При пограничной кровопотере (0,5-0,6% от массы тела) проводят перерасчет объема по отношению к массе тела для оценки ее тяжести.

Катетеризация мочевого пузыря, постоянный мониторинг функции витальных органов с целью своевременного изменения тактики лечения

6. При продолжающемся кровотечении (>1000-1200 мл, шоковый индекс > 0,85-1,0):

- развернуть операционную; катетеризация магистральных сосудов; предотвратить падение АД (допустимое среднее АД —- 60 мм. рт. ст.), вызванное острой массивной кровопотерей, при необходимости — симпатомиметики, глюкокортикоиды (преднизолон 90-120 мг в/в);
- приступить к переливанию свежезамороженной плазмы в/в струйно 10—15 мл/кг (достаточно быстро); кристаллоиды и коллоиды в соотношении 3:1; при лабораторных показателях (Нв < 80 г/л, Ht < 23С %) — после биологической пробы введение одногруппных эритроцитов в соотношении 3(свежезамороженная плазма): 1 (эр. масса); оксигенотерапия, контроль сатурации крови, контроль коагуляционного потенциала;
- при продолжающемся кровотечении и кровопотере > 1500 мл — нижнесрединная лапаротомия с перевязкой маточных сосудов;
- при отсутствии эффекта — компрессионные гемостатические швы на матку (Б-Линча, Перейра, «матрасный шов»);
- при неэффективности указанных мероприятий, а также признаках коагулопатии — экстирпация матки.

Перевязку внутренних подвздошных артерий выполняет врач, владеющий данной техникой.

КОАГУЛОПАТИЧЕСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В РОДАХ

Кровотечения, обусловленные наследственными нарушениями в системе гемостаза

Одной из причин массивных акушерских кровотечений являются врожденные нарушения системы гемостаза.

Геморрагические диатезы — это группа заболеваний, проявляющихся количественной либо качественной патологией сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного гемостаза, результатом которой является повышенная кровоточивость.

Для выявления данного вида патологии и оказания адекватной помощи пациентке акушер-гинеколог должен владеть полной информацией о коагулологических признаках врожденных дефектов гемостаза и принципиальных подходах к лечению, исходя из патогенеза того или иного нарушения. Не менёе важно уделять пристальное внимание семейному анамнезу больных, т. к. в большинстве случаев родственники имеют симптоматику геморрагического дефекта.

Наследственные заболевания системы гемостаза, приводящие к повышенной кровоточивости, являются достаточно распространенными в популяции. Чаще всего передаются по наследству БВ (болезнь Виллебранда), гемофилии А и В (частота в популяции 1 : 100, 1 : 10 000 и 1 : 100 000).

БВ — это наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся количественными или качественными нарушениями синтеза фактора Виллебранда (ФВ) — гликопротеина, регулирующего адгезию тромбоцитов и участвующего в образовании первичного тромбоцитарного тромба. Чаще всего (в 75-80% случаев) встречается 1 тип БВ с частичным количественным снижением качественно нормального ФВ (фактора Виллебранда) и ФУШ, реже всего (менее 5 %) — 3 тип, характеризующийся значительным дефицитом как ФВ, так и Фуш в плазме, отсутствием ФВ в тромбоцитах и в эндотелии. В 5-15% наблюдаются качественные изменения ФВ (2 тип БВ), связанные с нарушением формирования его мультимеров.

Достаточно часто выявляются врожденные тромбоцитопатии и тромбоцитопении, составляющие около 65% всех наследственных геморрагических диатезов. Это группа заболеваний, при которых нарушена функция тромбоцитов в результате нарушения синтеза их структурных компонентов. К тромбоцитопатиям относятся тромбастения Гланцмана, сидром Бернара-Сулье, болезни пула накопления, синдром серых тромбоцитов и другие.

Коагулопатии, в основе развития которых лежит наследственный дефицит фибриногена, протромбина, факторов V, VII, X, XI и XIII, встречаются в популяции с частотой 1 :500000-1 :1 000000.

Клиническая картина

Для БВ характерны петехиальная сыпь, синяки, носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровоизлияния в полость крупных суставов. Возможны длительные кровотечения при травмах, удалении зубов, операциях. Около 65% женщин с БВ страдают меноррагиями. С конца II — начала III триместра беременности активность фактора VIII возрастает на 200-350%, наблюдается улучшение течения болезни, часто ремиссия. Накануне и после родов концентрация ФВ и фактора VIII быстро уменьшается и возвращается к исходному уровню, что сопровождается увеличением риска кровотечений.

Наследственные тромбоцитопении и тромбоцитопатии проявляются маточными и носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, подкожными кровоизлияниями. Роды сопряжены с высоким риском кровотечений. При развитии гестоза может возникнуть диагностическая дилемма, т. к. малое количество тромбоцитов может напоминать HELLP синдром, но и оба эти состояния могут присутствовать одновременно.

У женщин-носительниц генов гемофилии А и В, как правило, наблюдается повышенный риск кровотечений в родах и в послеродовом периоде, который может реализоваться при акушерских осложнениях и экстрагенитальной патологии. Для дефицита факторов X, V, II характерны гематурия, желудочно-кишечные кровотечения и гемартрозы. Тяжесть клинических проявлений зависит от степени выраженности наследственного дефекта.

Лабораторная диагностика является основополагающей для дифференцирования различных видов геморрагических диатезов, т. к. клиника имеет много общих черт.

У беременных с геморрагическими диатезами выявляются:

1. Снижение количества тромбоцитов ниже 150x10° в литре, выявление их аномальных форм.
2. Нарушение индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием различных индукторов: аденозиндифосфата, адреналина и ристоцетина.
3. Снижение содержания антигена и активности ФВ
4. Удлинение времени свертывания крови по Ли-Уайту и времени кровотечения.
5. Увеличение АЧТВ.
6. Удлинение протромбинового времени.
7. Снижение концентрации фибриногена.
8. Снижение содержания различных факторов свертывания крови.
9. Нарушение ретракции кровяного сгустка.

При подозрении на наличие врожденных нарушений системы гемостаза показана консультация гематолога, при подтверждении диагноза — диспансерное наблюдение в специализированном учреждении.

Акушерская тактика

Родоразрешение проводится только в специализированном родовспомогательном учреждении, имеющем врача-гематолога и собственное отделение переливания крови, куда беременная должна быть направлена не позже 38 недели беременности.

При наследственных дефектах системы гемостаза предпочтительно родоразрешение через естественные родовые пути при доношенном сроке беременности. При геморрагических диатезах досрочное родоразрешение, также, как и родоразрешение путем кесарева сечения, проводится только по акушерским показаниям.

Как правило, хирургический гемостаз неэффективен без адекватной заместительной терапии компонентами системы свертывания крови.

При развитии массивного акушерского кровотечения у женщины с геморрагическим диатезом инфузионно-трансфузионную терапию следует проводить совместно со специализированной гематологической бригадой.

Особенности трансфузионной терапии в родах и в послеродовом периоде

При БВ применяется заместительная терапия препаратами, содержащими фактор VIII/ ФВ.

Для лечения БВ, согласно Национальному стандарту, необходимо использовать препараты фактор VIII/ ФВ (Wilate, Octapharma, Гер¬мания, Швеция), фактор VIII (Immunate, Baxter, Австрия, Octanat Octapharma, Германия, Швеция и другие).

В настоящее время использование криопреципитата крайне ограничено вследствие незначительной концентрации фактора VIII в препарате, ненадежной вирусной инактивации препарата и возможных посттрансфузионных реакций.

В препарате Immunate (Baxter, Австрия) соотношение ФВ к фа- тору свертывания VIII составляет 0,6. Препарат Wilate (Octapharma) разработан специально для лечения БВ и содержит ФВ в соотношении с фактором VIII 1:1.

Разовая доза фактора свертывания крови Х, МЕ, для БВ должна быть рассчитана по следующей формуле:

Х = М х (L - Р) х 0,5, где М — масса тела пациентки в кг, L — желаемый уровень фактора в плазме пациентки в %, Р — исходный уровень фактора в плазме до введения препарата.

При наличии в крови ингибиторов к ФВ или фактору VIII необхо¬димо применить рекомбинантный фактор VIII — октоког альфа или эптаког альфа (активированный).

При БВ 1 типа (при уровне фактора VIII более 5 %) с гемоста-тической целью может быть использован десмопрессин, увеличивающий синтез ФВ. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг массы тела в 50 мл физиологического раствора в течение 30 минут. До начала лечения необходимо проведение тестовой инфузии для определения эффективности применения препарата.

Учитывая вариабельность показателей фактора VIII, в случае возникновения кровотечения женщинам с БВ вне зависимости от лабораторных данных назначается фактор VIII/ФВ в дозе 25 МЕ/кг. При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах фактор VIII/ФВ вводится за час до операции и через 12 и 24 часа после нее. Возможно продолжение терапии в течение 3 суток каждые 24 часа до остановки кровотечения.

У всех больных заместительная терапия препаратами, содержащими фактор VIII/ФВ, должна быть начата в I периоде родов. При плановом родоразрешении путем кесарева сечения заместительную терапию начинают за 1—2 дня. Во время хирургических вмешательств и в первые двое суток после операции (родоразрешения) уровень фактора VIII должен находиться в пределах 80-100%, а в послеоперационный период — 50% до полного заживления раны. Агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцетином, следует поддерживать на уровне 80-100%.

Наиболее опасны поздний послеродовый (6-10 сутки) и послеоперационный (6-13 сутки) периоды, когда уровень факторов VIII и ФВ падает, а полного заживления раневой поверхности еще не происходит, поэтому послеродовая заместительная терапия наряду с утеротоническими средствами должна продолжаться, по крайней мере, в течение 7 дней.

Беременным, роженицам и родильницам с БВ противопоказаны антикоагулянты, дезагреганты, низкомолекулярные декстраны, препараты гидроксиэтилкрахмала, нестероидные противовоспалительные средства и аналгетики.

Решение о применении эпидуральной анестезии должно приниматься индивидуально в зависимости от факторов риска. При БВ типа 1 увеличение синтеза ФВ и ФУШ во время беременности может привести к нормализации этих показателей, что позволяет произвести эпидуральную анестезию во время родов.

При врожденных тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях переливание препаратов, содержащих нормальные тромбоциты, проводится при возникновении кровотечения, а также планово во II и III периоде родов и во время операции кесарева сечения. В ответ на трансфузию препаратов тромбоцитов могут образовываться антитромбоцитарные антитела, что сделает дальнейшую заместительную терапию тромбоцитами невозможной. Для удаления антитромбоцитарных антител и повышения гемостатического эффекта трансфузии применяется плазмоферез. У пациентов с антитромбоцитарными антителами при развитии кровотечения следует использовать рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСэвен).

Врожденные тромбоцитопатии и тромбоцитопении являются противопоказаниями для введения антикоагулянтов и дезагрегантов.

Патогенетической терапией врожденных коагулопатий является заместительная терапия факторами свертывания крови (плазменными и рекомбинантными), дефицит которых наблюдается. Женщины-носительницы

гена гемофилии имеют более высокий риск акушерского кровотечения при родоразрешении.

Формула расчета разовой дозы фактора свертывания крови X, МЕ:

Для гемофилии А (дефицит фактора VIII) при тяжелой фор¬ме X = M x L x 0,5, при формах средней тяжести и легкой X = M x (L - P) x 0,5. Для гемофилии В (дефицит фактора IX) при тяжелой форме X = M x L x] ,2, при формах средней тяжести и легкой X = M x (L - P) x 1,2, где X — доза фактора свертывания для однократного введения, МЕ, М — масса тела женщины в кг, L — желаемый уровень фактора свертывания в плазме пациентки в %, Р — исходный уровень фактора свертывания до введения препарата. Во время хирургических вмешательств и в первые 2 суток после операции поддержание гемостаза осуществляется путем обеспечения уровня фактора VIII или IX 100-120%, затем 60% до полного заживления раны.

Риск акушерских кровотечений при парагемофилии (врожденной недостаточности фактора V) очень высок в случае гомозиготного но-сительства врожденного дефекта. Для профилактики кровотечений в родах и при оперативном родоразрешении, а также в течение недели после родоразрешения применяют свежезамороженную плазму в дозе 20-25 мл/кг массы. Свежезамороженная плазма вводится с целью достичь адекватного для гемостаза уровня фУ — 25-30% от нормы.

При болезни Александера (врожденный дефицит фактора VII) показаны трансфузии свежезамороженной плазмы в родах и послеродовом периоде либо применение рекомбинантного фактора VII (препарат НовоСэевен). Для проведения оперативного вмешательства и родоразрешения через естественные родовые пути необходим уровень фУИ не менее 10-20% от нормы.

Много преимуществ отмечено при введении рекомбинантного фактора VII. Вначале лечения рекомендуется вводить НовоСэвен в/в (болюсная инъекция) из расчета 90 мкг на 1 кг массы тела. В зависимости от типа и тяжести кровотечения или оперативного вмештельства после начальной дозы нужно вводить препарат в диапазоне доз 60-120 мкг на 1 кг массы тела каждые 2-3 ч для достижения гемостаза и до улучшения клинического состояния. При обширных оперативных вмешательствах препарат продолжают вводить в течение нескольких суток с интервалом 6-8 ч.

При синдроме Стюарта—Прауэра (врожденная недостаточность фактора X) риск акушерских кровотечений также крайне высок. Для адекватного гемостаза необходимо восстановление уровня фX до 40-50% от нормы. Показано введение свежезамороженной плазмы в дозах 10-15 мл/кг в сутки в родах и ежедневно в течение недели после родов. Показано также профилактическое применение с первого периода родов заместительной терапии концентратом протромбинового комплекса, содержащим факторы II, VII, IX, X и протеин С. Данный препарат нужно использовать с осторожно¬стью и избегать достижения уровня фX более 50% от нормы, т. к.

это может привести к тромбоэмболии. Доза препарата составляет 50-125 ЕД/кг, в первые 36-48 часов не назначается более 2-3 стандартных доз.

Для заместительной терапии кровотечения при дефиците фактора XIII используют концентрат фХШ, при этом 10-20 ед/кг концентрата фХШ каждые 4-6 недель обеспечивают адекватный уровень фактора в плазме у большинства больных, который составляет 3-5 %. Во избежание самопроизвольного выкидыша, частота которого при дан¬ной патологии достигает 80%, необходимо профилактическое введение препарата с ранних сроков беременности. В настоящее время испытания проходит рекомбинантный фХШа.

При беременности для лечения и профилактики кровотечений у больных с дефицитом протромбина начальная доза свежезамороженной плазмы составляет 25 мл/кг, поддерживающая — 10 мл/кг. Лечение продолжается не менее 7 дней после родов. Альтернативой служит использование концентрата протромбинового комплекса. Гемостатический эффект достигается при уровне протромбина 40-50%.

При наследственном дефиците фибриногена показано применение концентрата фибриногена либо свежезамороженной плазмы. Требуемый уровень фибриногена для обеспечения гемостаза в родах через естественные родовые пути и при кесаревом сечении от 1,5 г/л до 2 г/л.

Оценка эффективности лечения проводится по нормализации параметров системы гемостаза. Кроме того, показателем эффективности лечения является отсутствие осложнений в течении беременности, родов и в послеродовом периоде, а также удовлетворительное состояние плода и новорожденного.

Кровотечения, обусловленные приобретенными нарушениями в системе гемостаза

Этиология и патогенез

Самой частой причиной приобретенной тромбоцитопении является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа), имеющая аутоиммунную природу, которая составляет 90% от всех тромбоцитопений. У большинства женщин начало тромбоцитопении не связано с беременностью. Тромбоцитопения обусловлена образованием в селезенке антител к тромбоцитам. Жизненный цикл тромбоцитов укорачивается до нескольких часов. Тромбоциты с фиксированными на поверхности антителами активно удаляются селезенкой.

Клиническая картина

При приобретенных нарушениях в системе гемостаза наблюдаются носовые, десневые кровотечения, «синячковый синдром», гипер-полименоррея. Примерно у 10% больных иммунной тромбоцитопе-нией манифестация происходит при беременности. Из осложнений в течении беременности характерными являются угрожающий выкидыш с частичной

отслойкой плодного яйца, ПОНРП, коагулопатическое кровотечение в раннем послеродовом периоде.

Диагностика

Аутоиммунную природу тромбоцитопении доказать не всегда удается, поскольку существуют большие методические трудности при определении фиксированных на тромбоцитах антител. Для определения антител к тромбоцитам используют реакцию агглютинации, реакция связывания комплемента и другие тесты. К наиболее надежным методам относятся реакция связывания комплемента и тест потребления антиглобулина. Одним из дифференциально диагностических признаков аутоиммунной тромбоцитопении является положительный эффект от кортикостероидной терапии и усугубление тромбоцитопении при переливании донорских тромбоцитов.

Лечение

Сразу после постановки диагноза назначают преднизолон, 1-2 мг кг/сут внутрь. Улучшение обычно наступает через 1-2 нед. Если лечение кортикостероидами в течение 3-4 нед. неэффективно, показана спленэктомия. Она эффективна у 70-90% больных, у 70% из них после операции число тромбоцитов устойчиво превышает 50х 10ч в литре. При неэффективности спленэктомии продолжают применять кортикостероиды и назначают цитостатики. При неэффективности других методов лечения применяют также иммуносорбцию и реже — плазмаферез.

Акушерская тактика

Беременность противопоказана при отсутствии эффекта от лечения, тяжелом течении с необходимостью применения цитостатиков, рецидивирующих кровотечениях. При беременности показанием для назначения глюкокортикоидов служит геморрагический синдром и прогрессирующая тромбоцитопения. Преднизолон назначают в дозе 50 мг в сутки. После нормализации уровня тромбоцитов переходят на поддерживающую дозу преднизолона (10-20 мг в сутки). Беременная должна находиться под наблюдением гематолога.

Родоразрешение проводят в специализированном родовспомогательном учреждении. Кесарево сечение проводят только по акушерским показаниям. Перед родоразрешением за 2-3 недели назначаются глюкокортикоиды в дозе 10-20 мг в сутки. Выполняют регулярный контроль числа тромбоцитов и регулярные коагулограммы. При развитии кровотечения проводят трансфузию отмытых эритроцитов по индивидуальному подбору. Переливание тромбоцитарной массы малоэффективно, так как перелитые тромбоциты разрушаются так же, как и собственные.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК

Геморрагический шок — процесс, развивающийся вслед за массивным кровотечением во время беременности, родов или в послеродовом периоде и характеризующийся длительной гипотензией и гипоксией.

Причинами острой массивной кровопотери в акушерской практике являются:

- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- предлежание плаценты;
- повреждения мягких тканей родовых путей (разрывы тела и шейки матки, влагалища);
- повреждения сосудов параметральной клетчатки с формированием гематом;
- кровотечение в раннем послеродовом периоде.

Острая массивная кровопотеря в акушерской практике имеет ряд особенностей. Во-первых, общая кровопотеря, как правило, превышает наружную минимум в 1,5 раза. Кроме того, беременные с гестозом вследствие дефицита ОЦК чрезвычайно чувствительны к потере даже небольшого объема крови. При острой кровопотере тяжелые нарушения микроциркуляции способствуют развитию рефрактерности миометрия к стимуляторам. И еще один немаловажный факт — кровопотеря в акушерстве часто развивается на фоне исходной анемии беременных.

Геморрагический шок, являющийся основной и непосредственной причиной смерти рожениц и родильниц, продолжает оставаться наиболее опасным осложнением, определяющим летальный исход.

По скорости развития кровопотерю подразделяют на острую (более 7% ОЦК за час), подострую (5-7% ОЦК за час) и хроническую (менее 5% ОЦК за час), по объему кровопотеря может быть малой

0, 5-10% ОЦК (0,5 л), средней 10-20% ОЦК (0,5-1,0 л), большой 21-40 ОЦК (1,0-2,0 л), массивной 41-70% ОЦК (2,0-3,5 л) и смертельной — свыше 70% ОЦК (более 3,5 л).

Патофизиология геморрагического шока

У молодых соматически здоровых женщин кровопотеря 500-700 мл (10% ОЦК) не вызывает существенных клинических признаков.

Уменьшение давления крови в капиллярах и снижение гидростатического давления приводят к поступлению межтканевой жидкости в венозное русло (аутогемодилюция) с начальной скоростью 100 мл/ч. В дальнейшем скорость поступления жидкости замедляется с восстановлением ОЦК до нормы в течение 18-48 часов. Этот процесс носит

двухфазный характер. В первую фазу (ограниченную временем кровотечения) в кровь поступает безбелковая жидкость, которая достаточно быстро вводится почками. Во второй фазе (через 2-24 часа) объем плазмы восстанавливается межклеточной жидкостью, содержащей белок. Путем аутогемодилюции организм способен самостоятельно восполнить до 30%

ОЦК. Клинически аутогемодилюция проявляется клеточной гипогидратацией (снижение тургора кожи, западение глазных яблок).

Потеря до 20 % ОЦК почти полностью компенсируется за счет рефлекторного спазма вен. При большей кровопотере для поддержания нормального АД спазма вен становится недостаточно. Развивается ортостатический феномен, который проявляется в головокружении, усилении тахикардии, снижении АД при перемене положения тела, попытках подъема с постели. Феномен ортостатической гипотензии объясняют перераспределением крови с ее оттоком из верхней части тела (от мозговых структур) и снижением сердечного выброса.

Остро возникший дефицит ОЦК более 20-25 % ведет к уменьшению венозного возврата. Давление наполнения в полостях сердца уменьшается, вследствие чего компенсаторно снижаются ударный объем сердца (УО), минутный объем сердца (МОС) и артериальное давление (АД). В ответ на это включаются компенсаторно-приспособительные реакции. В первую очередь артериальная гипотензия в дуге аорты возбуждает барорецепторы высокого давления, что обусловливает активацию симпатико-адреналовой системы в виде повышенного выброса мозговым слоем надпочечников катехоламинов (адреналина и норадреналина). Концентрация адреналина может увеличиваться в 2 раза, норадреналина — в 6 раз. Развивается тахикардия, стимуляция а-адренорецепторов приводит к спазму артерий и вен. Спазм сосудов кожи, подкожной клетчатки, желудочно-кишечного тракта может обеспечить поступление в сосудистое русло до 500-600 мл крови. Повышение сократительной функции миокарда, вазоспазм, перераспределение крови обеспечивают сердечный выброс, необходимый для поддержания достаточного кровоснабжения головного мозга и сердца. Выброс катехоламинов при шоке обуславливает снижение емкости сосудистого русла, перераспределение внутрисосудистой жидкости из периферических сосудов в центральные, что способствует поддержанию АД. Одновременно активируется система гипоталамус – гипофиз - надпочечники, что проявляется массивным выбросом в кровь адренокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, антидиуретического гормона, следствием чего является увеличение осмотического давления плазмы крови, усиление реабсорбции натрия хлорида и воды, снижение диуреза и увеличение объема внутрисосудистой жидкости.

Таким образом, при геморрагическом шоке возникает феномен централизации кровообращения. Изначально централизация кровообращения является защитной реакцией, направленной на преимущественное поддержание кровотока в сердечной мышце, мозге, легких. Централизация кровообращения на некоторое время повышает системное АД и увеличивает венозный возврат. Однако длительное нарушение кровотока в жизненно важных органах способствует развитию дистрофических, некробиотических процессов и тяжелой недостаточности функции жизненно важных органов.

Наиболее характерными клиническими признаками централизации кровообращения являются снижение кровоснабжения кожи, ведущее к

нарушению терморегуляции (гипотермия, мраморная холодная кожа) и резкое снижение клубочковой фильтрации вплоть до анурии. Недостаточность кровоснабжения головного мозга клинически проявляется изменениями психики и нарушением сознания больной.

Длительный спазм сосудов тканей всегда сопровождается гипоксией различной степени тяжести, которая приводит к смене аэробного окисления глюкозы на анаэробное, следствием чего является накопление в тканях значительного количества лактата и некоторых других кислых продуктов обмена. В результате развившегося ацидоза повышается проницаемость капилляров, и значительная часть циркулирующей плазмы выходит за пределы сосудистого русла, способствуя уменьшению ОЦК и прогрессированию гиповолемии, что, в свою очередь, еще больше снижает венозный возврат. Гиповолемия приводит к нарушению функции миокарда, снижению ударного и минутного объема сердца, формируя порочный круг, когда гиповолемия и ишемия потенцируют развитие друг друга.

Замедление периферического кровотока в значительной степени повышает вязкость крови, нарушает ее стабильность и вызывает феномен агрегации эритроцитов, так называемые «монетные столбики», которые запускают процесс образования микросвертков. Агрегаты блокируют микроциркуляцию, вызывая тем самым ишемию соответствующих тканей.

Длительная ишемия способствует развитию феномена патологического депонирования («секвестрации»). Основу «секвестрированной» крови составляют агрегаты клеток, капли жира, активные полипептиды, кислые метаболиты и другие продукты клеточной деструкции. Образно говоря, такое «кровяное озеро» быстро превращается в «болото», так как стаз и ацидоз подготавливают почву для внутрисосудистой коагуляции — синдрома ДВС.

Резкое снижение тока крови при геморрагическом шоке вызывает острую местную ишемию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Тяжелая и длительная ишемия, продолжающаяся более 30 мин, опустошает сосуды гастродуоденальной слизистой оболочки, вызывает некрозы и десквамацию клеток эпителия, выстилающих просвет желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к образованию острых стрессовых язв.

Образующиеся в сосудах микроэмбольт, включающие тромбоциты и лейкоциты, с током крови попадают в малый круг кровообращения, вызывая микротромбоз спазмированных сосудов легких, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, что является одним из факторов развития респираторного дистресс-синдрома.

Особенности развития геморрагического шока при различной акушерской патологии

Фоном для развития и быстрого углубления тяжести геморрагического шока могут быть факторы, сопутствующие осложненной беременности.

Предлежание плаценты

Характеризуется течением беременности на фоне сниженного АД и недостаточного прироста ОЦК. Нередко развивающиеся при беременности, осложненной предлежанием плаценты, повторные небольшие кровопотери, также способствуют развитию анемического синдрома.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты причиной которой, как правило, являются тяжелые формы гестоза, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, происходит на фоне длительных предшествующих нарушений периферического кровообращения вплоть до хронической формы синдрома ДВС. По существу, эта патология сама по себе является следствием хронической недостаточности маточно-плацентарного кровотока. То есть, отслойке плаценты часто сопутствует дисфункция многих жизненно важных органов (печень, почки, нарушение мозгового кровообращения).

Фоновая патология как причина отслойки плаценты, например тяжелый гестоз, способствует снижению физиологического прироста ОЦК. При этом происходит преимущественная потеря объема плазмы (гиповолемия) при относительно сохранном объеме эритроцитов (гемоконцентрация).

В результате нарушается текучесть крови, повышается ее вязкость. Эти и другие изменения реологических свойств крови приводят к стазу и разрушению эритроцитов, активации тромбоцитов, потреблению на локальном уровне прокоагулянтов плазмы. Развивается хроническая форма синдрома ДВС: образующиеся микросвертки затрудняют периферический кровоток, что способствует нарушению регионарного кровоснабжения с развитием недостаточности жизненно важных органов и систем. Нарушение функции органов и систем в сочетании со снижением необходимого для беременности прироста ОЦК и нарушениями микроциркуляции резко снижают защиту роженицы, родильницы от большой кровопотери, предрасполагают к развитию шока.

Кровотечение при отслойке плаценты характеризуют:

1) нарушение маточного компонента гемостаза (пережатие сосудов сокращенным миометрием), этот важнейший фактор остановки послеродового кровотечения полностью парализован за счет пропитывания миометрия кровью, вытекающей из ретроплацентарной гематомы (матка Кувелера);

2) быстрое развитие острой формы синдрома ДВС, в результате чего оказывается выключенным и коагуляционный потенциал гемостаза.

Гипотоническое кровотечение приводит к развитию геморрагического шока постепенно, когда объем кровопотери достигает 30 и более % ОЦК (1500 мл и более).

Клиническая картина геморрагического шока

В развитии геморрагического шока различают компенсированный (синдром малого выброса), декомпенсированный и необратимый шок.

Оценка адекватности гемодинамики является важнейшим диагностическим признаком геморрагического шока:

- ✓ характеристика цвета и температуры кожных покровов, особенно конечностей,
- ✓ оценка пульса,
- ✓ измерение АД,
- ✓ оценка шокового индекса,
- ✓ определение почасового диуреза,
- ✓ измерение центрального венозного давления,
- ✓ определение гематокрита, характеристика КОС крови.

При компенсированном геморрагическом шоке сознание сохранено, больная спокойна или несколько возбуждена, кожные покровы бледные, холодные. Пульс частый, слабого наполнения. Артериальное давление чаще нормальное, центральное венозное давление — близко к нулю. Темп диуреза снижен.

Декомпенсированный геморрагический шок (потеря более 30% ОЦК) характеризуется теми же симптомами, что и компенсированый шок (бледность, тахикардия, олигоурия) с присоединением ар термальной гипотензии и профузного потоотделения. При осмотре выявляются акроцианоз, холодные конечности, усиливается тахикардия и одышка, тоны сердца глухие. Иногда при глубоком вдохе сердечные тона исчезают. Острая массивная кровопотеря сопровождается триадой — низким АД, частым нитевидным пульсом и холодной влажной кожей.

Необратимый шок клинически проявляется неэффективностью лечения, проводимого в полном объеме. Коррекция дефицита ОЦК, инфузионная терапия и инотропная поддержка не стабилизируют показатели гемодинамики и не увеличивают сердечный выброс, искусственная вентиляция легких в оптимальном режиме не увеличивает РаОг, отсутствует положительная динамика уровня сознания больной в процессе терапии, сохраняется гиперосмолярнъй синдром, несмотря на использование методов эфферентной терапии.

Традиционно кровопотерю разделяют на 4 степени (табл. 3).

Таблица 3

Классификация кровопотери

Показатели	**Степени кровопотери**			
	I	**II**	**III**	**IV**
Кровопотеря (мл)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Дефицит ОЦК (%)	<15%	15-30%	30-40%	>40%
ЧСС в мин	<100	>100	>120	>140
АД	Норма	Снижено	Снижено	Снижено
ЧД в мин	14-20	20-30	30-40	>35
Диурез (мл/ч)	>30	20-30	5-15	0
Сознание	Норма	Возбуждение	Спутанное	Утрачено

Интенсивная терапия геморрагического шока

Лечебно-диагностические мероприятия при кровотечении следует начинать как можно раньше, то есть с началом кровотечения, стремясь к максимальному ограничению кровопотери и, следовательно, предупреждая развитие шока.

Организационные мероприятия:

1. Совместный осмотр больной акушером и анестезиологом-реаниматологом.
2. Разработка плана обследования и лечения больной.
3. Информирование о тяжести состояния администрации акушерского стационара.
4. Транспортировка больной в операционную или отделение реанимации и интенсивной терапии.

Лечебно-диагностические мероприятия:

1. Ингаляция кислорода через маску или назальный катетер.
2. Мониторинг основных показателей гемодинамики и газообмена (АД, ЧСС, Sp02).

3. Катетеризация центральной вены и/или двух периферических вен катетером большого диаметра.

4. Инфузионно-трансфузионная терапия.

5. Катетеризация мочевого пузыря.

6. Лабораторное обследование при угрожающем состоянии:
   - динамическое определение концентрации гемоглобина, эритроцитов, оценка гематокрита, времени свертывания крови по Ли-Уайту, числа тромбоцитов;
   - биохимическое исследование крови (общий белок, билирубин, мочевина, глюкоза, электролиты);
   - динамический мониторинг состояния коагуляционного гемостаза.

7. Оперативное вмешательство проводят с анестезиологическим обеспечением в виде многокомпонентной общей анестезии в условиях искусственной вентиляции легких.

8. Консультация смежных специалистов (гематолог, терапевт, невролог, окулист) по показаниям.

ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений должна учитывать:

1) изменение гомеостаза беременных;

2) степень участия компенсаторно-приспособительных реакций на кровопотерю;

3) наличие нарушений гемостаза;

4) влияние инфузионно-трансфузионных сред на волемические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно¬основное состояние.

Изменения показателей гомеостаза при доношенном сроке беременности к моменту родов предъявляют к гемодинамическим кровезаменителям при лечении гиповолемии ряд требований .

При не осложненном течении беременности, этим требованиям максимально отвечает 6 % сбалансированный раствор гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) 130/0,42 — Тетраспан.

При осложненном течении беременности и кровотечениях, обусловленных нарушениями гемостаза, этим требованиям максимально отвечает раствор модифицированного желатина — Гелофузин.

Изменения показателей гомеостаза при доношенном сроке беременности к моменту родов так же предъявляют ряд требований к электролитам при лечении гиповолемии. Этим требованиям максимально отвечает электролитный раствор — Стерофундин изотонический Объем и структура инфузионно-трансфузионных сред в лечении акушерских

кровотечений зависит как от объема кровопотери, так и причин кровотечений.

<u>Акушерские кровотечения без нарушения гемостаза</u>

Объем и структура кровезаменителей (инфузионных сред) рекомендованных при лечении кровотечений без нарушений гемостаза, вызванных акушерской патологией, представлены в таблице 10.

Инфузионная терапия кровопотери, превышающей 30% ОЦК, может сопровождаться развитием гемодилюционной коагулопатии (Ht < 28%). Для ее профилактики следует предусмотреть переливание свежезамороженной плазмы, количество которой должно составлять не менее 25-30% всего объема инфузионно-трансфузионных сред, назначаемых для восполнения кровопотери, превышающей 30% ОЦК. Если в качестве искусственного коллоидного раствора применялся ЕЭК и/или декстран можно ожидать их прямого отрицательного воздействия на первичный и вторичный гемостаз. Может присоединяться коагулопатическое кровотечение, требующее гемостатической терапии (свежезамороженная плазма). В качестве коллоида далее следует применять только производные желатины (гелофузин, желатиноль) или полиэтиленгликоля (полиоксидин).

Выбор эритроцитсодержащих компонентов для замещения кровопотери зависит от ее состава и свойств.

Массивная кровопотеря 25-30% ОЦК, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л, гематокрита ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений является показанием к трансфузии эритроцитсодержащих компонентов (ЭК) (приказ № 363). Есть мнение, что при нормальном газообмене в легких критический уровень доставки кислорода тканям (Ca02) 10 мл/дл осуществляется при гемоглобине 65-70 г/л.

Одна доза перелитого донорского ЭК повышает содержание гемоглобина у реципиента в среднем на 10 г/л, а гематокрита на 4-6%.

Следует применять нативные ЭК до 3 дней хранения в консерванте CPD или глюгицир, до 5 дней в консерванте CPDA-1 и до 7 дней в ресуспендирующем растворе SAGM.

У больных с патологией сердца гемоглобин рекомендуется поддерживать на уровне не менее 100 г/л.

Соотношение между растворами необходимо учитывать в общей оценке объема потерянной крови и всех замещающих компонентов, включая препараты крови.

При кровопотере до 20% ОЦК (до 1000 мл):

- ✓ Объем переливаемой жидкости должен превышать кровопотерю в 1,5 раза.
- ✓ Коллоиды: кристаллоиды 1:1 (800 мл солевых растворов, 800 мл препаратов гидроксиэтилкрахмала).

При кровопотере 20-40% ОЦК (1000-2000мл):

- ✓ Объем переливаемой жидкости должен превышать кровопотерю в 2 раза.
- ✓ Эритроцитарная масса 500-1000 мл, коллоиды: кристаллоиды 2:1. При кровопотере свыше 2000 мл:
- ✓ Объем переливаемой жидкости должен превышать кровопотерю в 2,5 раза.

Более 0,5 объема кровопотери должно быть замещено эритро цитарной массой.

ДВС-СИНДРОМ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (синдром ДВС) представляет собой нарушение гемостатического баланса, развивающееся в ответ на патологическую активацию системы свертывания крови.

В патогенезе синдрома участвуют сосудистый эндотелий, тромбоцитарное звено, все факторы гемостаза и фибринолиза. Как следует из названия синдрома, процесс образования внутрисосудистых свертков распространен на всю систему микроциркуляции.

В результате:

1) нарушается кровоснабжение органов и тканей с развитием органной недостаточности,

2) резко снижается концентрация прокоагулянтов или факторов свертывания крови, что приводит к массивному, часто неконтролируемому, кровотечению. Учитывая патогенез синдрома ДВС, нередко эту патологию называют «коагулопатией потребления», то есть состоянием недостаточности коагуляционного потенциала за счет потребления, расхода факторов системы гемостаза на формирование внутрисосудистых свертков.

Синдром ДВС может протекать в хронической форме (новообразования, цирроз печени, в акушерстве — осложнение беременности гестозом), может принимать подострое течение, что наблюдается при гнойно-воспалительных процессах, сепсисе, но чаще наблюдают его острое течение.

В акушерской практике острая форма ДВС-синдрома встречается при следующих состояниях:

- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- эмболия околоплодными водами;
- разрыв матки;
- септический шок;
- тяжелые формы гестоза (HELLP-синдром);
- геморрагический шок как следствие патологической кровопотери при беременности, в родах, в раннем послеродовом периоде;
- острый жировой гепатоз беременных;

В течении ДВС-синдрома условно можно выделить три стадии.

1 стадия: активация системы гемостаза, инициируемая трансмембранным гликопротеином (тканевым фактором). Тканевой фактор содержится в клетках эндотелия, моноцитах, макрофагах и в норме не контактирует с компонентами гемостаза. Его поступление в кровоток происходит при травме (нарушение целостности сосуда), при воздействии эндотоксинов, некоторых компонентов системы иммунитета (фактор некроза опухоли) и др. Стадия активации системы гемостаза может быть очень кратковременной и в большинстве случаев остается недиагностированной.

2 стадия — коагулопатия потребления без активации фибринолиза характеризуется снижением концентрации и активности прокоагулянтов за счет их повышенного потребления в процессе свертывания крови. Клинически проявляется резким удлинением времени свертывания крови, образованием больших подкожных гематом и кровотечением из мест инъекций, родовых путей, операционной раны с замедленным образованием рыхлых сгустков;

3 стадия — коагулопатия потребления с активацией системы фибринолиза.

Избыток циркулирующего тромбина, возникающий в процессе коагуляционного каскада, способствует активации фибринолитической системы. В результате воздействия плазмина происходит растворение внутрисосудистых свертков с образованием продуктов деградации фибриногена/фибрина. Обладая мощной антикоагулянтной потенцией, эти продукты вносят свой вклад в темп и характер кровотечения: усиленный фибринолиз совместно с дефицитом прокоагулянтов, как правило, способствует профузному кровотечению несвертывающейся кровью из всех раневых поверхностей.

Если кровотечение удается прекратить, в восстановительном периоде пациентка может встретиться с новыми осложнениями. Они, как правило, связаны с компенсаторной активацией системы гемостаза в первые дни после кровотечения, что проявляется в виде развития венозных тромбозов и тромбоэмболических эпизодов, но чаще всего в виде нарушений микроциркуляции с полиорганной недостаточностью (острая почечная недостаточность, острая недостаточность печени, надпочечников, нарушения мозгового кровообращения, инфаркты органов и др.).

Клиническая картина острой формы ДВС-синдрома

Наиболее частыми клиническими проявлениями острой формы ДВС-синдрома являются кровотечение, коллапс и шок, тромбозы и тромбоэмболии, нарушение функции жизненно важных органов (печени, почек, легких, головного мозга, надпочечников), что связано с нарушением гемостаза по типу коагулопатии и ишемическим повреждением тканей. Острая форма ДВС-синдрома проявляется массивным генерализованным кровотечением жидкой кровью и шоком. Быстро прогрессирует артериальная гипотензия, нарушается сознание, развиваются острая дыхательная и

сердечная недостаточность, олиго- и анурия. Геморрагический синдром проявляется кровотечением из матки, операционной раны, симптомами общей кровоточивости: гематурия, кровохаркание, появление экстравазатов на коже, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, признаки микроангиопатии (гемолиз, петехиальная сыпь, мраморный оттенок кожи).

Лабораторная диагностика ДВС-синдрома

Диагноз подтверждают следующие лабораторные тесты: удлинение времени свертывания крови (тест Ли-Уайта), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), удлинение показателя международного нормализованного отношения (МНО), удлинение протромбинового и тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена, повышение концентрации Д-димеров.

Время свертывания крови по Ли-Уайту характеризует количество и активность прокоагулянтов и в норме составляет 5-7 минут.

Протромбиновое время отражает суммарное состояние активности и концентрации факторов II, V, VII, X и фибриногена. В настоящее время этот показатель пересчитывают в МНО с целью сравнения результатов, получаемых в разных лабораториях и с использованием разных тест-систем. В норме МНО считают равным единице (1,0).

АЧТВ — это общий коагуляционный тест. В отличие от протромбинового времени, АЧТВ отражает суммарное состояние всех факторов внутреннего пути гемостаза и все ступени его активации. Поэтому удлинение АЧТВ — это свидетельство дефицита факторов свертывания крови и тенденции к кровоточивости. Исключение — определение АЧТВ в присутствии волчаночного антикоагулянта, когда удлинение показателя является свидетельством риска развития тромбозов (антифосфолипидный синдром). Тромбиновое время характеризует состояние дефицита фибриногена как главного субстрата для тромбина. Также отражает активность ингибиторов тромбина (комплекс антитромбин-гепарин). Иными словами, удлинение тромбинового времени свидетельствует как о снижении концентрации фибриногена, так и о повышении активности компонентов плазмы, блокирующих функцию тромбина.

Д-димеры — продукты распада фибрина. Так как в деградации фибриновых свертков основная роль принадлежит фибринолитической системе, концентрация Д-димеров отражает степень активации системы фибринолиза и, следовательно, степень активации системы гемостаза в целом. Д-димеры являются информативным показателем процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Два лечебных фактора влияют на состояние гемостаза при массивном кровотечении и могут потенцировать синдром ДВС: Это трансфузии холодных препаратов, снижающих температуру тела, например, больших количеств эритроцитной массы, и разведение плазмы крови в результате введения больших объемов инфузионных сред (гемодилюционная коагулопатия).

<u>Принципы лечения острого ДВС-синдрома</u>

Интенсивная терапия острого ДВС-синдрома направлена на устранение клинической картины шока и восстановление коагуляционного потенциала. Лечение шока включает адекватную оксигенацию, в том числе интубацию и перевод больной на искусственную вентиляцию легких, коррекцию гипотензии.

Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери, обусловленной сочетанием акушерской патологии с острым ДВС-синдромом, должна исключать применение кровезаменителей оказывающих прямое отрицательное воздействие на биологический гемостаз: мафусола, гидроксиэтилкрахмалов, декстранов, полиоксифумарина и перфторана. Из коллоидов для восполнения кровопотери предпочтение отдается гелофузину, в крайнем случае, желатинолю или полиоксидину. Гемостатическая терапия кровотечений, обусловленных острым ДВС-синдромом, проводится согласно фазе процесса.

Параллельно с указанными мероприятиями проводят коррекцию нарушений гемостаза. В фазе гиперкоагуляции ДВС-синдрома свежезамороженная плазма переливается с целью возмещения основных антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С и S; трансфузия должна проводиться с высокой объемной скоростью в количестве 10-15 мл/кг.

Во II стадии ДВС-синдрома при проведении инфузионной терапии следует исключить растворы на основе декстрана и гидроксиэтилкрахмала, снижающие первичный и вторичный гемостаз, что может привести к усилению кровотечения; ингибиторы протеаз применяют в следующих дозах — контрикал 20000-60000 АТрЕ, гордокс 200000-600000 Е, трасилол 50000-100000 КИЕ внутривенно струйно. На этом этапе возможно применение гемостатического препарата транексамовой кислоты в дозе 500 мг внутривенно. Транексамовая кислота тормозит превращение плазминогена в плазмин и предотвращает фибринолиз, стимулирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, обладает ангйопротекторным и противовоспалительным эффектами. У пациенток с нарушенной функцией почек доза транексамовой кислоты должна быть снижена, повторное введение (по показаниям) должно быть отсрочено. Препарат нельзя использовать в случаях макрогематурии из-за риска образования тромбов в мочевыделительной системе.

В III и IV стадиях ДВС-синдрома гепарин противопоказан, свежезамороженную плазму переливают с высокой объемной скоростью в дозе 15-20 и 20-30 мл/кг соответственно, увеличивают дозу ингибиторов протеаз: при III стадии ДВС-синдрома контрикал применяют в дозе 60000-100000 АТрЕ, гордокс — 600000-1 000000 Е, трасилол — 100000-300000 КИЕ, при IV стадии контрикал применяют в дозе более 100 000 АТрЕ, гордокс — более 1 000000 Е, трасилол — более 300000 КИЕ, также применяют транексамовую кислоту в дозе 500-750 мг внутривенно.

Одним из современных препаратов малообъемной реанимации для лечения острой гиповолемии и шока является ГиперХАЕС, содержащий

гипертоничский раствор хлорида натрия и гидроксо- этиловый крахмал. Одну дозу препарата вводят однократно. Волемический эффект составляет 450%. Плато эффекта сохраняется в течение 4—6 часов. Преимуществом данного плазмозамещающегося препарата является быстрая стабилизация гемодинамики.

Особого внимания в случаях ДВС-синдрома заслуживает заместительная терапия активированным рекомбинантным фактором VII (препарат NovoSeven). Введение препарата обеспечивает формирование достаточно прочного фибринового тромба, устойчивого к лизису при повышенной фибринолитической активности. Это приводит к надежному гемостазу. Препарат «НовоСэвен» отличается от других препаратов по механизму действия: активированный фактор VII включается в процесс внешнего пути коагуляционного каскада. В комплексе с тканевым фактором, выделяемым в местах повреждения сосудов, активированный фактор VII в конечном итоге обеспечивает превращение фибриногена в фибрин. Препарат достаточно надежен в критических ситуациях, когда больше неэффективен ни один из методов лечения кровотечения. Схема применения препарата: 40-60 мкг/кг внутривенно, затем те же дозы повторно 3—4 раза каждые 15-60 мин до остановки кровотечения.

Основные направления инфузионно-трансфузионной терапии:

- Замещение объема жидкости в циркуляции должно начинаться максимально быстро.
- Скорость замещения объема жидкости должна превышать темп кровопотери.
- В качестве плазмозамещающих растворов желательно использовать средства, не обладающие негативным влиянием на гемостаз и не вызывающие резкого притока интерстициальной жидкости в русло (препараты гидроксиэтилкрахмала, модифицированной желатины).
- Основное место в инфузионно-трансфузионной терапии отводят свежезамороженной плазме (20 мл/кг веса).
- Дефицит эритроцитов устраняют, используя эритроцитную массу. Эритроцитсодержащие компоненты применяют с учетом показателей гемоглобина (< 80 г/л) и, особенно, — гематокрита (< 0,25 л/л).
- В случае ДВС-синдрома трансфузионную терапию следует проводить на фоне раннего и системного применения ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс, трасилол).
- Показано применение средств, стимулирующих активность сосудисто-тромбоцитарных компонентов гемостаза (этамзилат).
- При повышенном фибринолизе может быть использована транексамовая кислота.

Инфузионно-трансфузионную терапию проводят в комплексе с другими компонентами лечения массивной кровопотери, включая продленную искусственную вентиляцию легких (до стабилизации

гемодинамических показателей).

АУТОДОНОРСТВО

Резервы снижения неблагоприятных исходов беременности и родов при акушерских кровотечениях далеко не исчерпаны. В настоящее время для профилактики кровотечений и посттрансфузионных осложнений при плановом абдоминальном родоразрешении у беременных высокого риска (рубец на матке, миома матки, анатомически узкий таз, крупный плод, многоплодие) применяют различные способы аутогемодонорства

В акушерстве предпочтение отдают дробной заготовке аутоплазмы методом плазмафереза в количестве 600 мл за 2 эксфузии с интервалом в одну неделю. Эксфузии проводят за 1-2 месяца до родоразрешения. Заготовка плазмы для замещения кровопотери более целесообразна, чем заготовка крови. Во-первых, при отсутствии фонового анемического синдрома и неосложненной операции кесарева сечения, сопровождающейся кровопотерей не более 10-15% ОЦК, концентрация гемоглобина в послеоперационном периоде, как правило, остается не ниже 90-95 г/л.

Во-вторых, для замещения гемокоагуляционного потенциала в начальных стадиях ДВС-синдрома используют свежезамороженную плазму.

Показания к заготовке аутологичной плазмы у беременных женщин:

- планируемое кесарево сечение или высокий риск массивного кровотечения в родах;
- рубец на матке;
- гестоз;
- многоплодие;
- предлежание или низкое расположение плаценты;
- узкий таз;
- миома матки;
- рубцовые изменения шейки матки;
- переливание крови при предшествующей беременности или родах;
- отягощенный акушерский анамнез.

Заготовку аутологичной плазмы проводят в третьем триместре беременности, обычно в 26—36 недель. Количество процедур зависит от степени предполагаемой кровопотери в родах и составляет от одной до трех. Интервал между процедурами должен составлять не менее 7 дней.

Для эксфузии крови используют пластиковые контейнеры. Одномоментный объем крови для эксфузии в среднем составляет 350 мл (без учета консервирующего раствора). После центрифугирования плазму отделяют, замораживают и помещают для хранения. Аутологичные форменные элементы разводят физиологическим раствором и немедленно реинфузируют пациентке.

Объем эксфузированной плазмы возмещают в соотношении 1 : 2

изотоническими солевыми растворами. Во время всей процедуры контролируют состояние беременной, гемодинамические параметры, частоту дыхания.

Обследование до и после процедуры плазмафереза включает определение гемоконцентрационных показателей крови, исследование коагуляционного гемостаза, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, биохимический анализ крови, протеинограмму, оценку состояния центральной и периферической гемодинамики — проводят ЭКГ, измеряют ЧСС, АД, частоту дыхательных движений (ЧДД), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), для оценки состояния плода — УЗИ с допплерометрией и кардиото кографию.

Противопоказания к заготовке аутологичной плазмы у беременных:

- геморрагические диатезы;
- анемия (уровень гемоглобина менее 100 г/л, Ht менее 0,3 л/л);
- гипопротеинемия (концентрация общего белка < 50 г/л, концентрация альбумина <35 г/л);
- трансмиссивные инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис, малярия и другие);
- заболевания печени и почек;
- заболевания сердечно-сосудистой системы с нарушением функционального состояния; злокачественные новообразования; наркомания, алкоголизм, психические заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

- ✓ Коррекция нарушений в свертывающей системе крови с ранних сроков и до родоразрешения: препараты дезагрегантов и антикоагулянтов (курантил по 25—75 мг 3 раза в день, тромбо АСС по 50- 100 мг во II—III триместрах, препараты низкомолекулярного гепарина подкожно в профилактической или лечебной дозе: фраксипарин по 0,3-0,6 мл, клексан по 0,2-0,4 мл, фрагмин по 2500-5000 ЕД).
- ✓ Терапия, направленная на улучшение функции эндотелия:
  - на протяжении всей беременности — препараты магния,
  - с III триместра — донаторы оксида азота (изосорбида-5-мононитрат по 20 мг 2 раза в день), препараты низкомолекулярного гепарина (фраксипарин по 0,3-0,6 мл, клексан по 0,2-0,4 мл подкожно).
- ✓ Контроль концентрации гомоцистеина на протяжении всей беременности: витамины B_6, B,2, фолиевая кислота (ангиовит по 1 таблетке 2 раза в день, курс от одного месяца до трех).
- ✓ Профилактика и лечение окислительного стресса, влияние на функцию эндотелия (витамины А, Е, С, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 8 г в сутки, курс от одного месяца до трех)
- ✓ Влияние на состояние маточно-плацентарного кровотока с III триместра беременности и до родоразрешения (изосорбида-5-мононитрат по 20 мг 2 раза в день)
- ✓ Для профилактики кровотечения в послеродовом периоде целесообразно применение простагландина Е1 при:

  - аномалиях расположения плаценты;
  - многоводии, многоплодии, крупном плоде;
  - гестозе;
  - экстрагенитальной патологии;
  - аномалиях родовых сил;
  - антенатальной гибели плода;
  - повышенной кровоточивости во время операции кесарева сечения;
  - преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты;
  - гипотонических кровотечениях в последовом и раннем послеродовом периодах;
  - наследственных или приобретенных дефектах системы гемостаза.

Анализ причин материнской смертности по РФ свидетельствует о недостаточной готовности учреждений родовспоможения к оказанию полноценной помощи при акушерских кровотечениях. Поэтому чрезвычайно важны и актуальны для родильных домов, как правило, работающих изолированно от других лечебно-профилактических учреждений, следующие

мероприятия:

- непрерывное обучение акушеров и анестезиологов диагностике, тактике и современным методам лечения острой кровопотери, включая обучение новым хирургическим технологиям;
- совершенствование управления лечебно-диагностическим процессом в стационарах путем разработки и внедрения стандартов ведения родов и оказания экстренной помощи при возникновении акушерских кровотечений;
- оснащение родильных домов современными комплексами для экстренной лабораторной диагностики, а также следящей и наркозно-дыхательной аппаратурой;
- внедрение в стационары современных кровосберегающих технологий, в том числе и аутодонорства;
- организация общегородских центров и мобильных бригад по оказанию лечебно-консультативной помощи при нарушениях гемостаза.

Главным резервом остается правильно организованная профилактика акушерских кровотечений, начиная с этапа наблюдения за беременными в женской консультации, рациональное ведение беременности, родов и послеродового периода. Одним из эффективных мероприятий является своевременная госпитализация, обследование и лечение беременных группы высокого риска по развитию кровотечения, своевременная правильная оценка возникшего осложнения и его срочное устранение с помощью правильно выбранной лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. Айламазян Э.К..Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике . –СпецЛит, 2007г.
2. Барышев Б. А., Айламазян Э. К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений: справочник для врачей. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008.
3. Абрамченко В. В. Активное ведение родов. — СПб.: СпецЛит, 2003.
4. Кулаков В. И., Серов В И., Абубакирова А. М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. — М.: Триада-Х, 2001.
5. Мазурок В. А., Лебединский К. М, Карелов А. Е. Острая массивная кровопотеря. — СПб., 2009.
6. Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 2008. Гемофилия (ГОСТ Р 52600.32008). — М.: НЬЮДИАМЕД, 2009.
7. Серов В. И., Абубакирова А. М Акушерские кровотечения // Акуш. и гин. — 1997. — №5, —С. 28-33.
8. Фролова О. Г., ТоковаЗ. З., Королева Л. П. О комплексе мер по снижению предотвратимых случаев материнской смертности: методические рекомендации. — М., 2007.
9. Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. Руководство. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2011г.
10. Дистлер В., Рин А. Перевод с нем. / Под ред. В.Е. Радзинского. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2010г.
11. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. Неотложные состояния в акушерстве. Руководство. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2013г.
12. Серов В. Н, Г. Т. Сухих. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2013г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

МИОМА МАТКИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ

Грозный 2016

Печатается по разрешению Ученого совета
ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»
Протокол № 3 от 21.04.2016 г.
и учебно-методической комиссии
ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»
Протокол № 7 от 27.03.2016 г.

Составители: Л.Х. Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ
М.С. Хациева - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: Х.М. Батаев, д.м.н., профессор, и.о.заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней курсами общего ухода терапевтического профиля Медицинского института ЧГУ
Б.Ш. Ахметханова - главный врач ГБУ Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им. Аймани Кадыровой.

©Чеченский Государственный Университет, 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОР —	относительный риск
имт —	индекс массы тела
ОК —	оральные контрацептивны
згт —	заместительная гормональная терапия
ДДТ -	дихлор-дифенил-трихлорэтан
ER —	рецепторы эстрогенов
G6PD	глюкозо 6-фосфат дегидрогеназа
аГн-РГ	агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
PR	рецепторы прогестерона
TGF —	трансформирующий фактор роста
EGF —	эпидермальный фактор роста
PDGF	тромбоцитарный фактор роста
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов
IGF —	инсулиноподобный фактор роста
bFGF	основной фактор роста фибробластов
КТ —	компьютерная томография
МРТ —	магнитно-резонансная томография
УЗИ —	ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Миома или фибромиома матки, представляет собой серьезную проблему здравоохранения. Считается, что миомой матки страдает 30-35 % женщин репродуктивного возраста [12]. В Соединенных Штатах Америки у одной трети пациенток, она становится сим- птомной. Миома матки — самая частая причина гистерэктомии в США. В России, по различным данным, миома матки является причиной гистерэктомии в 50-70% случаев [18. 21].

Несмотря на то, что точные причины возникновения миомы матки по-прежнему неизвестны, выявлено несколько факторов предрасположенности, включая возраст (поздний репродуктив- ный), отсутствие родов в анамнезе, ожирение и афроамериканскую этническую принадлежность. Также были выявлены определенные цитогенетические нарушения приблизительно в 40% исследованных опухолей. Обнаружено, что эстрогены и прогестерон являются промоутерами роста опухоли, а потенциальная роль экзогенных экологических эстрогенов в патогенезе этого заболевания была исследована относительно недавно.

Отмечено повышенное содержание факторов роста с митогенетической активностью, таких как трансформирующий фактор роста (33, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста I в тканях миомы матки. Эти факторы роста могут быть эффекторами промоуции прогестерона и эстрогенов. Возможно, что они и являются ключом к разгадке этиологии и патогенеза миомы матки.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью среди женщин большинства стран мира. Чаще миомой матки страдают женщины в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте, а клинически

значимой миома становится приблизительно у трети этих женщин. Несмотря на столь высокую распространенность этого заболевания, до последних лет сравнительно немного фундаментальных исследований было направлено на причинную обусловленность и патогенез миомы матки из-за редкости ее злокачественного преобразования. Несмотря на доброкачественное течение, миома матки является причиной заболеваемости в большом сегменте женского населения. Клинические проявления этой опухоли связаны с ее местными эффектами, как правило, приводящими к маточным кровотечениям, болям, сдавлению смежных органов, а также с проблемами, связанными с репродуктивными планами женщин, включая бесплодие и невынашивание [2, 12, 139, 26].

Как следствие, миома матки является главной причиной гистерэктомии во многих странах, например в США она является основанием приблизительно для одной трети всех гистерэктомий [151], а это приблизительно 200 000 гистерэктомий ежегодно [275]. Хотя точные причины миомы матки окончательно не изучены, в настоящее время научная литература содержит большой объем информации. имеющий отношение к эпидемиологии, генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этих опухолей. В этом методическом пособии мы проанализировали и суммировали доступные данные с целью лучшего понимания факторов, связанных с этиологией и патогенезом миомы матки.

Рассматривая развитие миомы матки, удобно разделить факторы, которые могут быть связаны с генезом опухоли на четыре категории:

Предрасполагающие или факторы риска.

Инициаторы.

Промоутеры.

Эффекторы.

ФАКТОРЫ РИСКА МИОМЫ МАТКИ (ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ)

Знание факторов предрасположенности может дать представления об этиологии миомы матки, а значит, позволит разработать превентивные меры. Инициаторы миомы матки неизвестны, однако несколько из теорий возникновения миомы, предлагаемых в литературе, будут нами кратко представлены. Имеются данные о генетических аберрациях в миоматозных узлах. Несмотря на изобилие цитогенетических исследований, остается не до конца выясненной первичная или вторичная природа этих генетических изменений и их воздействие на инициирование и/или промоуцию этих опухолей. Считается, что роль эффекторов роста миомы матки принадлежит в значительной степени яичниковым эстрогенам и прогестерону, при этом клинические и лабораторные доказательства их значимости в развитии опухоли хорошо описаны.

Несмотря на то, что мы рассматриваем факторы риска, или факторы предрасположенности, изолировано, фактически, чаще всего имеет место быть сочетание этих факторов, например, ожирение и возраст и др. (табл. 1). Тем не менее мы можем только предполагать связь между этими факторами риска и туморогенезом миомы матки. Хотя воздействие многих из этих факторов часто предписывалось к их влиянию на уровень эстрогенов и прогестерона или их метаболизм, доказано, что эта связь является чрезвычайно сложной и, возможно, существуют другие механизмы, которые вовлечены в этот процесс. Наконец, следует отметить, что анализ факторов риска развития миомы матки до сих пор остается чрезвычайно сложной задачей в связи с относительно небольшим количеством проведенных эпидемиологических исследований, а на их результаты может оказывать влияние тот факт, что распространенность бессимптомных случаев миомы матки достаточно высока [254].

Таблица I

Факторы риска, связанные с развитием лейомиомы

Фактор	Риск	Авторы
i Раннее менархе	увеличивает	Marshall et al.. 1988a
Отсутствие родов в анамнезе	увеличивает	Parazzini et al., 1996a
I Возраст (поздний репродуктивный период)	увеличивает	Marshall et al.. 1997
Ожирение	увеличивает	Ross et al., 1986
Афроамериканская раса	увеличивает	Baird etal.. 1998
1 Прием тамоксифена	увеличивает	Deligdisch 2000
Высокий паритет	снижает	Lumbiganon et al..
Менопауза	снижает	Samadi et al.. 1996
Курение	снижает	Parazzini et al.. 1996b
Прием КОК	?	Marshall et al.. 1998a
Гормональная терапия	?	Schwartz et al., 1996
1 Факторы питания	?	Chiaffarino et al., 1999
Чужеродные эстрогены	?	Saxena et al.. 1987
Географический фактор	?	Ezem and Otubu 1981

Менархе

Существуют данные о некотором увеличении риска развития миомы матки, связанного с ранним возрастом менархе, хотя данный риск часто не был статистически значимым [78, 106, 247]. Относительно недавно были опубликованы данные о значительной обратной связи между риском возникновения миомы матки и возрастом. По этим данным, у женщин с возрастом наступления менархе <10 лет, риск заболеваемости миомой матки был выше, по сравнению с пациентками, у которых менархе наступили в 12 лет [относительный риск (ОР) — 1,24], тогда как женщины, возраст менархе которых был > 16 лет, имели более низкий риск заболеваемости миомой матки (ОР — 0,68) [29]. Sato и соавт. [98] отметили, что у женщин с миомой матки раньше устанавливается нормальный менструальный цикл, и пришли к заключению, что ранняя менструальная функция может увеличить риск роста узлов миомы в раннем репродуктивном периоде. Раннее начало менструальных циклов

может увеличить число клеточного деления, которое миометрий претерпевает в течение репродуктивного возраста, приводящее к увеличению риска мутации в генах, управляющих пролиферацией миометрия [29].

Паритет

Несколько исследований показали обратно пропорциональную связь между паритетом и риском развития миомы матки [228, 244, 248, 247]. Существуют работы, сообщающие о сниженном относительном риске миомы матки среди рожавших женщин (0,5), по сравнению с нерожавшими [106] и прогрессивном снижении риска относительно числа родов [228, 244, 248, 29, 125]. Объяснение этих результатов, которое иногда цитируется в литературе [244, 248], заключается в том, что беременность уменьшает время свободного эстрогенного воздействия на миометрий, тогда как бесплодие может быть связано с ановуляторными циклами, характеризующимися долгосрочным, непрерывным воздействием на миометрий. Существует альтернативная гепотеза, которая предполагает, что миома матки, связанным с паритетом, остается по существу тем самым после того, как у женщины с бесплодием в анамнезе наступает беременность.

Возраст Увеличение риска заболеваемости миомой матки, связанное с увеличением репродуктивного возраста, было продемонстрирована в нескольких эпидемиологических исследованиях 203, 248, 302, 230]. По данным некоторых исследователей, было показано, что среди пациенток, оперированных по поводу миомы матки, превалировали женщины в возрасте от 40 до 50 лет[248]. В то же время осталось неизвестным, увеличивается ли риск рецидива фибромиома матки в этот возрастной период. Наблюдаемое увеличение заболеваемости миомой матки может быть обусловлено более выраженным ростом опухоли в этот возрастной период, а также моральной готовностью женщин позднего репродуктивного периода к гинекологической операции. Если вероятность

развития фибромиомы и ее роста фактически увеличивается в течение последних лет репродуктивного периода, то гормональные факторы связанные с перименопаузой могут быть важными модуляторами возникновения и роста миома матки. С другой стороны очевидное увеличение заболеваемости миомой матки в позднем репродуктивном возрасте может объясняться кумулятивным 20-30-летним эстрогеновым и прогестероновым воздействием на миометрий.

Снижение риска возникновения миомы матки у пациенток постменопаузального периода, нуждающихся в хирургическом лечении[106,247,248]возможно, объясняется уменьшением размера опухоли ввиду отсутствия гормональной стимуляции после наступления менопаузы. Гистологический материал, представляющий с собой 2-миллиметровые по толщине участки матки, показал одинаковую заболеваемость лейомиомой в пре-и постменопаузальных периодах(74 и 84% соответственно), тем не менее было показано, что размеры узлов лейомиомы в постменопаузальном периоде меньше[79].

Ожирение.

Несколько исследований выявили связь между ожирением и увеличением заболеваемости миомой матки. По данным проспективного исследования из Великобритании[248], риск миомы матки увеличивается приблизительно на 21 % на каждые 10% прибавки массы тела; подобные результаты были получены, когда был проанализирован индекс массы тела (ИМТ), а не вес пациенток. В исследовании, проведенном в Таиланде [228], методом «случай-контроль» наблюдали 6%-е увеличение риска для каждого увеличения ИМТ на 1 единицу. Точно так же, большое проспективное исследование медицинских сестер в США [249] показало увеличение риска заболеваемости с увеличением ИМТ взрослых пациенток.

В исследовании методом «случай-контроль» из Японии [55] также выявлено, что женщины со скрытым ожирением, (ИМТ <24 и процент жировой прослойки > 30%) или женщины с

перераспределением жира в верхней части тела (> 0.8 отношение талия-бедро) относятся к группе с достоверно более высоким риском развития миомы матки. В исследовании из Бостона [242] 51 % пациенток, которым была выполнена гистерэктомия по поводу миомы матки или миомэктомия, имели избыточный вес, а 16% были с выраженным ожирением. Авторы сравнили свои результаты с результатами подобного исследования национальной исследовательской группой женщин в США, включенных в обзор FDA [36, 214, 301], по данным которого 25% пациенток с миомой матки страдали избыточным весом и 7,2% выраженным ожирением. Однако необходимо отметить, что в более позднем исследовании [243] отсутствовала контрольная группа и использовался, как критерий, процент так называемой «желательной массы тела», а не ИМТ, а также необходимо отметить, что исследование выполнялось позже, когда вообще распространенность ожирения в США увеличивалась.

В противовес этому исследованию, существуют две работы [106,247], в которых не было выявлено корреляции между заболеваемостью лейомиомой и ИМТ. Противоречивость данных о зависимости избыточной массы тела и заболеваемостью миомой матки может объясняться различными методами измерения и оценки ожирения, а также корректностью выбора группы сравнения [285]. Корреляция между ожирением и увеличением риска заболеваемости миомой матки может быть связана с гормональными факторами, связанными с ожирением. Известно несколько специфических гормональных особенностей, связанных с ожирением. Отмечены некоторые гормональные изменения, встречающиеся при инсулин-индуцированной гипогликемии у больных с ожирением, такие как нарушенное действие гормона роста, пролактина, вазопрессина, кортикотропина.

Синтез в печени глобулина, связывающего половые стероиды (sex hormon building globulin), уменьшается, приводя к увеличению активных фракций свободных свободных

эстрогенов. Поскольку почти все циркулирующие эстрогены в период постменопаузы синтезированы в результате метаболизма циркулирующих андрогенов в периферических тканях, включая жировую ткань, эти два механизма, вероятно, имеют большее значение в постменопаузальном периоде, нежели в пременопаузальном [132]. В пременопаузе у женщин, страдающих ожирением, уменьшается преобразование эстрадиола в его неактивные метаболиты, что может привести к относительной гиперэстрогенемии [102].

Диета

Потенциальной роли диеты в генезе миомы матки в литературе уделено мало внимания. В исследовании итальянских ученых «случай-контроль» [91] была показана корреляция между риском возникновения миомы матки и потреблением красного мяса, в том числе говядины, ветчины, в то время как потребление зеленых овощей приводило к обратному эффекту. К сожалению, в данной работе не была произведена оценка количества потребляемых калорий, и не была предпринята попытка оценить количество потребляемых жиров в диете для исследуемой и контрольной групп, хотя можно было бы предположить, что более высокое потребление говядины будет связано с потреблением большего количества жиров.

Поскольку миома матки, как известно, является гормонально чувствительной опухолью, остается открытым вопрос о роли эстрогенов и прогестерона, входящими в состав пищи [91]. Имеет ли протективный эффект высокое потребление зеленых овощей или некоторых других компонентов, таких как витамины? Или основное значение имеет сокращение жиров в диете? Какова роль фитоэстрогенов в развитии миомы матки? В одном из исследований женщин пременопаузального возраста [110, 135], было показано, что пациентки-вегетарианцы экскретировали в 3 раза больше эстрогенов с калом и имели более низкую мочевую экскрецию эстрогенов, а содержание у них эстрогенов в плазме крови было на 15-20% ниже, в сравнении с пациентками, употребляющими

мясо. Это, очевидно, связано с увеличенной фекальной экскрецией фракции эстрогенов, обычно экскретируемой с желчью, что приводит к снижению уровня эстрогенов в крови. Существуют несколько возможных объяснений увеличения фекальной экскреции эстрогенов у вегетарианцев [110, 100].

а) высокое содержание в рационе неперевариваемых и неабсорирующихся волокон, которые могут «защитить» эстрогены от бактериальной деконьюгации и реабсорбции;

б) некоторая особенность вегетарианской диеты, которая уменьшает способность кишечной флоры к расщеплению желчных эстрогенов и их реабсорбции;

с) эффект, связанный с более низким содержанием жиров в диете, которые, в свою очередь, могут уменьшать абсорбцию эстрогенов.

В исследовании Goldin [110] вегетарианцы потребляли меньше жиров и больше пищевого волокна, чем не вегетарианцы. Rose и соавт. (1991) продемонстрировали в двух работах, что диета с высоким содержанием пищевых волокон и диета с низким содержанием жиров [100] уменьшает серологические уровни эстрогенов, что связанно, вероятно, с изменениями кишечной флоры и уменьшением количества эстрогенов в кишечно-печеночном кровообращении.

Таким образом, независимо от относительной значимости содержания в диете жиров или пищевых волокон, эти исследования установили, что диета оказывает влияние на метаболизм эстрогенов у женщин пременопаузального возраста, который может, в свою очередь, влиять на риск развития миомы матки. Аналогично, уменьшение концентрации эстрадиола в плазме крови на 17% было достигнуто у здоровых женщин в постменопаузальном периоде, которые получали диету с низким содержанием жиров [92].

В последние годы роль фитоэстрогенов растительного происхождения широко обсуждается в научной литературе. Фитоэстрогены проявляют свою эстрогенную активность после

прохождения через желудочно-кишечный тракт [131]. Хотя эти вещества содержатся приблизительно в 300 различных растениях, в наибольшем количестве они представлены в составе сои и льна; человек же, преимущественно, получает фитоэстрогены с соей [268]. Эти вещества действуют как слабые эстрогены, но они также могут иметь и антиэстрогеновые эффекты в зависимости от их концентрации, концентрации эндогенных эстрогенов и таких особенностей, как пол и менопаузальный статус [131, 268]; кроме того, эффект, вероятно, не одинаков в различных органах [38]. В этом отношении некоторые исследователи предположили, что фитоэстрогены могут действовать как «естественный» селективный модулятор эстрогеновых рецепторов [131, 168]. Наблюдаемые антиэстрогенные эффекты фитоэстрогенов могут быть частично объяснены их конкуренцией с эндогенным эстрадиолом за эстрогеновые рецепторы [37]. Несмотря на слабую эстрогеновую активность фитоэстрогенов, очевидно, что они могут иметь клиническое значение в развитии миомы матки.

Физическая активность

Возможная связь между физической активностью и возникновением миомы матки была описана в работе, авторы которой изучали распространенность миомы матки среди бывших атлетов колледжа в сравнении с женщинами, не занимавшимися спортом [187]. Было показано, что у женщин, не занимавшихся спортом, риск заболеть миомой матки был выше в 1,4 раза, в сравнении с бывшими атлетами. Следует отметить, что эти две группы отличались не только различной степенью физической активности, но и тем, что спортивный образ жизни, возможно, был связан с продолжительными диетами, относительным снижением массы тела на фоне физических нагрузок и. в свою очередь, со сниженным преобразованием андрогенов в эстрогены в жировой ткани [187, 188].

Расовые различия

Если говорить о расовых особенностях заболеваемости миомой матки, то следует отметить, что в большинстве

литературных источников сообщается, что данное заболевание более распространено у темнокожих женщин по сравнению с белой расой. Наиболее цитируемым в этом отношении является исследование [311], которое показало, что 89,9 % женщин с миомой матки, получавших лечение в Благотворительной больнице в Новом Орлеане (Луизиана) были афроамериканками, тогда как в целом обращаемость за гинекологической помощью среди афроамериканок была незначительно выше, чем среди представительниц белой расы.

В более поздних работах вероятность развития миомы матки варьировала, но была выше > негроидной расы в 3-9 раз [57, 307]. При анализе выполненных гистерэктомий [297] у 89% темнокожих женщин и 59% белых женщин была выявлена миома матки, размер узлов у темнокожих женщинах был зачастую больше, чаще наблюдалась множественная форма заболевания, более выраженная клиническая картина. В отчете [302] наблюдалась проспективно 95 061 медсестра пременопаузального возраста, не имевшая в анамнезе миому матки. В результате заболеваемость миомой матки, приблизительно, в 2-3 раза была выше среди темнокожих женщин, чем среди белых женщин.

Несмотря на то, что объяснение причин более высокой распространенности среди темнокожих женщин миомы матки неизвестно. Были выявлены этнические различия в циркулирующих уровнях эстрогенов при условии соблюдения одинаковой диеты. В контрольных группах, представленных здоровыми женщинами пременопаузального возраста, получавших диету с высоким содержанием жиров и низким содержанием пищевых волокон, подобную их обычной диете, у афроамериканских женщин были значительно более высокие уровни эстрогенов (эстрона, эстрадиола, и свободного эстрадиола) в сыворотке крови (142), чем у белых женщин. Когда же впоследствии диета была изменена на стол с низким содержанием жиров и обогащенную пищевыми волокнами пищу, в обеих группах было выявлено значимое снижение уровня

эстрогенов в крови (142). Кроме того, отмечено достоверно более низкое содержание 2-гидроксиэстрона (2 OHE1)/–16a – гидроксиэстрона (16a-OHE1) в моче у афроамериканских женщин в сравнении с белыми женщинами (116). Объясняются ли эти различия метаболизмом эстрогенов генетическими факторами или факторами окружающей среды неизвестно.

Гораздо меньше известно о распространении фибромиомы матки у латиноамериканок и азиаток. В исследования медсестер пременопаузального периода в США (302), заболеваемость миомой матки, установленной на основании УЗИ или оперативного вмешательства (гистроэктомии) существенно не отличалась от заболеваемости женщин белой расы (частота на 1000 женщин в год = 12,5 в отличие от афроамериканок – 37,9).

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что распространенность миомы матки высока среди латиноамериканцев и азиатов. При этом проблема расовой клинической распространённости, в сравнении с распространённостью миомы в целом, имеет значение только с точки зрения возможности выявления этиологических факторов, приводящих к развитию симптомной миомы матки.

Географические различия

Знание о распространённости миомы матки в других странах может дать представление о важности диеты, факторов окружающей среды и этнической принадлежности, но, к сожалению, в литературе описано немного таких исследований. Sato et al. (98) опубликовали, что «лейомиома матки - наиболее распространённая тазовая опухоль в Японии», но не представили данных о фактической распространенности заболевания. Другие (122) исследователи описали, что при проведении 68% гистерэктомий в Нигерии была диагностирована миома матки. Авторы из Майлазии (233) показали, что фибромиома матки является ведущим показанием для гистроэктомии (46, 6 % случаев), точно так же, как и другие исследователи во Франции (66,7% случаев) [87]. В России миома матки является показанием

к гистерэктомии в 60-80 % случаев [15,21,2].

Несмотря на то, что никаких статистически значимых и достоверных выводов на основе представленных исследований сделать нельзя, очевидно одно — частота встречаемости миомы матки в различных частях света, безусловно, высока.

Курение

В некоторых работах было показано, что риск возникновения миомы матки несколько меньше у курящих женщин. При этом интересным является тот факт, что этот феномен не характерен для женщин, куривших в прошлом [106, 247, 228, 187, 300]. В одном из этих исследований у женщин, курящих во время исследования, риск миомы матки, требующей хирургического лечения, был на 50% меньше. В другой работе [248] было продемонстрировано, что сокращение риска миомы матки среди курильщиц зависело от количества выкуренных сигарет. Так, у женщин, которые выкуривали 10 сигарет в день, риск оказался снижен на 18% по сравнению с некурящими, тогда как у курильщиц, выкуривавших по 20 сигарет в день риск был, приблизительно, на 33% ниже, чем у некурящих. В отличие от этих результатов, в другом исследовании [249] не было показано никакого снижения риска заболеваемости миомой матки у ку рящих женщин.

Обратная зависимость между курением и возникновением фибромиомы матки обычно приписывалась антиэстрогенному эффекту курения сигарет, который в свою очередь снижает риск заболеваемости раком эндометрия, способствует наступлению ранней менопаузы и развитию остеопороза. Патофизиология этого очевидного антиэстрогенового эффекта не полностью ясна, однако известно, что уровни эстрона и общего эстрадиола часто одинаковы у курящих и некурящих женщин постменопаузального возраста [51], а результаты исследования гормональных уровней у курящих женщинах в пременопаузе противоречивы [186,65,222,270]. С другой стороны, были выявлены некоторые нарушения метаболизма стероидов у ку-

рильщиц. Повышенное количество 2-гидроксилированного эстрадиола, встречающееся у курильщиков, приводит к снижению биодоступности эстрогенов в тканях-мишенях [159]. Кроме того, никотин ингибирует процесс ароматизации андростендиона в эстрон [50]. Были выявлены достоверно более высокие уровни глобулина, связывающего половые стероиды в сыворотке крови у курящих женщин репродуктивного возраста [84].

Увеличение количества андростендиона и кортизола в крови было отмечено у курящих женщин постменопаузального возраста, обусловленное повышенной активностью надпочечников. Этот факт интересен в связи с полученными экспериментальными данными, что повышенный уровень андрогенов может ингибировать вызванные эстрогенами эффекты в матке у крыс [34, 150]. Эти исследования показывают, что гормональные метаболические эффекты курения являются, вероятно, многофакторными. Кроме того, известно, что курильщики, как группа, имеют сравнительно более низкую массу тела, чем некурящие, возможно, из-за более низкой эффективности сохранения калорий и/или повышенного уровня метаболизма [308]. Более низкая масса тела, а следовательно, более низкий риск заболеваемости фибромиомой матки, является еще одним косвенным механизмом воздействия, через который курение проявляет эффект снижения риска возникновения миомы [228, 248, 300]. Однако учитывая выраженное неблагоприятное воздействие никотина на организм, курение, несомненно, не может рекомендоваться как способ профилактики заболевания.

Гормональная контрацепция

Сообщения в литературе о влиянии комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на рост миомы матки чрезвычайно противоречивы. В ранних работах высказывалось предположение, что КОК могут играть роль в развитии или росте миоматозных узлов [171]. Другие авторы не выявили связи между возникновением миомы матки и использованием КОК [247, 212]; третьи же сообщили об уменьшении риска

возникновения и роста миомы матки при приеме КОК [248, 231, 17]. В дальнейшем, в своем исследовании Ross и соавт. (1986) [248] показали, что риск развития фибромиомы прогрессивно уменьшается в зависимости от продолжительности приема КОК (приблизительно, 17%-е сокращение риска на каждые 5 лет использования КОК); этот очевидный защитный эффект был предписан снижению выделения свободных эстрогенов, обусловленному эффектом прогестагенов. Следует отметить, что в дальнейших работах это исследование было подвергнуто критике [232], а миома матки надолго даже стала противопоказанием для приема ОК. Эти противоречивые результаты исследования относительно эффекта КОК могут объясняться различными видами эстрогенов и прогестагенов в препаратах КОК [77]. Фактически, Ross et al. (1986) [248] попытались обратиться к этой проблеме, анализируя эстрогены и содержание прогестерона в различных КОК. Несмотря на то, что относительно эстрогенного компонента никаких выводов сделать не удалось, авторы выявили, что чем выше доза прогестагена норэтистрона ацетата в препаратах, содержащих одинаковую дозу этинилэстрадиола. тем ниже заболеваемость миомой матки. Напротив, все препараты, содержащие прогестаген этинодиола диацетат, приводили к увеличению заболеваемости миомой матки, независимо от количества или вида эстрогена, входящего в состав КОК. Авторы не смогли объяснить этот факт и заявили, что необходимы дополнительные исследования. Из ряда работ стало известно о значительно повышенном риске заболеваемости миомой матки среди женщин, которые начали использовать КОК в раннем подростковом возрасте (13-16 лет) по сравнению с теми, кто никогда их не использовал [29].

Влияние заместительной гормональной терапии

Очевидно, что фибромиома после менопаузы должна регрессировать, но гормональная заместительная терапия (ГЗТ) может остановить этот процесс и даже стимулировать рост узлов. При этом добавление прогестагенного компонента не уменьшило

этот риск. Несколько различных клинических исследований [299. 101, 32, 271, 293] продемонстрировали рост фибромиомы на фоне трансдермального применения эстрогенного и прогестагенного компонентов ГЗТ. Точно так же инъекционные формы эстрогенов в сочетании с прогестагенами приводили к увеличению размеров и числа узлов миомы [272]. С другой стороны, в ряде работ было показано [299. 271. 66, 54], что назначение пероральной ГЗТ не вызывало значимого изменения размеров опухоли. В другом исследовании было отмечено. что пероральная ГЗТ приводила к увеличению объема 17 миом и уменьшению в размере 6 миом, но эти изменения не были статистически значимыми [96]. В некоторых работах по изучению влияния пероральной ГЗТ на миоматозные узлы, не было группы сравнения 1 женщины постменопаузального возраста, которые бы не получали ГЗТ). Однако в двух работах, которые включали такие группы сравнения [66. 54], объем миомы не значимо уменьшился у женщин не получавших ЗГТ в течении долгого времени [96]. И только в двух исследованиях с включением контрольных групп [66, 96] высказывается предположение, что назначение пероральной ГЗТ может ингибировать нормальный менопаузальный регресс миомы матки.

Эффект ГЗТ на рост узлов миомы матки у женщин после менопаузе— сложная проблема, разрешимая только на основании дальнейших исследований. Яркой иллюстрацией этого является утверждение Pollatti и соавт.[299] о том, что увеличение объема или числа фибромиом матки во время приема ЗГТ в постменопаузе, вероятно не связано исключительно с дозой и путем введения эстрогенного компонента, а возможно, зависит от дозы и типа применяемого прогестагенового компонента.

Тамоксифен

Тамоксифен — частичный агонист эстрогенов. Он связывается с рецепторами к эстрогенам, таким образом, противодействуя эффектам эстрогенов в различных органах. Поскольку тамоксифен является эффективной адьювантной

терапией эстроген чувствительного рака молочной железы, можно ожидать, что данный препарат приведет к регрессу чувствительных к эстрогену фибромиом матки.

Действительно, существуют исследования in vitro, указывающие, что тамоксифен тормозит стимулируемый эстрогенами рост клеток лейомиомы у крыс [163]. Однако несколько клинических исследований сообщили о росте фибромиомы матки у больных раком молочной железы, получавших терапию тамоксифеном, а в некоторых случаях рост миоматозных узлов даже был показанием для гистерэктомии. Эти данные представляются сомнительными, принимая во внимание то, что речь в них шла о пациентках постменопаузального возраста, у которых рост миомы матки, наоборот, должен был регрессировать. Эти клинические заключения показывают, что эффект тамоксифена и в пре- и постменопаузальном возрасте в дозировке, обычно используемой в качестве терапии у больных раком молочной железы, состоит в том, что данный препарат либо стимулирует рост фибромиомы, либо никак не влияет на нее [215, 229, 172, 177, 178. 190, 287]. Продемонстрировано, что тамоксифен, применяющийся для лечения рака молочной железы в 20% проявил эффект агониста эстрогенов в матке, проявившийся в пролиферативной активности. У этих больных были выявлены: полипы эндометрия, железистая гиперплазия эндометрия, аденомиоз и/или миоматозные узлы. Описаны несколько случаев развития лейомиосаркомы матки, диагностированной у больных, получающих тамоксифен [63, 175, 298, 257]. Этот очевидный эффект тамоксифена, как агониста эстрогенов подтверждается еще и тем фактом, что в случаях, когда он использовался совместно с агонистами Гн-РГ, не наблюдалось уменьшения размеров миоматозных узлов [114].

На основании проанализированных данных о влиянии тамоксифена можно сделать следующие выводы. Во-первых, биологическое действие препарата сложно и данные, полученные на основе изучения животных моделей, вероятно, не могут быть

полностью экстраполированы на людей. Во-вторых, разные эффекты тамоксифена в молочной железе и в матке говорят об активности данного препарата как селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, проявляющего свойства агониста и антагониста рецепторов эстрогенов. Очевидно, что это определяется самой клеткой-эффектором и типом рецептора эстрогенов на данной клетке [138].

Ксеноэстрогены

Разнообразная группа экзогенных веществ, ксеноэстрогенов. являясь либо агонистами, либо антагонистами эстрогенов, могут влиять на метаболизм и уровень эстрогенов.

У этих веществ нет единой одинаковой химической структуры, их источником для человека может быть пища, индустриальные или фармацевтические источники [296]. Несмотря на то, что индустриальные химикаты с эстрогеновыми эффектами в последнее время находятся под пристальным вниманием, всего несколько исследований обратились к проблеме влияния таких веществ на фибромиому матки [161,4]. Пестицид дихлор-дифенил-трихлорэтан (ДДТ) и его аналоги, как было доказано, являются веществами с эстрогенной активностью [58]. Некоторые аналоги ДДТ, такие как метоксихлор все еще широко используются, например в США [198].

В единственном клиническом исследовании влияния ДДТ на миому матки [86] было показано, что значительно более высокое содержание ДДТ характерно для ткани фибромиомы, в сравнении с нормальным миометрием, а также определяется значительно более высокое содержание ДДТ в крови женщин с миомой матки, чем у женщин без данной патологии [176]. В лабораторных исследованиях на клетках лейомиомы крыс, несколько органических хлорсодержащих пестицидов, включая 2,2-бис-(р-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан, эндосульфан-а, метоксихлор, токсафен и эндосульфан-Р действовали как агонисты рецепторов эстрогенов, регулируя положительно экспрессию рецепторов прогестерона и в некоторых случаях, сти-

мулируя пролиферацию клеток лейомиомы [115]. Далее, был показан эффект накопления органических хлорсодержащих пестицидов и в жировой ткани молочных желез [259]. Также представляет интерес тот факт, что обнаруженные позднее (3-рецепторы эстрогенов (ER-P) могут связываться с двумя ксеноэстрогенами: метокси- хлором и дифенолом. Причем сродство этих веществ к описанным рецепторам значительно более выражено, в сравнении с классическими ER-a [147]. Ввиду широкого использования органических хлорсодержащих пестицидов в народном хозяйстве, несомненно, существует потребность в дальнейшем исследовании возможной связи этих веществ с патогенезом фибромиомы матки. Исследования диэтилстилбестрола, содержащего синтетические эстрогены, показали, что экзогенное поступление эстрогенов может привести к клеточным и молекулярным альтерациям [205], включая формирование лейомиомы матки [206].

ИНИЦИАТОРЫ ТУМОРОГЕНЕЗА

Теории инициирования туморогенеза

В настоящее время по-прежнему остаются неизвестными инициаторы роста опухоли, их поиск является основной проблемой этиологии миомы матки. Были выдвинуты несколько теорий. Одна гипотеза говорит о том, что увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводят к увеличению митотической активности, которая может способствовать формированию узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций [239]. Другая гипотеза предполагает наличие врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у женщин, больных миомой матки, выраженной в увеличении количества эстрогеновых рецепторов (ER) в миометрии [245]. Наличие генетической предрасположенности к заболеванию миомой матки косвенно подтверждает этнический и семейный характер заболевания [302. 123].

Еще одна интересная теория постулирует, что патогенез миомы

матки мог бы быть подобным патофизиологической реакции на любое повреждение [262], подобно развитию келоидных рубцов после хирургического вмешательства.

Одним из звеньев патогенеза, по этой теории, является ишемия, связанная с выделением большого количества вазоконстриктивных веществ во время менструации. Так, по данным некоторых работ [105], была выявлена увеличенная секреция простагландинов и вазопрессина эндометрием у больных с дисменореей, которая встречается у 70% женщин через пять лет после наступления менархе [76]. Возможно ли, что гладкомышечные клетки миометрия способны реагировать на повреждение аналогично сосудистым гладкомышечным клеткам, которые, в свою очередь, способны как к констрикции, так и к пролиферативно-синтетической реакции? Конечно, общие морфологические черты существуют, поскольку для миоматозных узлов матки характерно увеличение пролиферативной активности [59] и синтез внеклеточного фиброзного матрикса. При повреждении сосудов, к гладкомышечной пролиферации приводит основной фактор роста фибробластов (bFGF) и этот же фактор обнаружен в большом количестве в лейомиомах [182, 169]. Когда мы рассматриваем различные факторы риска миомы матки, включая те, которые связаны с увеличением количества и так называемых «не встретивших прогестеронового сопротивления» эстрогенов, такие как раннее менархе и бесплодие, отмечено, что такие пациентки имеют большее число менструальных циклов по сравнению с другими женщинами. В то же время не может быть исключена возможность наследственной генетической предрасположенности к миоме матки.

С другой стороны было показано, что кариотипические изменения могут иметь второстепенное значение [43] во время развития или инволюции фибромиом. Независимо от того, являются ли приобретенные кариотипические изменения первичными или они происходят во время клонального развития миомы матки, можно

предположить, что к индукции генетических или эпигенетических изменений приводят предшествующие внешние стимулы, условия или повреждения и. таким образом, приобретенные генетические изменения могут быть расценены как вторичные. Поэтому эти изменения были описаны в следующем разделе, не с точки зрения предполагаемых инициаторов развития лейомиомы, а как возможные потенцирующие средства, действие которых обусловлено еще неизученными факторами.

Генетика миомы

Опубликованы многочисленные исследования о хромосомных и молекулярно-генетических изменениях в лейомиоме матки [136, 180. 83, 207, 88, 216, 10, 199. 193]. В рамках данного пособия сделана попытка суммировать эту информацию и дать ответы на некоторые актуальные вопросы, касающиеся патогенеза данного заболевания.

Наследуемость

Существует ли генетическая предрасположенность к миоме матки? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть такие аспекты данной проблемы, как этническая предрасположенность, исследования близнецовых пар, семейный анамнез и связь с наследственными синдромами.

Известно о более высокой заболеваемости миомой матки среди афроамериканских женщин в США в сравнении с женщинами европейского происхождения.

Наиболее убедительные данные о наличии наследственной предрасположенности в генезе миомы получены при сравнении частоты миомы матки у монозиготных и дизиготных близнецов. Сообщается о 2-кратном увеличении частоты гистерэктомии, связанной с миомой матки, у однояйцевых близнецов, в сравнении с дизиготными близнецами [218]. В более позднем исследовании проанализирована частота встречаемости миомы у близнецов на основании ультразвукового исследования [141]. Частота лейомиомы матки, потребовавшей госпитализацию,

оказалась значительно выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных.

Еще в 1938 г. появилось сообщение о том, что миома матки у родственников первой степени родства встречается в 4,2 раза чаще, чем в среднем в популяции [310].

Эти наблюдения подтвердились в более поздних исследованиях родственников первой степени [7], а также сестер у больных женщин [14]. В исследовании 638 больных с миомой матки и 617 здоровых женщин [123], пациентки с данным заболеванием вдвое чаще сообщали о наличии миомы у матери или сестры, чем пациентки контрольной группы (33,2% против 17,6%).

Таким образом, имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о важном вкладе наследственности в развитие миомы матки. Об этом свидетельствует и прямая связь данной патологии с некоторыми наследственными болезнями, в частности с синдромом Рида — редким наследственным заболеванием, которое характеризуется появлением множественных лейомиом на коже и в матке [127, 234, 280]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Установлена связь заболевания с сосочковым почечно-клеточным раком и его сцепление с локусом q42.3-q43 хромосомы 1 [185, 124, 162]. Впоследствии в этом локусе была обнаружена мутация в гене фумаразы (FH) [130] ответственного за синтез фермента энергетического цикла трикарбоновых кислот [158]. Предполагается, что у больных с миомой матки ген выполняет роль классического опухолевого супрессора [185, 162]. Хотя данный синдром встречается редко, его ассоциация с геном фумаразы явилась первым прямым доказательством вклада генетической мутации в развитие миомы матки и указывает на важную роль наследственности в развитии данного заболевания.

Клональность

Характерной для многих опухолей является их клональность, то есть развитие опухоли из одной мутантной клетки. Имеет ли миома матки моноклональную природу? Для ответа на этот

вопрос проведен анализ экспрессии генов Х-хромосомы.

Известно, что в любой клетке женского организма функционально активна только одна Х-хромосома, отцовская или материнская, тогда как другая, подвергается случайной инактивации уже на начальных стадиях эмбриогенеза. При этом «выключенная» Х-хромосома продолжает оставаться таковой во всех дочерних клетках, образующихся в результате митотического деления [3].

При изучении клональности лейомиомы использовали полиморфизм генов Х-хромосомы, изоформы белков, различия niRNA или метилирования гомологичных генов в Х-хромосомах. Генетические локусы Х-хромосомы и их экспрессию изучали в клетках миомы матки и в нормальном миометрии у пациенток, гетерозиготных по анализируемому гену.

В первых исследованиях использовали изомер Х-сцепленнго фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G6PD). После скрининга пациенток на гетерозиготное носительство G6PD в эритроцитах, в клетках лейомиом и миометрия был проведен анализ на наличие одного или обоих вариантов G6PD. Оба типа G6PD (А и В) были обнаружены во всех образцах миометрия, и только один тип G6PD (А или В) был идентифицирован в каждой лейомиоме. При этом у одной пациентки в разных миоматозных узлах выявлялись разные типы G6PD. что указывало на их независимое происхождение [182, 289]. Эти результаты свидетельствуют о том, что опухоли первоначально возникают из одного типа клеток (с А или В формой G6PD), хотя селективный рост одного типа клеток, первоначально состоящего из обоих типов G6PD, не исключен.

В более поздних работах по изучению клональности в миоматозных узлах анализировали различия в метилировании активных и неактивных аллелей Х-сцепленных генов [291]. Опухоли, возникшие в результате клонального развития из одной клетки, должны содержать только один тип активного или неактивного (метилированного) аллеля, тогда как опухоли многоклеточного

происхождения должны иметь алели обоих типов. Используя этот подход, в миоме матки были изучены гены рецептора андрогена [43] и фосфоглицерокиназы [70] в тканях миомы. В обоих исследованиях было сделано заключение, что лейомиома имеет моноклональное происхождение.

Суммируя существующие данные, следует отметить, что в большинстве работ, наряду с моноклональным генезом миомы матки, признается наличие и биклонального [64], и даже олигоклонального происхождения [216], которое может быть результатом селекции доминирующего клона из первоначально биклональной популяции клеток [68, 69].

Анализ генетических механизмов возникновения миомы матки

В настоящее время установлено, что в развитии миомы матки важная роль принадлежит мутациям, которые регистрируются почти в 90% случаях. Исторически первыми были хромосомные аберрации, которые в общей сложности встречаются примерно у 20-25% случаев миомы матки. Только в 2011 г. было установлено, что решающая роль в патогенезе лейомиомы принадлежит генным мутациям, прежде всего, мутации в гене MED-12 [199]. В данном подразделе дан краткий обзор нарушений генетического аппарата на хромосомном и генном уровнях, а также суммированы данные о возможных метаболических путях этого частого мультифакторного заболевания.

Хромосоные аберрации

Стандартные методы дифференциальной окраски позволяют идентифицировать различные аберрации и перестройки хромосом (транслокации, делеции, дупликации и др.), но требуют культивирования клеток для получения препаратов метафазных хромосом. Альтернативный метод хромосомного анализа — сравнительная геномная гибридизация [179, 44] позволяет распознавать не только микроскопические, но и различные субмикроскопические нарушения хромосом клеточных культур

опухоли. Однако эти методы не позволяют диагностировать точечные мутации или эпигенетические изменения.

Наиболее распространенные цитогенетические изменения.

В связи с тем, что цитогенетические исследования опухоли ограничены образцом ткани, который представляет собой фрагменты крупных фиброматозных узлов, существует вероятность, что анализ данных образцов не полностью отражает все хромосомные изменения при лейомиоме. Тем не менее на основании анализа таких образцов, приблизительно у 20-40% пациенток с миомой матки в ткани опухоли были выявлены различные хромосомные нарушения (табл. 2).

Таблица 2

Цитогенетические изменения, характерные для миомы матки

Хромосомные Аберрации	Частота	Статьи	Ответственный ген
t(12:14)(ql4-ql5:q23-q24)	20	Ligon and Morton. 2000	TGFfβ3 HMGIC
del(7)(q22-q32)	17	Ligon and Morton. 2000	многочисленные
Трисомия 12	12	Nilbert and Heim. 1990	многочисленные
6p21 (del. inv. t. ins)	<5	Ligon and Morton. 2000	HMGIY (HGMA1)
Частота встречаемости цитогенетического нарушения в сравнении с нормальным			

Транслокация 1 (12;14) (ql4-ql5; q23-q24) — наиболее распространенная хромосомная перестройка, зарегистрирована приблизительно в 20% лейомиоматозных образований [180]. Область q 14-q 15 хромосомы 12 вовлечена в перестройки и при других опухолях мезенхимного происхождения, включая

ангиомиксомы, гемангиоперицитомы, липомы и легочные хрящеподобные гемартромы, так же как фиброаденомы молочной железы, полипы эндометрия и аденомы слюнной железы.

Показано, что эта транслокация ассоциирована с увеличением экспрессии гена HMGA2, входящего в группу генов, кодирующих белки высокой мобильности (HMG), играющих важную роль в регуляции конформационной структуры ДНК, транскрипции генов и контролирующих пролиферацию клеток мезенхимного происхождения [10]. Активная экспрессия гена HMGA2 отмечена в лейомиоматозных узлах с t (12;14) (ql4-ql5; q23-q24) и не выявлена в нормальном миометрии [142].

Другой фрагмент этой перестройки, область q23-q24 хромосомы 14, специфичен именно для миомы матки и находится в непосредственной близости от гена эстрогенового рецептора (ESR2 p), Логично предполагать, что данная хромосомная перестройка приводит к нарушению экспрессия гена ESR2 [183]. Однако прямой анализ экспрессии данного гена показал отсутствие значимых отличий содержания мРНК ESR2 |3 у носителей данной транслокации, а также нарушений в гене ESR2 P при этой перестройке [220].

Другим кандидатным геном миомы на хромосоме 14 мог бы быть ген RAD51L1 (RAD51B), относящийся к семейству RAD51 - репаративных генов рекомбинации [81, 144, 253, 117] продукт которого взаимодействует с белком HMGA2 и, вероятно, играет роль в регулировании клеточного цикла [274, 145]. Высказано предположение, что нарушение нормального расположения или взаимодействия продуктов генов RAD51L1/HMGA2 может быть причиной нарушения регуляции роста клеток миоматозных узлов [144,253, 117].

Делеция в хромосоме 7, del (7) (q22-q32) — встречается приблизительно в 17 % случаев [181] и является вторым по частоте хромосомным нарушением в клетках миомы матки. Делеции и транслокации в длинном плече хромосомы 7 (7q) характерны

также и для других доброкачественных опухолей, таких как липомы и полипы эндометрия, но особенно характерны для лейомиом. Критический район хромосомы 7 при миоме матки соответствует области q22-q32, делеции в которой встречались в 34% опухолей [41].

Высказано предположение , что именно в этой области хромосомы находятся ген-супрессор, вовлеченный в патогенез миомы (41). Действительно, именно в этом районе в 1997г. был картирован Ген-супрессор, CULTI , активность которого снижена в клетках миомы матки (315). В этом же регионе картирован делетирован в некоторых лейомиомах. Однако роль упомянутых генов в этиологии миомы матки не доказана

6p21-третья подгруппа хромосомных аберраций, включает делеции, инверсии, транслокации и инсерции дистальной части короткого плеча хромосомы 6, которые встречаются менее чем в 5% случаев миомы матки, но нередко были отмечены при других доброкачественных мезенхимных опухолях (липомы) [180]. В этом локусе картирован ген HMGIY (HMGAI), относящийся к тому же классу, что и ген HMGA2 . Можно предположить , что механизм действия при хромосомных нарушениях области 6p21, сходен с таковыми при транслокации t [12,14] и связан с нарушением регуляции гена HMGIY.

Трисомия 12. Встречается примерно в 12% узлов миомы матки (207, 294). Наличие трех копий гена HMGIC предполагает увеличение его экспрессии по крайней мере в 1,5 раза , что может играть роль в пролиферации растущих тканей.

Корреляция хромосомных аберараций с фенотипом опухоли

Существует данные [207], что лейомиомы, образованные клетками с высотой митотической активностью и атипичными гистологическими признаками, с большей вероятностью имеют нарушения кариотипа. При анализе 114 миом размером 6,5 см у 92 пациенток показано, что узлы более 6,5 см в диаметре с более высокой частотой патологического кариотипа, чем миомы малых размеров 6,5 см [75% и 34% соответственно] [82]. В больших

опухолях чаще всего встречаются клетки с транслокацией t [12,14], а в малых - делеция в хромосоме 7. У значительного числа миом, особенно мелких, клетки с хромосомными абберациями не определялись.

Данные результаты позволяли предполагать, что хромосомные нарушения , могут быть ассоциированы с интенсивностью роста миомы. Обращало также на себя внимание, что нарушения кариотипа в субмукозных миоматозных узлах встречались значительно реже [12%], чем в интрамуральных [35%] или субсерозных [29%] [68].

Несмотря на большое количество цитогенетических исследований, роль хромосомных аберраций в патогенезе лейомиом оставалась неясной. Прежде всего, без ответа оставался основной вопрос: в какой мере наблюдаемые хромосомные нарушения в клетках опухоли являются первичными? Не возникают ли они в результате сложных первичных молекулярно-генетических процессов, происходящих на уровне генов и межгенных взаимодействий [43]?

Молекулярные механизмы развития миомы матки

Определенные нарушения кариотипа при миоме матки встречаются достаточно часто, но их наличие еще не позволяет утверждать, что данные аберрации приводят к развитию данного заболевания. Как уже отмечалось, не исключено, что аберрантные участки хромосом. вовлеченные в перестройки, содержат гены важные для пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток, такие как гены HMGA2 HMGA1, ESR2, CULT1, RAD51, функция которых изменяется при перемещениях транслоцированных фрагментов хромосом. Долгое время единственным исключением был только ген фумаразы (FH), мутации в котором, однако, встречаются редко. Учитывая, что более чем в половине случаев миомы матки хромосомные аберрации не определяются, оправданным был дальнейший поиск генов-кандидатов.

Экспрессия генов

Многочисленные исследования особенностей экспрессии генов в тканях миомы в сравнении с нормальным миометрием позволили выделить ряд генов, функции которых стабильно отклонялись от нормальных [10].

К генам с высоким уровнем экспрессии относятся гены факторов роста (MEST, NEGF2), гены факторов формирования экстрацеллюлярного матрикса (MMP11, CSPG2), ангиогенеза (TMSNB, SFRP1), а также многочисленные гены, контролирующие процессы дифференцировки и метаболизма клеток. Высокий уровень экспрессии генов мембранных рецепторов CD24 также отражает серьезные нарушения в процессах дифференцировки клеток миомы.

Гены с низким уровнем экспрессии — это гены метаболизма ретиноевой кислоты (ADH1), инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2), тканевого ростового фактора (TGFff), гены тучных клеток (TPSB2, CPA3) и цитоскелета.

Гипотетическая схема патогенеза лейомиомы с участием генов метаболизма ретиноевой кислоты, инсулиноподобного фактора роста (IGF -2), TGF-[5 и формирования экстрацеллюлярного маркера представлена на рисунке 1. Таким об-

разом, для миомы матки характерен свой, отличный от нормального, профиль экспрессии многих генов, контролирующих метаболизм гормонов и процессы клеточной пролиферации. Остается, однако, неясным в какой мере эти гены могут быть причиной развития самой опухоли, а в какой они отражают динамику локального патологического процесса в миометрии.

Попытки картирования генов-кандидатов миомы матки

Исследование полиморфизма ряда генов позволило выявить их аллельные варианты, неслучайно ассоциированные с миомой матки. Прежде всего, такими оказались гены метаболизма стероидных гормонов (рецепторы эстрогенов (ER), метилирования эстрогенов (COMT- catechol-O-metyltransferaseV-COMT)). В частности, была установлена

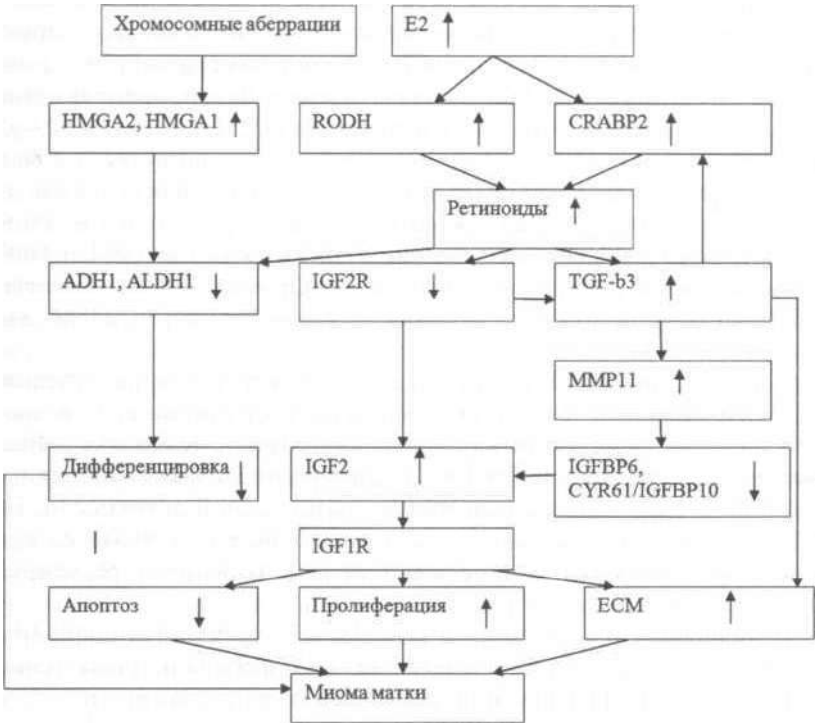


Рис. 1. Гипотетическая схема патогенеза миомы матки с участием генов метаболизма ретиноевой кислоты, инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2), трансформирующего фактора роста бета (TGF|3) и генов - регуляторов формирования экстрацеллюлярного матрикса [10] высокая частота полиморфизма Val/Val гена COMT у больных с лей- омиомой. У 60% больных с миомой и карциномой почки найдены мутации в гене фумаразы (FH). Полиморфизм этого гена может предрасполагать к развитию миомы матки. Ещё одним геном-кандидатом в патогенезе миомы оказался супрессор опухолей ген P53.

Вместе с тем, ни один из упомянутых генов и, тем более, рассмотренные ранее хромосомные перестройки, вряд ли могут рассматриваться в качестве главных генов-кандидатов миомы матки. Ситуация в данной проблеме кардинально изменилась в 2011, когда методом секвенирования экзомов (смысловых кодирующих участков генов) был идентифицирован ген MED-12 [199].

2.4.4 MED-12 — главный ген-кандидат миомы матки

Ген MED 12 — 12-я субъединица сложного комплекса — посредника (Mediator Subcomlex 12) локализован в длинном плече Х-хромосомы (Xq 13), идентифицирован у многих больных с миомой матки благодаря наличию частой (мажорной) мутации [199]. Доминантная мутация в этом гене была выявлена у 70 % пациентов с миомой матки, в клетках которой транслокация t(12;14) (ql4-ql5; q23-q24 не определялась [193]. В подавляющем большинстве случаев мутация находилась в экзоне 2 и в 40% представляла собой делецию одного нуклеотида в 44-м кодоне. Интересно, что мутации в этом же гене, но локализованные в других кодонах (961 и 1007) были выявлены при наследственных синдромах Опитца-Кавеггия и Луйяна-Фринц, ассоциированных с высокой чувствительностью к опухолям [304].

Белок, кодируемый геном MED12, входит в состав крупного (1,2 МикроДальтон) белкового комплекса, состоящего из 25 белков, который контролирует активность многих генов. Комплекс выполняет роль посредника между РНК полимеразой 2 и факторами транскрипции — специфическими индукторами генной активности. Ген MED12 включается на ранних стадиях эмбриогенеза, является важным звеном ряда метаболических (сигнальных) путей, регулирует развитие нервных клеток [193].

Установлено, что мутации в гене MED 12 отсутствуют при миоме матки с транслокацией t/ (12:14) (ql4-ql5: q23-q24 и сравнительно редко встречаются в сочетании с другими перестройками хромосом. При этом отмечено, что появление мутаций в гене MED 12 обычно предшествует возникновению хромосомных аберраций, то есть мутации в гене MED12 являются первичными нарушениями в патогенезе лейомиомы. Отмечено так же, что мутации 2-го экзона гена MED 12 были характерны для миоматозных узлов небольшого размера (<6 мм), тогда как мутации в кодонах 130.131 (экзон 3), особенно в сочетании с хромосомными перестройками, более характерны для крупных миоматозных узлов (>6 мм).

Другая интересная особенность этой мутации подтверждает

клональность развития миомы матки: в клетках с мутацией гена MED12 всегда экспрессируется именно мутантный аллель, что подтверждает развитие миоматозных узлов из одной клетки. Вместе с тем, нельзя не отметить и тот интересный факт, что разные миоматозные узлы даже у одного пациента могут состоять из клеток с разными мутациями в гене MED12 [193].

Еще одной очень важной особенностью клеток миомы с мутацией гена MED 12 является высокая способность к экспрессии гена WNT4, который экспрессируется в мезенхимных клетках Мюллеровых каналов и контролирует развитие женского репродуктивного тракта. Важно отметить, что в отличие от мутации MED12, присутствие транслокации t (12; 14) не влияет на экспрессию гена WNT4. но сочетается с повышенной экспрессией гена HMGA2 [193].

Заключение

Таким образом, обзор современной литературы указывает на наличие по крайней мере двух разных молекулярных механизмов патогенеза миомы матки, на долю которых приходится до 80-85 % случаев этого заболевания. Первый и наиболее частый из них, касается гена MED12, мутации которого сопряжены с повышенной экспрессией «раннего» гена — WNT4, продукт которого, в свою очередь, активирует ген [3-катанина, экспрессия которого, как показано в эксперименте, вызывает развитие миомы матки [193]. Второй механизм, отвечает примерно за 20% случаев лейомиомы и характеризуются наличием транслокации t (12;14) (ql4-ql5; q23-q24, при которой (или вследствие которой) повышается активность гена HMGA2, продукт которого — полипептид, относящийся к семейству ДНК связывающих гистоновых белков, стимулирует пролиферацию клеток и их трансформацию в клетки миоматозного узла.

Конечно, не исключены и другие молекулярные пути патогенеза миомы матки. Прежде всего, это относится к гену мембранного белка CD4 и его медиатору гену CD24ST, которые активно

экспрессируются в ткани лейомиомы [10], а также к гену фумаразы (FH). Существенные изменения находят и в экспрессии многих других генов миомы (см 2.4.1.). Однако только мутация в гене MED12 и транслокация / (12;14) (ql4-ql5; q23-q24 являются на сегодня наиболее стабильными маркерами миомы матки.

Дальнейший прогресс в понимании тонких механизмов пато-генеза миомы может быть достигнут только на пути исследований в рамках системной генетики, то есть путем изучения профилей экспрессии генов-кандидатов, механизмов их регуляции. Первые шаги в этом направлении уже делаются. Примером может служить последняя работа, посвященная анализу особенностей профиля микро-РНК в клетках миоматозных узлов. Микро-РНК — короткие одноцепочечные РНК-последовательности, которые синтезируются на молекуле ядерной ДНК и достигают цитоплазмы в виде коротких однонитевых фрагментов РНК размерами 20-24 пар оснований, которые соединяясь с особыми белками (Argonaut), специфически блокируют информационные РНК, предназначенные для синтеза различных белков. С помощью такого посттранскрипционного механизма осуществляется дополнительный и строго избирательный контроль синтеза клеточных белков. В настоящее время идентифицировано несколько тысяч микроРНК и доказана их важная роль в регуляции, пролиферации, дифференцировке, ответе на стресс, в апоптозе, в активности онкогенов, онкосупрессоров. Дизрегуляция системы микроРНК предрасполагает к различным мульфакториальным заболеваниям и к раку. Недавно, при сравнительном исследовании спектров микроРНК в клетках лейомиомы и в нормальном миометрии были выявлены существенные нарушения почти 50 различных микроРНК [129]. Найдены микроРНК, содержание которых было в несколько раз выше (miR 483, miR 206, mi R494, miR 3766, miR 582) или ниже нормы (miR 217, miR486, miR451. miR144, miR320). Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на

поиск генов, функции которых подавляются находящимися в избытке микроРНК и генов,активность которых должна возрастать вследствие дефицита соответствующих микроРНК. Анализ динамических изменений генной активности клеток лейомиомы позволит приблизиться к пониманию первичных пусковых механизмов, лежащих в основе патогенеза частого мультифакторного заболевания каким является миомы матки.

ПРОМОТОРЫ: РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА

Обзор клинических данных

Эстрогены традиционно считались основными промотерами роста лейомиомы. Эта гипотеза частично базировалась на клинических наблюдениях, говорящих о том, что миома матки встречается только после менархе, развивается в течение репродуктивного возраста, узлы миомы могут увеличиться во время беременности и часто регрессировать после менопаузы. Кроме того, риск заболеваемости миомой матки выше у нерожавших женщинах, для которых, возможно, характерно большое количество ановуляторных циклов, а также у женщин, страдающих ожирением с выраженной ароматизацией андрогенов в эстрон в жировой ткани [244, 248, 77, 250]. Согласно одной из гипотез, основополагающую роль в патогенезе миомы матки играют эстрогены.

Эта гипотеза подтверждена клиническими испытаниями, оценивавшими эффективность лечения миомы матки агонистами гонадотропин-релизинг гормона (аГн-РГ), на фоне терапии наблюдалась гипоэстрогенемия, сопровождаемая регрессом миоматозных узлов [31]. Тем не менее, по данным Rein, говорить об основополагающей важности эстрогенов, независимо от прогестерона нельзя, так как уровни содержания прогестерона в крови, подобно эстрогенам, циклически изменяются в течение репродуктивного возраста, значительно повышены во время беременности и снижены после менопаузы [240]. Кроме того, регресс миоматозных узлов был вызван лечением антипрогестагеном RU 486, приводящим к блокированию

рецепторов прогестерона и не влияющим на эстрогеновые рецепторы (ER), что позволяет предположить, что регресс узлов был достигнут благодаря прямому антипрогестагенному эффекту [236, 9]. Действительно, клинические и лабораторные исследования демонстрируют, что и эстрогены и прогестерон могут являться важными промоторами роста миомы [239].

В настоящее время существует точка зрения, что воздействие половых стероидов, приводящих к изменению размера фибромиомы матки, возможно в двух диаметрально противоположных клинических ситуациях, а именно, беременности, связанной с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, и лечением аГн-РГ. приводящим к уменьшению содержания этих гормонов в крови.

Беременность

Традиционно принято считать, что беременность способствует росту фибромиомы матки [57]. Однако с внедрением в клинику ультразвукового метода исследования (УЗИ), появилось несколько работ, в которых отмечалось, что только небольшая часть узлов (одна треть или меньше) увеличивается в размерах во время беременности, тогда как большинство остается неизменными или даже уменьшаются в размерах [219. 251,204]. Чем больше изначально размер узла до беременности. тем больше вероятность его роста [204]. Размер миоматозного узла может увеличиться за счет гипертрофии и отека, в то время как уменьшение опухоли может являться результатом дегенеративных изменений и ишемии. Частота осложнений связанных с миомой матки при беременности составляет около 10% [173]. По данным отечественных исследователей, частота осложнений течения беременности у женщин с миомой матки составляет в среднем 70% [2, 15,21, 19,20]. По некоторым данным, почти у 80% женщин, имеющих миому с диаметром узлов более 5,0 см, наступление и пролонгирование беременности связано с очень высоким риском потери органа, необходимости абдоминального родоразрешения, возникновения

послеоперационных осложнений и т.д. [21]. Наиболее распространенное осложнение — это отек или некроз узла, иногда обусловленный кровотечением, и, вероятно, образованием участков инфаркта в узлах. Несмотря на то, что этиология данного осложнения при беременности полностью не ясна, высокая концентрация прогестерона в крови при беременности может играть здесь основополагающую роль, поскольку подобные изменения так называемой «красной дегенерации» миоматозных узлов были описаны при использовании высокодозированной терапии прогестинами [160]. Из других осложнений беременности, связанных с миомой матки выделяют: преждевременное излитие околоплодных вод, высокий уровень оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения, а также послеродовый эндометрит [173, 5]. Также следует отметить тенденцию к увеличению числа беременных с миомой матки. Возможно, этот факт можно объяснить увеличением среднего возраста беременных и рожениц [236].

Агонисты гонадотропин-релизинг гормона (аГн-РГ)

Аналоги Гн-РГ—лекарственные средства, полученные из гормона гипоталамуса лютеотропин-релизинг-гормона (LHRH). Замены в положениях 6 и 10 в структуре аминокислоты этого гормона, приводят к тому, что синтетические аналоги в 40-200 раз более активны, нежели природный LH RH [307]. Первым эффектом действия этих препаратов является увеличение количества гонадотропинов в сыворотке крови и увеличение концентрации половых стероидов (фаза «вспышки»), В дальнейшем, при непрерывном режиме терапии наблюдается эффект супрессии гипофизарно-овариальной системы, что приводит к снижению уровня гонадотропинов и половых стероидов в крови. Механизм этой супрессии, возможно, связан с низкоуровневой регуляцией гипофизарных рецепторов LH RH [128]. Гипоэстрогенемия, вызванная применением аГн-РГ приводит к уменьшению размеров матки и непосредственно миоматозных узлов. Было предложено множество гипотез,

пытающихся объяснить механизм уменьшения размера миомы, включая теории, объединяющие снижение маточного кровотока, совместное влияние ишемии и клеточной атрофии [73], сокращение количества клеток в фибромиоме [290], апоптоз клеток [134] и сокращение числа эстрогеновых рецепторов (ER) [217, 61].

Особый интерес представляет собой влияние как агонистов Гн-РГ, так и антаганистов Гн-РГ. По данным одного из исследований, после 6 часов воздействия на клетки лейомиомы агонист Гн-РГ Лепролид повышает экспрессию рецепторов Гн-РГ (GnRHR1), а также матриксных металопротеиназ COL1A1, фибронектина и Versican V0, в то время как антагонист Гн-РГ Цетрореликс снижает экспрессию данных белков. Через 120 часов воздействия как агонистов Гн-РГ, так и антагонистов Гн-РГ было отмечено достоверное снижение экспрессии всех изучаемых белков. Причем ниболее выраженный эффект антагонистов Гн-РГ заключался в уменьшении экпрессии фибронектина и Veriscan V0, что позволило сделать авторам вывод о том, что антагонист Гн-РГ Цетрореликс регулирует продукцию белков экстра- целлюлярного матрикса в клетках лейомиомы [133].

К сожалению, длительное применение аГн-РГ с целью лечения миомы матки ограничено, ввиду быстрого обратного роста узлов после отмены терапии аГн-РГ [31], а также возникновением такого осложнения, как резорбция костной ткани [104]. Однако аналоги аГн-РГ иногда используются в качестве предоперационной подготовки, с целью уменьшения размеров фиброматозных узлов [11, 24, 16]. После применения аГн-РГ перед выполнением гистерэктомии отмечалась значительно меньшая интраоперационная кровопотеря [189, 16], что позволило чаще использовать влагалищную или лапароскопическую, нежели абдоминальную гистерэктомию и снизить сроки госпитализации [33, 22], либо выполнить органосохраняющую операцию [23, 13, 11].

Лабораторные данные

Уровни эстрогенов и прогестерона

Уровень плазменного эстрадиола и прогестерона, как было показано в трех исследованиях, у пациенток с миомой матки и без нее примерно одинаков [85, 192, 221]. В более ранней работе было отмечено, что содержание эстрогенов в моче приблизительно у одной трети пациенток с миомой матки было увеличено относительно нормального лабораторного диапазона, но в данном исследовании отсутствовала контрольная группа [282]. При этом в других исследованиях было выявлено различное содержание в лейомиоме и нормальном миометрии стероидных гормонов их рецепторов. В одном исследовании концентрация 17р-эстрадиола [248] была значительно выше в лейомиомах, чем в миометрии, особенно в пролиферативной фазе, тогда как никакого различия в концентрации прогестерона в крови не было выявлено [288]. Авторы предположили, что более высокий уровень эстрадиола в лейомиомах может быть необходим для того, чтобы понизить уровень фермента 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы, который, в свою очередь, ускоряет преобразование эстрадиола в эстрон. Другие исследователи также сообщили о более высоких концентрациях эстрадиола [49] и более выраженной или чрезмерной ароматазной активности в лейомиоматозных узлах, чем в образцах нормального миометрия [49, 156, 312], что позволило этим авторам сделать вывод, что в клетках фибромиомы увеличена конверсия эстрогенов из андрогенов, потенцирующая рост узлов.
По данным Савицкого Г. А. [21], главное принципиальное отличие миоматозного миометрия от нормального состоит в том, что в его структурных элементах сохраняется способность к перманентному одновременному сочетанному течению гормональнозависимых процессов клеточной гиперплазии и гипертрофии.

На процесс гипертрофии клетки миомы оказывают влияние

следующие факторы:

1.Потенцирующее избыточное воздействие эстрадиола. При этом ткань миомы более гормонозависима, в сравнении с нормальным миометрием.

2.Локальный патологический гормональный гомеостаз матки, характеризующийся относительной прогестероновой недостаточностью.

3.Отсутствие воздействия на клетку ингибирующих влияний нервной системы (полная денервация опухоли).

4.Механизм механического растяжения клетки (полная релаксация гладкомышечных клеток опухоли).

Рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR)

Литература, описывающая ER и PR, содержит довольно большое количество иногда противоречивых данных, накопленных за несколько десятков лет. Такое различие в полученных данных, вероятно, можно объяснить большим разнообразием используемых методологий. Например, исследование в одном случае одной только цитозоли, тогда как в другом исследовании описывались объединенные ядерные и цитозольные фракции, использование образцов человеческой и животной ткани, различие фазы менструального цикла во время взятия образцов и гетерогенности миом у одной отдельно взятой пациентки [256].

В большинстве исследований концентрации ER и PR были больше в лейомиоматозных узлах, чем в интактном миометрии [45. 224. 111, 56, 255, 154. 74, 109, 155, 28. 108. 112, 126, 210, 260, 107, 265. 225, 94, 261. 309]. Кроме того, Sadan и др. (1987) обнаружили, что количество ER и PR было увеличено в узлах миомы во все фазы менструального цикла, по сравнению с нормальным миометрием [210]. Интересно, что в одном исследовании [109] было показано, что количество ER и PR было значительно выше в субмукозных узлах, по сравнению с субсерозными, что может свидетельствовать о различной этиологии разных типов лейомиом. Согласно данным других авторов, концентрации рецепторов не зависели от размера

опухоли [210]. В одной из работ было выявленно изменение количества ER и PR в различных узлах у одной и той же пациентки [256].

ER-a и ER-β

Поскольку второй подтип ER, ER- β, не был обнаружен до 1996 года [71, 203], значение ER-β относительно классических ER. ER-а. не было полностью определено. С помощью иммуногистохимического исследования было показано, что ядерная экспрессия и ER-а и ER-β представлена во всем миометрии [266]. Группа исследователей [183] нашла м-РНК ER-β в 14 из 15 лейомиоматозных узлов без значимых различий по степени экспрессии, в сравнении с образцами ткани миометрия. В другой работе [113] показана большая экспрессия и ER-а и м-РНК ER-β в лейомиоматозных узлах, чем в соответствующих образцах так называемого «небременного» миометрия. Andersen (2000) отметил, что самая высокая степень экспрессии ER-β в миометрии небременной матки и в ткани лейомиомы в начале менструального цикла, а самая низкая — в ранней лютеиновой фазе; однако было обнаружено, что экспрессия белка ER-β ниже в этих тканях, в сравнении с миометрием беременной матки [46]. Несмотря на разногласия, относительно количественных уровней ER-β, роль этого рецептора в патогенезе лейомиомы матки, возможно, весьма значительна, так как ген ESR2, кодирующий экспрессию ER -β, был картирован в участке 14q22-24 [147], близко к месту одной из наиболее частых геномных перестановок в миоматозных узлах матки.

Рецептор прогестероиа-А и рецептор прогестерона-В

Оба типа PR(PR-Ah PR-B) выражены в лейомиомах и миометрии в одинаковом соотношении: количество PR-A выше, чем PR-B [94]. Однако в одной из работ было отмечено повышение уровня PR-A в лейомиоматозных узлах по сравнению с интактным миометрием [224].

Взаимодействие между эстрогенами, прогестероном и их рецепторами

Взаимодействие между этими двумя гормонами и уровнем экспрессии их рецепторов было объектом многочисленных исследований и, безусловно, представляет интерес, относительно влияния этих факторов на рост миоматозных узлов. Определено, что эстрогены увеличивают в миометрии уровни как ER, так и PR, в то время как прогестерон оказывает эффект, приводящий к снижению уровня ER [146, 174, 279]. Эти данные не противоречат представлениям об изменении уровня этих двух гормонов во время менструального цикла, а также данным о том, что пролиферация ER и PR в миометрии повышается во время фолликулярной фазы и затем снижается во время лютеиновой фазы менструального цикла [237, 56, 256, 146, 211, 154, 74, 109, 126, 210, 90. 260. 279]. Поскольку количество PR также снижается во время лютеиновой фазы, некоторые исследователи считают, что прогестерон может иметь низкоуровневую регуляцию посредством своего собственного рецептора [256]; этот вывод был также сделан Thi и др. (1975), которые продемонстрировали снижение количества PR в миометрии морских свинок, которым была выполнена овариоэктомия и которые получали прогестерон из вне [279]. Однако трудно исключить альтернативное объяснение снижения количества PR связанное с падением уровня эстрадиола во время лютеиновой фазы [136, 237]. Большинство исследований сообщило о возникновении подобных циклических взлетов и падений количества ER и PR в лейомиомах во время менструального цикла. Однако в одном исследовании экспрессия ER в лейомиомах встречалась во всех фазах менструального цикла [154]. Также было отмечено, что повышенные уровни ER в миоматозных узлах наблюдаются в течение всего менструального цикла, что дает возможность предположить, что лейомиома потеряла отрицательное регулирование, которое имеется в миометрии и которое тормозит реакцию миометрия на эстрогены в начале менструального цикла [45]. С другой стороны, ясно, что лейомиома подвергается гормональной модуляции в течение

менструального цикла, поскольку митотическая активность, как это описано, значительно выше во время секреторной фазы, чем в пролиферативную фазу [200, 227, 155]. Эти данные не противоречат исследованиям Tiltman [281]. который продемонстрировал значительно более высокую митотическую активность в клетках лейомиомы у пациенток, которые получали только прогестины. В то же время есть абсолютно противоположные результаты ранних исследований, говорящие об отсутствии митотической активности в клетках миомы у пациенток, получающих терапию прогестинами [160]. Суммируя эти данные, можно сказать, что прогестерон обладает митогенным эффектом в узлах миомы матки.

Несомненно, что прогестерон играет важную роль в росте лейомиом, но также очевидно, что определенный процент пролиферации клеток опухоли происходит непрерывно во время всего менструального цикла, хотя и в меньшей степени во время фолликулярной фазы [200, 227]. Несмотря на то, что существует вероятность пролиферативного действия прогестерона вне лютеиновой фазы, существует гипотеза, что эстрогены также могут проявить митогенный эффект, что подтверждено некоторыми клиническими [278, 250] и гистологическими [62, 103] данными. В дополнение можно предположить, что митогенный эффект прогестерона зависит от предшествующей концентрации эстрогенов в крови и тканях, поскольку насыщение тканей эстрогенами увеличивает концентрацию PR в миоматозных узлах.

Таким образом, доступные литературные данные свидетельствуют о том, что во время фолликулярной фазы цикла, эстрогены регулируют по положительной связи количество ER и PR, подготавливая, таким образом, почву для лютеинового выброса прогестерона, обладающего митогенным эффектом.

Метаболизм эстрадиола

Метаболизм эстрадиола вовлекает ряд ферментативно катализируемых окислительных преобразований, которые могут

протекать несколькими путями. Поскольку некоторые метаболиты эстрадиола обладают значительной эстрогеновой активностью, тогда как другие фактически лишены этого эффекта, уровни специфических ферментов метаболизма эстрадиола и пути этого метаболизма могут играть важную роль в образовании миомы матки. Исходя из этого, особый интерес уделяется альтерации двух таких ферментов лейомиомы, как 17р-гидроксистероид-дегидрогеназа и эстрадиол-4-гидроксилаза.

17β- гидроксистероид-дегидрогеназа

Независимо от фазы цикла пролиферативный индекс лейомиомы значительно выше, чем в «здоровом» миометрии [225, 154, 103].

Эта находка объясняется наличием повышенного уровня ER и PR в лейомиомах во всех фазах цикла. Поскольку эстрадиол положительно регулирует оба этих рецептора, увеличенная концентрация эстрадиола в лейомиоме, по сравнению с миометрием [288], может объяснить патогенез этой опухоли. Выявление сниженной активности фермента 17р-гидроксистероид-дегидрогеназы в миоматозных узлах [255, 157], ответственного за преобразование эстрадиола в эстрон, казалось бы объяснило феномен накопления эстрадиола в этих опухолях [288]. Несмотря на то, что эстрон является слабым эстрогеном и обладает более низким сродством с ER, чем эстрадиол, он диффундирует из клеток быстрее эстрадиола. В миометрии активность этого фермента максимальна во время ранней секреторной фазы, протекающей в условиях прогестероновой регуляции [286], что приводит к ослаблению влияния эстрадиола во вторую половину цикла. В клетках лейомиомы снижение активности 17р-гидроксистероид- дегидрогеназы может приводить к накоплению эстрадиола в клетках во время как пролиферативной, так и секреторной фазы цикла, что, в конечном итоге, приводит к непрерывной эстрогеновой стимуляции, увеличению количества ER и PR и пролиферативному росту клеток опухоли. Независимо от того, является ли

ферментативный дефицит количественным или качественным и является ли этот факт основным или вторичным в генезе миомы матки, сниженная активность этого фермента может играть значительную роль в ее патогенезе.

Эстрадиол-4-гидроксилаза

Эстрадиол и эстрон могут быть метаболизированы необратимым гидроксилированием в нескольких участках, включая С-2 и С-4 положения (образуя катехол-эстрогены) и в
С-6, С-15 и С-16 положениях. У этих различных гидроксилированных метаболитов могут быть различные биологические свойства. Например, С-2 метаболиты (пре-обладающая форма у людей) малоактивны или вообще неактивны, тогда как С-4 и С-16 метаболиты обладают мощной эстрогеновой активностью [194]. В связи с этим представляет собой интерес тот факт, что уровень 4-гидроксилирования эстрадиола в клетках лейомиомы в 8 раз выше 2-гидроксилирования. а уровень эстрадиола, гидроксилированного в положении С4, существенно увеличен в клетках миомы, по сравнению с неизмененным миометрием [27]. Поскольку сродство 4-гидроксиэстрадиола и комплекса ER меньше по сравнению с эстрадиолом [316]. этот катехол-метаболит может функционировать как эстроген длительного действия, тем самым предполагая, что высокая активность 4-гидроксилазы может играть рать в этиологии миомы матки [316].

ЭФФЕКТОРЫ: ФАКТОРЫ РОСТА И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Стимулирующее и приводящее к росту действие эстрогенов и прогестерона на миометрий и миому матки может быть установ-лено через митогенные эффекты факторов роста, продуцируемых локально гладкомышечными клетками и фибробластами [261, 242]. Факторы роста — полипептиды или белки, секретируемые многими типами клеток, имеют широкий диапазон биологических эффектов, действуют локально аутокринным или паракринным образом [137]. Они — важное звено в процессе контроля уровня пролиферации клеток. а чрезмерная экспрессия

фактора роста или его рецептора может способствовать туморогенезу. Факторы роста оказывают свое действие на клетки-мишени косвенно, взаимодействуя с определенными рецепторами поверхности клеток и передавая сигнал через системы клеточной трансдукции сигналов. Даже на физиологическом уровне, клеточные реакции, вызванные факторами роста, сложны и зависят от многих факторов, включая тип клетки-мишени, стадию дифференцировки клетки, другие стимулы, действующие одновременно на данную клетку (например, два фактора роста вместе могут иметь другой эффект, в сравнении с действием одного фактора роста). Также выявлена тенденция, характерная для большинства рецепторов фактора роста,— взаимодействовать со всей семьей факторов роста [137].

Регуляция факторов роста эстрогенами и прогестинами

Во-первых, в ряде исследований продемонстрировано как увеличение, так и уменьшение продукции определенных факторов роста в клеточных культурах, полученных из тканей человека или лабораторных животных in vivo, получавших эстрогены или прогестины [152, 80. 213, 292, 223, 246, 284]. Во-вторых, есть косвенное подтверждение, что количество определенных факторов роста или их рецепторов снижено в тканях лейомиомы у пациенток с гипоэстрогенемией. вызванной лечением аГн-РГ [269, 277].

Принимая во внимание, что факторы роста могут регулироваться половыми стероидами и играть роль вторичных элементов в туморогенезе миомы матки, нельзя исключить альтернативную возможность измененной экспрессии фактора роста или его рецептора, что может лежать в основе патогенеза миомы матки.

Факторы роста, выявленные в фибромиоме матки

В настоящее время определены несколько факторов роста и их рецепторов в миометрии и лейомиомах [25]. Наибольшее внимание в литературе уделено следующим факторам:

трансформирующий фактор роста (TGF)-P, bFGF, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF) (табл. 4).

Таблица 4

Потенциальные факторы роста миомы матки и их рецепторы

'

Фактор/рецептор	Повышен?	В лютеиновую	Митотическая активность?	Статьи
TGF- β33	Да	Да	Да. в малых концентрация	Arid, Sozen, 2000
TGF-β3 рецептор	?	?	-	
bFGF	Да	?	Да	Mangrulkar etal.. 1995
bFGF	Нет	?	-	
EGF	Да	Да	Да	Harrison- Woolrych etal 1994
EGF	Нет	Нет	-	
PDGF	Нет	?	Да, совместно	Fayed etal.. 1989
PDGF рецептор	Да	?	-	
VEGF	Нет	Нет	Нет	Harrison- Woolrych et al., 1995
VEGF рецептор	?	?	-	
IGF-I	Да	(поздняя	Да	Boehem etal.. 1990
IGF-1	Да	Нет	-	
IGF-I 1	Да	Нет	Нет	Vollenhoven et al.. 1993
IGF-1I	Нет	Нет	-	
Пролактин	Да	?	?	Nowak etal.. 1999

Пролактин	?	?	-	
'Список возможных факторов роста, повышенных в лейомиоме, в сравнении с миометрием. повышенных в лютеиновую и/или связанных с митотической активностью клеток опухоли				

Трансформирующий фактор роста-/}

Суперсемейство TGF-P включает более 30 структурно похожих друг на друга полипептидов [201], которые являются многофункциональными цитокинами, действующими как ингибиторы и как стимуляторы репликации [253]. В пределах этой большой группы факторов выделяют подгруппу TGF-J3, которая представлена тремя основными изоформами [196] особенно интересными, относительно их роли в генезе миомы матки, так как они способны не только стимулировать митотическую активность, но стимулируют синтез многих компонентов внеклеточного матрикса, приводящего к фиброзу [191]. Оба эти процесса характерны для миомы матки. В миометрии человека была обнаружена экспрессия всех трех типов TGF-p. также как и рецепторов TGF-P 1-111 [149,273]. В исследовании Arid и Sozen (2000) [48] было выявлено, что количество м-РНК TGF-p3 в лейомиомах было в 3,5 раз выше, чем в миометрии. Точно так же Nowak (2000) обнаружил, что экспрессия TGF-(33 была выше в лейомиомах. по сравнению с образцами миометрия. Напротив, никакой значимой разницы в количестве м-РНК TGF-(31 не было выявлено в клетках лейомиомы и миометрия [305]. Несмотря на то, что эти данные подтверждают значимость TGF-p3 в генезе лейомиомы, который стимулирует клеточную пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса, эффекты TGF-p могут быть как стимулирующими, так и подавляющими, в зависимости от многочисленных факторов, включая определенную клетку-мишень, концентрацию TGF-P и наличие других факторов роста. При низких концентрациях TGF-pi [267] и TGF-P3 [48] было выявлено значительное увеличение пролиферации глад-

комышечных клеток, тогда как при более высоких концентрациях этот эффект не наблюдался. Митогенез, вызванный TGF-р в культурах аортальных гладкомышечных клеток, вероятно, был выявлен как вторичный процесс, обусловленный возбуждением аутокрин- ной секреции PDGF, тогда как более высокие концентрации TGF-р приводили к низкоуровневой регуляции рецепторов PDGF [267]. Наблюдаемое значительное повышение количества м-РНК TGF-рЗ в образцах лейомиомы в лютеиновую фазу менструального цикла по сравнению с фолликулярной фазой, позволяет предложить, что центральную роль в регулировании экспрессии TGF-РЗ играет прогестерон [48]. И, напротив, в одном из исследований не было отмечено количественного изменения экспрессии м-РНК TGFP и белков в миометрии во время менструального цикла [149], на основании этого был сделан вывод, что TGF-Ps не имеют значительного эффекта на пролиферацию клеток миометрия [273].

Ввиду возможной роли этого фактора роста в фиброзной патофизиологии особенно интересным представляется тот факт, что генное кодирование для TGF-P3 расположено около 14q23—24 [47], в одном из наиболее распространенных мест транслокаций, идентифицированных при цитогенетических исследованиях миомы матки.

Основной фактор роста фибробластов

bFGF вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, включая клетки лейомиомы и миометрия [262], а также стимулирует ангиогенез. Этот фактор также может связываться с компонентами внеклеточного матрикса [261. 95]. В одной из работ было выявлено достоверно более выраженное иммуногистохимическое окрашивание bFGF в фиброзных опухолях, в сравнении с миометрием, ввиду большого количества внеклеточного матрикса в миоматозных узлах; эта находка привела авторов к заключению, что bFGF в основном находится во внеклеточном матриксе этих опухолей [261]. Кроме того, экспрессия м-РНК bFGF была намного выше в клетках лейомиомы, по сравнению с миометрием. Отмечена некоторая иммунореактивность рецептора FGF типа 1 во внеклеточном матриксе лейомиом, хотя клеточное окрашивание для этого рецептора было больше в ми- ометрии, чем в клетках опухоли [118].

Таким образом, очевидно, что продукция TGF-p3 и bFGF увеличена в лейомиомах, по сравнению с образцами миометрия и оба фактора могут способствовать росту этих опухолей. Действительно. Stewart и Nowak предполагали, что эти два фактора могут играть главную роль в патогенезе миомы матки [262].

Эпидермальный фактор роста

EGF является митогенным для клеток миометрия и лейомиом [148]. Важная и характерная особенность этого фактора — его

очевидная чувствительность к прогестерону в миоматозных узлах [103]. Концентрация м-РНК EGF в лейомиомах и в миометрии во время фолликулярной фазы примерно одинакова, но она значительно увеличивается в лейомиомах во время лютеиновой фазы, тогда как концентрация в миометрии остается чрезвычайно низкой [140]. Поскольку митотическая активность лейомиом максимальна во время лютеиновой фазы цикла, этот факт позволяет предположить, что продукция EGF является одним из механизмов, через который прогестерон стимулирует митотическую активность в миоме матки. м-РНК рецептора EGF была обнаружена как в клетках миометрия. так и в клетках лейомиомы [313]. При этом количество рецепторов

Эффекторы: факторы роста и их рецепторы

45

EGF незначительно выше в лейомиомах, чем в миометрии и не меняется во время менструального цикла [269, 52, 53]. Имеются данные о резком снижении количества EGF-рецепторов в лейомиомах, но не в миометрии у женщин, получавших аГнРГ до хирургического лечения [269]. Эти данные позволяют предположить, что рецепторы EGF в миоматозных узлах более чувствительны к регуляции посредством яичниковых половых стероидов, чем аналогичные рецепторы в миометрии. Важно отметить, что уменьшение количества рецепторов EGF коррелирует с уменьшением миоматозных узлов в результате терапии аГнРГ. Это свидетельствует о том, что воздействие половых стероидов на рост миомы частично осуществляется по средством EGF [242]. Представляет интерес тот факт, что в культурах клеток лейомиомы и эстрадиол, и прогестерон повышали экспрессию рецептора EGF, что, возможно, говорит о совместном стимулирующем действии эстрадиола и прогестерона на пролиферацию клеток фиброзных опухолей через индукцию EGF и его рецептора [103].

Тромбоиитарный фактор роста

PDGF — мощный митоген для сосудистых гладкомышечных

клеток наряду с bFGF и VEGF. Из-за способности этих факторов связываться с гепарином, они могут стать изолированными во внеклеточном матриксе, который в изобилии представлен в фиброзных опухолях матки и поэтому может служить резервуаром для этих факторов роста [209]. м-РНК PDGF в больших количествах выявлена как в лейомиомах, так и в миометрии [120]. С другой стороны, значительно больше клеточных рецепторов PDGF на клетку выявлено в лейомиомах, в сравнении с миометрием, несмотря на то, что связывающая способность рецептора PDGF в опухолевых клетках меньше, чем в миометрии [148]. Возможно, самый интересный аспект роли PDGF в лейомиомах заключается в том, что этот фактор действует не изолировано, а совместно с другими факторами роста, такими как EGF и IGFs. Например, когда в клетки миометрия вводили PDGF, либо EGF по отдельности, наблюдалось уменьшение синтеза ДНК в этих клетках, тогда как совместное действие этих двух факторов приводило к увеличению синтеза ДНК [148]. Также инсулин и PDGF оказывают совместное влияние на синтез ДНК в клетках миометрия лейомиомы [148]; предыдущие исследования, использующие другие системы клетки выявили, что на клетки мишени сначала должен подействовать компетентный фактор роста, такой как PDGF прежде, а затем IGF [35,97].

Фактор роста эндотелия сосудов

Известно пять изоформ VEGF [302]. Все эти факторы, исключая VEGF-12,1 содержат связанные гепарином области, при помощи которых эти факторы способны закрепляться во внеклеточном матриксе [238], который, в свою очередь, может служить резервуаром их накопления. Хотя VEGF является сильным митогеном для сосудистых эндотелиальных клеток, м-РНК VEGF и белковая экспрессия VEGF были идентифицированы как в гладкомышечных клетках, так и в клетках лейомиоматозных

образований [95, 184], а рецепторы VEGF были обнаружены в гладкомышечных клетках миометрия [184]. Очевидно, что нет существенного различия в количественном содержании м-РНК VEGF в лейомиоме, по сравнению с клетками миометрия, а также уровни МРНК VEGF достоверно не отличаются в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла, не меняется этот уровень и после лечения АГнРГ [202]. Несмотря на приведенные данные и сведения о том, что VEGF не обладает митогенным эффектом в отношении гладкомышечных клеток (Ferrara, 1992), остается интерес в связи с возможной потенциальной ролью VEGF в росте миомы матки. Это связано с тем, что VEGF стимулирует ангиогенез, который важен для активного роста опухолей и является наиболее сильнодействующим фактором, увеличивающим проницаемость капилляров, что может способствовать росту фиброматозных узлов, увеличивая доставку к ним так называемых «питательных веществ». VEGF обладает и косвенным воздействием на рост лейомиомы, вызывая пролиферацию эндотелиальных клеток, которые непосредственно являются источником различных факторов. Кроме того. VEGF действует совместно с фактором роста фибробластов (FGF) [238], что способствует высвобождению ангио- генного фактора bFGF из внеклеточного матрикса [60], что приводит к совместному действию двух ангиогенных митогенов, имеющих синергичный эффект на ангиогенез [263, 264].

Инсулиноподобный фактор роста

IGF достаточно хорошо изучен. Семейство IGF состоит из двух IGF (1GF-I и IGF-II), двух рецепторов клеточной мембраны (1GF-1R и IGF-IIR) и шести связывающих IGF белков [314]. Таким образом, действия IGF реализуются через рецепторы IGF, прежде всего IGF-IR, и регулируются IGF-связывающими белками. 1GF синтезируются большинством тканей организма, преобладают в циркулирующей крови и способны действовать через эндокринные, ауто- кринные и паракринные механизмы [72]. Эти

факторы структурно

гностики
Эффекторы: факторы роста и их рецепторы
47
связаны с проинсулином и активируют клеточную пролиферацию, дифференцировку и выживание клетки [314, 165]. Прежде всего, IGF-I и IGF-II ответственны за дифференцировку скелетных мышечных клеток и низкоуровневое регулирование экспрессии рецепторного гена IGF-I, тогда как IGF-I ответственен за миогенез [165]. В большинстве ситуаций белки, связывающие IGF, ингибируют влияние IGF, блокируя их взаимодействие с рецептором; однако при определенных обстоятельствах, эти связывающие белки способны увеличить действие IGF-I, связываясь с ним и предотвращая его утилизацию, таким образом, увеличивая его биодоступность в тканях- мишенях [314].

Несколько исследователей выявили м-РНК IGF-I и IGF-II и их рецепторы как в миометрии, так и в миоматозных узлах. IGF-I, но не IGF-II, обладал митотической активностью в клеточных культурах лейомиомы [165]. О более высоком содержании м-РНК IGF-I в клетках лейомиомы, чем в миометрии сообщалось в двух источниках [120, 119], тогда как два других исследования пришли к заключению, что эти уровни существенно не отличались [166, 306]. Увеличенное количество IGF-I связывающего белка при иммуногистохимическом исследовании было обнаружено в некоторых, но не во всех, лейомио- матозных образованиях по сравнению с миометрием [95]. Различия в относительном количестве МРНК IGF-I, о которых сообщают в этих работах, возможно, связано с гетерогенностью, которая существует среди фиброматозных узлов при миоме матки [242]. В ряде исследований было отмечено [120, 119, 306], что количество м-РНК IGF-II было выше в лейомиомах, чем в миометрии, однако в одной из работ сообщалось о низких уровнях м-РНК IGF-II как в миоме, так и в миометрии [166]. Giudice и др. [167] выявил, что наиболее выраженная экспрессия

гена IGF-I в миоматозных узлах была во время поздней пролиферативной фазы цикла, тем самым предполагая, что эстрогены положительно регулируют этот фактор роста в клетках лейомиомы; с другой стороны, выраженность экспрессии гена IGF-II не менялась в зависимости от фазы цикла.

Оба типа IGF имеют одинаковое сродство с рецептором IGF-I, тогда как IGF-II рецептор избирательно связывается только с IGF-II [121]. Рецептор IGF-I выполняет большинство биологических действий IGF-I и IGF-II [72], включая митогенное, метаболическое. Рецептор IGF-II с 6 фосфатами, возможно, является бифункциональным рецептором, работающим в лизосомальной ферментной системе и супрессором действия IGF, увеличивая его утилизацию [208, 276]. В ряде работ было определено, что уровни рецепторов IGF-I в клет-

48

ках лейомиомы превышают их количество в миометрии в трех ис- следованиях [164,283, 121], тогда как Chandrasekhar и соавт. не было найдено различий в уровнях IGF рецепторов. Вероятнее всего, уровни IGF-I, IGF-II рецепторов не меняются в зависимости от фазы менструального цикла [167].

Выводы большинства работ, посвященных изучению роли IGF-I. состояли в том, что данный фактор роста может играть митогенную роль в росте лейомиомы матки, в связи с повышенным уровнем рецепторов IGF-I и чрезмерной экспрессией непосредственно в клетках опухоли.

Пролактин

Не смотря на то. что первоначально пролактин был открыт как гормон гипофиза, обнаружено, что пролактин продуцируется так- же тканями матки, включая эндометрий, миометрий и миоматозные узлы [226, 195]. Значение продукции пролактина в лейомиомах еще не определено; однако интерес к этому гормону связан с тем, что пролактин действует, как митоген на гладкомышечные клетки сосудов посредством пртеинкиназа С-

зависимого механизма [252].

Кроме того, в одном из исследований культур тканей миометрия и лейомиомы, секреция пролактина была существенно выше в фибромиомах. по сравнению с миометрием [241]. С другой стороны, Daly и соавт. определили, что эстрогены увеличивали секрецию пролактина в культурах тканей фибромиомы, тогда как прогестерон показал подавляющий эффект [226]. В недавнем исследовании, воздействие на лейомиомы и клетки миометрия антител, нейтрализующих пролактин. привело к ингибированию пролиферации клеток, что позволило авторам прийти к заключению, что пролактин может являться аутокринным или паракринным фактором роста для лейомиомы и для клеток миометрия [209]. Эти данные подтверждают, что роль пролактина в туморогенезе еще недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

Резюме

Из краткого обзора главных факторов роста, обнаруженных в фиброматозных узлах при миоме матки, можно сделать вывод, что многочисленные факторы роста, вероятно, важны в патогенезе этой опухоли. Различные факторы роста могут играть роль на различных стадиях патогенеза миомы матки [39]. Многие из факторов могут взаимодействовать между собой и оказывать кумулятивный эффект, как. например, два ангиогенных митогена VEGF и bFGF.

Эффекторы: факторы роста и их рецепторы

49

В других ситуациях эффект одного фактора роста зависит от наличия другого, например IGF-1, действующего, как фактор прогрессии в клеточном цикле только тогда, когда присутствуют комплиментарные факторы PDGF и FGF. А также могут обладать косвенным митогенным эффектом, как TGF-P, который стимулирует секрецию PDGF [267].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ МИОМЫ МАТКИ

Симптоматология и клиническое течение

Жалобы на циклические и ациклические кровотечения, боли внизу живота тянущего или схваткообразного характера, дизурические
расстройства, запоры, анемию, нарушение репродуктивной функции.

Основные симптомы:

Патологические менструальные кровотечения — гиперменорея, гиперполименорея и ациклические кровотечения.

Вторичная анемия (слабость, утомляемость и др.).

Боли: постоянные, ноющие — при росте узла, нарушении питания узла (отек, некроз), схваткообразные — при субмукозных узлах, острые — при перекруте ножки субсерозного узла.

Бесплодие — до 30 % больных.

Нарушение кровообращения узлов — может проявляться нарастанием характера болей, циклическими или ациклическими кровотечениями, повышением температуры тела, ухудшением общего состояния, изменениями со стороны белой крови.

Нарушения функции смежных органов — запоры, дизурические расстройства, развитие гидроуретера и/или гидронефроза.

Диагностика

Особенности гинекологического анамнеза (менструальная функция, заболевания гениталий). Чаще миомой матки страдают нерожавшие женщины. Особого внимания требуют пациентки с анемией, причиной которой может быть миома матки.

Наличие соматических заболеваний (болезни крови и др.).

Осмотр шейки матки в зеркалах, кольпоскопия. Как правило, изменения на слизистой шейки матки не связаны с фибромиомой. Тем не менее при крупных узлах шейка матки может быть отклонена в какую-либо сторону. В редких случаях при перешеечном и шеечном расположении узлов, удается визуализировать фибромиому в гинекологических зеркалах.

Бимануальные гинекологические исследования (ректо-ваги-

нальное по показаниям). При этом матка, как правило, увеличена в размерах, поверхность ее может быть бугристой. Нередко удается достаточно точно определить размеры и локализацию узлов.

Раздельное выскабливание слизистой оболочки матки и цервикального канала (гистологическое исследование соскоба) с целью получения фрагментов субмукозных узлов миомы.

Принципы диагностики миомы матки

51

Гистеросальпингография. При этом исследовании удается визуализировать узлы, деформирующие полость матки.

Гистероскопия. Данный метод является методом выбора для диагностики и лечения миомы матки с субмукозной локализацией. Данное исследование позволяет не только точно установить диагноз субмукозной миомы матки, определить точную локализацию и размер узлов, но и может переходить в операционную гистероскопию (гистеро-резектоскопию) в результате которой прицельно удаляется узел, не повреждая интактный эндо- и миометрий [8].

УЗИ органов малого таза и матки.

С целью диагностики миомы матки используется как трансвагинальное, так и трансабдоминальное сканирование. Трансабдоминальное сканирование имеет диагностические преимущества при значительных размерах матки, наличии субсерозного узла на ножке. Ультразвуковая картина при миоме матки зависит от количества узлов, их размера, локализации, наличия в них дистрофических и дегенеративных изменений.

Характерными акустическими признаками миомы матки являются:

увеличение размеров матки (прежде всего передне-заднего размера);

деформация наружных контуров матки (субсерозные, интрамуральные узлы);

деформация полости матки (субмукозные, интрамуральные узлы);

нарушение структуры миометрия за счёт наличия в нём узлов опухоли.

При описании узла миомы матки необходимо определить его основные характеристики: количество, локализацию, средний диаметр, форму, эхогенность. внутреннюю структуру и характер контура.

Количество. В большинстве случаев определяется несколько узлов миомы матки (по некоторым данным, до 80-85%).

Локализация (узлы с типичным расположением — интрамуральные, субсерозные, субмукозные; узлы с атипичным расположением — интралигаментарные, шеечные). Интрамуральные узлы определяются в толще миометрия. Большие интрамуральные узлы могут приводить к увеличению размеров матки, ассиметрии и деформации её стенок. Субсерозные узлы располагаются в наружной трети миометрия и приводят к деформации наружного контура матки. Субсерозные узлы имеют широкое

или узкое (ножка) основание. Обычно субсерозные миоматозные узлы связаны с телом матки широким основанием. Реже они располагаются на определённом расстоянии от матки, развиваясь за счёт тонкой питающей ножки. Опухоли на длинной ножке могут занимать высокое положение вне пределов поля изображения вагинального датчика. В сомнительных случаях целесообразно дополнительно использовать трансабдоминальное сканирование. Субсерозные узлы на ножке подвижны и легко подвергаются подкручиванию. При наличии субсерозной миомы матки на ножке дифференциальный диагноз нужно проводить с опухолью яичника, кишечника и маточной трубы. Субмукозные узлы определяются как округлые образования, расположенные в полости матки или деформирующие её полость. Большие субмукозные узлы вызывают значительное расширение полости матки. Субмукозные узлы на ножке могут вызывать расширение цервикального канала. Дифференциальный диагноз при

субмукозной локализации узла необходимо проводить с полипом эндометрия. Интралига- ментарные узлы определяются на уровне перешейка, имеют латеральное направление роста. С целью уточнения локализации узла миомы возможно использование трехмерного изображения, в том числе в режиме реального времени (3D/4D режим).

Форма. Обычно миоматозные узлы имеют округлую или овальную форму.

Средний диаметр. Определяется как среднее арифметическое между двумя взаимно перпендикулярными диаметрами опухоли.

Эхогенность (средняя, сниженная, повышенная). Эхоген- ность — это свойство ткани отражать ультразвуковые лучи. Эхогенность опухоли зависит от соотношения в её структуре гладкомышечной и соединительной ткани, а также от степени васкуляризации. Обычно миома матки имеет несколько меньшую, по сравнению с контактным миометрием, или среднюю эхогенность (изоэхогенные). Миома матки с хорошей васкуляризацией менее эхогенна, чем неизменённый миометрий.

Внутренняя структура (однородная, неоднородная). Миома матки может сопровождаться нарушением микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах. На эхограммах данные процессы отражаются появлением в её структуре многочисленных эхонегативных (жидкостных) структур, разделенных перегородками. Миома с дегенеративными изменениями также может иметь сниженную эхогенность. При длительном нарушении кровообращения опухоли и развитии асептического некро-

Принципы диагностики миомы матки

53

за возможно размягчение и рассасывание её отдельных участков с формированием полостей с жидким содержимым. При наличии кальцинатов в миоме (единичных, множественных) в опухоли определяются зоны повышенной эхогенности или гиперэхогенные участки. В отдельных случаях возможно полное обызвествление псевдокапсулы узла.

Контур. Миоматозные узлы имеют чёткий контур, они ясно отграничены от контактного миометрия.

9. Доплерометрическое исследование

Доплерометрия относится к дополнительным методикам, позволяющим оценить особенности кровообращения в матке и опухоли. По данным ряда исследователей, у больных миомой матки отмечается более низкое сосудистое сопротивление кровотоку как в маточных артериях (по сравнению со здоровыми женщинами), так и в сосудах миоматозного уза (по сравнению с сосудами неизменённого миометрия). Низкая сосудистая резистентность сосудистой системы матки объясняется увеличением концентрации эстрогенов, их рецепторов и связанной с этим процессом вазодилатацией в миоматозных узлах по сравнению с интактным миометрием. Наиболее васкуляризированными считаются узлы диаметром от 3 до 5 см независимо от их локализации. По мере увеличения диаметра узла снижается частота выявления внутриопухолевых сосудов (на периферии и в центральных участках опухоли). Для субсерозных и субмукозных форм опухоли характерен так называемый периферический тип васкуляризации, для интрамуральных — смешанный тип. Самое низкое сопротивление кровотоку отмечается в сосудах субсерозных узлов.

Доплерометрия внутриопухолевого кровотока может предоставить косвенную информацию о морфологическом строении узла. Для пролиферирующих миом и предсарком характерен интенсивный внутриопухолевый кровоток, меньшие (по сравнению с простой миомой) численные значения качественных доплерометрических показателей. Это обусловлено увеличением сосудистого объема и капиллярной плотности при пролиферирующих типах миомы матки.

При наличии дегенеративно-дистрофических процессов вузлах простой миомы снижается частота выявления внутриопухолевых сосудов в центре узла и возрастают величины индексов сосудистого сопротивления кровотоку в маточных и опухолевых сосудах (по сравнению с миомой без дегенеративно-дистрофических

изменений).
54
Миома матки: этиология, патогенез, принципы диагностики
Ю.КТ или МРТ.
Наряду с ультразвуковым исследованием, в последнее время с целью установления точного диагноза миомы матки, все чаще применяется КТ и/или МРТ. При этом следует отметить, что для визуализации матки, как паренхиматозного органа, наиболее информативным является МРТ.
МРТ является относительно новым диагностическим методом, возможности которого в выявлении патологии репродуктивных органов уже высоко оценена отечественными авторами. Точность выявления патологических образований матки при выполнении данного исследования составляет 80% [1].
Показания для выполнения МРТ малого таза:
Уточнение локализации и размеров миоматозных узлов при планировании хирургического лечения.
Атипичное расположение миоматозных узлов при планировании хирургического лечения.
Дифференциальная диагностика с другими патологическими образованиями миометрия (аденомиоз, рак тела матки).
Дифференциальная диагностика с другими патологическими образованиями малого таза.
Оценка состояния миометрия после выполнения миомэктомии у пациенток, планирующих беременность.
Противопоказания для выполнения МРТ малого таза:
Наличие металлических имплантов.
Наличие кардиостимулятора.
Миома матки по данным МРТ визуализируется в виде четко ограниченных, округлых зон миометрия с пониженной интенсивностью МР сигнала (рис. 2).

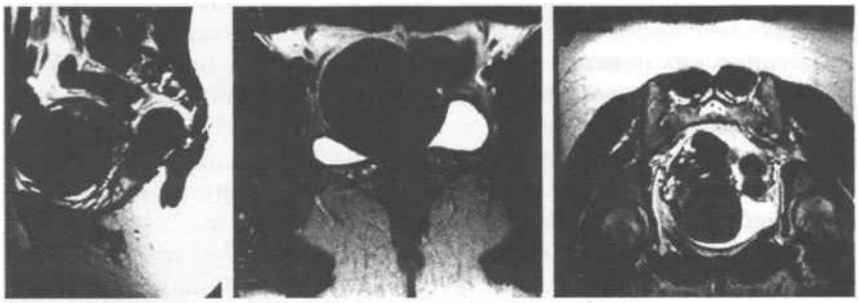


Рис. 2. Гигантская миома матки, интрамуральная форма

Принципы диагностики миомы матки

55

Рис. 3. МРТ с КУ через 6 месяцев после лапароскопической миомэктомии.

Описана толщина области рубца и интактного миометрия

Специфичность данного диагностического метода увеличивается до 97% при использовании контрастного усиления (КУ). Для этого контрастное вещество вводится внутривенно, болюсно. После чего выполняется МРТ по стандартной методике.

В последнее время большое внимание уделяется вопросу состояния миометрия после органосохраняющих операций на матке у пациенток, планирующих беременность. МРТ с КУ позволяет детально описать состояние миометрия, наличие патологических образований, толщину послеоперационного рубца на матке. По некоторым данным, рубец на матке после выполнения миомэктомии или операции Кесарева сечения на постконтрастных изображениях, на фоне равномерного повышения интенсивности МР сигнала от интактного миометрия, представляет собой участок гипоинтенсивного МР сигнала. При этом толщину рубца на матке можно оценить с точностью до 1 мм (рис. 3).

11 .Клиническое и биохимическое исследование крови является вспомогательным для диагностики миомы матки и позволяет выявить неспецифические признаки нарушения питания узла (лейкоцитоз, повышение АЛТ, АСТ), и/или признаки анемизации больной (снижение количества гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя).

12.Лапароскопия. Безусловно, лапароскопия может являться

диагностическим методом для выявления миомы матки. Но в настоящее время у больных миомой лапароскопический доступ все чаще используется гинекологами для выполнения как радикальных операций на матке (гистерэктомия) [15], так и органосохраняющих (миомэктомия) [5, 6].

выводы

В этом кратком пособии по этиологии, патогенезу и основным принципам диагностики миомы матки мы попытались проанализировать литературу и представить существующие представления и мнения, делая акцент на наиболее доказательных исследованиях. За последние 20 лет выполнено большое количество работ, посвященных этой актуальной проблеме общественного здоровья. Мы кратко суммируем некоторые из этих данных:

Факторы риска для развития миомы матки могут воздействовать на патогенез посредством своего влияния на фазы инициирования или промоции онкогенеза. Несмотря на то, что их действие, на первый взгляд, часто кажется связанным с их влиянием только на эстрогены и прогестерон, существуют и другие механизмы. Например, раннее менархе увеличивает продолжительность эстрогеновой стимуляции, но. с другой стороны, большее количество менструаций в течение жизни приводит к повреждению тканей матки. Двумя из более значимых факторов риска, которые были выявлены, является возраст (поздний репродуктивный) и афроамериканская этническая принадлежность. Влияние возраста может быть связано с продукцией клеток с нарушенной регуляцией или с длительным периодом роста этих клеток в условиях гормонального влияния в течение репродуктивных лет. Почему афроамериканские женщины в группе с более высоким риском по развитию клинически значимых миом матки, неизвестно, но их очевидные метаболические особенности, например такие, как преобладание 16а-гидроксилированного эстрадиола. возможно, увеличивают пролиферативный эстрогеновый эффект. Увеличенный риск был

также связан с ранним менархе, бесплодием и ожирением, тогда как снижение риска было характерно для женщин с большим паритетом и у курящих, что. естественно, не может быть рекомендовано как протективный фактор. Основываясь на клинических данных, тамоксифен также является фактором риска.

Кариотипические изменения были выявлены приблизительно в 40% хирургически удаленных миоматозных узлах. Наиболее распространенными из них является транслокация t (12; 14) и делеция 7q; однако, наличие этих нарушений не исключает субмикроскопические мутации более универсального характера, которые еще необходимо найти. Возможно, существует не один генетический путь к формированию фиброматозных узлов. Фенотипические фиброзные разновидности миомы матки, вероятно, связаны с хромосомными различиями, либо первичными, либо в результате клонального развития опухоли.

Выводы

57

Эстрогены и прогестерон, возможно, являются промоторами роста миоматозного узла, действующими совместно. Таким образом, эстрогены стимулируют образование ER и PR во время фолликулярной фазы, а в лютеиновую фазу прогестерон стимулирует митогенез клеток. Дефицит фермента, метаболизирующего эстрогены, 17Р-гидроксистероид-дегидрогеназы, в миоме может являться причиной накопления эстрадиола в этих опухолях и последующих его эффектов, направленных на стимуляцию роста узлов. Аналогично, чрезмерная экспрессия эстрадиол-4-гидроксилазы, приводит к образованию метаболита эстрадиола. обладающего эстрогеновой активностью длительного действия.

Выявлено повышенное содержание некоторых факторов роста в клетках лейомиомы. TGF-p3 и bFGF могут играть особенно важную роль в патогенезе этих опухолей ввиду их объединенного митогенного эффекта и стимуляции синтеза внеклеточного матрикса. При этом EGF это — единственный фактор роста, кроме

TGF-J33, с повышенной экспрессией во время лютеиновой фазы, когда митотическая активность клеток миомы максимальна. Вероятно, что IGF-I, играет важную роль из-за своей мощной митогенной активности и чрезмерной экспрессии рецептора IGI-1 в лейомиомах. Факторы роста могут быть медиаторами или эффекторами регуляции половых стероидов.

Следует подчеркнуть, что самая важная часть загадки патогенеза миомы матки, вопрос инициатора (ов), остается нерешенной. Дальнейшие исследования генетических и молекулярных изменений обеспечат возможность проникновения в суть патологии этой опухоли и могут предложить ключи к разгадке патогенеза. Если говорить о миоме матки с точки зрения эволюции, то следует отметить резкое увеличение заболеваемости в последние годы. В связи с этим можно предположить, что, возможно, сегодня существуют условия, которые значительно воздействуют на физиологию матки, и которых не было в былые времена. Нет ни малейших сомнений в том, что женщины в прошлом переносили меньше менструальных циклов из-за короткой продолжительности жизни, более сложных физических условий и длительного периода кормления грудью. Другие изменения в современном образе жизни, такие как изменения диеты в сторону большего содержания жиров, низкого содержания белка, потенциальное воздействие экологических эстрогенов, могли также быть значимыми для патогенеза этого заболевания.

58

Миома матки: этиология, патогенез, принципы диагностики

• Наконец, следует сказать, что диагностика миомы матки, как правило, не представляет трудностей. В некоторых случаях, миому необходимо дифференцировать от беременности, рака и саркомы матки, воспалительных тубоовариальных образований, аденоми- оза, опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства, кист и рака яичников, нефроптозом.

На основании наших текущих знаний мы можем только размышлять о причинах миомы матки. Будущие научно-исследовательские работы могут обеспечить лучшее понимание причин и механизмов опухолевого генеза миомы матки. Только проникнув в суть заболевания. в саму биологию этой опухоли, мы сможем успешно разработать профилактические стратегии, которые уменьшат заболеваемость миомой матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адамян Л. В.. Мурватов К. Д. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии матки и придатков // Международный Конгресс по Эндометриозу: Москва, 22-26 апреля 1996. — М., 1996. — С. 190-191.

Айламазян Э. К. и соавт. Гинекология от пубертата до постменопаузы. 2-е изд., доп. — М.: МЕДпресс-информ. — 2006.

Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Генетика раннего эмбрионального развития человека // Национальное руководство по медицинской генетике. — М.: ГАЭОТАР-Ме- диа. — 2012, — С. 81-126.

Беженарь В Ф Особенности комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин: Автореф. дис... докт. мед. наук. — СПб., 2002.

Беженарь В. Ф.. Цыпурдеева А. А.. Долинский А. К. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии // Ж. акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, вып. 4, — С. 23-33.

Беженарь В Ф.. Медведева Н. С., Айламазян Э. К. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии // Здоровье женщины. — 2008. — № 4. — С. 22-27.

ВихляеваЕ.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 200-204.

Рудакова Е. Б. Куриленко Т. Ю.. Давыдов В. В . Давыдов П. В. Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: Учебно-методическое пособие. 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ. — 2012.

Беженарь В Ф.. Павлова Н. Г., Прохорова В.С.. Медведева НС. Возможности применения Гинестрила при неоадьювантной терапии больных репродуктивного возраста с миомой матки // Здоровье женщины. — 2008. — Т. 4 (36). — С. 18-21.

Егорова О. В.. Бермишева М. А.. Хуснутдинова Э. К. Глебова Н.

Н. Современные представления о молекулярно-генетических основах миомы // Генетика. — 2007. — Т. 6, № 10, — С. 11-15.
Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Петрова В. Д. и др. Золадекс в комплексном лечении больных с миомой матки (многоцентровое исследование) // Вестник российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1998. — № 3. — С. 52-58.
Кулаков В. И.. Савельева Г. М.. Манухин И. Б. Гинекология. Национальное руководство. — 2009.
Кулаков В. И.. Шилова М. Н Применение а-ГнРГ для лечения миомы матки // Акуш. и гинек. — 1998. — № 6.
Курбанова М.Х., Королева А. Г. Генетический анализ структуры предрасположения к миоме матки. Распространенность и заболеваемость // Генетика. — 1989. — №6, —С. 1122-1124.

Беженарь В.Ф. Цыпурдеева А. А.. Допинский А. К. Бочоришвили Р. Г. Лапароскопическая гистерэктомия — семилетний опыт// Журн. акушерства и женских болезней. — 2011. — № 4. — С. 12-19.
Манушарова Р.А., Черкезова Э. И. Применение аналогов гонадотропин-релизинг- гормона при гормонально зависимых заболеваниях //Учебно-методическое пособие. — М., 2005.
Опыт оценки приемлимости и переносимости комбинированных контрацептивов регулона и новинета / ДьячукА.В. [и др.] //Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Проблемы и решения: Тез. докл. науч.-практич. конф.— М., 2004,—С. 80-84.
Савельева Г. М., Краснова И. А., Бреусенко В. Г. Современные подходы к ведению больных с миомой матки // Международный медицинский журнал.— 2001.— N° 4.
Савицкий А. Г., Аорамченко В В., Савицкий Г. А. Патологические предпосылки осложненного течения беременности при миоме матки // Журн. акуш. и женск. болезней. — 1988. — Вып. 2. — С. 50-54.
Савицкий А / . Абрамченко В В.. Аржанова О.Н. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки // Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и геникологии: Сбор. науч. трудов. — Саратов. — 1999. — С. 143-144.
Савицкий Г. А. Миома матки. — Спб, «Путь». — 2000.
Серова О. Ф. ТитченкоЛ. И Новые лекарственные препараты в лечении больных с миомой матки // Гинекология. — 1999. — № 1, Т. 1.
Соломатина А. А., Капушева Л. М.. Тюменцева М.Ю. а-ГнРГ в подготовке к консервативной миомэктомии // Вестник акушерства и гинекологии. — 2001. — № 3-4.
Тихомиров А. Л. Рациональное использование современных возможностей в лечении миомы матки. Брошюра практического гинеколога. — М., 2007.
ДжемлихановаЛ.Х.. Смирнова М.Ю.. ИиауриД.А.. Кветной М. И. Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов и

факторов роста в миометрии при миоме матки и аденомиозе. II Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11, Медицина. — 2009. — Вып. 4.
Коган И. Ю., Беженарь В.Ф.. Допинский А. К., ЧмароМ.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки // Журн. акушерства и женских болезней. — 2012. — № 4. — С. 113-118.
4-Hydroxylation of estradiol by human uterine myometrium and myoma microsomes: implications for the mechanism of uterine tumorigenesis / Liehr J.G. [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 9220-9224.
A comparative study of the estrogen receptor ratio in myometrium and uterine leiomyomas / Otsuka H. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1989. — Vol. 29. — P. 189-194.
A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata / Marshall L. M. [et al.] II Fertil Steril. — 1998. — Vol. 70. — P. 432-439.

A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leu- prolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri / Friedman A. J. [et al.] // Fertil. Steril. — 1988. — Vol. 49. — P. 404-409.
A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leupro- lide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata / Friedman A. J. [et al.] // Fertil. Steril. — 1989. — Vol. 51. — P. 251-256.
A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas / Fedele L. [et al.] // Eur, J. Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2000. — Vol. 88. — P. 91-94.
A randomized trial evaluating leuprolide acetate before hysterectomy as treatment for leiomyomas / Stovall T.G. [et al.] //Am.J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 164. — P. 1420-1423; discussion P. 1423-1425.
A reevaluation of estrogen status in postmenopausal women who smoke / Cassiden- ti D.L. [et al.] //Am.J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 1444-1448.
An ordered sequence of events is required before BALB/c-3T3 cells become committed to DNA synthesis / Pledger W. J.[et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75. — P. 2839-2843.
Abraham S., Johnson C. L. Prevalence of severe obesity in adults in the United States // Am.J. Clin. Nutr. — 1980. — Vol. 33. — P. 364-369.
Abramowic: M. Phytoestrogens//Med. Lett. — 2000.— Vol. 42. — P. 17-18.
Adlercreui: H,, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases // Ann. Med. — 1997, —Vol. 29, —P. 95-120.
Advances in uterine leiomyoma research: conference overview, summary, and future research recommendations // Newbold R. R.[et al.] // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108(suppl 5). — P. 769-773.
African Americans at higher risk than whites for uterine fibroids:

ultrasound evidence / Baird D. D. [et al.] // Am.J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 147. — P. S90.
Allelotype analysis of uterine leiomyoma; localization of a potential tumor suppressor gene to a 4 cM region of chromosome 7q / van der Heijden 0.[et al.] // Mol. Car- cinog. — 1998. — Vol. 23. — P. 243-247.
An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial / Carr B. R.[et al.] //J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 1217-1223.
Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata / Mashal R.D.[et al.] //Genes Chromosomes Cancer. — 1994. — Vol. 11. — P. 1-6.
Analysis of genetic alterations in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas by comparative genomic hybridization / Packenham J.P.[et al.] // Mol. Carcinog. — 1997. — Vol. 19, — P. 273-279.

Andersen.!.. Barbieri R.L. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas //J. Soc. Gynecol. Investig. — 1995. — Vol. 2. — P. 663-672.
Andersen J. Comparing regulation of the connexin43 gene by estrogen in uterine leiomyoma and pregnancy myometrium // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108(suppl 5). — P. 811-815.
Andersen J. Factors in fibroid growth. Baillieres Clin I I Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 12, —P. 225-243.
Arid A.. Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73.— P. 1006-1011.
Aromatase activity in uterine leiomyomata/Folkerd E. J. [et al.] // Steroid. Biochem. — 1984.— Vol. 20, — P. 1195-1200.
Barbieri R.L.. McShane P.M., RyanK.J. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase // Fertil. Steril. — 1986. — Vol. 46. — P. 232-236.
Baron J. A.. La VecchiaC., Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — P. 502-514.
Binding of 125 epidermal growth factor in human uterus / Chegini N. [et al.] // Cell. Tissue Res. — 1986. — Vol. 246. — P. 543-548.
Binding sites for epidermal growth factor in human uterine tissues and leiomyomas / Hofmann G. E.[et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 58. — P. 880-884.
Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT / De Aloysio D. [et al.] // Maturitas. — 1998. — Vol. 29. — P. 261-264.
Body fat distribution and uterine leiomyomas / Sato F.[et al.] // Epidemiol. — 1998. — Vol. 8.— P. 176-180.
Buchi K.A.. Keller P. J. Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues. Concentrations and hormonal dependency//Acta Obstet. Gynecol. Scand.. — 1983. — Vol. 62. — P. 487-492.

Buitram VC. Jr. Uterine leiomyomata — aetiology, symptomatology and management // Prog. Clin. Biol. Res. — 1986. — Vol. 225. — P. 275-296.
Cecil H.C., BitmanJ., Harris S. J. Estrogenicity of o, p'-DDT in rats II J. Agric. Food Chem. — 1971. — Vol. 19. — P. 61-65.
Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / Dixon D.[et al.] // Virchows Arch. — 2002. — Vol. 441. — P. 53-62.
Cell release of bioactive fibroblast growth factor 2 by exon 6-encoded sequence of vascular endothelial growth factor / Jonca F. [et al.] // Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 24203-24209.
Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas / Vu K.[et al.] // Hum. Pathol. — 1998. — Vol. 29. — P. 359-363.

Chen L., Lindner H. Я, Lancet M. Mitogenic action of oestradiol-17 beta on human myo- metrial and endometrial cells in long-term tissue cultures // J. Endocrinol. — 1973. — Vol. 59. — P. 87-97.
Chew S-B., Carmalt H.. Gillett D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman on adjuvant tamoxifen therapy // Breast. — 1996. — Vol. 5. — P. 429-431.
Chromosome 7 biclonality in uterine leiomyoma / Ozisik Y. Y. [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. — 1993a. — Vol. 67. — P. 59-64.
Cigarette smoking and urinary estrogens / MacMahon B. [et al.] //Engl.J. Med. — 1982.—Vol. 307.— P. 1062-1065.
Clark B M.. Johnson J. V. Advising postmenopausal women with fibroids on HRT options // Contemp. Ob. Gyn. — 2000. — Vol. 45. — P. 86-100.
Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas / Brosens I. [et al.] // Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 69. — P. 232-235.
Clonal analysis of human tumors with M27 beta, a highly informative polymorphic X-chro- mo-somal probe // Fey M.F. [et al.] //J. Clin. Invest. — 1992. —Vol. 89. — P. 1438-1444.
Clonal analysis using recombinant DNA probes from the X-chromosome / Vogelstein B. [et al.] // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 4806-4813.
Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene / Hashimoto K. [et al.] // Gynecol. Obste.t Invest. — 1995. — Vol. 40. — P. 204-208.
Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary / Kuiper G.G. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 5925-5930.
Cohick IV. S.. Clemmons D. R. The insulin-like growth factors // Ann. Rev. Physiol. — 1993. — Vol. 55, — P. 131-153.
ColganT.J., Pendergast S., LeBlanc M. The histopathology of uterine leiomyomas following treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues // Hum. Pathol. — 1993. — Vol. 24. — P. 1073-1077.

Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium / Lessl M. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2596-2600.
Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients / Tomas E. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 1995. — Vol. 59. — P. 261-266.
CoupevS., ed. Primary Care of Adolescent Girls. Philadelphia: Hanley and Belfus. — 2000.
Cramer D. IV. Epidemiology of myomas // Semin. Reprod. Endocrinol. — 1992. — Vol. 10, —P. 320-324.
Cramer S. F.. Horiszny J. A., Lepperi P. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an eti- ologic hypothesis //J. Reprod. Med. — 1995. — Vol. 40. — P. 595-600.
Cramer S. F.. Patel A. The frequency of uterine leiomyomas // Am. J. Clin. Pathol. — 1990. — Vol. 94. — P. 435-438.

CuUinan-Bove K., KoosR.D. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133, —P. 829-837.
Cumulative dosage effect of a RAD51L1/HMGA2 fusion and RAD51L1 loss in a case of pseudo-Meigs' syndrome / Amant F. [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. — 2001. — Vol. 32. — P. 324-329.
Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size / Rein M.S. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 4. — P. 83-86.
Cytogenetical observations in human benign uterine leiomyomas / Mark J. [et al.] // Anticancer Res. — 1988. — Vol. 8. — P. 621-626.
Daniel M.. Martin A. D.. FaimanC. Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1992. — Vol. 16.— P. 245-254.
DcrwoodM.Y., Khan-Dawood F. S. Plasma insulin-like growth factor-l, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas // Fertil. Steri. — 1994. — Vol. 61, —P. 617-621.
DDT and its metabolites in leiomyomatous and normal human uterine tissue / Sax- ena S. P. [et al.] // Arch. Toxicol. — 1987. — Vol. 59. — P. 453-455.
Debodinance P Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and postoperative events // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 2001. — Vol. 30.— P. 151-159.
Deletion 7q22 in uterine leiomyoma. A cytogenetic review / Ozisik Y. Y. [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. — 1993. — Vol. 71. — P. 1-6.
Deligdisch L Hormonal pathology of the endometrium // Mod. Pathol. — 2000. — Vol. 13.— P. 285-294.
Determination of estradiol, estrone, and progesterone in serum and myometrium: correlation with the content of sex steroid receptors and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity throughout the menstrual cycle / Schmidt-Gollwitzer M. [et al.] // Clin. Endocrinol.

Metab. — 1979. — Vol. 49. — P. 370-376.
Diet and uterine myomas / Chiaffarino F. [et al.] //Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 94. — P. 395-398.
Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women / Prentice R. [et al.] // The Women's Health Trial Study Group. J. Natl. Cancer Inst. — 1990. — Vol. 82. — P. 129-134.
Disruption of muREC2/RAD51 L1 in mice results in early embryonic lethality which can be partially rescued in a p53 (-/-) background / Shu Z. [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 8686-8693.
Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium / Viville B. [et al.] // Hum. Reprod. — 1997, — Vol. 12. — P. 815-822.

Dixon D.. He Haseman J. K. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108(suppl 5). — P. 795-802.
Does the use of postmenopausal hormone replacement therapy influence the size of uterine leiomyomata? A preliminary report / Schwartz L.B. [et al.] // Menopause. — 1996, — Vol. 3, —P. 38-43.
Dual control of cell growth by somatomedins and platelet-derived growth factor / Stiles C.D. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 1279-1283.
Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas / Sato F. [et al.] // Womens Health Gend. Based Med. — 2000. — Vol. 9. — P. 299-302.
Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas / Sato F. [et al.] // Womens Health Gend. Based Med. — 2000. — Vol. 9. — P. 299-302.
Effect of a lowfat diet on hormone levels in women with cystic breast disease / Rose D. P. [et al.] // Serum steroids and gonadotropins. J. Natl. Cancer Inst. — 1987, —Vol. 78. — P. 623-626.
Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma / Cola- curci N. [et al.] // Maturitas. — 2000. — Vol. 35. — P. 167-173.
Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites / Schneider J. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 973-978.
Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis / MaruoT. [et al.] // Steroids. — 2000. — Vol. 65. — P. 585-592.
Efficacy and safety considerations in women with uterine leio-myomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis / Friedman A. J. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 163. — P. 1114-1119.
EmansS.J..LauferM.R., Goldstein D P. Pediatric and Adolescent Gynecology. Philadelphia: Williams and Wilkins. — 1998.
Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-

control study / Parazzini F. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 72. — P. 853-857.
Estradiol-17 beta-, progesterone and 5 alpha-dihydrotestosterone receptors of uterine myometrium and myoma in the human subject / Tamaya T. [et al.] // Steroid. Bio- chem. —1979, —Vol. 10, —P. 615-622.
Estrogen and progesterone binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue / Pollow K. [et al.] // Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1978. — Vol. 16. — P. 503-511.
Estrogen and progesterone receptors in uterine leiomyomas / Marugo M. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1989. — Vol. 68. — P. 731-735.
Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women / Goldin B.R. [et al.] // N. Engl.J. Med. — 1982.—Vol. 307, —P. 1542-1547.
Estrogen receptor gene expression in human uterine leiomyomata / Brandon D.D. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1876-1881.

Estrogen receptor in human myoma tissue / Puukka M. J. [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. — 1976. — Vol. 6. — P. 35-44.
Estrogen receptors (ERalpha/ERbeta) in normal and pathological growth of the human myometrium: pregnancy and leiomyoma / Benassayag C. [et al.] //Am. J. Physiol. — 1999.— Vol. 276, —P. E1112-E1118.
Estrogenic action of tamoxifen in women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (goserelin)— lack of shrinkage of uterine fibroids / Lumsden M.A. [et al.] // Fertil. Steril. — 1989. — Vol. 52. — P. 924-929.
Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells in vitro I Hodges L.C. [et al.] // Toxicol. Sci. — 2000. — Vol. 54. — P. 355-364.
Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women [correspondence] /Taio- li E. [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1996. — Vol. 88. — P. 617.
Evidence for RAD51L1/HMGIC fusion in the pathogenesis of uterine leiomyoma , Takahashi T. [et al.] //Genes Chromosomes Cancer. — 2001. — Vol. 30. — P. 196-201.
Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding / AnaniaC.A. [et al.] //Mol. Hum. Reprod. — 1997 — Vol. 3. — P. 685-691.
Expression of insulin-like growth factor-l and -II genes in human smooth muscle tumours / Hoppener J.W. [et al.] // Embo. J. — 1988. — Vol. 7. — P. 1379-1385.
Expression of the insulin-like and plateletderived growth factor genes in human uterine tissues / Boehm K. D. [et al.] // J. Mol. Reprod. Dev. — 1990. — Vol. 27. — P. 93-101.
Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and'IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues / Van der Ven L.T. [et al.] // Br.J. Cancer. — 1997. — Vol. 75.— P. 1631-1640.
EzemB.U..OtubiiJ.A. Hysterectomy in the Hausa/Fulani population in Nigeria // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1981. — Vol. 19. — P. 145.

Familial aggregation of uterine leiomyomata / Schwartz S. M. [et al.] // Am.J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 151. — P. S10.
Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology / Kiuru M. [et al.] II Am.J. Pathol. — 2001. — Vol. 159, — P. 825-829.
Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas / Sato F. [et al.] II Int J Fertil. — 2000. — Vol. 45. — P. 34-37.
Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate // Rein M.S. [et al.] II Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 53.— P. 1018-1023.
Fisher IV. C, Helwig E. B. Leiomyomas of the skin // Arch. Dermatol. 88. — P. 510-520. 1963.
Fraser H.M. LHRH analogues: their clinical physiology and delivery systems // Bail- lieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 1988. — Vol. 2. — P. 639-658.

Georgiexa B.. Milev /.. Minkov I. et al. Charactrisation of the uterine leiomyoma microR- NAome by deep sequencing // Genomics. — 2012. — Vol. 99. — P. 275-281.
Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer / Tomlinson I. P. [et al.] // Nat. Genet. — 2002. — Vol. 30. — P. 406-410.
GinsburgJ., Prelevic G. M. Lack of significant hormonal effects and controlled trials of phyto-oestrogens. Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 163-164.
Glass A. R. Endocrine aspects of obesity // Med. Clin. North. Am. — 1989. — Vol. 73.— P. 139-160.
Gonadotropin-releasing hormone agonist leprolide acetate and GnRH antagonist ce- trorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production / J. L. Britten [et al.] // Fertil Steril. — 2012. — Vol. 98(5). — P. 1299-307.
Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy induces apoptosis in uterine leiomyoma / Higashijima T. [et al.] // Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1996. — Vol. 68, —P. 169-173.
Gorbach S.L., Goldin B.R. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens// Prev. Med. — 1987. — Vol. 16.— P. 525-531.
Gross K. L.. Morton C. C. Genetics and the development of fibroids // Clin. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 44. — P. 335-349.
Growth factors: regulation of normal and neoplastic growth / Pusztai L. [et al.] // J. Pathol. — 1993. — Vol. 169. — P. 191-201.
Hall J. M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanismsb of estradiol and estrogen receptor signaling //J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 36869-36872.
Haney A. F. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108 (suppl 5). — P. 835-839.
Harrison-Woolrych M L., Charnock-Jones D.S., Smith S. K. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction // J. Clin. Endocrinol. Metab.

— 1994. — Vol. 78. — P. 1179-1184.
Heritability and risk factors of uterine fibroids — the Finnish Twin Cohort study / Luo- to R. [et al.] // Maturitas. — 2000. — Vol. 37. — P. 15-26.
Hormone levels during dietary changes in premenopausal African-American women / Woods M.N. [et al.]//J. Natl. Cancer. Inst. — 1996. — Vol. 88.— P. 1369-1374.
HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata /Gat- tas G. J. [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. — 1999. — Vol. 25. — P. 316-322.
hREC2, a RAD51-like gene, is disrupted by t (12;14) (q15; q24.1) in a uterine leiomyoma / Ingraham S. E. [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. — 1999. — Vol. 115. — P. 56-61.
HsRec2/Rad51L1, a protein influencing cell cycle progression, has protein kinase activity / Havre P. A. [et al.] // Exp. Cell. Res. — 2000. — Vol. 254. — P. 33-44.

HsuehA.J.. PeckE.J. Jr. Clark J.H. Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth // Nature. — 1975. — Vol. 254. — P. 337-339.
Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern / Enmark E. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4258-4265.
Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin / Fayed Y.M. [et al.] // Jr. Lab. Invest. — 1989. — Vol. 60. — P. 30-37.
Human uterine tissue throughout the menstrual cycle expresses transforming growth factor-beta 1 (TGF beta 1), TGF beta 2, TGF beta 3, and TGF beta type II receptor messenger ribonucleic acid and protein and contains [125IJTGF beta 1-binding sites / Chegini N. [et al.] // Endocrinology. — 1994. — Vol. 135. — p. 439-449.
Hung T. T., Gibbons W. E. Evaluation of androgen antagonism of estrogen effect by dihydrotestosterone //J. Steroid. Biochem. — 1983. — Vol. 19. — P. 1513-1520.
Hysterectomy in the United States, 1988-1990 / Wilcox L.S. [et al.] // Obstet Gynecol — 1994. — Vol. 83. — P. 549-555.
Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines / Charnock-Jones D.S. [et al.] // Biol. Reprod. — 1993. — Vol. 48. — P. 1120-1128.
Identification of a novel human RAD51 homolog, RAD51B / Albala J.S. [et al.] // Genomics. — 1997. — Vol. 46. — P. 476-479.
Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy / Kawaguchi K. [et al.] // Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol. — 1991. — Vol. 419. — P. 309-315.
Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / Nisolle M. [et al.]

// Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14. — P. 2844-2850.
In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism / Sumitani H. [et al.] // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 3852-3861.
In vitro conversion of estradiol-17beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma / Pollow K. [et al.] // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1978. — Vol. 16. — P. 493-502.
Inborn errors of the Krebs cycle: a group of unusual mitochondrial diseases in human / Rustin P. [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — Vol. 1361. — P. 185-197.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Опухоли женской репродуктивной системы

Учебное пособие для ординаторов

г. Грозный 2015

Печатается по разрешению Ученого совета

Чеченского государственного университета

протокол № 3 от 26.03.2015 г.

и учебно – методической комиссии ЧГУ

протокол №_ 7 от 19.03.2015 г.

Составители: Л.Х.Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Я.В.Мусаева к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г.Сайдуллаев д.м.н., профессор**,** заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ

Л.В.Тарамова - начальник отдела материнства Министерство здравоохранения Чеченской Республики

Чеченский Государственный Университет

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие
Глава 1**. Дисгормональные гиперплазии и доброкачественные опухоли молочных желез**
Глава 2. **Рак маточной трубы**
Глава 3. **Рак шейки матки**
Глава 4. **Рак тела матки**
Глава 5. **Рак яичников**
Глава 6**. Трофобластическая болезнь, пузырный занос**
Глава 7**. Хориокарцинома матки**
Глава 8. **Фоновые и предраковые заболевания женской половой сферы**
Литература

Предисловие

Женская репродуктивная система - это сложная анатомическая и функциональная система, включающая в себя внегипоталамические отделы центральной нервной системы, гипоталамус, гипофиз, яичники и органы-мишени, к которым относятся все органы, составляющие женские гениталии, и молочные железы.

Из всех составляющий женскую репродуктивную систему наиболее повреждены онкологическим заболеваниям гениталии и молочные железы, рак которых в структуре онкологической заболеваемости женщин в сумме составляет около 40%, а в структуре онкологической смертности - более 30%.

В последние годы, периодически обостряясь и затухая, идет дискуссия о том, должны ли гинекологи заниматься проблемами опухолевых заболеваний молочных желез. По нашему мнению, гинекологи должны хорошо знать все, что связано с молочной железой, поскольку молочная железа, бесспорно являясь частью репродуктивной системы, развивается и управляется по тем же принципам и теми же механизмами, что и остальные органы этой системы. А самое главное - гинекологи должны владеть методами исследования молочных желез и проводить осмотр их при каждом посещении женщинами гинекологического кабинета. Это, безусловно, повысит выявляемость опухолевых заболеваний молочных желез на ранних стадиях. Мероприятия же по уточнению диагноза, а тем более лечение, должны проводить онкологи, потому что выбор тактики лечения рака молочной железы осуществляется индивидуально, конкретно для каждой больной в зависимости от стадии, степени дифференцировки опухали, ее рецепторного статуса и многих других факторов.

ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ГИПЕРПЛАЗИИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Статистика. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин России стоит на 1-м месте. При этом больные с запущенными стадиями заболевания составляют около 40%, а умирают в течение первого года со дня постановки диагноза РМЖ более 11% больных. В целом при РМЖ 5- летняя выживаемость больных составляет 55%, однако при I стадии она приближается к 95%, а 10-летняя выживаемость при этой же стадии менее 80%. Из этого следует, что лечение РМЖ даже на ранних стадиях не дает стопроцентного излечение больных: более 20% из них погибают в результате реализации метастатических поражений различных органов.

Это объясняется тем, что на самых ранних этапах развития опухоли, недоступных никаким методам диагностики, когда она достигает объема всего лишь 100-200 клеток (7-8 удвоений), начинается процесс ангиогенеза, благоприятствующий интравазации опухолевых клеток, канцеремии, что в результате ведет к появлению микрометастазов в различных органах (Моисеенко В.М., 2002). Из выше изложенного следует, что в противораковой борьбе наряду с ранней диагностикой злокачественных опухолей не меньшее значение имеет своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний.

Влияние гормонов на жизнедеятельность молочной железы. Молочные железы – это железистые гормонозависимые органы, входящие в репродуктивную

систему женщины, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), хорионического гонадотропина, пролактина, тиреотропного гормона, кортикостероидов, инсулина и, конечно же, эстрогенов, прогестерона и андрогенов.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет *эстрадиол.* Он контролирует большинство морфологических изменений в тканях молочной железы, воздействуя на них, независимо от возраста. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2-20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинуса. Это осуществляется за счет взаимодействия с ядерной ДНК эстрадиола, связанного с эстрогенорецептором, посредством непрямого механизма – индукции синтеза факторов роста, которые стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток и тормозят апоптоз, а также за счет стимуляции клеточного роста путем отрицательной обратной связи, согласно которой эстрогены нивелируют эффекты ингибирующих факторов роста. Эстрадиол также стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани железы. В связи с этим избыток эстрадиола в тканях молочной железы сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани.

Прогестерон в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки, а альвеолы, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Прогестерон ограничивает местное действие эстрогенов на ткани молочной железы, поскольку именно он регулирует активность содержащихся в эпителии протоков ферментов 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы-2 и эстронсульфотрансферазы, которые быстро окисляют эстрадиол в менее активный эстрон и затем, связывая последний, превращают его в неактивный эстронасульфат. Под влиянием прогестерона повышается также активность 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует эстрадиол. Из изложенного следует, что прогестерон способен уменьшать локальный уровень эстрогенов. Прогестерон также способен снижать экспрессию рецепторов эстрогенов и модулировать апоптоз клеток молочной железы посредством гена-супрессора р53. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2-10 раз выше, чем в сыворотке крови (Огнерубов Н.А., 2001).

Определенную роль в жизнедеятельности молочной железы играет *пролактин,* который оказывает прямое стимулирующее влияние на развитие пролиферативных процессов в молочной железе путем увеличение количества рецепторов эстрадиолу, тем самым увеличивая чувствительность клеток молочной железы к последнему.

Нейрорегуляция секреции пролактина многофакторна и находится под непосредственным гипоталамическим контролем за счет множественных нейроэндокринных, аутокринных и паракринных механизмов.

Пролактин синтезируется главным образом в передней доле гипофиза, однако его могут секретерировать и другие отделы головного мозга, а также ткани молочных желез, Т-лимфоциты, миометрий, эпителий тонкой кишки и др. Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемию. Физиологическая

гиперпролактинемия наблюдается у женщин при беременности, родах и при лактации.

Предраковые заболевания. К предопухолевым заболеваниям молочных желез относятся, прежде всего различные варианты дисплазии молочных желез (по-современному, ***фиброзно-кистозная болезнь*** - ФКБ, более известная как фиброзно-кистозная мастопатия). По определению ВОЗ (1984), ФКБ представляет с собой "комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных процессов в тканях молочных желез с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и с образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют".

Этиология и патогенез фиброзно-кистозной болезни. Нормальное функционирование молочных желез зависит от адекватного соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона в их тканях. Нарушение этого соотношения приводит вначале к развитию функциональных нарушений, а в дальнейшем и к морфологическим изменениям, причем ведущая роль в возникновении ФКБ принадлежит не столько абсолютному увеличению эстрогенов, сколько относительной гиперэстрогении, возникающей вследствие недостатка продукции прогестерона во II фазу менструального цикла. Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона вызывает морфофункциональную перестройку молочных желез, сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а избыточная пролиферация эпителия протоков, приводящая к их обструкции, при сохраненной секреции в альвеолах приводит к увеличению альвеол и развитию кистозных полостей.

Причиной развития дисгормональной гиперплазии молочных желез может явиться *повышение уровня пролактина* вне беременности и лактации. Некоторые исследователи отмечали значительное повышение уровня пролактина в крови в течение менструального цикла у женщин, страдающих ФКБ, по сравнению со здоровыми женщинами. По другим наблюдениям, уровень пролактина остается нормальным. По-видимому, противоречивость полученных данных связана как с характером нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, так и со сроками определения уровня пролактина в сыворотке крови. Последнее наиболее актуально для транзиторной формы гиперпролактинемии, для которой характерно повышение уровня пролактина только к концу менструального цикла. Патогенетическая роль пролактина в развитии ФКБ до конца не уточнена. С одной стороны, рост содержания последнего в сыворотке крови является только маркером центральных, гипоталамо-гипофизарных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции, а с другой - избыток пролактина оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях за счет усиления продукции эстрогенов яичниками. Как уже упоминалось, имеет значение также способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в тканях молочной железы.

Причинами патологической гиперпролактинемии становятся заболевания, сопровождающиеся нарушением функции гипоталамуса (инфекции, травмы), аденома гипофиза (пролактинома), эктопическая секреция гормона, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, климактерическй синдром, недостаточность надпочечников, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени,

опоясывающий лишай, внутриматочная контрацепция, воздействие токсических факторов, а также различные стрессовые ситуации, которые могут сопровождаться эпизодами гиперпролактинемии.

Повышение уровня пролактина сопровождается отеком, нагрубанием и болезненностью молочных желез, особенно во вторую фазу менструального цикла. При этом могут наблюдаться вегетативные расстройства: мигренеподобные головные боли, отеки конечностей, боли и вздутия живота. Этот симптомокомплекс получил название предменструального синдрома (ПМС).

По данным разных авторов, у $^{2}/_{3}$ больных, страдающих ФКБ, отмечается абсолютная и относительная *гиперэстрогения.*

Причин возникновения этих расстройств огромное количество. По данным Л.Н. Сидоренко (1991), основные из них следующие:

1. Фрустрирующие (стрессовые) ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы и др.), поскольку любой стресс сопровождается различными функциональными нарушениями нейроэндокринной системы.
2. Факторы сексуального характера.
3. Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, абортов, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.).
4. Гинекологические заболевания, и в первую очередь воспалительные процессы в малом тазу.
5. Эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-ого и 2-ого типов и др.).
6. Патологические процессы в печени и желчных путях.
7. Наследственная (генетическая) предрасположенность.

Рассмотрим некоторые из них. Механизм эмоциональных реакций очень сложен и многогранен. В эмоциональных реакциях принимают участие кора головного мозга, лимбическая система, гипоталамус, гипофиз. При стрессе в организме в целях защиты включается целый комплекс реакций со стороны эндокринной системы, получивший название общего адаптационного синдрома. (Г. Селье). При наличии достаточных адаптационных возможностей организм обеспечивает восстановление и сохранение нарушенного равновесия в нейроэндокринной системе. При истощении адаптационной системы происходит нарушение систем гомеостаза организма. У больных, страдающих ФКБ, это можно представить следующим образом. Тяжелые кратковременные или длительные психотравмирующие ситуации приводят к доминированию процессов возбуждения над процессами торможения в центральной нервной системе. Образуется порочный круг, ведущий к стойкому акцентированному очагу возбуждения в коре головного мозга. Патологические импульсы, идущие из коры, нарушают ритмичность выработки гипоталамусом рилизинг-факторов, за этим следует изменение функции гипофиза, нарушаются ритмические связи с симпатоадреналовой системой. Поскольку диэнцефально-гипофизарная система тесно связана с надпочечниками, щитовидной железой, яичниками и другими

эндокринными структурами, то изменяется функция и этих структур, результатом чего является нарушение гормонального баланса в организме.

Источником эмоциональных реакций, приводящих к описанными процессам, являются фрустрирующие и конфликтные ситуации, возникающие у женщин при неудовлетворенности семейным положением, бытовых конфликтах, конфликтных ситуациях на работе, психических стрессах, сексуальная неудовлетворенность.

Сексуальные факторы, по данным многих авторов, играют значительную роль в возникновении ФКБ, главным из которых является сексуальная неудовлетворенность, которая по данным Л.С. Сидоренко, отмечается почти у 80% больных. Причин этому множество. Эта сфера жизни является очень тонкой и деликатной и подлежит отдельному рассмотрению. Длительная сексуальная неудовлетворенность приводит к застойным явлениям в высших вегетативных центрах, акцентированному возбуждению в коре головного мозга и развитию невротических реакций. У больных появляются головные боли, раздражительность, поверхностный сон, бессонница и другие признаки невротических расстройств. Одновременно отмечаются ноющие боли в поясничной области. Нередко бывают обильные менструальные кровотечения. Безусловно, все это является значимым стрессорным фактором для женщины.

Такого рода ситуации возникают в случаях, когда адаптивные возможности данного индивидуума ниже необходимого уровня и больные самостоятельно не могут найти выход из создавшегося положения.

К *факторам репродуктивного характера* относятся возраст первых менархе, количество беременностей, количество абортов, длительность лактации и т.д Неблагоприятными считаются слишком раннее менархе и поздняя менопауза, ановуляторные циклы, поздняя первая беременность, отказ от кормления ребенка грудью, искусственные прерывания беременности.

Неблагоприятные изменения в тканях молочной железы находятся в прямой зависимости от времени появления менархе и первой беременности и обратной - от количества детей. Своевременное менархе и первая беременность в 18-20 лет обладают защитным влиянием; у первородящих до 19 лет риск появления патологических процессов в молочных железах более чем в 3 раза ниже, чем у женщин, впервые родивших в 35 лет и позже. С увеличением количества нормальных родов уменьшается риск появления указанных изменений.

Вскармливание ребенка грудью менее 5 месяцев также относится к неблагоприятным факторам.

Неблагоприятно отражаются на состояние молочной железы три и более абортов, поскольку желтое тело в полной мере "расцветает" во время беременности. После прерывания беременности оно продолжает длительное время функционировать и это 4сопровождается поступлением в кровь избыточного количества прогестерона, который подавляет выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза и повышает продукцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В результате возникает дисбаланс гормонов, что приводит к преобладанию процессов пролиферации в тканях органов - мишеней.

Среди этиологических факторов дисгормональных гиперплазий молочных желез значительная роль принадлежит *гинекологическим заболеваниям*, в первую очередь воспалительным процессам придатков матки, которые, благодаря механизму обратной связи, могут быть причиной значительных структурных и функциональных

нарушений гипофизарно-яичниковой оси. Помимо воспалительных, на состоянии молочных желез отражаются и другие гинекологические заболевания. Это связана с тем, что молочная железа, так же как и матка является органом - мишенью для половых гормонов. По данным М.С. Габуния и А.Б. Ильина, отмечается довольно высокая частота (60-92%) доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин с эндометриозом и миомой матки. Причем чаще всего гинекологическая патология сочетается с диффузными изменениями в молочных железах. При генитальном эндометриозе и миоме матки диффузная мастопатия отмечалась в 72 и 66% случаев соответственно, а узловая форма мастопатии констатирована в 17 и 18% наблюдений. Следует отметить, что при миоме матки чаще выявляются кисты молочных желез и узловая мастопатия (18%). Л.М. Бурдина указывает, что у женщин, страдающих гиперпластическими гинекологическими заболеваниями (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, полипы), в 74,4% случаев развивается диффузная и узловая формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией железистого компонента. Интересно отметить, что при генитальном эндометриозе в большинстве наблюдений (37%) в молочных железах преобладает гиперплазия железистого компонента, в то время как при миоме матки чаще (36,4%) наблюдается гиперплазия железистого и фиброзного компонентов стромы.

Нарушение менструальной функции - это клиническая манифестация неблагополучия в нейроэндокринной системе. К числу наиболее часто встречаемых патологических состояний относятся: ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, олигоменорея, дисфункциональные метроррагии. Данная патология, как правило, обусловлена явной или скрытой гиперпролактинемией, дефицитом прогестерона, относительной, а позже и абсолютной гиперэстрогенией, что становится индуктором в развитии ФКБ.

Высокая частота сочетания указанных заболеваний свидетельствуют о едином генезе и синхронном развитии патологических процессов в молочных железах и гениталиях. В связи с этим ряд авторов предлагают рассматривать гиперпластические заболевания как генерализованный процесс в репродуктивной системе, что требует единой тактики лечения этих пациентов.

Значительную роль в развитии ФКБ играют различные *эндокринные нарушения*.

При эпидемиологических исследованиях показано, что у больных, страдающих ФКБ, выявляется большая, чем в общей популяции, частота встречаемости заболеваний щитовидной железы (от 9 до 50% и более).

Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения дисплазии тканей молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами в 3,8 раза. Щитовидная железа оказывает большое влияние на формирование и функционирование репродуктивной системы женщины. На эту связь указывает изменение активности щитовидной железы в критические периоды жизни женщины: пубертатный, беременности, лактации и климакса. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, аменореи, галактореи, бесплодия. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) гипоталамуса оказывается стимулятором не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина гипофиза. Кроме того, недостаток гормонов щитовидной железы снижает чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, а также влияет на метаболизм эстрогенов, нарушая процесс перехода эстрадиола в эстрон. Изменение

же периферического метаболизма эстрогенов приводит к нарушению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Таким образом, при гипофункции щитовидной железы увеличивается выброс ТРГ, что сопровождается гиперпролактинемией. Это с одной стороны. С другой - гипотиреоз сопровождается также недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Каждая из указанных причин или все вместе взятые могут привести к развитию изменений в молочной железе, характерных для ФКБ.

Известную роль в развитии ФКБ играет *метаболический синдром* со следующими симптомами: инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, гиперглицеридемия, артериальная гипертония, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2-ого типа. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия как составляющие метаболического синдрома являются факторами риска развития диспластических заболеваний молочной железы за счет возрастания уровня инсулиноподобных факторов роста.

Синдром поликистозных яичников сопровождается ановуляцией, что приводит к относительной гиперэстрогении, т.е. прогестиндефицитным состояниям. Это опять же приводит к стимуляции клеточной пролиферации в тканях органов-мишеней и в итоге к ФКБ.

Сахарный диабет, тип 1. При длительном течении заболевания в молочных железах развивается "диабетическая" мастопатия (склеротический лимфоцитарный лобулит), имеющая аутоиммунную природу. Процесс идет в такой последовательности: гипергликемия сопровождается экстрацеллюлярным накоплением продуктов неферментативного гликозирования белков, обладающих неоантигенными свойствами, что приводит к запуску аутоиммунных процессов в тканях молочной железы, периваскулярной лимфоидноклеточной инфильтрации и в конечном итоге - к склерозу стромы.

Сахарный диабет, тип 2. При этой форме диабета отмечается инсулинорезистентность, сопровождающаяся гиперинсулинемией, что приводит к возрастанию инсулярных (инсулиноподобных) факторов роста. Инсулиноподобные факторы роста взаимодействуют с соответствующими рецепторами в тканях молочной железы, что сопровождается стимуляцией процессов клеточной пролиферации, результатом которой является ФКБ.

Ожирение. Это состояние сопровождается инсулинорезистенцией и, как следствие, гиперинсулинемией, что способствует возрастанию в организме уровня инсулиноподобных факторов роста. Кроме того, избыточный жир является источником внегонадного синтеза половых стероидов, в частности андрогенов, которые под воздействием фермента ароматазы преобразуется в эстрогены, что сопровождается гиперэстрогенией. А эстрогены, как известно, стимулируют пролиферативные процессы в тканях молочной железы.

В возникновении дисгормональной патологии молочных желез определенную роль играют *заболевания печени.* Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим действием. Заболевания гепатобилиарной системы чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени.

Классификация дисгормональных гиперплазий молочных желез. Предложено множество классификаций фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Но ни одна из них в полной мере не отражает всего многообразия морфологических изменений в тканях молочных желез. Наибольшее распространение получила классификация Рожковой Н.И. (1993), выделившей следующие формы мастопатии, которые можно отметить на рентгенограммах и при морфологическом исследовании:

- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия;
- склерозирующий аденоз;
- узловая фиброзно-кистозная мастопатия.

Попытка единой систематизации диспластических процессов в молочных железах отражена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1998, Женева):

Болезни молочной железы (N60 - N64)
Исключены: болезни молочной железы, связанные с деторождением (O91-O92).
N60 Доброкачественная дисплазия молочной железы
Включена: фиброзно-кистозная мастопатия
N60.0 Солитарная киста молочной железы
Киста молочной железы
N60.1 Диффузная кистозная мастопатия
Кистозная молочная железа
Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3)
N60.2 Фиброаденоз молочной железы
Исключена: фиброаденома молочной железы (D24)
N60.3 Фиброскле роз молочной железы
Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия
N60.4 Эктазия протоков молочной железы
N60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы
N60.9 Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная
N61 Воспалительные болезни молочной железы
Исключено: инфекционный мастит новорожденного (P39.0)
N62 Гипертрофия молочной железы
N63 Образование в молочной железе неуточненное
N64 Другие болезни молочной железы
N64.0 Трещина и свищ соска
N64.1 Жировой некроз молочной железы
N64.2 Атрофия молочной железы
N64.3 Галакторея, не связанная с деторождением
N64.4 Мастодиния
N64.5 Другие признаки и симптомы со стороны молочной железы
N64.8 Другие уточненные болезни молочной железы
N64.9 Болезнь молочной железы неуточненная.

При непролиферативной форме участки фиброзной ткани сочетаются с кистозными полостями, при этом патологические изменения развиваются в пределах протоково-дольковой единицы, и кисты формируются при дилатации мелких протоков (дуктулей - альвеол). Кисты выстланы «эпителием выстилки» - атрофическим эпителием, или эпителием, подвергшимся апокринизации. Иногда процесс фиброзирования превалирует, и образуются *опухолеподобные узлы* – главным образом за счет увеличения бесклеточной гиалинизированной фиброзной ткани, окружающей атрофичные дольки и протоки, - *очаговый фиброз.*

При пролиферативной форме мастопатии выделяют эпителиальный, миоэпителальный и фиброэпителиальный варианты пролиферации. Степень развития РМЖ возрастает с появлением и развитием кист и зависит от выраженности пролиферации протокового, внутридолькового эпителия, а также «эпителия выстилки» кист.

Существует мнение, что непролиферативная форма ФКБ может также играть определенную роль в канцерогенезе молочной железы. Ряд авторов описывают слизистую метаплазию эпителия кист и обращают особое внимание на этот вид метаплазии как на фактор, повышающий степень риска развития рака.

Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, при резко выраженной пролиферации – 31,4%. По данным гистологических исследований операционного материала, РМЖ сочетается с ФКБ в 46% случаев.

Клиника и диагностика фиброзно-кистозной болезни. Диагностика заболеваний молочной железы основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, пункции узловых образований и подозрительных участков и цитологическом исследований пунктата.

Основной жалобой больных ФКБ является болезненность одной или обеих молочных желез, чаще всего во второй половине менструального цикла, усиливающаяся за несколько дней до начала менструаций. Боли могут иметь различный характер и интенсивность. С началом менструаций боли исчезают. Но у некоторых женщин болезненность молочных желез постоянна независимо от фазы менструального цикла.

Значительная часть пациенток (до 15%) не испытывает никаких неприятных ощущений в молочных железах, в том числе и болевых. Они обращаются к врачу, нащупав в железах какие-либо уплотнения.

У пациенток, страдающих ФКБ, нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия.

Иногда женщины жалуются на наличие выделений различного характера из сосков.

До осмотра необходимо оценить психоэмоциональное состояние женщины. В целях выяснения возможных причин возникновения ФКБ в разговоре с пациенткой необходимо подробно расспросить о перенесенных заболеваниях, об условиях ее жизни, гинекологическом анамнезе, степени подверженности стрессам и т.д.

Прежде чем приступить к исследованию молочных желез у женщин в детородном возрасте, необходимо уточнить, в какой фазе менструального цикла они находятся. Целесообразно исследовать молочные железы в I фазе цикла, так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок: у молодых женщин в нагрубших тканях молочной железы практически невозможно пропальпировать новообразование небольших размеров. Или же наоборот, нагрубшую дольку молочной железы можно принять за опухоль, что может повлечь за собой ненужные диагностические процедуры. Кроме того, пальпация во второй половине менструального цикла бывает очень болезненной, и пациентка может просто не позволить тщательно исследовать ее молочные железы.

Для осмотра молочных желез женщине необходимо раздеться до пояса и встать лицом к источнику света, после чего врач оценивает внешний вид желез, обращая внимание на все проявления асимметричности в размерах желез, их контуров,

окраски кожи, положении сосков, деформации, венозной сети. Затем пациентка должна поднять руки, и железы еще раз осматриваются в этом положении. После осмотра производится пальпация молочных желез сначала в положении больной, стоя, а затем лежа на спине, поскольку пальпаторная картина при ФКБ в положении пациентки лежа и стоя кардинально отличаются: пальпируемый в положении стоя конгломерат при перемене положения рассыпается на мелкие узелки и тяжи, и наоборот, неотчетливо пальпируемые уплотнения в ткани железы в положении стоя при перемене положения становятся более отчетливыми и доступными оценке.

Таким образом, для диагностики ФКБ молочных желез у женщин детородного возраста крайне важны **два условия:**

1. *Осмотр и пальпация молочных желез только в первой половине менструального цикла.*
2. *Пальпация молочных желез в двух положениях пациентки - стоя и лежа.*

Пальпация проводится последовательно во всех квадрантах молочной железы и в сосковоареолярной зоне. Методики пальпации могут быть разными (радиальная, по спирали, скользящая), однако важным представляется не сама методика, а тщательность ее выполнения и охват всей молочной железы. При больших размерах желез целесообразно проводить их пальпацию двумя руками, когда одна из рук исследующего помещается под железу, а вторая осуществляет пальпацию сверху, как бы между двух рук.

При пальпации молочных желез обращается внимание на их консистенцию, наличие или отсутствие тяжей, уплотнений, объемных образований, оценивая их размеры, характер поверхности, плотность, подвижность, спаянность с кожей и т.д. Обязательно пальпируются подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы, при этом подмышечные узлы более доступны для пальпации в положении пациентки стоя лицом к врачу, подключичные - в положении лежа, а надключичные - когда больная сидит, а врач стоит сзади.

Для уточнения диагноза используется следующие диагностические методы: рентгеновская маммография, ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Из-за высокой стоимости и ограниченной доступности последние два метода для диагностики заболеваний молочных желез пока используются в ограниченном объеме.

Приоритетными методами диагностики заболеваний молочных желез в настоящее время стали рендотгенологическая маммография и ультразвуковое исследование. Эти два метода не конкурируют между собой, а дополняют друг друга. Поэтому современные маммографические кабинеты оснащены маммографической установкой и аппаратом ультразвуковой диагностики.

Маммография - это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время это наиболее распространенный метод инструментального исследования молочных желез.

Достоинства метода: высокая информативность (чувствительность до 95%, специфичность до 97%), возможность визуализации непальпируемых образований, возможность выполнения широкого спектра инвазивных и неинвазивных методик, используемых для диагностики и лечения ряда заболеваний, возможность объективной оценки динамики течения заболевания. По маммограммам опытный рентгенолог-маммолог может судить о нарушениях гормонального статуса женщины.

Недостатки метода: дозовая нагрузка, низкая информативность метода у молодых женщин при плотном фоне молочной железы, нежелательность использования у женщин моложе 35 лет, а также в период беременности и лактации.

Ультразвуковая эхография прочно заняла место одного из основных методов диагностики заболеваний молочных желез.

Достоинства метода:

- безопасность в плане дозовой нагрузки, что позволяет использовать его многократно без ограничений, даже у беременных и кормящих женщин;
- высокая разрешающая способность, что особенно важно при плотном фоне молочных желез у молодых женщин;
- возможность визуализации рентгенонегативных новообразований, расположенных вблизи грудной стенки;
- дифференциальная диагностика солидных и полостных образований - стопроцентная (и при этом без дополнительных вмешательств) диагностика кист любого размера;
- дает возможность судить о состоянии эпителия выстилки кисты;
- визуализация регионарных лимфатических узлов;
- возможность выполнения прицельных пункционных биопсий пальпируемых и непальпируемых образований в молочной железе под объективным визуальным контролем.

Недостатки метода: отсутствие визуализации органа в целом; малая информативность при жировой инволюции тканей молочной железы; субъективность интерпретации полученного изображения, обусловленная уровнем квалификации врача и техническими параметрами используемого УЗ-сканера и УЗ-датчиков.

В настоящее время довольно широко используется ***доплеросонография,*** позволяющая получать цветовое изображение кровотока, что облегчает дифференциальную диагностику различных заболеваний молочных желез.

При обнаружении узлового образования или подозрительного участка необходима пункция его с последующим цитологическим исследованием полученного материала. Пункция узловых образований производится следующим образом: больная ложиться на стол или кушетку. Кожа над местом пункции смазывается антисептиком. Образование фиксируется пальцами и пунктируется сухой иглой, надетой на сухой 10-миллилитровый шприц (оптимально - одноразовый шприц). При многократных движениях поршня в канал иглы засасывается клеточный материал. Затем игла извлекается, и содержимое ее канала "выдувается" на чистое обезжиренное предметное стекло. После этого материал тонким слоем распределяется по поверхности предметного стекла. В течение нескольких минут материал высушивается и без какой-либо фиксации направляется в цитологическую лабораторию.

В зависимости от результатов цитологического исследования решается вопрос о тактике лечения пациенток в каждом конкретном случае.

Лечение. Лечебные мероприятия при фиброзно-кистозной болезни молочных желез должны выполнять следующие задачи:

1. Устранение причин, провоцирующих возникновение заболевания и поддерживающих его существование.
2. Гармонизация нейроэндокринной системы.
3. Устранение дисбаланса гормонов в тканях молочных желез.

4. Удаление оперативным путем очагов пролиферации в молочных железах (пролиферативная форма узловой мастопатии, кисты с пристеночным компонентом).

Отсюда следует, что прежде чем начинать лечение непосредственно ФКБ, необходимо, по возможности, выяснить причины дисгормональных расстройств, привлекая соответствующих специалистов (гинекологов, эндокринологов и других), поскольку, не устранив эти причины, трудно рассчитывать на успех лечения ФКБ. Поэтому при наличии воспалительных заболеваний женской половой сферы, печени, желчевыводящих путей, гипотиреозе лечение следует начитать с устранения этой патологии. Например, при заболеваниях печени гиперэстрогения обусловлена нарушениями метаболизма эстрогенов. Поэтому в комплекс лечебных мероприятий при ФКБ у этих больных должны обязательно включаться гепатопротекторы. Мы в своей практике используем хорошо зарекомендовавший себя гепатопртектор **хофитол** (Laboratories Rosa Phytopharma) - препарат растительного происхождения, получаемый из листьев артишока. Он обладает антиоксидантным действием, защищает печеночные клетки, стабилизирует мембраны гепатоцитов, стимулирует антиоксидантную функцию печени, улучшает углеводный и жировой обмен, способствует уменьшению явлений застоя и воспаления в желчном пузыре, а также, что немаловажно для этой категории больных, через неделю приема хофитола уменьшается раздражительность и повышается настроение. Препарат эффективен при хронических персистирующих гепатитах различной этиологии, а также при хроническом холецистите и дискинезиях желчного пузыря. Единственным противопоказанием для него является нарушение проходимости желчевыводящих путей.

Наличие хронического воспалительного процесса в гениталиях - один из важнейших факторов, поддерживающих существование ФКБ, и нередко служит причиной ее прогрессирования.

Лечебная тактика больных ФКБ при устранении причинных факторов выглядит следующим образом (табл.1).

Таблица 1

Лечебная тактика у больных ФКБ молочных желез

Клинические формы ФКБ	**Операция**	**Пункция, аспирация содержимого**	**Консервативная терапия**
Непролиферативная узловая*	-	-	+
Пролиферативная узловая	+	-	+
Крупные кисты > 20 мм без пролиферации**		+	+
Крупные кисты > 20 мм с пролиферацией	+	-	+
Диффузная с мелкими кистами < 20 мм	-	-	+
Диффузная			+

* При неэффективности консервативной терапии - оперативное лечение (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием).

** При повторном наполнении кисты - оперативное лечение (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием).

При узловых формах ФКБ принято выполнять секторальные резекции молочной железы со срочным гистологическим исследованием. Но если при цитологическом исследовании пункционного материала, преимущественно у молодых пациенток (в возрасте до 30 лет), признаков пролиферации не обнаруживается (заключение цитолога: "мало клеточного материала или его отсутствие, в препарате - межуточное вещество"), то, учитывая, что ФКБ представляет собой не опухоль, а лишь дисгормональную гиперплазию (т.е. обратимое состояние), можно попытаться начать лечение с консервативной терапии. Нередко оно бывает успешным: локализованное уплотнение исчезает совсем или распадается на мелкие мягкие эластичные фрагменты. Следует отметить, что в таких случаях нужно проявлять осторожность, и контрольное обследование необходимо производить через 2 месяца. При отсутствии эффекта от консервативной терапии больные должны подвергаться оперативному лечению.

Если при цитологическом исследовании пунктата обнаруживаются признаки клеточной пролиферации, больным, безусловно показана секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием. В последующий период проводится консервативная терапия.

При кистах диаметром 20 мм и более производится их пункция и эвакуация содержимого, которое отправляется на цитологическое исследование. При наличии в распоряжении современных ультразвуковых сканеров, позволяющих достоверно оценить состояние эпителия выстилки кисты, пневмоцистографию больным производить не обязательно. При отсутствии признаков пролиферации эпителия выстилки кисты больным проводится консервативная терапия. Через полгода проводится контрольное исследование больной. В подавляющем большинстве случаев кисты не рецидивируют. Если же киста наполнилась вновь, то необходима секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием и продолжением консервативной терапии.

В случаях, когда содержимое кисты вязкое или содержит примесь крови, независимо от результатов цитологического исследования производится секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием. В последующий период в обязательном порядке проводится консервативная терапия. Рецидивов кист, как правило, не отмечается.

При диффузной форме ФКБ, а также при наличии мелких кист (менее 20 мм в диаметре), пункция которых затруднительна, проводится консервативная терапия.

В консервативной лечении мастопатии нет единого подхода, и в подавляющем большинстве публикаций, как правило, приводятся результаты применения какого-либо одного препарата (микродозы йода, нестероидные противовоспалительные препараты, мастодинон, кламин, парлодел, бромокриптин и др.) или дается лишь перечень различных средств, применяемых при мастопатии. Ввиду полиэтиологичности и сложности патогенеза дисгормональных расстройств приводящих к развитию ФКБ, совершенно закономерно, что проведение монотерапии ее неэффективно или дает временный эффект. В это же время практически нигде не представлено комплексных схем лечения данного заболевания.

Учитывая, что ФКБ возникает вследствие дисгормональных расстройств, основная задача консервативного лечения заключается в нормализации гормонального статуса больной.

Поскольку значительную роль в возникновении дисгормональных нарушений, а следовательно, и ФКБ играют факторы социально-бытового характера, комплексная схема лечения должна предусматривать повышение адаптационных возможностей организма больной. Мы не в состоянии изменить социально-бытовые условия жизни женщины, но всё же должны попытаться изменить ее отношение к фрустрирующим ситуациям, в которых она постоянно оказывается. Поэтому консервативное лечение ФКБ включает в себя, прежде всего, длительный прием седативных средств. Предпочтение отдается натуропатическим средствам, потому что они не сопровождаются выработкой зависимости от них. Но больные должны знать, что, в отличие от химических препаратов, натуропатические не дают быстрого седативного эффекта. Он наступает по мере накопления препаратов в организме. Для нормализации баланса тормозных и возбудительных процессов в ЦНС одновременно назначаются психостимуляторы, которые также являются адаптогенами (элеутерококк родиола розовая и др.). Обязателен прием витаминов группы А, В, С, Е, РР, Р, так как они улучшают функцию печени, где происходит инактивация эстрогенов, обладают адаптогенными свойствами, а также благоприятно воздействуют на ткань молочной железы. Витамин А обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона. Витамин B_6 снижает уровень пролактина, а витамины Р и С улучшают микроциркуляцию и уменьшают локальный отек молочной железы.

В данную схему лечения ФКБ включены микродозы препаратов йода. Это оправданно, поскольку йод стимулирует продукцию лютеинизируюшего гормона гипофизом, способствуя овуляции при ановуляторных циклах или более активной функции желтого тела в случаях его недостаточности. Одновременно йод угнетает продукцию эстрогенов в яичниках.

Но большинство йодосодержащих препаратов представляют собой йодистый калий, который имеет существенные недостатки: раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать гипериодизм и др.

Мы при лечении фиброзно-кистозной мастопатии предпочитаем применять отечественный препарат **мамоклам** (фирма «Мега-Фарм» по заказу ООО «Фитолон-Наука» Санкт-Петербург), лишенный недостатков йодистого калия, т.к. он представляет собой органическое соединение йода (100 мкг) в сочетании с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3 (40 мг) и хлорофиллом (6 мг). При таком сочетании благоприятное воздействие йода на баланс гормонов подкрепляется воздействием ПНЖК, поскольку, благодаря их вмешательству в синтез простагландинов, указанный баланс также, нормализуется.

Противопоказания для применения йодистых препаратов – повышенная чувствительность к йоду, заболевания почек, гиперфункция щитовидной железы, тиреотоксикоз различного генеза и др.

Ввиду того что гипофункции щитовидной железы в подавляющем большинстве случаев обусловлена аутоиммунным тиреоидитом, назначение йода при ней требует согласования с эндокринологом.

Поскольку при лечении фиброзно-кистозной мастопатии мамоклам назначается в составе комплексной терапии, доза его редуцирована до 100 мкг в день.

Как уже упоминалось, в случаях, когда ФКБ развивалась на фоне заболеваний печени, больным назначается **хофитол** по 1-2 таблетке 3 раза в день в течение каждых 20 дней каждого месяца на протяжении курса лечения.

Многие больные, страдающие ФКБ, жалуются на болезненное нагрубание молочных желез во второй половине менструального цикла. Это так называемый синдром предменструального напряжения молочных желез. Он обусловлен дефицитом прогестерона или избытком пролактина в тканях молочной железы, что приводит к отеку соединительной ткани железы, сопровождающемуся ее болезненным напряжением. В этих случаях за 7-10 дней до менструации назначается прием мягких мочегонных средств (листья брусники, мочегонный чай), или фуросемида 10 мг ($^1/_4$ таблетки), или триампура $^1/_4$ таблетки в сочетании с препаратами калия.

Поскольку причиной фиброзно-кистозной болезни в основном является дефицит прогестерона в тканях молочной железы, возникает вопрос о гормональном лечении этого заболевания. Однако концентрация прогестерона в тканях молочной железы в норме превышает таковую в сыворотке в 2-10 раз, и устранение дефицита прогестерона в железе путем системного введения гормона представляется маловероятным. Кроме того, системная гормонотерапия требует осторожного подхода, ее должен проводить высококвалифицированный специалист, имеющий возможность осуществлять контроль гормонального профиля. В противном случае велика вероятность получить осложнения и побочные реакции (меноррагии, формирование миоматозных узлов в матке и др.). В настоящее время при лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез и синдрома предменструального напряжения хорошо зарекомендовал себя препарат для наружного применения «Прожестожель 1%». Он содержит микронизированный прогестерон растительного происхождения, аналогичный эндогенному.

Длительность приема комплекса указанных препаратов – не менее 4 месяцев. Затем делается двухмесячный перерыв и начинается новый четырехмесячный цикл лечения. За время перерыва проводится контрольное исследование больной. Учитывая некоторую субъективность ультразвукового метода, для того чтобы оценка динамики была достоверной, УЗИ молочных желез должны производиться на том же самом аппарате и тем же специалистом, как было произведено ранее. Всего не менее 4 циклов. Таким образом, полный курс лечения занимает максимум 2 года. У значительного числа больных положительный результат наблюдается уже после 1-2 четырехмесячных циклов лечения.

После лечения по указанной схеме больных с диффузной формой ФКБ исчезает синдром предменструального напряжения, а ткани молочных желез претерпевают изменения в сторону нормализации их структуры. При наличии мелких кист (диаметр <20 мм) они исчезают, что объясняется регрессом пролиферативных процессов в эпителии протоков и восстановлением их проходимости. Опухолеподобные узлы (непролиферативная форма узловой мастопатии) в подавляющем числе случаев, особенно у молодых женщин, исчезают.

Итак, проведение адаптогенного лечения ФКБ в сочетании с прожестожелем можно рассматривать как *метод патогенетической терапии этого заболевания.*

По описанной схеме было пролечено 192 женщины репродуктивного возраста, страдающих различными формами ФКБ молочных желез (табл. 2).

В данную группу не включены больные, у которых ФКБ возникла на фоне сахарного диабета, поскольку эти пациентки требуют особого подхода и непосредственного участия эндокринолога. В табл. 3 представлены результаты лечения.

При узловой непролиферативной форме из 23 пациенток после одного курса лечения у 19 узлы исчезли полностью, у 2 значительно уменьшились в размерах и стали мягкими, у одной распались на мелкие мягкие узелки, у одной узел остался неизменным и эта пациентка была подвергнута оперативному лечению.

Таблица 2

Формы ФКБ	**Количество**
Узловая непролиферативная	23
Узловая пролиферативная	14
Кисты > 20 мм без пролиферации	37
Кисты > 20 мм с пролиферацией	17
Диффузная с мелкими кистами (< 20 мм)	48
Диффузная	53
Всего	192

Таблица 3

Результаты лечения больных ФКБ молочных желез

Формы ФКБ	**Отличный***	**Хороший****	**Удовлетв.***	**Всего**
Узловая непролиферативная	19 (82,6%)	3 (13%)	1 (4,4%)	23
Узловая пролифертивная	14 (100%)			14
Кисты > 20 мм без пролиферации	34 (92%)	2 (5,3%)	1 (2,7%)	37
Кисты > 20 мм с пролиферацией	7 (100%)			17
Диффузная с мелкими кистами	41 (85,4%)	5 (10,4%)	2 (4,2%)	48
Диффузная	43 (81,1%)	7 (13,2%)	3 (5,7%)	53
Всего	168 (87,5%)	17 (8,9%)	7 (3,6%)	192

* Полное исчезновени признаков.

** Положительная динамика.

*** Стабилизация процесса.

Из 37 больных с крупными кистами без признаков пролиферации эпителия выстилки у 34 кисты исчезли полностью. У 2 после пункции и первого курса консервативного лечения кисты наполнились частично и им были произведены повторные пункции, лечение было продолжено. У одной больной киста наполнилась вновь до первоначальных размеров, больная была прооперирована.

При диффузных формах ФКБ с мелкими кистами и без них у более чем 80% больных был получен отличный результат: после первого курса лечения признаки заболевания, включая кисты, исчезли совсем. Остальным больным потребовалось более длительное лечение.

Тщательный анализ «хороших» и «удовлетворительных» результатов показал, что главные причины, поддерживающие существование ФКБ, - это неустраненные стрессовые ситуации и хронические воспалительные заболевания женской половой сферы. В первом случае необходимо усиление седативной терапии, во втором – упорное лечение у гинеколога. Только при этих условиях можно рассчитывать на положительный эффект лечения ФКБ. У двух больных ФКБ существует на фоне патологической гиперпролактинемии, обусловленной пролактиномами гипофиза. Обе больные получают достаточные дозы парлодела. В лечении ФКБ у этих пациенток была достигнута лишь стабилизация процесса.

При лечении хронических воспалительных заболеваний гениталий после определения чувствительности флоры мы использовали антибиотики широкого спектра действия, антимикотические препараты с целью профилактики кандидоза, иммунокорригирующие средства, а также достаточно широко – **тержинан** (фирма Bouchara Recordati, Франция), комбинированный препарат для местного применения в гинекологии, оказывающий антибактериальное, антипротозойное, антикандидозное, противовоспалительное и репарационное действие и при этом обеспечивающий целостность слизистой оболочки влагалища и постоянство *pH*. Кроме этого проводилась коррекция вагинальных дисбиотических процессов, активация клеточного и гуморального факторов иммунитета.

Таким образом, при всех формах ФКБ, независимо от того, было, выполнено оперативное вмешательство или нет, необходимо проведение патогенетически обоснованной консервативной терапии, которая должна быть направлена на гармонизацию состояния нейроэндокринной системы, устранение дисбаланса гормонов в тканях молочных желез, нормализацию их структуры и физиологии. Целью комплексного лечения ФКБ является улучшение качества жизни за счет устранения субъективных проявлений болезни и прекращения прогрессирования процесса, что в конечном итоге призвано уменьшить заболеваемость раком молочной железы.

Доброкачественные опухоли молочной железы. К предраковым заболеваниям относят также доброкачественные опухоли молочной железы: внутрипротоковую папиллому, аденому соска, аденому, фиброаденому, листовидную опухоль.

Аденома – редкая опухоль, образующаяся в результате пролиферации железистых элементов молочной железы. Опухоль имеет выраженную капсулу. Пальпаторно определяется как эластичное новообразование с гладкой поверхностью, не связанное с кожей и окружающими тканями. Имеет тенденцию к росту. Кожные симптомы отсутствуют.

Аденома соска – редкая опухоль, которую ранее называли «цветущая папиллома соска». Микроскопически обнаруживаются в протоках соска и околососковой зоны сосочковые пролифераты миоэпителия и цилиндрического эпителия. Клинически не отличается от болезни Педжета. Характеризуется серозно-кровянистыми выделениями из соска, который может иногда изъязвляться и покрываться корочкой. При пальпации в толще соска обнаруживается мягко-эластичный узел. Кожные симптомы отсутствуют. Регионарные лимфоузлы не поражаются. Расценивается как предраковое состояние.

Внутрипротоковая папиллома – одиночные папилломы, как правило, располагаются в субареолярной зоне, часто в кистозно-расширенном протоке или млечных синусах. Множественные папилломы располагаются в периферических отделах молочной железы. По данным Gutman H. и соавт. (2003), солитарные папилломы ассоциированы с раком в 10% случаев. Авторы считают, что повышенный риск возникновения рака существует при всех видах папиллом – единичных и множественных. MacGrogan G,. Tavassoli F.A. (2003) ретроспективно проанализировали гистологические препараты 119 случаев внутрипротоковых папиллом центральной локализации. При этом получили следующие результаты:

- обычная протоковая гиперплазия - 18% случаев;
- папиллома с фокусами атипии - 34%;
- атипическая папиллома - 20%;
- рак, развивающийся в пределах папилломы - 28% случаев.

Клинически внутрипротоковые папилломы проявляются кровянистыми выделениями из соска. Диагноз ставиться при цитологическом исследований этих выделений. Локализация папилломы определяется методом дуктографии. Японские авторы используют метод дуктоскопии (маммоскопии), позволяющий выполнить интрадуктальную биопсию.

Фиброаденома - часто встречающаяся опухоль смешанного соединительнотканного и эпителиального строения. Малигнизация при этой опухоли может достигать 3%. Диагностируется в любом возрасте, но чаще - в20-45 лет. Нередко бывают множественными. В некоторых случаях, особенно у подростков, фиброаденомы, могут быстро расти и достигать значительных размеров. Клинически при пальпации определяется плотная округлая опухоль с четкими границами, подвижная, не спаянная с окружающими тканями и кожей.

Диагностика доброкачественных опухолей осуществляется по общепринятой методике исследования молочных желез: осмотр, пальпация, маммография, ультразвуковое исследование, пункция, цитологическое исследование пунктатов и выделений из сосков.

Лечение доброкачественных опухолей оперативное: секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием. До недавнего времени сектор молочной железы иссекали вместе с кожей и подлежащей фасцией. Однако в последнее десятилетие в мире в связи с увеличением случаев диагностики опухолевых заболеваний в ранних стадиях распространяется тенденция выполнять органосохраняющие и щадящие оперативные вмешательства при всех локализациях опухолей. Это тем более приемлемо при доброкачественных заболеваниях молочной железы. Поэтому при них целесообразно использовать косметические разрезы и экономные иссечения ткани молочной железы, как это указано на рис. 1.

При выполнении резекции молочной железы из такого рода разрезов прежде всего следует отслоить кожу, пересекая купферовские связки, что позволяет сделать резекцию в полном объеме. По этим же методикам выполняются операции при узловых формах мастопатии.

К этой схеме следует добавить разрез по субмаммарной складке, который более косметичен.

Листовидные опухоли. В международной гистологической классификации опухолей молочных желез листовидная опухоль отнесена к рубрике доброкачественных новообразований в качестве разновидности внутрипротоковой фиброаденомы и трактуется как клеточная интраканаликулярная фиброаденома.

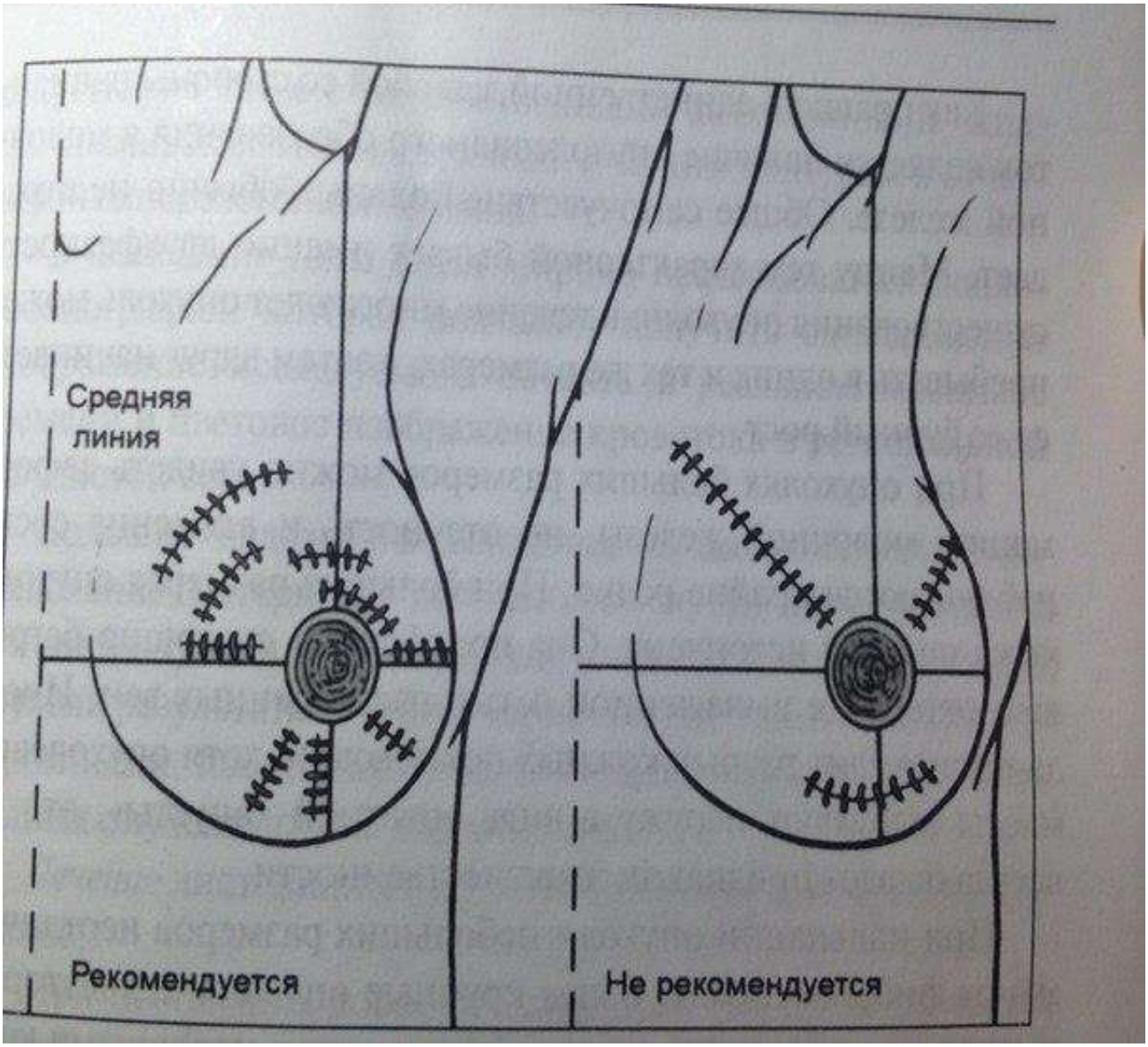


Рис. 1. **Косметические разрезы ткани молочной железы**

В работах, посвященных классификации и номенклатуре листовидной опухоли, существует до 80 ее наименований. Наиболее часто употребляются такие, как "листовидная цистосаркома", "филлоидная фиброаденома", "листовидная фиброаденома". Но наиболее предпочтительным представляется название "листовидная опухоль".

Это достаточно редкое новообразование и может встретиться в любом возрасте. Этиология и патогенез до настоящего времени неясны. Предполагается, что

возникновение листовидной опухоли связано с нарушениями гормонального баланса в организме.

Характерный морфологический признак листовидной опухоли - преобладание соединительнотканного компонента над эпителиальным. На разрезе она дольчатая, состоит из нескольких слитых воедино узлов желтовато-серого цвета. Консистенция небольших узлов плотная, крупных - неоднородная.

Главная особенность листовидной опухоли - это склонность к рецидивированию и малигнизации с развитием саркомы молочной железы.

Как правило, единственной жалобой со стороны пациенток является наличие опухолевидного образования в молочной железе. Общее самочувствие больных обычно не страдает. Между тем характерной бывает именно двухфазность существования опухоли: в течение многих лет опухоль может пребывать в одних и тех же размерах, а затем вдруг начинается ее бурный рост.

При опухолях больших размеров можно увидеть деформацию молочной железы, но отечность и втяжение соска наблюдаются крайне редко. При больших размерах опухоли кожа над ней истончена. Она приобретает синюшно-багровый оттенок с выраженной сетью расширенных вен. Иногда происходит разрыв кожных покровов, и, хотя опухолевые массы выбухают наружу в виде "цветной капусты", это не всегда бывает признаком злокачественности.

При пальпации опухоли небольших размеров неотличимы от фиброаденомы. Более крупные опухоли пальпаторно выглядят как бугристые новообразования с неровными контурами, с участками уплотнения и флюктуации. Они, как правило, подвижны. Лимфатические узлы могут быть увеличенными на стороне поражения, но не производят впечатления пораженных метастазами.

Среди инструментальных методов исследований молочных желез наиболее информативны маммография и ультразвуковое исследование.

При оценке маммограмм с рентгенологических позиций считается целесообразным выделение двух групп листовидных опухолей: образований до 5 см в диаметре и более 5 см. Дифференцировать листовидную опухоль небольших размеров с фиброаденомой очень трудно, в большинстве случаев невозможно. При больших опухолях характерными рентгенологическими признаками листовидной опухоли будут отображение образования в виде конгломерата узлов с четкими бугристыми контурами и наличие " зоны обеднения" структурного рисунка вокруг узлового образования (ободок просветления) на фоне грубой фиброзно-кистозной мастопатии.

При УЗИ отмечается наличие гипоэхогенного образования неоднородной структуры, напоминающего «кочанкапусты» на срезе с множественными анэхогенными (жидкостными) полостями и щелями, с четким контуром и отчетливой гиперэхогенной каймой.

В последние годы стала широко использоваться допплеросонография, которая позволяет получить одновременно изображение исследуемого объекта в реальном масштабе времени и цветовое изображение кровотока в региональной сосудистой сети.

Большие надежды возлагаются на цитологическое исследование материала, полученного путем тонкоигольной пункции опухоли. Однако в силу сложности строения самой опухоли результаты морфологической диагностики остаются

скромными, поскольку цитологическая картина при листовидных опухолях очень вариабельна.

Лечение листовидных опухолей молочной железы оперативное.

При небольших доброкачественных опухолях считается адекватной секторальная резекция молочной железы. Ограничиваться энуклиацией опухоли нецелесообразно, поскольку при этом объеме вмешательства чаще всего наблюдаются рецидивы опухоли.

В случаях когда опухоль занимает значительную часть молочной железы, наиболее адекватной операцией считается мастэктомия.

При встрече со злокачественным вариантом листовидной опухоли мастэктомия также будет адекватным вмешательством. Ввиду того что при этой опухоли, как правило, не бывает лимфогенного местастазирования, выполнение лимфаденэктомии нецелесообразно.

РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Первый случай рака маточных труб (РМТ) описал Ranmond в 1847г. Это наблюдение было зарегистрировано в неопубликованной рукописи, которая хранится в библиотеке Королевского хирургического колледжа в Лондоне. С тех пор с каждым годом в мировой литературе накапливалось все больше наблюдений рака маточных труб, что давало возможность авторам собрать фактический материал по этому вопросу, проанализировать его, сделать некоторые выводы в отношении диагностики, клиники, лечения и патоморфологии рака этой локализации.

Увеличение числа опубликованных наблюдений РМТ за последнее время объясняется не только онкологической настороженностью, но и повышением уровня знаний симптоматики, расширением диагностических методов и их возможностей, а также внедрением иммуногистохимических методов исследования.

И все же рак маточной трубы на сегодняшний день остается достаточно редкой патологией. По данным мировой и отечественной литературы , РМТ составляет 0,11-1,18% среди всех опухолей женских половых органов. Редкая встречаемость данного заболевания, вероятно, связана еще и с тем, что в ряде запушенных случаев опухолей гениталий установить или опровергнуть первоначальный диагноз РМТ порой бывает очень трудно. Эти случаи не учитываются статистикой и часто проходят под ошибочным диагнозом <<рак яичников>>.

На практике наблюдаются преобладание серозной аденокарциномы, на ее долю приходится 60-72% случаев. Муцинозные и эндометроидные опухоли составляют 10%, светлоклеточные опухоли- 2-4%, переходно-клеточные – 0,5-1,5%, а недифференцированный рак – 0,5 -1%. Весьма интересен тот факт, что в маточной трубе встречаются практически все морфологические формы опухолей, наблюдаемые так же и в яичниках.

В настоящее время считается общепринятым для определения стадии РМТ использовать две классификации (табл. 4): TNM и классификацию Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO, Сингапур, 1992).

Макроскопические особенности роста опухоли. На ранних стадиях заболевания маточная труба может быть макроскопически не изменена. При запушенных стадиях труба увеличивается в размерах, деформируются, приобретает колбасовидную, ретортообразную или яйцевидную формы, внешне напоминая гидро-

гемато-пиосальпинкс. Солитарные злокачественные опухоли в трубе чаше имеют вид узловатого образования грибовидной формы на широком основании, иногда на тонкой ножке. Поверхность опухоли обычно мелкобугристая, ворсинчатая, серовато-белого или розоватого цвета, часто напоминает цветную капусту. Консистенция чаше всего мягкая, эластичная; у основания опухоль, как правило, имеет более плотную структуру. Поверхность пораженных труб большей частью серо-синюшного цвета, иногда темно-багрового, что встречается при перекруте трубы с резко выраженными явлениями дисциркуляции. При прогрессировании заболевания опухолевые массы порой могут заполнять весь расширенный просвет трубы, выступая через ее ампулярный отдел в брюшную полость в виде узлов или разрастаний бородавчатого вида. При прорастании опухолью стенки трубы могут определяться на ее серозном покрове серовато-белые узелки или нежные сосочковые новообразования.

Этиология. Считается, что предрасполагающими факторами, способствующими возникновению РМТ, служат: воспаление придатков матки в анамнезе (более чем у $^1/_3$ больных), бесплодие (от 40 до 71% наблюдений), возраст старше 40 лет. Перенесенный туберкулезный сальпингоофорит в настоящее время не относится к предрасполагающим факторам развития болезни.

Таблица 4

Классификация рака маточной трубы по TNM и FIGO

TNM	**FIGO**	
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (carcinoma *in situ)*
T1	I	Опухоль ограничена маточной трубой (-ами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одной трубой, без прорастания серозной оболочки, без асцита
T1в	IB	Опухоль ограничена двумя трубами, без прорастания серозной оболочки, без асцита
T1c	IC	Опухоль ограничена одной или двумя трубами с проникновением в серозную оболочку, либо с наличием опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль вовлекает одну или обе трубы и распространяется на таз
T2a	IIA	Распространение и/или метастазы в матке и/или яичниках
T3в	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине до 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
T3c и/или N1	IIIC	Метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)

Примечание. Метастазы в капсулу печени классифицируются как III стадия, метастазы в паренхиме печени - как IV стадия, позитивные цитологические находки в плевральной жидкости расцениваются как IV стадия.

У женщин, страдающих бесплодием, частота РМТ в 5 раз превышает популяционную. Чаще всего опухоль развивается в четвертой, пятой и шестой декадах жизни; средний возраст больных при этом составляет 62,5 лет. Однако

опухоли могут встречаться и у девушек в возрасте 17-19 лет. В литературе также описаны редкие наблюдения рака маточной трубы у беременных женщин.

Клинические симптомы. Ввиду отсутствия в настоящее время четких критериев этиологии и патогенеза заболевания, патогномоничных клинических симптомов и скрининговых мероприятий, недостаточной изученности предопухолевых состояний вполне объяснимо, что РМТ у большинства больных диагностируется спустя 6-12 месяцев от начала появления первых симптомов.

И все же, в отличие от рака яичников, который в большинстве случаев долго протекает бессимптомно, клиническое течение рака маточной трубы характеризуется довольно-таки большим разнообразием. К наиболее частым симптомам относятся: водянистые, желтоватого цвета и порой обильные выделения из половых путей; боли внизу живота и ациклические кровянистые выделения. Сочетание всех вышеперечисленных симптомов встречается достаточно редко (от 9 до 12,5% наблюдений), но, по данным разных авторов, патологические выделения из половых путей бывают наиболее ранним и частым проявлениям РМТ (от 42 до 90% наблюдений).

Симптом "перемежающейся водянки" маточной трубы *(hydrops tube profluens)* наблюдается от 3 до 14% случаев. При этом периодически выделяющиеся водянистые бели приводят к уменьшению "мешотчатой опухоли" придатков матки. Этим выделениям предшествуют схваткообразные боли внизу живота.

Боли внизу живота при РМТ нередко обусловлены растяжением трубы жидкостью и опухолью, а также опорожнением содержимого маточной трубы в брюшную полость через ее фимбриальный отдел. Этот симптом наблюдается более чем у половины больных РМТ. При перекруте или разрыве трубы развивается картина острого живота.

Кровянистые выделения на фоне менопаузы или ациклические кровянистые выделения у женщин репродуктивного возраста встречаются в 50-60% случаев. Характер этих выделений может быть различен: от мажущих до кровотечений. Этот симптом преимущественно обусловлен прорастанием слизистой оболочки маточной трубы опухолью, а также распадом опухоли. При этом зачастую ошибочно ставится диагноз " рак эндометрия" и более чем в половине случаев производится диагностическое выскабливание матки. При этом даже при повторно произведенных соскобах не всегда обнаруживается опухолевая ткань, что затрудняет установление истинного диагноза.

Следует подчеркнуть, что все вышеперечисленные симптомы, особенно у женщин пременопаузального периода, должны насторожить клинициста в отношении первичного РМТ. Однако локализованные формы РМТ, как правило, протекают бессимптомно. В ряде случаев метастатическое поражение лимфатических узлов (парааортальных, надключичных, шейных) может быть первым клиническим проявлением заболевания. По данным разных авторов, такая клиническая картина наблюдается в 8-12,5% случаев.

Нередко отмечаются неспецифичные симптомы общего характера: слабость, недомогание, плохое самочувствие, утомляемость, повышение температуры тела. В случаях распространенного опухолевого процесса на первый план выступают увеличение объема живота, боли большой интенсивности, нарушение мочевыделения, явления кишечной непроходимости.

Таким образом, несмотря на достаточное разнообразие симптомов уже в начале заболевания, клиницисты зачастую не обращают на них внимания ввиду отсутствия онкологической настороженности по отношению к РМТ.

Диагностика. По данным разных авторов, правильная предоперационная диагностика РМТ крайне низка и составляет не более 10%. Учитывая отсутствие высокоинформативного метода диагностики на сегодняшний день, большинство клиник мира в этих целях применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Широкое распространение в диагностике РМТ на практике нашла *ультразвуковая компьютерная томография.* Она позволяет не только получить объективную информацию о топографии, размерах, консистенции опухоли, о распространенности опухолевого процесса в брюшной полости, но и позволяет дифференцировать опухоль маточной трубы от опухоли яичников. Ультразвуковая картина РМТ очень часто соответствует гидросальпинксу, при этом могут определяться папиллярные разрастания или может выявляться опухоль солидного или кистозно-солидного строения. Использование ультразвукового исследования позволяет также выявлять опухоли маточной трубы в доклинической стадии. Это подчеркивает необходимость широкого использования этого метода в рамках скрининговой программы у женщин старше 40 лет, что будет способствовать более ранней диагностике бессимптомного РМТ.

Важная в диагностическом отношении информация может быть получена при применении *компьютерной томографии* брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Особая роль данному методу отводится при определении четкой локализации, формы, взаимоотношения опухоли с окружающими тканями. Однако, в связи с высокой стоимостью каждого исследования и значительной лучевой нагрузкой, применение компьютерной томографии имеет ряд ограничений. Использование этого метода оправдано в сложных диагностических ситуациях как дополнительного и высокоинформативного метода обследования, достигающего 90% информативности.

По данным разных авторов, опухолевые клетки при цитологическом исследовании аспирата из полости матки или мазков с эндоцервикса выявляются не чаще чем в 23% наблюдений, и имеют небольшую диагностическую ценность.

Одним из направлений в диагностике злокачественных опухолей, ставшим за последние годы рутинным, стало определение так называемых *опухолевых маркеров* в сыворотке крови больных. Циркулирующими опухолевыми маркерами принято считать природные протеины, которые секретируются опухолевыми клетками в кровоток. Маркер СА-125 в общем понимании считается определяющим для рака яичников. Но, как показали большинство исследований, он не является опухолевоспецифическим маркером для рака яичников, а только ассоциирован с этой патологией. В последние годы были предприняты попытки использовать опухолевый маркер СА-125 в диагностике РМТ. В среднем СА-125 повышается в 85% случаев РМТ. Необходимо подчеркнуть, что у больных I-II стадиями заболевания СА-125 повышается в 68% наблюдений, что значительно чаще, чем при раке яичников ранних стадий. При этом уровень СА-125 коррелирует со стадией заболевания. Более того, это достаточно чувствительный метод при раннем выявлении рецидивов и метастазов опухоли.

Наиболее достоверным методом диагностики РМТ является *лапароскопия,* которая весьма эффективна при проведении биопсии опухоли, рецидивов и метастазов с последующим морфологическим исследованием полученного материала для подтверждения диагноза (дифференциальная диагностика) и определения возможного лечебного патоморфоза.

Вместе с тем результаты стандартного гистологического исследования не всегда позволяют однозначно дифференцировать РМТ от рака яичников. В этих случаях для уточнения диагноза применяются иммуногистохимический, а в последние годы и молекулярно-генетический методы исследования.

Особенности распространения и метастазирования РМТ. Распространение опухоли осуществляется путем имплантационной, лимфогенной и гематогенной диссеминации.

При РМТ лимфогенное метастазирование наблюдается чаще, чем при раке яичников. Маточная труба обильно снабжена лимфатическими сосудами, которые через воронкотазовые лимфатические сосуды впадают в парааортальные лимфатические узлы. Также возможен внутритазовый ток лимфы с дренированием в верхнеягодичные лимфатические узлы. Существование анастомозов между лимфатическими сосудами круглой связки матки определяет развитие метастазов в паховых лимфатических узлах. Описаны также метастазы РМТ в надключичных и подмышечных лимфатических узлах.

Помимо поражения лимфатических узлов при РМТ наблюдается поражение ряда органов малого таза: прежде всего яичников, затем матки, ее связочного аппарата и влагалища. С момента поражения яичников начинается генерализация опухолевого процесса с поражением париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, печени, диафрагмы. На данном этапе развития процесса макроскопически РМТ трудно отличить от рака яичников.

Лечение. Из-за редкости опухоли и малочисленности групп наблюдений вопрос о принципах лечения РМТ на сегодняшний день остается по-прежнему дискуссионным.

Хирургическое лечение проводят большинству больным РМТ на первом этапе: выполняют радикальную операцию с тщательным стадированием. Оптимальным объемом операции при РМТ на сегодняшний день принято считать экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, двустороннее удаление подвздошных лимфатических узлов и биопсию парааортальных лимфоузлов, цитологическое исследование смывов и гистологическое исследование биоптатов брюшины малого таза, латеральных каналов и диафрагмы. При невозможности выполнения тазовой лимфаденэктомии производится биопсия этих узлов.

При поздних стадиях РМТ предполагается выполнение циторедуктивных операций в оптимальном объеме (остаточная опухоль менее 2 см). Доказано, что размеры остаточной опухоли существенно влияют на прогноз заболевания. Кроме того, в больших по объему опухолевых образованиях содержатся участки, плохо снабжаемые кровью, а также высокий процент временно не делящихся клеток, большая часть из которых после редукции опухоли переходит в активное состояние.

Химиотерапия. Широкое несистематизированное применение различных химиопрепаратов и их комбинаций, а также сочетание лекарственного лечения с лучевой терапией не позволило провести адекватное сравнение различных подходов в лечении больных РМТ. Вместо обобщения всех возможных вариантов мы хотели бы провести несколько главных направлений.

Основой современной *полихимиотерапии РМТ* являются комбинации с включением производных платины. Объективный ответ на лечение, по данным ряда авторов, достигается у 53-92% больных с запущенной стадией заболевания; при этом средняя длительность ответа составляет 12,5 месяцев. Широко используются следующие платиносодержащие режимы:

- циклофосфан + цисплатин (CP);
- циклофосфан + доксорубицин + цисплатин (CAP);
- циклофосфан + карбоплатин (CC).

При применении полихимиотерапии на основе платины 5-летняя выживаемость составляет 51%.

В литературе мало сообщений относительно *использования таксанов* в терапии рака маточных труб. Но уже по результатам немногочисленных публикаций можно судить о высокой эффективности таксанов в комбинациях с производными платины. В настоящее время доказана эффективность паклитаксела в качестве химиотерапии 2-й линии у больных, резистентных к препаратам платины. Частота объективных эффектов со средней продолжительностью 6 месяцев составила 25-33% и зависит от дозы препарата. Отмечен эффект паклитаксела при лечении пациенток с запущенными формами рака маточных труб (III-IV стадии): ожидаемая 5-летняя выживаемость составляет у них 20-30%. В настоящее время исследования продолжаются, и окончательные выводы относительно применения таксанов в качестве 1-й линии химиотерапии можно будет сделать после проведения рандомизированных исследований.

Что касается ***лучевой терапии,*** то в настоящее время многие авторы соглашаются, что облучение только малого таза недостаточно ввиду высокой частоты развития внетазовых метастазов. Некоторые исследователи рекомендуют облучение всей брюшной полости, но при это предупреждают о связанных с этим серьезный осложнениях со стороны других органов. Нам представляется целесообразным применение лучевой терапии на малый таз и парааортальную зону на завершающем этапе лечения РМТ. По нашим данным, при проведении комплексного лечения (О+ХТ+ЛТ) при I-II стадиях заболевания общая 5-летняя выживаемость - 82,6± 7,9%. У больных с III стадией заболевания общая 5-летняя выживаемость составила 28,1± 22,2%, а безрецидивная выживаемость - 8,7 ± 7,2%. Медиана общей выживаемости при проведении комплексного лечения О+ХТ+ЛТ составила: при I-II стадиях заболевания - 114 ± 1,3 мес., при III стадии заболевания - 39 ± 1,8 мес.

Прогноз. Рассмотрим ряд прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных РМТ. Это стадия заболевания степень дифференцировки опухоли, размер остаточной трубы.

На ранних стадиях РМТ важным фактором прогноза является глубина инвазии опухоли в стенку трубы. На более поздних стадиях поведение опухоли становится сходным с течением рака яичников. Принципиально отличается и тактика лечения больных с начальными стадиями РМТ от таковой у больных с далеко зашедшими злокачественными новообразованиями.

Большое прогностическое значение имеет объем оперативного вмешательства. При оптимальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость больных с III стадией заболевания составила 28%, при частичном удалении опухоли - 9%, после оперативного вмешательства, завершившегося биопсией, - 3%. Что же касается роли морфологической структуры опухоли о прогнозе заболевания, то полученные данные

выживаемости больных с распространенными формами РМТ в зависимости от морфологического строения опухоли такую корреляцию не подтвердили.

Важным прогностическим фактором считается степень дифференцировки опухоли. Необходимо помнить, что дифференцировка опухоли может меняться в процессе прогрессирования заболевания, а также быть различной в первичной опухоли и ее метастазах.

Наличие лимфоцитарной инфильтрации улучшает прогноз заболевания. Некоторые авторы рассматривают лимфоцитарную инфильтрацию опухоли как проявление иммунологического противоопухолевого эффекта.

С учетом вышеперечисленных основных прогностических факторов необходима предельно индивидуальная лечебная тактика ведения больной, а также систематизация групп больных на основании независимых факторов прогноза.

Резюмируя полученные данные, необходимо подчеркнуть, что каждый отдельный случай рака маточной трубы требует от клинициста индивидуального подхода и выбора тактики лечения с учетом независимых факторов прогноза заболевания.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Статистика. Несмотря на успехи в ранней диагностике и лечении, рак шейки матки (РМШ) продолжает входить в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. На сегодняшний день он составляет около 12% злокачественных опухолей у женщин и занимает пятое место в структуре всей онкологической патологии. При этом за последнее десятилетие наметилась тенденция увеличения числа больных раком шейки матки среди женщин репродуктивного возраста (до 45 лет). У них чаще имеет место III-IV стадия опухолевого процесса.

Проблема затрагивает наиболее активную, социально значимую часть женского населения планеты приобретает большое значение. В связи с этим требуется более тщательный пересмотр скрининговых программ по выявлению групп риска на основе современных вирусологических и биологических методов исследования , а также разработка и широкое внедрение в практическое здравоохранение схем лечения распространенных форм РШМ

Этиология. В этиологии РШМ ведущую роль играют экзогенные факторы. До настоящего времени не было выявлено каких-либо значимых факторов, подтверждающих принадлежность РШМ к наследственной патологии. Однако при изучении этиопатогенеза первично-множественного плоскоклеточного рака с поражением шейки матки мы столкнулись в своей работе с интересным и несколько неожиданным для нас фактом: у довольно значительной группы больных плоскоклеточным раком шейки матки вторично возникшая синхронная или метахронная опухоль представлена злокачественным новообразованием аналогичной гистологической формы-плоскоклеточным раком (практически у каждой 6-й пациентки). Такое частое сочетание в полинеоплазиях плоскоклеточного рака различных локализаций (шейки матки, влагалища, вульвы, легкого, пищевода, гортани, глотки, кожи, ротовой полости и др.) многие ученые связывают с единой вирусной этиологией - с вирусами папилломы человека. В настоящее время неоспоримым патогенетическим фактором риска развития диспластических

изменений и РШМ считается генитальная папилломовирусная инфекция. Поэтому нам кажется целесообразным больных плоскоклеточным раком одной локализации независимо от стадии заболевания относить в "группе риска" по развитию аналогично рака другой локализации. Более того, в последние годы неоднократно были описаны сходные наблюдения семейного накопления плоскоклеточного рака. Таким образом, можно думать о существовании нового синдрома в онкологии. Однако этот вопрос требует дальнейшего более глубокого изучения.

Известно, что РШМ практически не встречается у девственниц и монахинь. Этиологические факторы риска возникновения РШМ: раннее начало половой жизни и ранние первые роды, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов "барьерного" типа, отсутствие профилактических обследований. Высокая заболеваемость РШМ отмечается среди женщин из малообеспеченных слоев населения, особенно в странах с низким социально-экономическим уровнем развития жизни.

Имеются убедительные данные о повышенном риске возникновения РШМ у курящих женщин, что связывают с канцерогенным влиянием никотина. Дискутируется вопрос о влиянии оральных контрацептивов и различных инфекций, передаваемых половым путем.

Классификация. Унификация диагностических подходов и стандартизация методов лечения в сочетании с одновременной индивидуализацией специальной терапии РШМ возможны благодаря разработанным классификациям, которые позволяют определить клиническую стадию болезни (классификация Международной федерации гинекологов и акушеров, FIGO, 1995), распространенность опухолевого процесса (классификация Международного противоракового союза, система TNM, 1998) и морфологическое строение опухоли (Морфологическая классификация предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей шейки матки. ВОЗ, МКБ-О, 1990).

Классификация распространенности РШМ по стадиям TNM и FIGO

TNM	**FIGO**	
TX		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	Стадия 0	Рак *in situ,* преинвазивный рак (эти случаи не входят в статистику заболеваемости раком шейки матки)
T1	Стадия I	Опухоль ограничена маткой (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA1	Диагноз ставится только при гистологическом исследовании
T1a1	IA2	Глубина инвазии не более 3 мм (микроинвазивный рак)
T1a2		Глубина инвазии не более 3 мм, но не более 5 мм (измеряется от базальной мембраны поверхностного или железистого эпителия). Горизонтальное распространение не должно превышать 7 мм, в противном случае опухоль следует относить к стадии IB

T1b	IB	Глубина инвазии более 5 мм. Размер опухоли не более 4 см
T1b1	IB1	Размер опухоли более 4 см
T1b2	IB2	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2	Стадия II	Опухоль, распространившаяся за пределы матки, без перехода на стенки таза и поражения нижней трети влагалища
T2a	IIA	Без вовлечения параметрия
T2b	IIB	С вовлечением параметрия
T3	Стадия III	Опухоль, вовлекающая стенки таза (при ректальном исследовании отсутствует прорастранство между опухолью и стенкой таза) или нижнюю треть влагалища, а также все случаи рака шейки матки с гидронефрозом, нефункционирующей почкой
T3a	IIIA	Вовлечение нижней трети влагалища
T3b	IIIB	Распространение на стенку таза или гидронефроз и нефункционирующая почка
T4	Стадия IV	Опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV)
M1	IVA	Прорастание мочевого пузыря или прямой кишки
	IVB	Отдаленные метастазы

Критерий N (регионарные лимфатические узлы):

Nx – недостаточно данных для оценки;

N0 – признаков поражения регионарных лимфоузлов нет;

N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Критерий M (отдаленные метастазы):

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют;

M1 – имеются отдаленные метастазы:

а) Стадии IA1 и IA2 диагностируют на основании результатов гистологического исследования операционных препаратов, преимущественно после конизации шейки матки. Если опухоль определяется макроскопически, то процесс следует относить к стадии T1B. Глубина инвазии определяется от базальной мембраны независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого . Выявление опухолевых эмболов в сосудах не изменяет стадию, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения. Распространение процесса на тело матки не учитывается, так как переход опухоли на тело матки да операции выявить очень трудно.

б) При вовлечении параметрия стадия III диагностируется в случаях, если инфильтрат в параметрии имеет узловую форму и доходит до стенки таза. В остальных случаях диагностируется стадия IIB. Следует подчеркнуть, что при

гинекологическом исследовании судить о природе инфильтрата (воспалительный или опухолевый) невозможно.

в) При гидронефрозе и нефункционирующей почке, обусловленных сдавлением мочеточника опухолью, диагностируют стадию III.

Морфологическая классификация предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей шейки матки.

I. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли эпителиального происхождения.

A. Изменение плоского эпителия:

1. Дисплазия шейки матки и рак *in situ* (CIN):

a) легкая дисплазия (CIN I);
b) умеренная дисплазия (CIN II);
c) тяжелая дисплазия (CIN III);
d) рак *in situ* (CIN III).

2. Плоскоклеточный рак:

a) ороговевающий;
b) неороговевающий;
c) веррукозный;
d) кондиломатозный;
e) папилярный;
f) лимфоэпителиальный.

B. Изменения железистого эпителия:

1. Дисплазия железистого эпителия.
2. Аденокарцинома *in situ*.
3. Аденокарцинома:

a) муцинозная:

1) эндоцервикального типа;
2) кишечного типа;

b) эндометриоидная;
c) светлоклеточная;
d) серозная;
e) из остатков вольфовых протоков.

C. Другие эпителиальные опухоли:

1. Железисто-плоскоклеточный рак.
2. Зернисто-клеточный рак.
3. Аденокистозный рак.
4. Аденобазальный рак.
5. Карциноиды.
6. Мелкоклеточный рак.
7. Недифференцированный рак.

II. Злокачественные опухоли мягких тканей.

A. Эндоцервикальная стромальная саркома.
B. Эмбриональная рабдомиосаркома.
C. Эндометриальная стромальная саркома.
D. Альвеолярная саркома мягких тканей.
E. Другие.

III. Опухоли смешанного происхождения.
   A. Аденосаркома.
   B. Карциносаркома.
   C. Опухоль Вильмса.
IV. Другие злокачественные опухоли.
   A. Меланома.
   B. Гемобластозы.
   C. Опухоль желточного мешка.
   V. Метастатические опухоли.

Как правило, клиническая стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии. Коррекция клинической стадии заболевания возможна только в процессе первичного лечения, когда больная подвергается оперативному вмешательству.

Предраковые состояния шейки матки

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что возникновению рака шейки матки предшествует появление патологических изменений, называемых предраковыми. На шейке матки такие изменения носят название "эпителиальные дисплазии". Этот термин является морфологическим понятием, включающим изменения эпителия различной биологической потенции.

Существуют 3 группы эпителиальных дисплазий шейки матки - в зависимости от степени тяжести патологических изменений покровных клеток шейки матки. *Легкая (простая) дисплазия* характеризуется умеренной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев эпителиального пласта (CIN I). Клетки вышележащих отделов пласта эпителия сохраняют нормальное строение и полярность расположения. Фигуры митозов чаще всего сохраняют обычный вид, находясь лишь в нижней половине эпителиального пласта. Эпителиальные клетки верхнего отдела пласта имеют вид зрелых и дифференцированных. Для *умеренной дисплазии* характерно обнаружение патологических изменений эпителиального пласта во всей нижней его половине. (CIN II). *Тяжелая дисплазия* характеризуется тем, что, помимо значительной пролиферации клеток базального и парабазального слоев, появляются гиперхромные ядра, нарушается ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону увеличения ядра, митозы встречаются часто, хотя сохраняют нормальный вид (CIN III). Признаки созревания и дифференцировки клеток обнаруживаются только в самом поверхностном отделе эпителиального пласта.

При внутриэпителиальном, преинвазивном раке шейки матки весь пласт эпителия представлен клетками, не отличимыми от клеток истинного, инвазивного рака.

Клинические проявления эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы не являются патогномоничными. Почти у половины больных эпителиальными дисплазиями отсутствовали признаки поражения шейки матки, а имевшаяся симптоматика была обусловлена сопутствующими гинекологическими заболеваниями. Пациентки предъявляли жалобы на бели, кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота и в области поясницы.

Эпителиальные дисплазии могут встречаться на визуально не измененной шейке матки, но чаще наблюдаются на фоне различных поражений, обнаруживаемых при

использовании дополнительных методик: цитологическое исследование мазков, кольпоскопия, прицельная биопсия с одновременным изучением соскоба слизистой цервикального канала. Важнейшую роль в распознавании предраковых состояний шейки матки играет гистологическое исследование патологически измененных участков шейки матки.

Источником возникновения эпителиальных дисплазий, по-видимому, могут быть многослойный плоский эпителий влагалищной части шейки матки и резервные клетки. Эти клетки играют важную роль в возникновении рака шейки матки. Такое мнение подтверждается длительным систематическим наблюдением с применением кольпоскопического метода исследования большого числа пациенток, у которых непременным условием появления рака из многослойного плоского эпителия была метаплазия резервных клеток.

Эпителиальные дисплазии подлежат активному выявлению с целью установления их вида, так как лечение больных с этой патологией является реальной вторичной профилактикой рака шейки матки, способствуя значительной экономии средств, затрачиваемых на лечение больных.

Осмотр шейки матки в зеркалах позволяет обнаружить участки очаговой гиперплазии эпителия, неравномерное окрашивание его раствором Люголя, наличие шероховатой поверхности.

Заподозрить эпителиальную дисплазию позволяет цитологическое исследование, обеспечивающее возможность ранней диагностики предраковых состояний и рака шейки матки и позволяющее оценить в динамике эффективность проводимой терапии. С помощью различных шпателей и специальных щеточек мазки берут с поверхности влагалищной части шейки матки, с участка на границе многослойного плоского и цилиндрического эпителия и из цервикального канала. В дальнейшем изучают нативные либо окрашенные препараты.

В настоящее время во многих странах мира по-прежнему принято *цитологическое описание препаратов по Г. Папаниколау* (PAP-smear test). Оно включает в себя 5 основных классов:

- 1-й класс - нормальная цитологическая картина, не вызывающая подозрений;
- 2-й класс - изменение структуры клеток, вызванное воспалительным процессом во влагалище и/или шейке матки;
- 3-й класс - клетки в единичном количестве с аномалией ядер и цитоплазмы, однако установить окончательный диагноз не удается. Необходимо повторное цитологическое или гистологическое исследование для более детального определения характера патологии;
- 4-й класс - отдельные клетки с явными признаками малигнизации в виде аномалий ядра, цитоплазмы, нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения;
- 5-й класс - большое количество типично раковых клеток. Диагноз злокачественной опухоли не вызывает сомнений.

Цитологическое исследование - в настоящее время один из экономически выгодных методов, однако следует принимать во внимание, что, по данным большинства авторов, чувствительность его составляет 58%, а специфичность - 69%. Ложноотрицательные результаты обусловлены неадекватным отбором проб из канала шейки матки и неадекватным исследованием мазков.

Диагностика. *Кольпоскопия* - один из важных методов обследования больных с патологией шейки матки. Цель кольпоскопии заключается в оценке состояния слизистой оболочки влагалища с выявлением очагов поражения и осуществлении прицельной биопсии, что существенно повышает информативность исследования. Для эпителиальных дисплазий характерны следующие кольпоскопические картины: атипическая зона превращения в виде лейкоплакии, основы лейкоплакии, полей (мозаики), немых йоднегативных участков.

С целью диагностики предраковых состояний шейки матки может быть использована кольпомикроскопия, но она не нашла широкого применения в практической деятельности из-за сложности методики. Окончательный диагноз ставят только при гистологическом исследовании.

Лечение. После установления диагноза на основании оценки характера морфологических изменений намечается план лечебных мероприятий. Вид терапии определяется индивидуально в зависимости от вида патологии и возраста больных, поскольку у молодых больных патологический процесс поражает преимущественно экзоцервикс, а у пожилых - цервикальный канал. Характер лечебных мероприятий при наличии предраковых состояний шейки матки у молодых женщин носи преимущественно органосохраняющий характер.

Больные, у которых выявлена легкая дисплазия, могут находиться на динамическом наблюдении. При отсутствии регрессии патологических изменений в течение нескольких месяцев пациенткам показано вмешательство типа диатермокоагуляции, криодеструкции или лазерного выпаривания патологически измененных участков шейки матки.

При умеренно выраженной эпителиальной дисплазии у больных в возрасте до 40 лет могут быть произведены диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерное выпаривание патологически измененных участков шейки матки. Пациентки с деформацией шейки матки или в возрасте старше 40 лет должны подвергаться ножевой, диатермо- или лазерной конизации шейки матки с обязательным исследованием ступенчатых срезов удаленной части органа. При сопутствующей гинекологической патологии в виде миомы матки, изменений в области придатков матки объем вмешательства может быть увеличен до полного удаления матки. Следует принимать во внимание тот факт, что расположение эпителиальных дисплазий различной степени тяжести возможно по соседству с раковой опухолью. Поэтому перед проведением лечения необходимо точно установить диагноз, исключив инвазивный рак.

После диагностирования тяжелой эпителиальной дисплазии шейки матки или преинвазивной карциномы требуется безотлагательное проведение лечебных мероприятий. Выжидательная тактика с повторным цитологическим исследованием мазков недопустима. Основным методом лечения является удаление шейки матки с помощью скальпеля, диатермоконизатора или лазерного скальпеля с последующим тщательным гистологическим исследованием полученного материала. Если удаление шейки матки влагалищным путем затруднительно в связи с сужением влагалища, сглаженностью сводов, допустима операция удаления матки брюшно-стеночным путем.

После проведенного органосохраняющего лечения по поводу предрака шейки матки репродуктивная функция может сохраняться. Женщины, подвергшиеся лечению по поводу эпителиальной дисплазии шейки матки, должны находиться под

диспансерным наблюдением акушерами-гинекологами общей врачебной сети. После успешно проведенных лечебных мероприятий показан регулярный контроль с осмотром шейки матки в зеркалах, кольпоскопией, цитологическим исследованием. При простой эпителиальной дисплазии такой осмотр необходимо проводить один раз в 6 месяцев, а при средней и тяжелой дисплазии - один раз в квартал. Признаки атипии, выявленные при цитологическом или кольпоскопическом исследовании, требуют углубленного обследования и лечения в условиях онкологического стационара.

Микрокарцинома шейки матки

Выделение микроинвазивного рака в особую группу I стадии связанно с необходимостью выбора специальных методов лечения, отличных от таковых при клинически выраженном раке, оценки эффективности лечения и прогноза заболевания.

На сегодняшний день под термином "рак шейки матки стадии IA1"понимается раковая опухоль с глубиной инвазии не более 3 мм и по протяжению не свыше 7 мм. Стадия IA2 включает опухоль с глубиной инвазии в подлежащую строму более 3 мм, но не свыше 5 мм и протяженностью до 7 мм.

Существует прямая зависимость между глубиной инвазии микрокарциномы в подлежащие ткани шейки матки и частотой возникновения метастазов в регионарных лимфатических узлах и рецидива опухоли. При инвазии опухоли менее 1 мм метастазы и рецидивы не возникают. При глубине инвазии опухоли до 3 мм метастазы обнаруживаются у 0,3% больных, а при инвазии от 3 до 5 мм частота метастазов и регионарных лимфатических узлах достигает 13%.При этом частота рецидивов у больных раком шейки матки IA2 составляет 11,1%.

Большое значение для прогноза у больных микрокарциномой шейки матки имеет наличие раковых эмболов в просвете лимфатических сосудов. Существует прямая связь между частотой обнаружения раковых эмболов данной локализации и поражением тазовых лимфатических узлов. Так, при глубине инвазии опухоли от 3 до 5 мм и наличии эмболов в сосудах частота метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 15%.

Диагностика микроинвазивной карциномы шейки матки не всегда бывает простой. Клиническая картина не имеет патогномоничных признаков. Заболевание выявляют при комплексном обследовании больных с использованием клинического, кольпоскопического, цитологического методов. Однако решающая роль при постановке диагноза принадлежит гистологическому исследованию.

Лечение. Основным методом лечения остается хирургический. При определении объема оперативного вмешательства необходимо принимать во внимание факторы прогноза: глубину инвазии и протяженность опухоли, ее локализацию, наличие раковых эмболов в просвете кровеносных и лимфатических сосудов.

При раке шейки матки стадии IA1 допустимо выполнение органосохраняющих операций в виде высокой ампутации шейки матки с помощью скальпеля, электрода, лазерного луча, радиоволновой хирургии. При проведении органосохраняющего лечения пациентка должна быть предупреждена о возможности возврата болезни. Если по линии разреза будут обнаружены раковые клетки или элементы опухоли в просвете вен и лимфатических щелей, необходимо произвести экстирпацию матки с

удалением регионарных лимфатических узлов. Такое же вмешательство необходимо пациенткам с глубиной инвазии опухоли от 3 до 5 мм.

Если имеются противопоказания к хирургическому вмешательству, то может быть проведена внутриполостная лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения. Методика ее проведения разработана Е.Е. Вишневской. Внутриполостная лучевая терапия может быть проведена в 2 вариантах:

1) разовая очаговая доза 5 Гр, ритм облучения 3-4 раза в неделю, суммарная доза 40Гр;
2) разовая доза 10Гр, ритм облучения 1 раз в 10 дней, суммарная доза 30Гр.

По мнению Е.Е. Вишневской, больным пожилого возраста, а также страдающим тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, внутриполостную лучевую терапию целесообразно проводить в режиме фракционирования по 5 Гр в суммарной дозе 40Гр. Пациенткам молодого возраста лечение может быть проведено с использованием более крупных фракций облучения.

Клинически выраженный рак

Как правило, существует достаточно длительный период - от 10 до 15 лет, в течение которого дисплазия плоского покровного эпителия превращается в преинвазивный, а затем в инвазивный РШМ. В 30% наблюдений отмечается спонтанная регрессия дисплазии. Известно, что у значительного большинства больных преинвазивный или микроинвазивный РШМ возникает в зоне трансформации, на месте стыка многослойного плоского эпителия эктоцервикса и цилиндрического эндоцервикса.

Жалобы больных на различные патологические проявления болезни не патогномоничны. Самые ранние признаки болезни - обильные бели водянистого характера и "контактные" кровянистые выделения из половых путей, которые у женщин репродуктивного периода имеют ациклический характер, в постменопаузе наблюдаются периодически или постоянно. При значительном местно-регионарном распространении опухоли больные предъявляют жалобы на боли, дизурию и затруднения при акте дефекации. Если опухоль большого объема, частично некротизирована и инфильтрирована, выделения из половых путей сопровождаются неприятным запахом. В запущенных случаях образуются прямокишечновлагалищные и мочевлагалищные свищи, могут пальпироваться метастатически измененные паховые и надключичные лимфатические узлы.

По данным разных авторов, у 70% больных инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 20% - аденокарцинома и у 10% - низкодифференцированный рак. Все остальные гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки составляют не более 1%.

Клинические проявления РШМ в определенной степени зависят от топографо-анатомических особенностей опухоли. Большинство опухолей локализуется на эктоцервиксе. Они отличаются экзофитным характером роста и достигают значительного объема. Реже опухоль характеризуется только эндофитным инвазивным ростом и бывает в виде язвы. В подобных наблюдениях опухоль часто переходит на канал шейки матки, в то время как при экзофитном росте чаще отмечается переход опухоли на влагалище. Нередко встречаются опухоли, отличающиеся смешанным характером анатомического роста, когда определяются и

экзо, и эндофитные компоненты. При подобных формах РШМ чаще отмечается переход опухоли на тело матки.

Один из основных путей распространения РШМ - лимфогенное метастазирование опухоли. Переход опухоли от местно-инфильтрирующего роста к лимфогенному распространению знаменует собой новое, прогностически неблагоприятное качество болезни. К сожалению, у значительного большинства больных РШМ при первичном обращении уже определяется эта фаза распространенности процесса.

Лимфогенное метастазирование РШМ достаточно условно можно разделить на несколько этапов. На I этапе лимфогенные метастазы, как правило, примерно с одинаковой частотой развиваются в наружных, внутренних и запирательных лимфатических узлах, на II этапе - в общих подвздошных, на III этапе - в поясничных, а на IV - в лимфатических узлах средостения и надключичных областей. При массивном метастатическом поражении лимфатических узлов таза можно наблюдать ретроградные метастазы в паховых лимфатических узлах. По сводным данным разных авторов, частота лимфогенного метастазирования при РШМ стадии IB составляет 15-18%, II стадии - 25-30%, а при III стадии достигает 50-60%.

При местно-регионарном распространении опухоли неизбежно реализуется потенция опухоли к отдаленному органному гематогенному метастазированию. Наиболее часто при РШМ гематогенные метастазы развиваются в легких, печени и костях. Ведущий фактор, запускающий механизм гематогенного метастазирования, - глубина инвазии опухоли. Гематогенные метастазы РШМ без лимфогенных встречаются крайне редко.

Диагностика. Проблемы ранней диагностики РШМ всегда привлекали внимание, как исследователей, так и практиков. Методы ранней диагностики неразрывно связаны с диагностикой ранних форм клеточной метаплазии эпителия шейки матки. Профилактическое обследование женщин с целью исключения патологии шейки матки включает визуальный осмотр наружных половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки, бимануальное ректовагинальное обследование и цитологическое исследование мазков из экто и эндоцервикса на наличие атипических клеток. С учетом этиопатогенетических особенностей РШМ целесообразно применять различные методы диагностики HPV-инфекции. Действительно, 100% злокачественных опухолей шейки матки вызваны хронической HPV-инфекцией. Носительство HPV легко определяется современными лабораторными методами.

При визуализации любой формы фоновой неонкологической патологии шейки матки, а также при определении в цитологических мазках патогномоничных признаков HPV (койлоцитарные изменения эпителиоцитов в сочетании с гипер и паракератозом) дополнительно проводят кольпоскопию, а при необходимости - биопсию ткани из всех подозрительных на опухолевую трансформацию участков шейки матки. Соскоб из канала шейки матки также берут с диагностической целью, чтобы своевременно выявить заболевание.

Наиболее полную морфологическую картину развития РШМ дают результаты гистологического исследования серийно-ступенчатых срезов препаратов после расширенной ножевой биопсии, конусовидной эксцизии или ампутации шейки матки. При инвазивном РШМ после гистологической верификации структуры опухоли последующие диагностические мероприятия должны быть направлены на установление степени распространенности опухоли и стадирования заболевания. Для этого выполняют ультразвуковую томографию внутренних половых органов и

органов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов таза и поясничной области, мочевыводящих путей; рентгенологическое исследование органов грудной клетки; цисто и ректороманоскопию.

При необходимости проводят рентгеновскую компьютерную томографию, урографию, радиоизотопное исследование функции почек, рентгенографию костей, рентгеноконтрастное исследование кишечника, лапароскопию.

По данным разных авторов, ошибки при клиническом определении стадии РШМ достигают 36%.

Следует отметить, что информация об объеме и локализации опухоли, глубине инвазии в подлежащие ткани на этапе выбора рациональной тактики лечения создает основу для достижения максимально высоких терапевтических результатов благодаря оптимальному выбору последовательности различных этапов и объема хирургического, лучевого и лекарственного лечения.

Исключительно важно уточнить внеорганное распространение опухоли, оценить состояние лимфатических узлов, мочевого пузыря, прямой кишки, обнаружить спаечный процесс в малом тазу - все это достигается сочетанием эхографии, РКТ и МРТ.

Лечение. Выбор метода лечения больной РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей соматической патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Традиционными методами лечения РШМ стали хирургический, лучевая терапия и их различные комбинации. В настоящее время активно изучаются возможности лекарственной и химиолучевой терапии.

На сегодняшний день для лечения инвазивного РШМ стадии IB-IIA наиболее распространена во всем мире и часто применяема хирургами расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная повсеместно как *операция Вертгейма.* Безусловно, за столетие с момента ее выполнения Вертгеймом операция претерпела значительные технические изменения, но приоритет ее разработки, несомненно, принадлежит этому выдающемуся австрийскому гинекологу. Операция Вертгейма подразумевает удаление матки с придатками (или без придатков) и лимфаденэктомию. Стандартный объем лимфаденэктомии, которую производят только острым путем, предусматривает удаление общих, наружных, внутренних подвздошных и запирательных лимфатических узлов в одном блоке с окружающей клетчаткой таза. При метастатическом поражении общих подвздошных лимфатических узлов обязательна лимфаденэктомия паракавальных и парааортальных лимфатических коллекторов. Операция в запланированном объеме теряет смысл при интраоперационном выявлении экстрагенитальных органных метастазов, неудалимых конгломератов, метастатически измененных поясничных лимфатических узлов и опухолевых инфильтратов в параметральных пространствах с прорастанием опухоли в крупные сосуды. Транстуморальное оперирование при РШМ недопустимо. Операцию на этом этапе прекращают и по завершении послеоперационного периода больной проводят лучевую терапию или химиолучевое лечение. Локальное прорастание опухоли шейки матки в мочевой пузырь или в прямую кишку является показанием к расширению объема запланированной операции. В подобных случаях выполняют экзентерацию органов малого таза.

Отдаленные результаты хирургического лечения микроинвазивного РШМ составляют 97-98%. Выживаемость больных РШМ стадии IB без метастазов в

регионарных лимфатических узлах при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85-90%, а по данным некоторых авторов, достигает 95%.

Комбинированное лечение включает операцию и лучевую терапию в различной последовательности. Проводится при стадиях заболевания IB-IIA. Отдельные авторы допускают его применение при РШМ стадии IIB.

Стремление к улучшению отдаленных результатов расширенной экстирпации матки привело к идее пред- и послеоперационного облучения. Наоборот, неудовлетворенность результатами сочетанного лучевого лечения обусловила попытки его дополнения оперативным вмешательством.

Предоперационное облучение имеет ряд преимуществ. Вследствие радиочувствительности опухолевых клеток снижаются их диссеминация и частота местных рецидивов. Предоперационная лучевая терапия показана при РШМ стадии IB, метастатическом варианте стадии III и некоторых вариантах стадии II у молодых женщин (небольшой пришеечный инфильтрат, переход на своды влагалища).

Основная цель послеоперационного облучения - девитализация опухолевых клеток в зоне хирургического удаления первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Его проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной лучевой терапии (беременность, воспалительный процесс в придатках матки), а также при начальный формах рака, когда при исследовании удаленного во время операции препарата выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось.

Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ стадии IB-IIA является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Частота 5-летней выживаемости снижается на 50% при поражении лимфатических узлов таза и не превышает 25% при метастазах в поясничных лимфатических узлах. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1-3 метастазами в лимфатических узлах таза с одной стороны. При размерах первичной опухоли менее 2 см 5-летняя выживаемость составляет 90%, от 2 до 4 см - только 40%.

По нашим данным, частота 5-летней выживаемости больных РШМ стадий IB1 и IB2 без учета состояния регионарных лимфатических узлов не зависит от этапности проведения оперативного вмешательства и лучевой терапии. Вместе с тем при анализе отдаленных результатов лечения больных РШМ, у которых распространенность опухоли выражалась символами T1B1N1M0, общая 5-летняя выживаемость больных, подвергнутых на I этапе лечения дистанционной лучевой терапии, оказалось равной 100%, а без нее - 57,5 ± 14,5%; при T1B2N1M0 - соответственно 75,0 ± 15,3 и 33,3 ± 2,7%. Таким образом, существуют клинические показания к предоперационной лучевой терапии у больных РШМ T1B при диаметре первичной опухоли более 4 см и признаках метастатического поражения регионарных лимфатических узлов таза.

В последнее десятилетие многие ведущие медицинские центры пытаются внедрить в клиническую практику рутинного лечения больных с местно-распространенными формами РШМ *лекарственное лечение.* Химиотерапия этих форм РШМ - сложная клиническая задача, что, обусловлено, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного гинекологического рака к большинству имеющихся цитостатиков. Всего для лечения плоскоклеточного РШМ применялось более 50 химиопрепаратов. В настоящее время лечение обычно проводят различными

лекарственными комбинациями, включающими цисплатин как наиболее активный агент. Чаще используют двойные комбинации: цисплатин + ифосфамид или цисплатин + 5-фторурацил. В последние годы производные платины комбинируют с новыми цитостатиками: таксол + цисплатин, таксотер + карбоплатин, КАМПТО + цисплатин, гемзар + цисплатин.

Клинические исследования индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением показали, что уменьшение объема опухолевых масс под воздействием лекарственного лечения позволяет выполнить радикальную операцию у большинства изначально неоперабельных больных. Разные авторы отмечают, что предоперационная химиотерапия не увеличивает число интра и послеоперационных осложнений. Доказано снижение частоты обнаружения метастазов в лимфатических узлах у больных РШМ после неоадъювантной химиотерапии.

Перспективный подход к повышению эффективности лечения больных РШМ открывает внедрение в клиническую практику *химиотерапии в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим лечением.* Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в гипоксии. Кроме того, противоопухолевые препараты оказывают цитостатический эффект не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. Опухоль может быть более химиочувствительна перед лучевой терапией или операцией. При уменьшении объема опухоли после химиотерапии возможно повышение эффективности лучевой терапии; кроме того, становится возможным удаление опухоли меньшего объема. Использование неоадъювантной химиотерапии снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

Необходимо подчеркнуть, что применение неоадъювантной химиотерапии у больных РШМ стадии IIB-IIIB (метастатический вариант) не увеличивает частоту осложнений и улучшает непосредственные результаты лечения РШМ T2BN0M0 и T2BN1M0 стадий. Кроме того, выявляется клиническая тенденция улучшения отдаленных результатов лечения этой категории больных. Таким образом, следует продолжать поиск новых, более эффективных схем химиотерапии.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки (РТМ) - широко распространенное злокачественное новообразование, занимающее 2-е место среди онкологической патологии у женщин. Чаще всего это заболевание встречается у женщин в пре- и постменопаузе (75%). Однако за последние 10 лет отмечена тенденция к омоложению этого контингента больных. Так, в возрастной группе до 30 лет заболеваемость увеличилась на 47%.

К факторам риска возникновения РТМ относятся следующие клинические признаки:

1) бесплодие и нарушение менструального цикла, связанные с ановуляцией;

2) отсутствие родов (при этом риск развития рака эндометрия в 2-3 раза выше, чем у рожавших);
3) поздняя менопауза (при наступлении менопаузы после 52 лет риск возникновения рака тела матки в 2,4 раза выше, чем при наступлении менопаузы до 49 лет, что связывают с увеличением числа ановуляторных менструальных циклов);
4) ожирение (риск развитие рака тела матки увеличивается в 3 раза, если масса тела превышает нормальную на 9,5-22,5кг, и в 10 раз, если превышает более чем на 22,5 кг);
5) синдром Штейна-Левенталя, гормонопродуцирующие опухоли яичников, наличие в анамнезе гормонозависимых опухолей;
6) неадекватная гормонозаместительная терапия (без прогестагенов) в постменопаузе (риск развития заболевания повышается в 4-8 раз);
7) сахарный диабет повышает риск в 2,8 раза;
8) наличие в анамнезе гиперпластических процессов эндометрия, атипическая гиперплазия;
9) применение тамоксифена;
10) наследственные синдромы (синдром Линча).

При этом к факторам, снижающим риск развития рака эндометрия, относятся:

- высокая деторождаемость;
- использование комбинированных контрацептивов;
- курение.

Предопухолевая патология. При просто гиперплазии эндометрия малигнизация отмечается в 1-3% наблюдений. В этих случаях преимущественно проводят гормональное лечение, редко оперативное. Однако нельзя забывать и о возможном существовании гормонопродуцирующих опухолей яичников.

При атипической гиперплазии эндометрия малигнизация отмечается в 30-50% наблюдений. При этом лечение следует проводить только оперативное. Лишь в исключительных случаях по строго индивидуальным показаниям молодым больным может быть предпринята попытка гормонального лечения.

Рак тела матки возникает в двух патогенетических вариантах. Первый вариант составляет 70%. Опухоль развивается у более молодых женщин на фоне гиперэстрогении, сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения. Рак эндометрия в этом случае развивается на фоне атипической гиперплазии эндометрия, чаще является высокодифференцированным и имеет более благоприятный прогноз.

Во втором варианте РТМ возникает обычно в более пожилом возрасте, на фоне атрофии эндометрия при отсутствии гиперэстрогении. В этом случае чаще диагностируется низкодифференцированная опухоль, прогностически неблагоприятная.

Патологическая анатомия и морфология. РТМ имеет экзофитную, эндофитную и смешанные формы анатомического роста. Опухоль локализуется преимущественно в области дна матки (47,5%), но процесс может поражать как область истмуса (27,6%), так и всю полость матки (24,9%).

В 80% случаев РТМ представляет собой аденокарциному. Выделяют 3 степени дифференцировки аденокарциномы тела матки:

1) высокодифференцированный рак (G1);
2) умереннодифференцированный рак (G2);
3) низкодифференцированный рак (G3).

Аденокарцинома эндометрия с плоскоклеточной метаплазией наблюдалась в 15-25% случаев.

Светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома составляет менее 5% всех случаев рака эндометрия. Чаще наблюдается у пожилых больных, отличается чрезвычайно агрессивным течением и плохим прогнозом.

Истинный ***плоскоклеточный рак*** эндометрия – крайне редкая форма опухоли: в мировой практике описано всего 70 таких наблюдений. Ее следует дифференцировать с плоскоклеточным раком цервикального канала и аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией. Прогноз крайне неблагоприятный – даже при I стадии заболевания выживаемость не превышает 36%.

Муцинозная аденокарцинома также относится к редким формам рака эндометрия. Встречает у 5% больных данной патологией. Чаще это опухоли высокой степени дифференцировки, имеют более благоприятный клинический прогноз.

Папиллярная серозная аденокарцинома встречается в 3-4% наблюдений рака эндометрия. Морфологически имеет сходство с серозным раком яичников и маточных труб. Отличается очень быстрым лимфогенным и гематогенным метастазированием, глубокой инвазией в миометрий и диссеминацией по брюшной полости, характерной для рака яичников. Прогноз неблагоприятный.

Недифференцированный рак встречается редко (6%), чаще у пожилых больных, отличается агрессивным течением.

Синхронная эндометриоидная аденокарцинома тела матки и яичников. Учитывая однотипное гистологическое строение опухолей, одних только гистологических критериев бывает недостаточно для проведения дифференциальной диагностики между раком эндометрия с метастазами в яичниках, метастазами рака яичников в эндометрий и первично-множественными синхронными заболеваниями. Проведенное в нашей клинике изучение мутаций гена K-RAS и феномена потери гетерозиготности гена RASSF1A и гена p53 показало, что на основании сопоставительного анализа аллельного дисбаланса в опухолевой и нормальной тканях яичников и эндометрия можно судить о природе (первичной или метастатической) множественности поражений. При дифференциальной диагностике синхронной эндометриоидной аденокарциномы тела матки и яичников в 16,7% наблюдений окончательный диагноз был поставлен только с помощью молекулярно-генетических исследований. Другие методы дифференциальной диагностики эндометриоидных опухолей в настоящее время представляются малоэффективными.

Кроме того, встречаются следующие формы патологии эндометрия: мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома, переходноклеточная карцинома и смешанная карцинома.

В табл. 5 представлена Международная классификация РМТ.

В случае проведения предоперационной лучевой терапии используется старая классификация: стадия IA- полость менее 8 см, стадия IB – полость более 8 см.

Рост и распространение опухоли. Распространение опухоли происходит а) инфильтративно (в миометрий); б) в полости матки, труб, брюшную полость; в) лимфогенно (в шейку матки, яичники, в забрюшинные лимфатические узлы); г) гематогенно (в легкие, печень, кости).

Лимфогенная диссеминация при раке эндометрия происходит вдоль кровеносных сосудов шейки матки (в тазовую зону), реже - метастазирования зависит от степени дифференцировки опухоли, ее размеров и глубины инвазии.

При инвазии опухоли в миометрий менее чем на ½ его толщины метастазы в лимфатических узлах обнаруживаются менее чем у 5% больных, при более глубокой инвазии- у 20%. При высоко- и умереннодифференцированном раке эндометрия с инвазией в миометрий менее чем на ½ его толщины метастазы в тазовых лимфатических узлах обнаруживают менее чем у 5% больных.

Таблица 5

Международная классификация стадий рака тела матки по TNM и FIGO (1992 г.)

TNM	**FIGO**	
TO		Признаки первичной опухоли отсутствуют
Tis	Стадия 0	Carcinoma *in situ*
T1	Стадия I	Опухоль не выходит за пределы тела матки
T1a	Стадия IA	Опухоль не выходит за пределы эндометрия
T1b	Стадия IB	Опухоль прорастает не более чем на 1/2 толщины миометрия
T1c	Стадия IC	Опухоль прорастает более чем на 1/2 толщины миометрия
T2	Стадия II	Опухоль прорастает в шейку матки, но не выходит за пределы матки
T2a	Стадия IIA	Поражение только слизистой шейки матки
T2b	Стадия IIB	Поражение стромы шейки матки
T3 и/или N1	Стадия III	Местное и/или региональное распространение
T3a	Стадия IIIA	Опухоль поражает серозную оболочку и/или придатки матки (прорастание или метастазы) и/или наличие раковых клеток жидкости из брюшной полости
T3b	Стадия IIIB	Опухоль поражает влагалище (прорастание или метастазы)
N1	Стадия IIIC	Метастазы в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах
T4	Стадия IVA	Распространение опухоли на слизистую мочевого пузыря и/или кишечника
M1	Стадия IVB	Отдаленные метастазы

Примечание. В каждой стадии выделяют степень дифференцировки G1, G2, G3.

При высоко- и умереннодифференцированной аденокарциноме с инвазией в миометрий более чем на $^1/_2$ его толщины и при низкодифференцированной аденокарциноме с инвазией в миометрий менее чем на $^1/_2$ его толщины метастазы наблюдаются приблизительно у 15% больных. При низкой дифференцированном раке

тела матки с инвазией в миометрий более чем $^1/_2$ его толщины этот показатель достигает 46%. При переходе опухоли на шейку матки метастазирование в лимфатические узлы наблюдается у 15% больных.

При размерах опухоли до 2 см частота выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет 4%, при опухолях более 2 см - 15%, а при опухолях, занимающих всю полость матки, - в 35%.

Клиническая картина. У больных в пременопаузе рак тела матки обычно проявляется гиперполименореей или ациклическими маточными кровотечениями.

У женщин в менопаузе основным клиническим признаком заболевания является появление кровянистых выделений из половых путей. При стенозе канала шейки матки кровотечения отсутствуют, и развивается гематометра. Возможна пиометра с гнойными выделениями из половых путей. Имеются данные литературы о том, что гематометра и пиометра - клинические признаки, указывающие на ухудшение прогноза заболевания.

Жалобы различного характера на боли в животе и внизу живота относятся к менее частым признаками рака эндометрия. Их появление свидетельствует о распространенности опухолевого процесса с вовлечением и сдавлением нервных стволов и сплетений прорастающей опухолью или метастатическим поражением лимфатических узлов.

Менее чем у 5% больных основные симптомы заболевания могут полностью отсутствовать.

Диагностика. При диагностике РТМ немаловажное значение придается детальному изучению анамнеза, сопутствующей соматической патологии, а также основных клинических проявлений заболевания.

При двуручном гинекологическом обследовании, включая ректовагинальное, по косвенным признакам (размеры матки, ее консистенция, форма, наличие инфильтратов в параметрии, инфильтрация крестцово-маточных связок, наличие опухолевых образований в придатках матки) можно судить о степени местного распространения опухолевого процесса и поставить предварительный диагноз.

Традиционные инструментально-лабораторные диагностические методики хорошо известны и, как правило, общедоступны. Это цитологическое исследование аспирата из полости матки, рентгенологическое исследование (гистеросальпингография), ультразвуковая томография органов малого таза, гистероскопия и гистологическое исследование материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании матки, с последующими дополнительными биохимическими, а в последние год - иммунологическими и молекулярно-генетическими методами исследования.

При маточном кровотечении или подозрении на патологию эндометрия на первом этапе обследования производят амбулаторно-аспирационную биопсию эндометрия, которая позволяет поставить диагноз в 90-98% наблюдений. Цитологическое исследование аспирата в 30% наблюдений бывает ложноотрицательным. Однако основными методами диагностики рака эндометрия являются гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание матки. При гистероскопии уточняют локализацию опухоли, площадь поражения и производят прицельную биопсию, что позволяет верифицировать диагноз еще на этапе обследования больных.

Широкое распространение в диагностике рака эндометрия получил неинвазивный метод исследования - *ультразвуковая томография* с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков и допплерометрией, что позволяет значительно улучшить оценку состояния эндометрия и миометрия (его структуру и толщину). С помощью данной методики на основании эхографических признаков, возможно, определить глубину инвазии в мышечную оболочку матки, размеры, локализацию опухоли и наличие метастазов в лимфатических узлах. Ультразвуковая томография коррелирует с послеоперационными находками в 66-100% случаях.

Кроме того, при обследовании больных раком эндометрия следует по мере необходимости проводить *цистоскопию, ректороманоскопию, рентгенологическое исследование легких, сканирование костей скелета, компьютерную и магнитно-резонансную томографии.*

В диагностике злокачественных опухолей перспективны *исследования опухолевых маркеров*, в том числе при заболеваниях половых органов. У большинства больных раком эндометрия с запущенным опухолевым процессом уровень маркера СА-125 в сыворотке крови повышен, что делает возможным использование его в качестве теста, определяющего дальнейшее течение болезни, а также для динамического наблюдения за пациентами.

Факторы прогноза. *Возраст.* Чем моложе больная, тем лучше прогноз заболевания. У больных моложе 50 лет выживаемость составляет 91,2%, а у пациентов старше 70 лет - 60%.

Гистологический тип опухоли. У больных с аденокарциномой эндометрия выживаемость достигает 92%. При редкой форме опухоли (муцинозная, светлоклеточная, серозная, низкодифференцированная) выживаемость соответствует 33%.

Степень дифференцировки опухоли. Выживаемость больных с GI опухолью составляет 92%, при G2 - 86%, при G3 - 64%. Последнее зависит от более частого метастазирования, более глубокой инвазии, поражения шейки матки.

Глубина инвазии. В случае отсутствия инвазии опухолью миометрия выживаемость составляет 90%, при глубокой инвазии - 60%.

Опухолевые эмболы в лимфатических щелях. Чем ниже дифференцировка и глубже инвазия, тем выше этот показатель. При G1 опухоли частота эмболов соответствует 2%, а при G3 - 42%. При начальных стадиях заболевания и отсутствии эмболов выживаемость соответствует 91%, а при их наличии - 73%.

При *поражении опухолью перешейка и шейки матки* прогрессирование заболевания отмечается в 44% наблюдений, а при поражении дна матки - только в 13% случаев.

Метастазы в лимфатических узлах - наиболее важный прогностический фактор при ранних стадиях заболевания. Безрецидивная выживаемость составляет 54% при наличии метастазов в лимфатических узлах (тазовых, поясничных) и 90% при их отсутствии.

Прогностическая ценность обнаружения *опухолевых клеток в смывах из брюшной полости* до настоящего времени не ясна. Этот фактор прогноза не является независимым. В отсутствии других неблагоприятных прогностических факторов он не влияет на выживаемость и не требует изменения лечебной тактики.

Размеры опухоли также оказывают значительное влияние на пятилетнюю выживаемость: при размерах опухоли менее 2 см выживаемость составляет 98%, при опухолях более 2 см соответствует 84%, а при опухолях, занимающих всю полость матки, - 64%.

Положительные значения РП и РЭ являются благоприятными, независимыми прогностическими факторами. Чем выше уровни рецепторов в опухоли, тем лучше прогноз заболевания.

Показатели плоидности опухолевых клеток, определяемые при помощи проточной цитофлюометрии, также влияют на прогноз заболевания. Около 70% аденокарцином матки относятся к диплоидным и протекают доброкачественно. При увеличении стадии и глубины инвазии в миометрий, а также при снижении степени дифференцировки возрастает частота выявления анеуплоидных опухолей, что подтверждается снижением выживаемости при анеуплоидных опухолях. Прогноз также определяется *индексом пролиферации* клеток опухоли.

Лечение. На первом этапе лечения практически 90% больных раком тела матки подвергаются оперативному вмешательству - экстирпации матки с придатками. Во время лапаротомии необходимо получить смывы из брюшной полости для цитологического исследования, произвести детальную ревизию органов брюшной полости и малого таза с пальпацией печени, большого сальника, всех групп забрюшинных лимфатических узлов с последующей экстирпацией матки с придатками. Удаленную матку необходимо вскрыть для определения локализации и размеров опухоли, наличия распространения опухоли на шейку матки, оценить макроскопически глубину инвазии в миометрий, произвести биопсию увеличенных тазовых и поясничных лимфатических узлов.

При наличии одного или нескольких неблагоприятных факторов прогноза (светлоклеточный, серозно-папиллярный или плоскоклеточный рак, умеренно- или низкодифференцированная аденокарцинома, инвазия более $^1/_2$ толщины миометрия, размеры опухоли более 2 см, переход на шейку матки, прорастание серозной оболочки матки) показана лимфаденэктомия (обтураторные, подвздошные, поясничные лимфатические узлы).

У больных РТМ с одновременным злокачественным опухолевым поражением яичников (первичным или метастатическим), при серозно-папиллярном раке эндометрия, а также при метастатическом поражении большого сальника, помимо удаления матки с придатками, необходимо произвести оментэктомию. Таким пациентам в послеоперационном периоде в комплекс лечебных мероприятий следует включать лекарственное противоопухолевое лечение.

Лучевая терапия. При IA (G3) и IB (G1, G2) в послеоперационном периоде проводится внутриполостная лучевая терапия.

При IB (G3), IIA (G1, G2) показана дистанционная лучевая терапия на область малого таза или внутриполостная лучевая терапия.

При IC, IIB, IIIA стадиях заболевания при всех G, а также при I-II стадиях с наличием эмболов в лимфатических щелях показана сочетанная лучевая терапия.

При IIIA, B, C стадиях и при всех G применяется химио-гормоно-лучевое лечение.

При IV стадии рака эндометрия применяется сочетанная лучевая терапия и химио-гормонотерапия.

При поражении поясничных и парааортальных лимфатических узлов показана лучевая терапия на эту область в суммарной очаговой дозе 50Гр.

Гормонотерапия. Эффективна ли гормонотерапия при раке эндометрия? Вопрос до сих пор остается спорным. Ни одно из крупномасштабных рандомизированных исследований не продемонстрировало снижения частоты прогрессирования заболевания при применении прогестагенов.

В комбинированном и комплексном лечении больных раком эндометрия при использовании адъювантной гормонотерапии назначают следующие гормональные препараты:

- Медроксипрогестеронкапронат (МПА, Провера) - по 200-600 мг внутрь ежедневно;
- Фарлутал - по 500-1000 мг внутрь 1 раз в неделю;
- Депо-провера - по 500-1000 мг внутримышечно 1 раз в неделю;
- Депостат - по 200 мг внутримышечно 1 раз в неделю;
- Мегестрол (Мегейс) - по 160-320 мг в день;
- Тамоксифен (в сочетании с гестагенами) - 10, 20, 30 мг ежедневно.

Преимуществами применения адъювантной гормонотерапии рака эндометрия можно считать лишь ее возможное системное влияние, малое число осложнений и видимость проводимого лечения (как для пациентки, так и для врача).

Химиотерапия. Химиотерапия при раке эндометрия применяется редко, в связи с ее неопределенной эффективностью. Проводимые исследования в этом направлении еще не завершены. Наиболее популярной схемой лечения признана комбинация препаратов - цисплатин, доксорубицин, циклофосфан. Эти препараты позволяют достичь ремиссии у 38-76% больных. При этом у пациенток с отдаленными метастазами в 2 раза увеличивается продолжительность ремиссии.

Результаты лечения. Общая выживаемость больных раком эндометрия вне зависимости от влияния каких-либо клинико-морфологических признаков, по данным различных авторов, колеблется от 73 до 82%.

Выживаемость по стадиям заболевания: IA - 94,1%; IB - 89,5%; IC - 79,2%; II - 65,0%; III - 25,2%.

Наблюдение. Больные, получившие лечение по поводу рака эндометрия, подлежат длительному наблюдению, особенно в течение первых 2-3 лет, т.е. в сроки наибольшей вероятности развития рецидивов и метастазов опухоли. Каждые 3-4 месяца им должны проводиться гинекологические осмотры, ультразвуковая томография, каждый год - рентгенологическое исследование легких.

Заместительная терапия. По современным данным, заместительная гормональная терапия не повышает риск прогрессирования заболевания. Терапия назначается через 1-1,5 года после окончания основного лечения при появлении вазомоторных нарушений, диспареунии, сухости влагалища, остеопороза, ишемической болезни сердца.

РАК ЯИЧНИКОВ

Статистика. Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, и их суммарная доля превышает 35%. Рак яичников составляет 4-6% среди

злокачественных опухолей у женщин и занимается седьмое места по частоте. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников, и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников.

Если удельный вес рака яичников в онкологической заболеваемости женщин во всех странах мира примерно одинаков, то частота заболеваемости на 100 тыс. женского населения значительно варьирует. В Европе, особенно в северных странах и Великобритании, а также в Северной Америке, стандартизованные показатели заболеваемости наиболее высоки (12,5 и более на 100 тыс.). В Росси ежегодно рак яичников выявляется более чем у 11 тыс. женщин (10,17 на 100 тыс.), занимая 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости (5%) и третье - среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки. За последние 10 лет в стране отмечен заметный прирост заболевания - на 8,5%. Удручает и выживаемость больных данной патологией. Только на первом году после установления диагноза мы теряем каждую третью пациентку. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больным раком яичников составляет 63%, 3-летняя - 41%, 5-летняя - 35%.

Основные причины низкой выживаемости больных злокачественными опухолями яичников кроются в бессимптомном течении заболевания на ранних стадиях, отсутствии полноценной диагностики, малоэффективном лечении, особенно при рецидивах заболевания. Необходимо подчеркнуть, что значительный процент больных опухолями яичников изначально попадает в неспециализированные учреждения, где получают неадекватное лечение. Все это приводит к фатальному ухудшению результатов последующего лечения.

Генетическая обусловленность рака яичников. Бурное развитие биологических наук в последнее десятилетие и особенно интенсивные исследования в экспериментально-теоретической онкологии позволили добиться значительных успехов в познании генетических факторов, причастных к возникновению неоплазий у человека. В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований (в том числе и рака яичников) лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) и соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных запустить процесс малигнизации. В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация - половой или соматической, рак может быть наследственным и спорадическим.

В последнее время решение вопросов этиологии, патогенеза и ранней диагностики во многом связывают с медико-генетическими исследованиями, направленными на изучение роли наследственной предрасположенности к развитию рака яичников, их генетической геторогенности и выявление лиц среди родственников с потенциально высоким риском заболевания этой формой рака. Все это подтверждает необходимость проведения дальнейшего изучения генетических основ рака яичников, которое позволит реально подойти к ранней диагностике, патогенетически обоснованной профилактике и лечению этого заболевания.

В семьях больных раком яичников аналогичная форма рака встречается в 4-6 раз чаще, чем в популяции. В этих семьях также наблюдалось четырехкратное повышение частоты рака молочной железы по сравнению с общей популяцией. Риск

заболеть раком яичников для родственниц первой степени родства в таких семьях в 9-10 раз превышал максимальное значение накопленного общепопуляционного риска.

Анализ рака яичников, основанный на использовании такого подхода, позволил рассматривать это заболевание как мультифакториальное. Вклад генетических факторов в развитие рака яичников составил 54%, а внешнесредовых - 46%, что, с одной стороны, соответствует представлениям о сложном взаимодействии наследственных и внешнесредовых факторов в развитии заболевания, а с другой - говорит о генетической гетерогенности этого заболевания.

Фундаментальными работами, посвященными выявлению наследственных форм рака яичников и их генетической гетерогенности, стали работы H. Lynch, в которых он констатировал, что примерно 18% онкологических больных в семейном анамнезе имеют родственников, пораженных раком разных анатомических локализаций, особенно органов женской репродуктивной системы. Клинико-генеалогический анализ тысяч родословных больных с опухолями органов женской репродуктивной системы позволил ученым разработать критерии, которые могут использоваться для идентификации наследственных форм этих заболеваний. К ним относятся:

1) наличие двух и более родственниц 1-й степени родства (мать-дочь, сестра-сестра), пораженных раком яичников, и/или молочной железы, и/или эндометрия;
2) пропорция пораженных от общего числа членов семьи (женщин) в возрасте 35 лет и старше составляет 33-50%;
3) наличие в семье лиц, заболевших раком в возрасте 20-49 лет (по нашим данным, средний возраст пораженных - 43,0 ± 2,3 года);
4) наличие в семье лиц с двусторонним поражением раком яичников и первично-множественными опухолями разных анатомических локализаций, включая рак органов репродуктивной системы.

Каждый из этих критериев является показанием для обязательного направления семьи в профильную генетическую консультацию.

Первый уровень этиологической и генетической гетерогенности рака яичников был установлен в зависимости от характера его накопления и других опухолей в семьях, что позволило это заболевание классифицировать в 3 группы:

1) семьи с накоплением только рака яичников (органоспецифический);
2) семьи с накоплением рака яичников, ассоциированного с другими опухолями органов женской репродуктивной системы (РМЖ, эндометрия);
3) семьи, где рак яичников является компонентом синдрома семейного рака (синдром Линча II).

Особый интерес представляют семьи с накоплением разных опухолей женской репродуктивной системы. Проводя генетический анализ таких родословных, была показана высокая генетическая обусловленность семейного накопления рака яичников и РМЖ, которая выражалась в наличии высокого коэффициента генетической корреляции между раком яичников и РМЖ (r=0,72, т.е. 72% общих генов, формирующих предрасположенность к этим двум разным формам опухолей). Есть основания думать, что в основе этих ассоциаций лежат общие генетические факторы подверженности или тесное сцепление генов, ответственных за развитие этих патологий.

Одним из значительных достижений в области изучения наследственных форм рака яичников и рака молочной железы стало открытие генов BRCA-1 и BRCA 2. Ген

BRCA-1 был картирован на длинном плече 17-й хромосомы. При этом было показано, что мутация гена происходит в герминальных клетках, и это приводит к развитию наследственных форм рака яичников и молочной железы. При спорадических опухолях яичников обнаружен высокий процент мутаций генов p53 (от 29 до 79%), повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (9-17%), экспрессия генов Her-2/neu (16-32%) и активация гена Ki-ras. Таким образом, наследственно обусловленные формы рака яичников (и рака молочной железы) привлекают особое внимание онкологов с точки зрения формирования "групп риска" из числа родственников с целью ранней диагностики у них предопухолевой и опухолевой патологии. Только по нашим данным с помощью метода генетического мониторинга практически здоровых женщин из 386 семей "группы риска" выявлено 220 (26,6%) женщин с предопухолевой патологией и 61 (7%) больная со злокачественными заболеваниями. Необходимо отметить, что все диагностированные злокачественные опухоли были ранних стадий, что существенно повлияло на выживаемость пациенток.

Классификация рака яичников. В настоящее время используют две классификации рака яичников: FIGO и TNM (табл. 6).

Таблица 6

TNM	**Стадии по FIGO**	**Характеристика**
T0	-	Опухоль отсутствует
Tx	-	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T1	I	Опухоль ограничена яичниками
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не поражена, на поверхности яичника нет опухолевого разрастания
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, капсулы не поражены, на поверхности яичников нет опухолевого разрастания
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками, сопровождается разрывом капсулы, на поверхности яичника опухолевые разрастания, злокачественные клетки в асцитической жидкости или в смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с вовлечением органов и стенок малого таза
T2a	IIA	Распространение и/или метастазирование в маткуи и/или одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T2c	IIC	Опухоль ограничена пределами малого таза (IIA или IIB) с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости
T3 и/или N1	III	Опухоль поражает один или оба яичника с микроскопически подтвержденными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах
T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем диаметре
T3c и/или N1	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах

M1	IY	Отдаленные метастазы (исключая внутрибрюшинные)

Примечание. Метастазы в капсулу печение классифицируют как T3/стадия III, метастазы в паренхиму печени классифицируют как M1/стадия IV, позитивные цитологические находки в плевральной жидкости расценивают как M1/стадия IV.

Сложность проблемы рака яичников заключается в особенностях этиологии и патогенеза опухолей этого органа, в уникальности самой природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обусловливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются два и более гистотипа, то количество вариантов новообразований яичников возрастает в геометрической прогрессии. Необычность опухолей яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные очаги опухоли обнаруживаются в забрюшинном пространстве, но при абсолютно неизменных яичниках.

Несмотря на многочисленные попытки выделения различных градаций по степени злокачественности, основное возражение против такого деления заключается в том, что оно условно. Это связано с тем, что в больших опухолях наряду с высокодифференцированными можно встретить умеренно- и низкодифференцированные клетки, а это вызывает значительные затруднения при трактовке гистологической формы новообразования. Кроме того, дифференцировка может меняться в процессе прогрессирования заболевания, а также под воздействием проводимой химиотерапии, и быть абсолютно разной в первичной опухоли и ее метастазах. Подавляющее большинство больных (85%) страдают эпителиальными формами опухолей яичника и поэтому в данной главе пойдет речь только о раке яичников.

Степень распространения и, соответственно, стадия болезни устанавливаются на основании данных клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, взятых во время операции с различных участков брюшной полости. Правильное определение стадии болезни позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и улучшить его результаты.

Значительные трудности возникают при определении степени распространения злокачественного процесса, особенно на ранних стадиях. Даже у больных I-II стадиями рака яичников (клиницисты расценивают эти стадии как "ранние") при целенаправленном исследовании более чем в 30% наблюдений диагностируются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах разных локализаций. По данным большого кооперативного исследования, лапаротомия оказалась наиболее точным методом определения стадии рака яичников. При этом из 100 больных у 28% с предполагаемой I стадией и у 43% с предполагаемой II сстадией были установлены более поздние стадии процесса. Классификация FIGO и TNM, даже неоднократно модифицированные, не полностью удовлетворяют онкологов, оставаясь довольно-таки условными, так как, исходя из реалий, существуют, по крайней мере две стадии рака яичников: истинно первая, при которой процесс ограничен только яичником, и вторая, когда процесс приобретает уже системный характер.

В настоящее время определить клинически грань между этими стадиями практически невозможно. И пальпаторная, и визуальная диагностика метастазов в забрюшинных лимфатических узлах осложняется тем, что, даже пораженные опухолью, они не бывают увеличенными, плотноэластической консистенции, свободно или относительно смещаемыми. К тому же забрюшинно только в парааортальной зоне насчитывается от 80 до 100 лимфоузлов, и практически каждый может оказаться поражен метастазами.

Отмечены и клинические проявления. Большинство исследователей отмечают достаточно высокий процент рецидивов - от 23% у больных с "ранними" стадиями заболевания, которым операция была проведена в полном объеме. Кроме того, у больных злокачественными опухолями яичников в 30% наблюдений обнаруживается метастатическое поражение костного мозга, причем у таких больных намного чаще (70%) возникали рецидивы, чем у тех больных, у которых поражений костного мозга выявлено не было (40%).

Используемые в настоящее время немногочисленные прогностические параметры не дают полной информации для объективной оценки течения заболевания. Об этом свидетельствуют случаи пограничных опухолей яичников, когда и морфологическая структура, и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но рецидивы и метастазы при этой патологии хорошо известны. Высокая дифференцировка опухоли не исключает плохого прогноза течения болезни, с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников. Метод проточной цитометрии, считающийся сегодня наиболее объективным, может давать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из разных полюсов одного и того же новообразования.

Диагностика. Ранняя диагностика рака яичников трудна, т.к. до настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах ее развития. Прогрессирование рака яичников происходит преимущественно за счет диссеминации по брюшине. Этим объясняется малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, поэтому у 80% пациенток болезнь диагностируется в поздних стадиях, когда уже имеются поражение брюшины за пределами малого таза с вовлечением органов брюшинной полости, асцит, а также гематогенные метастазы в печени, легких, костях, опухолевый плеврит.

При обнаружении объемного образования в области малого таза необходимо исключить часто встречающиеся заболевания - дивертикулиты, внегонадную беременность, кисты яичника, миому матки и эндометриоз. Следует помнить, что некоторые злокачественные новообразования, такие как рак органов желудочно-кишечного тракта или молочной железы, могут метастазировать в яичники. Исключить наличие первичной опухоли в желудке, толстой кишке или молочной железе позволяют *гастроскопия, колоноскопия и маммография.* Рентгенография грудной клетки является обязательным компонентом обследования при подозрении на опухоль яичников, т.к. позволяет диагностировать плеврит и возможное метастазирование в легкие.

Все эти исследования дают основание с большей или меньшей долей вероятности заподозрить опухоль яичников. Однако только ***гистологическая верификация диагноза*** может дать точный и окончательный ответ. У некоторых больных с наличием асцита о характере заболевания можно судить по данным цитологического исследования асцитической жидкости. Иногда для постановки диагноза требуется

выполнение лапароскопии или лапаротомии и получение материала для гистологического исследования.

Одно из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей - *определение опухолевых маркеров.* Изучение этих веществ представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения. Проводимые в этом направлении исследования позволяют глубже понять этиологию и патогенез злокачественного роста, изучить многие процессы, происходящие в организме.

Несмотря на кажущееся обилие опухолевых маркеров, единственно надежным тестом при раке яичников, причем в основном при серозной его форме, является определение СА-125: его повышение отмечено у 88,8% первичных больных. Однако следует особо подчеркнуть, что при исследовании сывороток крови больных с I стадией заболевания содержание маркера практически не отличается от такового в контроле. При II, III и IV стадиях заболевания уровни СА-125 повышаются и могут использоваться для мониторинга заболевания.

Наблюдаемое повышение уровней СА-125 при рецидивах заболевания свидетельствует о необходимости мониторинга всех больных, находящихся в ремиссии, т.к. лишь у 1 из 10 больных результат исследования бывает ложноотрицательным. Более того, даже если при первичном обследовании у нелеченных больных показатели СА-125 не превышали норму, то в процессе ремиссии анализ на содержание маркеров в крови необходим в связи с возможным вторичным повышением маркеров при рецидиве. Последнее еще раз подтверждает потенциальные возможности клеток рака яичников к изменениям, которые проявляются морфологически и на биохимическом уровне.

В этом плане, безусловно, перспективным является определение СА-125 в период ремиссии и при рецидиве заболевания. Повышение уровня маркера от нуля (либо от базального уровня) до 35 ед./мл, т.е. в пределах нормы, может являться доклиническим проявлением рецидива. Анализ данных показал, что у всех пациенток с уровнем СА-125 менее $^1/_2$ ДК (ДК - дискриминационная концентрация маркера, равная 35 ед./мл) и ежемесячным приростом менее 20% от предыдущего значения маркера рецидива в ближайшие 6 месяцев не наблюдалось. Если прирост превышает 20%, то рецидив был диагностирован через 4-6 месяцев. У пациенток со значением СА-125 от $^1/_2$ до 1 ДК и приростом свыше 20% в месяц рецидив регистрировался в ближайшие 2-4 месяца. Если значение маркера превышало ДК, а его прирост был свыше 20%, то рецидив можно было обнаружить спустя 1-3 месяца. Очевидно, что использование СА-125 позволяет не только диагностировать наличие рецидива с достаточно высокой точностью, но и с большей вероятностью прогнозировать его развитие. Чувствительность СА-125 при рецидиве заболевания составляет 97%. При полной ремиссии при отсутствии опухоли уровень СА-125 должен быть близким к нулю.

Повышение уровня маркера на фоне ремиссии должно стать основанием для комплексного углубленного обследования больной с целью выявления рецидива заболевания, своевременное лечение которого могло бы значительно повысить эффективность терапии.

Достоинством *ультразвукового метода* в диагностике опухолей яичников является его высокая информативность (чувствительность, специфичность и точность достигают 80-90%), простота, быстрота, безвредность, безболезненность,

возможность объективного документирования и многократного проведения. Ультразвуковое исследование малого таза стало рутинным методом в обследовании женщины при подозрении на опухоль яичника. Для более углубленной диагностики при наличии опухолей яичников в настоящее время применяется такие высокоинформативные методы, как компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Открытие опухолеассоциированных антигенов, а вслед за ними и моноклональных антител (МКАТ) сделало возможным применение этих белков для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Первые же попытки использования меченных радионуклидом МКАТ вселили надежду, что в онкологии появился новый, высокочувствительный и весьма перспективный диагностический метод, способный при его усовершенствовании вытеснить практически все остальные диагностические мероприятия, так как при его применениии возможно определить степень распространения процесса и даже гистологическую форму опухоли.

В перспективе *метод радиоиммуновизуализации* может быть применен и в терапии рака яичников, т.к. практически любой терапевтический агент, конъюгированный с МКАТ, будет доставлен к месту синтеза антигена, то есть непосредственно к тканям злокачественного образования.

Лечение. Основные роли в терапии рака яичников, как известно, принадлежат трем методам лечения: хирургическому, лекарственному и лучевому.

Оперативному вмешательству в настоящее время придается первостепенное значение как самостоятельному методу и как важнейшему этапу в комплексе лечебных мероприятий. Практически при всех опухолях яичников должна производиться срединная лапаротомия. Только этот разрез позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, способствует морфологической верификации диагноза, определению степени дифференцировки и плоидности опухоли и, что самое главное, позволяет удалить опухолевую ткань целиком или частично.

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. В некоторых клиниках призывают дополнительно производить аппендэктомию, спленэктомию, резекцию пораженных отделов кишки, а также забрюшинную лимфаденэктомию. Теоретически тотальная забрюшинная лимфаденэктомия должна приводить в лучшим результатам лечения, но те немногочисленные авторы, которые имеют достаточный опыт в проведении подобных операций, отмечают практически одинаковую выживаемость больных, перенесших стандартную операцию, и больных с дополненной лимфаденэктомией.

Касаясь вопроса лечебной тактики при так называемых "ранних" стадиях заболевания, необходимо подчеркнуть, что даже начальные формы заболевания - большая проблема для онкологов. В настоящее время и, вероятно, в обозримом будущем лечение должно начинаться только с операции, потому что только после лапаротомии можно получить максимальную информацию о состоянии заболевания. При этом хирурги должны стремиться к максимальному объему с учетом частоты рецидивов и метастазов.

Конечно же, реалистически подходя к вопросу лечебной тактики при ранних стадиях заболевания, приходится признать, что не все больные оперируются радикально. Порой, явно рискуя, хирурги вынуждены идти навстречу пожеланиям

молодых женщин, которые, по тем или иным мотивам, не соглашаются на радикальное оперативное лечение. В подобных случаях необходим строгий индивидуальный подход. Органосохраняющие операции возможны, но лишь при самом тщательном морфологическом исследовании контрлатерального яичника, придатков, брюшины, большого сальника, с определением степени дифференцировки, пролиферативного потенциала и других биологических параметров опухоли.

При ***высокодифференцированных опухолях стадий IA, IB*** обычно выполняется операция экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, биопсия брюшины (не менее 10 образцов), особенно из области малого таза и поддиафрагмальной поверхности, смывы из брюшной полости. В случае подтверждения стадии IA серозного, высокодифференцированного рака у женщин, желающих сохранить детородную функцию, может быть произведена односторонняя аднексэктомия, биопсия контралатерального яичника, резекция большого сальника, ревизия забрюшинных лимфоузлов. Щадящий объем операции накладывает на хирурга большую ответственность, т.к. достаточно велико число диагностических ошибок на всех этапах наблюдения за больной. В связи с этим пациентка постоянно должна находиться под строгим контролем (УЗТ, СА-125). Дополнительное лечение - адъювантная химиотерапия - в большинстве клиник мира обычно не проводится, хотя, по нашим данным, проводимое послеоперационное лекарственное лечение, даже в монорежиме, повышало 5-летнюю выживаемость на 7%. При остальных гистологических формах рака яичников стадий IA, IB предпочтительнее проведение радикальной операции. По сводным данным, 5-летняя выживаемость при стадии I мезонефроидного рака составляет 69%, при серозном - 85%, при муцинозном - 83%, при эндометриоидном - 78%, а при недифференцированной форме - 55%. Поэтому данному контингенту больных после произведенной радикальной операции рекомендуется адъювантная монохимиотерапия мелфаланом, цисплатином или комбинациями CAP, CP не менее 6 курсов.

Всем больным с ***умеренно- и низкодифференцированными опухолями IA, IB, IC,*** а ***также со стадиями IIA, IIB, IIC*** показана операция экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника с последующей полихимиотерапией комбинациями CP, CAP не менее 6 курсов.

Значительно больше проблем возникает перед клиницистами при лечении больных с распространенными стадиями заболевания. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость при первичном лечении этих больных применения комбинированных или комплексных лечебных мероприятий. В то же время отдельные стороны и детали комбинированного лечения продолжают носить противоречивый характер в связи с большим количеством мнений различных исследователей, касающихся тактики, схем химиотерапии, этапности, длительности лечения и т.д.

Изучая значение последовательности лечебных воздействий при стадиях III-IV рака яичников, уже давно пришли к выводу, что вариант "операция + химиотерапия" значительно улучшает выживаемость пациенток при сравнении с таковыми, которым на первом этапе было проведено лекарственное лечение. Данное утверждение можно обосновать и чисто теоретически:

- неэффективность фармакологических препаратов снимается удалением основной массы опухоли со слабым кровотоком;

- эффективность химиопрепаратов связана с высокой митотической активностью малых опухолей;
- наименьшие остаточные опухоли требуют меньшего количества курсов химиотерапии, в то время как при больших массивах повышается вероятность появления резистентных форм;
- удаление основных опухолевых масс приводит к относительной нормализации иммунной системы пациенток;
- удаляются по возможности фенотипически резистентные опухолевые клетки.

Ниже мы постараемся коротко расшифровать перечисленные критерий возможной эффективности циторедуктивных операций.

Для солидных новообразований характерен сравнительно бедный кровоток, что снижает концентрацию фармакологического препарата в опухолевых тканях и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Особенно это проявляется в центральных областях опухоли, где часты обширные некрозы, связанные с нарушением трофики тканей. К некротическим участкам примыкают кровоснабжающиеся из мелких сосудов многочисленные, особенно жизнеспособные участки злокачественных тканей. Такое представление подтверждается, правда косвенно, низким содержанием свободной глюкозы и высоким уровнем молочной кислоты во внутритканевой жидкости солидных опухолей. Все это приводит к временному снижению митотической активности злокачественных клеток и, в результате, к снижению эффективности проводимой химиотерапии, тропной к ДНК клетки только в определенную фазу. Для максимального эффекта большинства фармакологических агентов необходима фракция клеток с быстрым ростом, поэтому при удалении основной массы малочувствительных к химиотерапии клеток остаются более чувствительные небольшие очаги (диссеминаты), обладающие высокой митотической активностью. Кроме того, удаление большой массы опухоли приводит к восстановлению относительной иммунокомпетентности организма-опухоленосителя, в первую очередь за счет снижения иммуносупрессии, индуцированной неоплазмой.

Главная цель хирургического лечения - удаление максимального возможного объема первичной опухоли и ее метастазов. Если полное удаление опухоли невозможно, удаляют большую ее часть. Показано, что выживаемость больных в значительной степени коррелирует с размером оставшихся после операции метастазов. Так, при размерах остаточной опухоли, не превышающих 5 мм, средняя продолжительность жизни соответствовала 40 месяцам, при размерах до 1,5 см - 18 месяцам, а в группе больных с метастазами более 1,5 см - соответствовала 6 месяцам.

В связи с этим в настоящее время рекомендуются следующие стандартные положения для оперативных вмешательств:

1.Первичная циторедуктивная операция предусматривает удаление максимально возможного объема опухоли метастазов перед началом лекарственной терапии. Первичная циторедуктивная операция является стандартом помощи при распространенном раке яичников, особенно при стадии III заболевания. Целью циторедуктивной операции должно быть полное или максимальное удаление опухоли. Роль циторедуктивной операции при стадии IV по FIGO противоречива, но больные с наличием только плеврального выпота, метастазами в надключичных лимфатических узлах или

единичными кожными метастазами могут лечиться как при стадии III заболевания. Не показан данный объем операции больным с метастазами в печени и легких. С другой стороны, неоадъювантная химиотерапия выступает приемлемой альтернативой циторедуктивной операции при стадии IV заболевания или у больных, у которых заболевание не может быть оптимально уменьшено в связи с техническими трудностями.

2.Промежуточная циторедуктивная операция выполняется после короткого курса индукционной химиотерапии (обычно 2-3 курса). Выполнение операции на данном этапе представляется приемлемым подходом в терапии пациенток, у которых первая операция была либо пробной, либо малоуспешной.

3.Операция Second look - диагностическая лапаротомия, которая выполняется для оценки остаточной опухоли у больных без клинических проявлений заболевания после курсов химиотерапии. Данная тактика в настоящее время широко не используется, т.к. в результате не приводит к улучшению выживаемости.

4.Вторичная циторедуктивная операция. Большинство вторичных циторедуктивных операций выполняются при локализованных рецидивах, возникших после комбинированного лечения. Предварительный анализ показал, что кандидаты для выполнения подобных операций могут быть определены с учетом факторов прогноза. Чаще всего это опухоли, которые рецидивируют спустя год и более после завершения первичного лечения и адекватно отвечали на проводимую ранее химиотерапию.

5.Паллиативные операции в основном производятся для облегчения состояния больной - например, при кишечной непроходимости на фоне спаечного процесса или прогрессировании заболевания.

В заключение необходимо отметить, что к настоящему времени методы оперативного лечения при раке яичников практически не изменились, за небольшим исключением, в то время как лекарственное лечение стало более эффективным и продолжает совершенствоваться. Широко исследуются новые перспективные методы консервативной терапии на стыке генетики, иммунологии, химиотерапии и лучевого лечения. Следует признать, что, вероятно, в ближайшем будущем лечение злокачественных опухолей яичников будет являться прерогативой консервативной медицины.

Системная химиотерапия принята за стандартный метод лечения больных распространенным раком яичника. С учетом того что при стадиях II-IV рака яичников циторедуктивная операция не является радикальной, проведение химиотерапии следует начать как можно быстрее (в ближайшие 2-4 недели) после операции.

Сегодня известно около двух десятков препаратов, обладающих активностью при раке яичников. Один из наиболее эффективных цитостатиков - цисплатин, составляющий сегодня основу лекарственного лечения больных раком яичников. Его эффективность равна примерно 30% у ранее леченных больных и 60-70% у больных, не получавших химиотерапию, при этом у 15-20% из них удается достичь полных регрессий, а 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 16%.

В качестве адъювантной химиотерапии (при стадиях IA, IB с признаками высокого риска рецидивирования) может быть рекомендована монотерапия цисплатином (50 мг/м^2 1 раз в 4 недели, 6 введений), которая при

низкодифференцированных опухолях ранних стадий значительно увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость.

При назначении комбинированных платиносодержащих режимов объем химиотерапии у этой категории больных может быть ограничен 3-4 курсами. Пожилым больным в качестве адъювантной химиотерапии можно рекомендовать монотерапию мелфаланом (0,2 мг/кг/день в 1-5-й дни каждые 28 дней, 6 курсов). Стандартом первой линии индукционной химиотерапии (при стадиях II-IV) сегодня также являются производные платины и комбинации на их основе, которые значительно улучшили непосредственные и отдаленные результаты лечения по сравнению с бесплатиновыми режимами, особенно у больных с небольшими размерами остаточной опухоли. Равная эффективность карбоплатина и цисплатина при лечении эпителиальных опухолей яичников была подтверждена в нескольких рандомизированных исследованиях.

К наиболее популярным комбинациям на основе производных платины относятся РС (цисплатин + циклофосфан 75/750 мг/м^2) и СС (карбоплатин + циклофосфан AUC = 5/750 мг/м^2).

Учитывая, что производные платины играют ведущую роль в лекарственном лечении рака яичников, чрезвычайно интересно и перспективно платиновое производное третьего поколения - оксалиплатин. Этот препарат уже показал свою активность как в монотерапии, так и в комбинациях у ранее леченных больных, продемонстрировав ограниченную перекрестную резистентность с цис- и карбоплатином. Результаты сравнительного мультицентрового исследования II-III фаз по изучению эффективности оксалиплатина в комбинации с циклофосфамидом (ОС) (130/1000 мг/м^2 внутривенно 6 курсов с интервалом 3 недели) в сравнении с режимом РС (100/1000 мг/м^2 внутривенно 6 курсов с интервалом 3 недели) опубликованы в материалах ASCO в 2000 г. В исследовании приняли участие 177 больных стадий IIC-IV. Согласно полученным данным, эффективность сравнивавшихся режимов существенно не различалась (средняя продолжительность безрецидивного периода 13 месяцев в обеих группах, средняя продолжительность жизни 36 месяцев в группе ОС и 25 месяцев в группе РС). Между тем было отмечено значительное преимущество комбинации с включением оксалиплатина с точки зрения токсичности: анемии III-IV ст. и потребность в гемотрансфузиях, а также лейкопения III-IV ст. и тошнота III-IV ст. встречалась значительно реже в группе больных, получавших комбинацию ОС. Таким образом, новое платиновое производное представляется, бесспорно, перспективным в терапии рака яичников.

Говоря о лекарственном лечении рака яичников, нельзя не остановиться на некоторых новых препаратах, среди которых наиболее изучены и широко используемы таксаны и, в частности, паклитаксел (Таксол). Препарат продемонстрировал высокую противоопухолевую активность как у больных с рецидивами, так и у нелеченных ранее больных. Согласно результатам исследования GOG-111 и Европейско-канадского исследования, замена циклофосфана на паклитаксел в комбинации с цисплатином привела к увеличению частоты объективных эффектов, удлинению безрецидивной и общей выживаемости. Сегодня комбинация "цисплатин + паклитаксел" (75/175 мг/м^2), наряду с режимами РС, РАС и СС, считается стандартной для проведения индукционной химиотерапии при раке яичников, а ее использование в России ограничивается лишь высокой стоимостью лечения.

Второе таксановое производное - доцетаксел (Таксотер) - также обладает высокой активностью при раке яичников. В частности, эффективность его в комбинации с производными платины при проведении индукционной терапии составляет 74-84%. Отмечено, что комбинации с включением доцетаксела обладают меньшей нейротоксичностью. Вместе с тем мы пока не имеем результатов сравнительных исследований по оценке эффективности и токсичности доцетаксела в сравнении с паклитакселом при раке яичников, и сегодня в официальных рекомендациях препаратом выбора остается паклитаксел.

Арсенал противоопухолевых средств, используемых для проведения химиотерапии второй линии, необычно велик. Это скорее свидетельство того, что ни один из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий у большинства пациенток. Эффективность их колеблется от 12 до 40% при средней продолжительности жизни 9-12 месяцев.

Топотекан - препарат из группы ингибиторов фермента топоизомеразы I, также широко используется для проведения химиотерапии второй линии. Частота противоопухолевого эффекта у больных с чувствительными к производным платины опухолями яичника составила 20%, в то время как при резистентных к цисплатину - 14% при назначении топотекана в дозе 1 мг/м^2 внутривенно в течение 5 дней.

Пероральный этопозид в дозе 50 мг/м^2 в течение 14 дней был эффективен у 27% больных с резистентностью к производным платины и у 34% с сохраненной чувствительностью. Липосомальный доксорубицин у 82 больных с прогрессированием после первой линии химиотерапии производными платины и таксанами позволил достигнуть объективного эффекта у 27% больных при средней продолжительностью жизни для всей группы 11 месяцев. При назначении винорельбина в дозе 25мг/м^2 еженедельно для проведения химиотерапии второй линии у 24 резистентных к производным платины больных частота объективного эффекта составила 21%.

Еще одним перспективным препаратом для проведения химиотерапии второй линии является *гемцитабин (гемзар)*.

Эффективность гемцитабина в качестве первой линии химиотерапии составляет 24%, в комбинации с цисплатином - 53-71%. При лечении комбинацией топотекана с таксолом удается достичь общего эффекта от 29 до 46%. При лечении 38 больных с прогрессированием после комбинации производных платины и таксанов гемцитабин в дозе 1000 мг/м^2 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели объективный эффект был отмечен у 15% пациентов.

Экспрессия рецепторов эстрогенов опухолевыми клетками эпителиального рака яичников стимулировала изучение эффективности *тамоксифена.* Частота объективного эффекта тамоксифена при назначении в дозе 20-40 мг ежедневно составляет 13% при средней продолжительности эффекта 4,4 месяца. Минимальная токсичность препарата делает обоснованным его назначение больным с повышением СА-125 как единственным признаком болезни или ослабленным больным с распространенным опухолевым процессом.

Неудовлетворительные результаты лечения больных с прогрессированием рака яичника стимулируют поиск новых подходов. В настоящее время изучается возможность вакцинотерапии, генной терапии, особенно по замещению мутированного гена p53, моноклональных антител, в частности Герцептина, ингибиторов ангиогенеза и передачи внутриклеточных сигналов отдельно или как

добавление к проводимой химиотерапии второй линии. Учитывая хроническое течение рака яичника, можно надеяться, что новые методы лечения обеспечат достижение длительной стабилизации болезни при минимальной токсичности и хорошем общем состоянии больных.

ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

Согласно существующей сегодня концепции, трофобластическая болезнь (ТББ) является патологической пролиферацией ткани трофобласта, сопровождаемой соответствующими биологическими и клиническими признаками.

По определению Экспертной комиссии ВОЗ, эти опухоли уникальны тем, что представляют собой аллотрансплантаты, возникающие из продукта зачатия, которые в случае злокачественной трансформации инвазируют миометрий и могут метастазировать в отдаленные органы. Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, то они встречаются в основном у женщин детородного возраста в тот период, когда их социальные нагрузки в семье и обществе наиболее велики. В последнее время у ведущих специалистов в этой области сложилось мнение, что пациентки, нуждающиеся в специфическом лечении (химиотерапия или операция), имеют уже не ТББ, а «трофобластическую опухоль», которой свойственны признаки злокачественности.

Статистика. Заболеваемость ТББ широко варьирует в различных популяциях и регионах, при этом если в США заболевание встречается от 0,6—1,1 на 1000 беременностей, то в некоторых областях Азии и Южной Америки — 1 на 120 беременностей. Следует отметить, что риск развития ТББ пятикратно увеличивается у женщин старше 40 лет, а также повышается у женщин моложе 20 лет.

Эксперты ВОЗ подчеркивают, что эпидемиология ТББ изучена плохо, чему способствуют 3 обстоятельства:

1) терминологическое несовершенство и отсутствие ясного и четкого определения болезни;
2) ошибки, связанные с диагностикой, а точнее — с занижением или завышением процентов осложненных беременностей;
3) трудная интерпретация приводимых в литературе данных о частоте ТББ из-за неясностей определения групп риска.

Учитывая отсутствие контролируемых эпидемиологических исследований, с большой долей достоверности можно полагать, что ежегодная суммарная заболеваемость ТББ в мире может достигать 150 тыс. случаев. Поэтому будет справедливым утверждение, что ТББ не такое редкое заболевание, как об этом принято думать. Если же учесть, что заболевают в подавляющем большинстве

случаев женщины детородного возраста, то этот вопрос переходит в ранг серьезной медико-социальной проблемы и требует участия государственных структур в решении вопросов охраны материнства, внутрисемейных отношений, медицинской реабилитации и возврата больных к трудовой деятельности.

Этиология и патогенез. В понятие ТББ по Международной гистологической классификации опухолей входят:

- доброкачественные заболевания — полный пузырный занос, частичный пузырный занос;
- переходная форма — инвазивный пузырный занос;
- сугубо злокачественная опухоль — хориокарцинома матки.

Кроме того, к этим патологическим состояниям относятся трофобластическая опухоль плацентарного ложа и недавно описанная эпителиоидная трофобластиче-ская опухоль.

С точки зрения гистологического определения термин «пузырный занос» подразумевает 2 формы — *полный* пузырный занос и *частичный* пузырный занос, при этом обоим присущи общие признаки в виде отека ворсин и гиперплазии трофобласта. В том и в другом случае это состояние является патоло-гическим продуктом зачатия, но только при полном заносе — без эмбриона, а при частичном — с эмбрионом.

Инвазивный занос рассматривается в настоящее время как опухолевый или опухолеподобный процесс, инвазируюший миометрий и характеризующийся гиперплазией трофобласта с сохранением структуры плацентарных ворсин. Инвазивный занос иногда метастазирует, но не прогрессирует, как истинный рак, при этом он может спонтанно регрессировать. В качестве синонимов иногда используют следующие термины злокачественный занос, деструирующий занос, деструирующая хорионаденома, однако, по мнению научной группы ВОЗ, в настоящее время эти термины применять не следует

Хориокарцинома развивается из эпителия трофобласта и содержит элементы цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Эта злокачественная опухоль может возникать при беременности, завершившейся как родами, так и абортом на любой стадии, а также при внематочной беременности и пузырном заносе. Если хориокарцинома имеет бифазные признаки опухоли — наличие клеток как цито-, так и синцитиотрофобласта. растущих внутрь сосуда, то при ***опухолях плацентарной площадки*** преобладают клетки цитотрофобласта, которые имеют меньшую васкуляризованность и более локальную лимфатическую инфильтрацию.

Факторы риска. Возрастной аспект больных ТББ разрабатывался многими авторами. Сложилось единое мнение, что не возраст пациенток определяет развитие заболевания,а начало и продолжительность половой жизни, т.е. существующей при этом вероятности зачатия. Так, с угасанием репродуктивной функции у женщин, имевших в прошлом беременности, риск развития хориокарциномы, хотя и резко снижается, полностью не исчезает даже во время менопаузы.

Несмотря на то что заболевание встречается на протяжении всей активной жизни

женщины, от 15 до 75 лет, мнение большинства авторов едино: ТББ — удел молодого возраста.

Процент случаев хориокарциномы, которым предшествовал пузырный занос, варьирует в широких пределах — от 29 до 83%. Столь высокий процент возникновения хорионкарциномы после пузырного заноса служит доказательством того, что пузырный занос — ведущий фактор риска возникновения опухоли.

Кроме предшествующих беременностей, заканчивающихся пузырным заносом, абортом или родами, факторами риска развития ТББ являются *недостаточное* содержание витамина А *в питании* и *низкий социально-экономический статус.* При этом женщины со второй (А) группой крови, состоящие замужем за мужчинами с первой (0) группой крови, также подвергаются большему риску заболеть ТББ. Риск развития хориокарциномы после эвакуации полного пузырного заноса составляет 15—25%, в то время как для частичного пузырного заноса этот показатель равен 2,9%. Хорионкарцинома развивается у 4% больных после эвакуации пузырного заноса и очень редко после доношенной беременности (1 на 40 000).

В последние годы в литературе все чаше появляются данные, свидетельствующие о значительной роли *генетических факторов* в развитии хо-риокарциномы, несмотря на то что семейное предрасположение к возникновению ТББ наблюдается довольно редко. Недавно была опубликована статья, в которой описана ливийская семья, где две родные сестры имели пузырный занос, а также немецкая семья, в которой трое сестер страдали ТББ, при этом большинство заболевших женщин имели несколько последова-тельных пузырных заносов и очень небольшое число нормальных беременностей.

Helwani с соавт. (1999) опубликовал данные о том. что семейные пузырные заносы, морфологически полные, имели присутствие генетического материала от обоих родителей и являлись диплоидными, так же как рецидивные, полные пузырные заносы в семье, описанной Jense и соавт. Картина наследования в этих семьях позволяет предположить аутосомно-рецессивное состояние, предраспо-лагающее заболевших женщин к пузырным заносам. Так как пузырный занос с присутствием генетического материала от обоих родителей морфологически не отличим от пузырного заноса, имеющего другое генетическое происхождение (где подлежащим дефектом является патологический геномный импринтинг), то у этих женщин, вероятно, произошла мутация гена, вовлеченного в регуляцию импринтинга в яйцеклетке или зиготе.

Геномное сканирование двух семей дало возможность Helwani определить этот ген семейного пузырного заноса в карте генома человека до 15,2 сМ-интервала 19ql3.3-qi3.4, что было последовательно подтверждено А. Sensi. Специфический ген, способствующий семейному пузырному заносу, еще должен быть идентифицирован. Кроме того, недамо было продемонстрировано, что рецидивные, полные пузырные заносы

также могут иметь происхождение от обоих родителей. Эти женщины, возможно, также могут быть подвержены семейному пузырному заносу.

В тех случаях, когда хориокарцинома развивается после нормальных срочных родов, многие считают, что продукт зачатия, из которого развивается злокачественная опухоль, является диплоидным и гетерозиготным генетическим вкладом от каждого из родителей. Беременности, после которых возникла хориокарцинома, заканчиваются рождением равного числа плодов как женского, так и мужского пола. Следовательно, *хориокарцинома может развиваться при полном пузырном заносе из-за андрогенного диплоидного продукта начатия или из нормального диплоидного продукта зачатия любого пола.*

Даже краткий анализ источников литературы по эпидемиологии хориокарциномы доказывает, что эта опухоль встречается не так уж редко. Это должно настораживать клинициста, в смысле возможности выявления хориокарциномы у женщин, которые имеют определенные факторы риска:

- ♦ наличие в анамнезе беременности, отягощенной пузырным заносом, или указание на семейную предрасположенность к пузырному заносу;
- ♦ проживание на эндемичной по трофобластической болезни территории;
- ♦ беременности в позднем возрасте.

Патоморфология ТББ изучена в достаточном объеме. Полный и частичный занос различаются на основании гистологического исследования и определения кариотипа.

Гистологическую картину ***полного пузырного заноса*** характеризуют:

- ♦ отсутствие элементов эмбриона или плода;
- ♦ наличие диффузных, отечных ворсинок;
- ♦ заметная трофобластическая пролиферация и атипия, вовлекающая цитотрофобласт, промежуточный трофобласт и синцитиотрофобласт;
  наличие диплоидного набора хромосом, чаше всего — 46XX, а в 10% случаев — 46XY (при этом все хромосомы отцовские);
- ♦ митотическая активность, выраженная нуклеомегалия и заметная гиперхромазия.

Недавно было сделано предположение, что отрицательность ядер стромы ворсинок в отношении генного продукта p57, запечатляющего геном отца, может быть диагностически полезной для подтверждения диагноза полного пузырного заноса.

Частичные пузырные заносы гистологически характеризуются совпадением следующих особенностей:

- ♦ наличие элементов эмбриона или плода;
- ♦ смесь двух популяций ворсинок (маленькие фиброзные ворсинки и большие неправильные отечные ворсинки);
- ♦ мультифокальная гиперплазия трофобласта слабой и умеренной степени выраженности;

- расширенные кавернозные ворсинки;
- расширенные ворсинки с беспорядочными трофобластическими инвагинациями и включениями;
- в большинстве случаев кариотип триплоидный — 69XXX, и представлен двумя наборами отцовских хромосом и одним материнским.

Инвазивный пузырный занос проявляется присутствием ворсинок пузырного заноса внутри миометрия или в его васкулярных пространствах. Так как большинство инвазивных заносов возникают после полного пузырного заноса, типичная гистологическая картина включает в себя отечные кавернозные ворсинки в сочетании с атипическим гиперпластическим и дегенерирующим трофобластом, локализующимся внутри миометрия или маточных вен. Диагноз «инвазивный пузырный занос» практически невозможно поставить по материалу, полученному при выскабливании матки, т.к. для этого необходимо знать состояние миометрия. Следовательно, этот диагноз можно поставить только после гистерэктомии.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки проявляется монофазной пролиферацией промежуточного трофобласта или цитотрофобласта без значительных количеств синцитиотрофобласта. Промежуточные трофобластические клетки являются одноядерными или многоядерным, среднего или большого размера, со значительной атипией ядер заметными ядрышками эозинофильной или светлой иигги плазмы, отдельными митозами и изредка внутриядернымк включениями. Для этого состояния характерно проникно ние опухолевых клеток через весь миометрий с выраженной вазоцентрической пролиферацией и интраваскулярный распространением. Высокая митотическая активность при этом заболевании может указывать на плохой прогноз. Проточим цитометрия выявляет, что большинство опухолей дипюидкь

Эпителиоидная трофобластическая опухоль включит в себя пролиферацию мономорфных клеток промежуточно го трофобласта, которая отличается от опухоли плацентарной площадки по некоторым аспектам:

- эти клетки имеют меньший размер и меньший плеоморфизм;
- опухоль растет в виде узла, иногда замешал эпителий эндоцервикса, близко напоминая карциному.

Хориокарцинома состоит из смеси синиитмотрофобласта, цитотрофобласта и промежуточного трофобласта в миг клеток с выраженным кровотоком, некрозом и сосудистой инвазией. Злокачественный трофобласт обнаруживает заметную цитологическую атипию и бифазную дифференцировку, при этом имеются группы клеток цитотрофобласта окаймленных многоядерным синцитиотрофобластом. Большинство опухолей имеют вариабельную

промежуточную трофобластическую дифференцировку, не обладают опухолевой стромой или новообразованием сосудов. В связи с тем что жизнеспособная опухоль может быть обнаружена только по периферии геморрагического узла, необходимо исследовать большое количество проб для подтверждения гистологического диагноза. Гистологически хориокарцинома не подразделяется на степени злокачественности – это не дает никакой дополнительной информации для клиники. При исследовании опухолей методом проточной цитометра было обнаружено, что они диплоидны.

Чаше хориокарцинома локализуется в теле матки, реже в области патологической имплантации плодного яйца в маточной трубе, яичнике или в брюшной полости *(эктопическая хориокарцинома).* Макроскопически опухать представлена узлами синевато-багрового цвета мягкой консистенции. При экзофитном росте опухоль выступает в полость матки, при эндофитном — внедряется в толщу ммометрия вплоть до серозной оболочки матки. В редких случаях опухать расположена в толще стенки матки (интрамурально) или имеет вид множественных очагов в теле и одновременно в шейке матки.

Классификация. Современная тактика лечения больных с трофобластической опухолью требует сугубо индивидуаль- ного подхода, но с учетом имеющихся общих для всех пациенток прогностических факторов, сведенных в единую систему. В рамках этой системы получила признание концепция существования неблагоприятных факторов— факторов риска.

Идентификация прогностических факторов в начале эры химиотерапии позволила разделить больных с трофобластическими опухолями на группы с низкой, средней и высокой степенью риска неблагоприятного течения заболевания с целью проведения адекватного лечения в зависимости от количества этих факторов.

Обобщив опыт различных медицинских учреждений, занимающихся лечением ТББ, K.D. Bagshawe еше в 1974 г. впервые опубликовал схемы подсчета баллов по прогностическим факторам, в которых на основании 13 факторов, в зависимости от веса каждого из них, и суммирования баллов была разработана система деления больных на группы низкого, среднего и высокого риска. На основании этой системы были рекомендованы режимы химиотерапии, различающиеся по степени их агрессивности в зависимости от групп риска. Эта классификация нашла широкое применение у специалистов (табл. 7), однако, как считают эксперты ВОЗ она может быть упрощена.

При общей сумме баллов: 4 — низкий риск; 5-7—средний риск; 8 — высокий риск.

В настоящее время у некоторых врачей сложилось предубеждение по отношению к принятой ВОЗ классификации трофобластических опухолей из-за внесения индивидуальных изменений в эту классификацию, что приводит к невозможности сравнения результатов лечения внутри одного центра или между

центрами.

Таблица 7

Прогностические факторы по классификации ВОЗ

Прогностические факторы	**Баллы***			
	0	**1**	**2**	**4**
Возраст (годы)	≤ 39	39		
Предшествующая беременность	ПЗ	Аборт	Срочные роды	
Интервал*	4	4-6	7-12	более
ХГ(МЕ/л)**	10^3	10^3-10^4	10^5	10^5
Группа крови		О или А	В или АВ	
Размер самой крупной опухоли, включая опухоль матки, см	Менее 3	3-5	5	
Локализация метастазов		Селезенка, почки	ЖКТ, печень	Головной мозг
Число найденных метастазов		1-3	4-8	8
Предшествующая **химиотерапия**			1 препарат	2 и более препарата

* Интервал: время (месяцы) между окончанием предшествующей беременности и началом химиотерапии.

** Низкий уровень ХГ может быть при опухолях плацентарного ложа. *** Общую сумму баллов для конкретной больной получают путем сложения баллов по каждому прогностическому фактору.

В последнее время используются несколько классификаций трофобластической опухолей, зависимых от пристрастий докторов, имеющих дело с больными этой патологией. Такая ситуация затрудняет не только выработку соответствующей химиотерапии с учетом индивидуального прогноза, но и решение проблемы стадирования заболевания и сопоставимости полученных результатов. Приводим наиболее часто используемые классификации

1. **Классификация Hammond (NCI) для больных с отдаленными метастазами трофобластической болезни**

A. Заболевание с хорошим прогнозом:
   1) короткая длительность заболевания;
   2) низкий уровень ХГ перед началом лечения (меньше 100000 МЕ/мл в моче или меньше 40000 МЕ/мд в сыворотке крови);
   3) отсутствие метастазов в головном мозге и печени,
   4) отсутствие предшествующей беременности;
   5) отсутствие предшествующей химиотерапии.

B. Заболевание с плохим прогнозом (при наличии шж одного из следующих факторов):

1) длительность заболевания более 4 месяцев;
2) высокий уровень ХГ перед началом лечения (более 100 000 МЕ/мл в моче или более 40 000 МЕ/мл в сы- воротке крови);
3) наличие метастазов в головном мозге и печени.
4) наличие предшествующей беременности;
5) наличие предшествующей химиотерапии.

2. Классификация FIGO (Сингапур, 1992)

Стадия I— опухоль в пределах матки:

1a — отсутствие факторов риска;

lb — наличие одного фактора риска;

1c — наличие двух факторов риска.

Стадия II— опухоль распространяется за пределы матки, но ограничена половыми органами:

Ha — отсутствие факторов риска;

НЬ — наличие одного фактора риска;

Нс — наличие двух факторов риска.

Стадия III— заболевание распространяется на легкие:

Ша — отсутствие факторов риска;

ШЬ — наличие одного фактора риска;

Шс — наличие двух факторов риска.

Стадия IV— наличие прочих отдаленных (кроме легких) метастазов:

IVa — отсутствие факторов риска;

IVb — наличие одного фактора риска;

IVc — наличие двух факторов риска.

Факторы риска:

1. ХГ более 100 МЕ/мл;
2. Длительность заболевания более 6 месяцев с момента предшествующей беременности.

Эта классификация основана на системе подразделения факторов риска, разработанной Bagshawe, модифицированной Goldshein и адаптированной в модифицированной форме Комитетом по трофобластической болезни ВОЗ в 1983 г.

Классификация ВОЗ широко распространена, ибо она подразделяет факторы риска, ассоциированные с данной опухолью, более детально и позволяет определять *прогностическую вероятность,* полезную при назначении химиотерапии. Большую проблему в этой классификации создают отдельные центры, стремящиеся ввести изменения и дополнения в раздел «факторы риска», что ведет к численным изменениям величины прогностической вероятности, распределяемой на каждую категорию риска. Неизбежно возникают различия оценки прогностической

вероятности факторов риска и, соответственно, пациентки с *одинаковой* формой и выраженностью болезни оказываются в *разных* прогностических группах. Это делает трудным и даже невозможным сравнение результатов лечения между различными клиниками и вызывает настороженное отношение к оценке результатов различных химиотерапевтических режимов у разных исследователей.

K.D. Bagshawe в своей оригинальной классификации использовал градации в 0, 10, 20 или 40. D.P. Goldstein модифицировал их как 1, 2, 3 и 4. T.C. Wong, адаптируя классификацию ВОЗ, использовал только 3 градации для высшей категории риска. В связи с этим пациентки из Гонконгского университета и из Центра трофобластической болезни в Бостоне будут иметь относительно более низкую градацию категории наибольшего риска. K.D. Bagshawe в последующем увеличил наивысшую категорию с 4 до 6 в исследовательской группе госпиталя Черинг-Кросс. G. Bolls также последовал этому опыту, и поэтому данные, полученные из больницы Чернг-Кросс и из Миланской группы, будут иметь относительно более высокую категорию группы с наивысшим риском, чем те, которые определены в соответствии с принятой классификацией ВОЗ.

Вначале в классификации K.D. Bagshawe и классификации NCI использовались как значительные факторы риска уровень ХГ и время наступления предшествующей беременности. Уровень ХГ отражает выраженность объема опухоли, а время от начала предшествующей беременности — длительность существования опухоли. Bagshawe внес в качестве фактора риска возраст женщин, что было также включено в классификацию ВОЗ. Все исследователи принимают эти факторы риска. Лишь G. Bolis не согласен и включает в перечень факторов риска не время, прошедшее от начала предшествующей беременности, а период больше или меньше 6 месяцев от предшествующей беременности. Указанные в классификации ВОЗ такие факторы, как размеры наибольшей опухоли, локализация метастазов и их количество были приняты всеми исследователями. Bagshawe не присваивал отдельных очков для опухоли меньше 3 см, а давал одно очко опухолям 3—5 см и 2 очка — более 5 см, что также использовано классификацией ВОЗ. Однако Wong присваивал два очка опухолям 2—5 см и 3 очка — узлам более 5 см. G. Bolis пошел еще дальше, присваивая 6 очков опухоли более 10 см в диаметре. Все эти мнения достаточно дискуссионны, т.к. не существует установленных правил исследования размеров опухоли клинически или с использованием УЗИ или рентгенологического исследования.

Классификация ВОЗ присваивает 2 очка в случае предшествующей химиотерапии одним препаратом и 4 очка в случае предшествующей химиотерапии двумя и более препаратами. Wong дает 1 очко в случае предшествующей профилактической химиотерапии и 2 очка в случае неэффективности любой предшествующей химиотерапии, а K.D. Bagshawe добавляет 1 очко, если предшествовавшая химиотерапия

была неэффективной.

Таблица 8

Количество очков (баллов), определяющих риск у пациенток с трофобластической болезнью

Количество очков (баллов)		1110	**20**	**40**
Возраст (годы)	Менее 39	Более 39		
Роды в анамнезе	1,2,более 4	3 или 4		
Предшествующая заболеванию беременность		Аборт	Срочные роды	
Гистологический диагноз	Количество очков(баллов)	Неизвестный	Хорионкарцинома	
Интервал (предшествующая беременность до начала химиотерапии), месяцы	Менее 4	4-7	7-12	Более 12
ХГ (плазма мили- МЕ/мл или моча МЕ/сут)	10^3-10^4	Менее 10^3	10^4- 10^5	Более 10^5
Группа крови (пациентка-муж)	А×АО, или А×ВО или А×АВ	О×ОА×ОО×А В×ВАВ×В	В×О или АВ×О или А	
Количество метастазов	Нет	1-4	4-8	Более 8
Область метаста- зирования	Нет Легкие Влагалище	Селезенка, Почки	ЖКТ Печень	Головной мозг
Наибольший размер опухоли,см	3	3-5	5	
Лимфоцитарная инфильтрация опухоли	Выраженная	Средняя/ неизвестная		Слабая
Иммунный статус	Реактивный	Неизвестный	Ареактивный	
Рецидивы после предшествующей			Да	

Значительной проблемой классификации ВОЗ было установление количества очков за группу крови пациентки и мужа. Клиницисты из госпиталя Черинг-Кросс присваивали 1 очко (10 очков в оригинальной классификации) в случае, если даже группа крови мужа неизвестна. Большинство исследователей встречаются с трудностями при выяснении группы крови мужа и обычно убирают этот пункт из классификации. Проблема использования групп крови в системе АВО в классификации заключается в том, что риск АВО-несовместимости как фактор риска признается далеко не всеми исследователями. Bagshawe, описывая развитие хориокарциномы, указывает, что более вероятно в равной степени она возникает как после аборта, так и после срочной беременности в случае различия групп крови пациентки и мужа. Это подтверждают результаты предшествующих исследований, показавших высокий относительный риск в случае сочетания групп крови пациентки и мужа типов А х О и О х А. Кроме того, хориокарцинома у пациенток с четвертой (АВ) группой крови имеет худший прогноз. Авторы также отметили худший прогноз хориокарциномы в случае третьей и четвертой (В и АВ) групп крови пациенток. Из-за отсутствия в настоящее время признанных данных о связи трофобластических опухолей с определенными типами групп крови необходимы дальнейшие исследования в этой области. В настоящее время в центрах, использующих группу крови в качестве фактора риска, окончательная сумма очков, определяющая суммарный риск, может быть выше, чем в центрах, не использующих этот фактор.

Многие исследователи добавили свои собственные пункты факторов риска. Bolis добавляет 6 очков, если пациентка имела хирургическое вмешательство по поводу внетазовой локализации опухоли. Surwit также учитывал хирургическое вмешательство по поводу опухоли как фактор риска.

Системы классификаций FIGO и ВОЗ применимы при всех трофобластических опухолях, тогда как классификация NCI применима лишь при наличии метастазов. Однако практично и логично использовать классификацию ВОЗ в случае метастатической формы болезни, т.к. грамотно леченные больные с неметастатическим заболеванием в большинств случаев могут выздороветь, а трудности возникают при вы*боре* терапии у пациенток с метастатическим заболеванием.

Кроме того, пациентки с неметастатической хориокарциномой могут иметь низкий суммарный риск с недостаточным набором очков для проведения показанной в таких *случаях химиотерапии.*

Система ВОЗ распределяет всех пациенток с трофобластической неоплазией на группы:

- низкого риска (0—4 балла);
- среднего риска (5—7 балла);
- высокого риска (более 7 баллов).

Мнения различных исследователей в оценке определения групп риска не совпадают.

В настоящее время имеется несколько исследований по оценке суммы факторов прогноза при опухолях высокого риска. Lurain показал, что среди 168 пациенток, имевших сумму менее 8 по классификации ВОЗ, пролеченных в Центре трофобласта Джона Бревера,

93% были излечены, в то время как сумма более 8 баллов приводила к значительная снижению эффективности лечения (52%). Soper сообщает, что сумма в 5—7 баллов сопровождалась выживаемостью у 94,4% больных, сумма в 8—12 — 72,2% и сумма более 12 у 65% пациенток.

Проблема топического определения метастазов и методика их включения в финальный подсчет требуют отдельного обсуждения и поиска взаимоустраиваюшего варианта. Возникает вопрос, необходимо ли всем больным с трофобластическими опухолями проводить сканирование легких — компьютерную томографию (КТ) — или можно обойтись рентгенограммой при определении легочных метастазов? Hanter считает, что КТ грудной клетки должно быть рутинным исследованием при обследовании пациенток трофобластическими опухолями, даже с учетом возможности полного излечения женщин с микролегочными метастазами и использованием монохимиотерапии. Несмотря на то что легочные метастазы — «болезнь низкого риска», общая оценка будет изменяться, т.к. при рентгеновском исследовании легких часть метастазов не будет определяться. Эту проблему необходимо разрешить, поскольку увеличение числа метастазов, полученное при КТ легких, может изменить пункт классификации ВОЗ, относящийся к числу легочных метастазов.

Остается нерешенным и вопрос об использовании толщины срезов при КТ головного мозга: необходимо ли использовать толщину срезов в 1 см и не является ли стандартным подход при использовании толщины в 2 см слишком грубым и пропускающим мелкие метастазы? Возможно, пациентки, у которых «развиваются» церебральные метастазы в процессе терапии, просто уже имели их при первоначальном обследовании. Вероятно, желательным будет исследование церебральных метастазов с использованием такого эффективного метода, как магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, однако в настоящее время это мало выполнимо. Скорее всего, микрометастазы в головном мозге существуют гораздо чаще, чем определяются при обследовании, и сегодня они успешно лечатся курсами химиотерапии для групп высокого риска. Метод обнаружения метастазов в головной мозг требует своего определения для того, чтобы лидирование болезни в различных центрах было сопоставимым.

Для того чтобы добиться успеха и иметь надежные критерии в оценке результатов лечения трофобластических опухолей, необходим консенсус, общее мнение, которого бы придерживались врачи, занимающиеся терапией этого заболевания. В случае назначения первичного лечения опытным врачом пациентки даже с высоким риском с суммой баллов по классификации ВОЗ 8—12 имеют весьма высокий шанс на полное излечение. В настоящее время накапливается достаточное количество данных в пользу выделения группы с очень высоким риском метастатической формы болезни, которая по классификации ВОЗ имела бы сумму баллов 13 и более, и лечить женщин такой группы более интенсивно. Например, начальная терапия в этой группе должна представлять собой такой интенсивный курс, как EMA-PE. Но для того чтобы улучшить результаты лечения, особенно в группе больных с

очень высоким риском, необходимо уделять внимание терапевтической тактике. Консенсус по выработке и использованию адекватной системы факторов риска может значительно помочь в назначении соответствующей терапии.

Опубликованные обсуждения классификаций стадий и балльных систем величин риска свидетельствует что каждая из классификаций трофобластических опухолей дает полезную информацию, позволяющую правильно прогнозировать развитие болезни.

Классификация NC1 — самая простая и применима всех ситуациях. Она распространена в США и. конечно, полезна при начальной оценке групп риска пациенток. В опубликованном недавно исследовании юго-восточного трофобластического Центра университета Дюка (США) выбор типа лечения по-прежнему основывался на этой классификации.

Классификация FIGO основана в большей степени анатомической корреляции: пациентки с высоким риском попадают в стадии III и IV. Модификация этой классификации от 1992 г. делает ее более точной с учетом прогностических факторов, что позволяет более адекватно планировать лечение.

Помимо классификаций FIGO и ВОЗ, разработаны и другие. В частности, в Memorial Sloan Kettering Center используется классификация Lewis. Группы высокого и низкого риска определяются аналогично классификация NCI, однако выделена группа с промежуточным риском при уровне-ХГ более 100000 МЕ/мл и длительностью заболевший более 4 мес.

Голландская рабочая группа по трофобластической болезни использует систему, которая в некоторых моментах отличается от других классификаций.

Изменения, вносимые в подсчет величины риска при оценке трофобластических опухолей различными исследователями, приводят к индивидуальным вариациям классификации неприемлемого уровня. Различия при подсчете величины риска в Гонконге и Черинг-Кросс, сделанные в соответствии с классификацией ВОЗ, относят пациенток к группе *высоко*го или даже сверхвысокого риска, в то время как количество очков при одинаковой клинической ситуации в этих лечебных учреждениях не совпадает. Такое несоответствие делает невозможным не только сравнение результатов лечения, но и препятствует проведению межцентровых исследований по полихимиотерапии. FIGO и Обществу исследователей трофобластических опухолей необходимо достичь консенсуса, чтобы лечение больных проходило по общим правилам. Наиболее благоразумным было бы оставить классификацию FIGO в той форме, в которой она сейчас находится, и предложить различным центрам принять участие в перспективном исследовании с использованием определенных методовлечения и специальных химиотерапевтических протоколов, а затем провести мультивариантный ретроспективный анализ полученных результатов.

Завершением всех этих дискуссий стало создание наиболее совершенной, унифицированной в международном масштабе классификации трофобластических опухолей, которая была опубликована в TNM Atlas в 1997 г. Эта классификация основана на принятой в 1992 г. классификации FIGO (г. Сингапур) и классифицировании TNM, при этом символ N (регионарные лимфатические узлы) для этих опухолей не применяется (таб.8).

Факторы риска. Существуют 2 главных риска, которые могут повлиять на исход (кроме Т и М):

1. Уровень ХГ в сыворотке крови выше 40 000мМ Е/мл
2. Признаки заболевания более чем через 6 месяцев от момента прерывания предшествующей беременности.

Диагностика. Диагноз ТББ основывается на клинических данных, УЗТ, выявлении продуцируемого клетками опухоли ХГ или трофобластического бета-глобулина в сыворотке крови, а также данных гистологического исследования соскоба матки и результатах рентгенологического исследования грудной клетки. При развивающейся трофобластической опухоли пациентки чаще всего отмечают появление из половых путей кровянистых выделений (вначале умеренных, затем усиливающихся), обычно после предшествующей беременности, и особенно часто после перенесенного пузырного заноса. Эти кровянистые выделения обусловлены разрушением опухолью кровеносных сосудов матки или сосудов влагалища при локализации в нем метастазов. При расположении опухоли в толще стенки матки или фаллопиевой трубе в связи с разрушением серозной оболочки может возникнуть обильное внутрибрюшное кровотечение, которое также может наблюдаться при распаде метастатических узлов, расположенных по брюшине, в печени или в кишечнике.

При *локализации опухоли в маточной трубе* у больных отмечаются сильные схваткообразные боли в нижней части живота, что напоминает клиническую картину внематочной беременности.

В результате этих кровотечений и интоксикации у пациенток развивается быстропрогрессирующая анемия, нарушения свертывающей системы крови, а в связи с возможным некрозом и инфицированием узлов опухоли может наблюдаться лихорадочное состояние.

Таблица 9

Классификация трофобластической болезни по системе TNM (2002 г.)

TNM	Стадии FIGO
Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли	
TO — первичная опухоль не определяется	
T1 — опухоль ограничена маткой	I
T2 — опухоль распространяется на влагалище, параметрии, яичники или маточную трубу в виде метастазов или прорастает	II
Mx — недостаточно данных для оценки метастазов	
MO — нет отдаленных метастазов	
M1a — метастазы в легкие	III
Mlb — другие метастазы с поражением или без поражения легкого	IV

Примечание. 1) Символ N не приводится. Поражение лимфатических узлов расценивается как метастаз — M1; 2) Стадии FIGO подразделяются на A-C соответственно факторам риска: A — без факторов риска: B — с одним фактором риска; C — с двумя факторами риска.

Клиническая картина заболевания при наличии отдаленных метастазов проявляется симптомами, обусловленными их локализацией. Так, при метастатическом поражении легких появляются кашель с мокротой или кровью, боли в грудной клетке, возможен гемоторакс, легочная гипертензия; при метастазах в мозг — головная боль, рвота, гемиплегия и другие неврологические симптомы.

При обращении больной ТББ к врачу можно обнаружить во время гинекологического исследования с помощью зеркал цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки, а так же метастазы опухоли во влагалище в виде темно-красных возвышений и узелков с характерным сероватым опенком из-за выраженных некротических изменений. При бимануальном исследовании тело матки обычно увеличено и имеет мягковатую консистенцию, часто можно отметить увеличение придатков и пальпировать лютеиновые кисты.

В арсенале уточняющих диагностических мероприятий при выявлении ТББ используется целый ряд методик: тазовая ангиография, гистерография и гистероскопия, ком компьютерная томография, радиоизотопное исследование матки, лапароскопия и т.д.

Однако в последнее время диагностическая роль этих исследований сведена к минимуму с появлением УЗТ. которая в значительной мере превосходит информативность и чувствительность других методов. УЗТ не только дает возможность с высокой степенью достоверности определить наличие опухоли и ее локализацию в матке, но, благодаря неинвазивности метода, его можно применять неоднократно в динамике заболевания для контроля за эффективностью химиотерапии, а также как один из критериев излеченности.

Диагноз ТББ, основанный на гистологическом исследовании соскоба матки, не всегда достоверен, поскольку сходная картина может наблюдаться и после прерывания беременности. Поэтому предположительный диагноз, полученный при гистологическом исследовании, должен быть подтвержден результатами определения ХГ в сыворотке крови. Отрицательные или сомнительные результаты гистологического исследования соскоба не дают основания для полного исключения наличия заболевания.

Цитологическое исследование аспирата из полости матки не нашло широкого применения в диагностике ТББ, т.к. обнаружение элементов опухоли в мазках затруднено ввиду частого некроза клеток опухоли и кровянистых выделений из матки.

Дифференциальный диагноз заболевания проводят с синцитиальным эндометритом, плацентарным полипом, беременностью, а хориокарциному маточной трубы дифференцируют с внематочной (трубной беременностью). В дифференциальной диагностике метастатического поражения легких при хориокарциноме и туберкулезе легких важную роль играют данные анамнеза и определение ХГ в сыворотке крови.

По общему признанию клиницистов, основным и ведущим методом в диагностике и мониторинге ТББ является определение уровня ХГ и его субъединиц.

Тем не менее при определении уровня ХГ возникает ряд трудностей. Это связано с тем, что молекула ХГ состоит из двух единиц и присоединенных к ним компонентов сахаров. Субъединица ХГ почти идентична по своей структуре субъединице лютеотропного,

фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов. Поэтому при использовании реакции с антителами против обеих субъединиц ХГ может возникнуть перекрестная реакция с антигенами других гормонов,что значительно снизит ценность этого метода. Перед проведением иммунизации предложено разделять молекулу ХГ на две субъединицы и использовать для получения антител только бета-субъединицу, т.к. она дает перекрестную реакцию лишь с антигенами лютеотропного гормона. Некоторые исследователи предлагают использовать для иммунизации один из компонентов молекулы ХГ — терминальный карбоксил. При этом не отмечается никакой перекрестной реакции, однако структура молекулы ХГ так изменяется, что становится менее чувствительной. Следует отметить: вопреки имеющемуся у врачей представлениюотом, что ХГ секретируется только плацентой, установлено, что небольшое количество гормона может продуцироваться и большинством нормальных регенерирующих тканей.

При наличии трофобластической опухоли тестирование гормонов в сыворотке крови является обязательным дополнением к гистологическому анализу, а еще чаше — единственным методом, способным активно выявить заболевание или его рецидив, а также своевременно сигнализировать о малигнизации пузырного заноса.

Надежность метода заключается в том. что между активностью трофобластической ткани и титром ХГ существует четкая корреляция. Количественная оценка ХГ дает возможность быстро ориентироваться в конкретной клинической ситуации и судить о прогнозе заболевания.

Значительным достижением в улучшении своевременной диагностики трофобластической болезни стали исследования Татаринова Ю.С. с соавт. (1975) и Жордан на К. И и соавт. (1981). Суть этих исследований сводится к следующему: установить корреляционную связь ТББ с хорионическим гонадотропином у большинства больных трофобластнческими опухолями. Так можно реализовать возможности раннего выявления потенциально прогрессирующих форм заболевания трофобласта при нормальных показателях ХГ.

Лечение. Успехи лечения трофобластических опухолей матки напрямую связаны с развитием противоопухолевой лекарственной терапии, т.к. эти опухоли оказались высоко-чувствительными к химиотерапии.

С введением в практику лечения трофобластических опухолей *метотрексата, дактиномицина* и *хлорамбумша* эффективность терапии неметастатических форм ТББ приблизилась к 100% и позволила сохранить репродуктивную функцию многих женщин.

Использование *метотрексата* в сочетании с *кальция фолинатом* у пациенток с I стадией болезни или с низким риском позволило добиться излечения соответственно 90% и 69% женщин. Полная ремиссия достигнута у 81,5% больных.Токсические проявления химиотерапии незначительны.

Блеомицин несколько менее эффективен, чем *метотрексат* или *дактиномицин,* и не может их заменить полностью. Однако его применение целесообразно при наличии резистентности опухоли к другим препаратам. Это показали Yim и соавт. (1979), применив препарат у 5 женщин ввозрасте до 40 лет со злокачественной ТББ. Длительность заболевания от начала появления симптомов до начала лечения составила менее 4 месяцев. В начале лечения ответ на *блеомицин*

был хорошим у всех больных. У 3 больных через 3—5 недель отмечена ремиссия. У одной женщины на фоне хорошего противоопухолевого эффекта через 4 недели возникло профузное кровотечение из половых путей, по поводу чего ей произведена гистерэктомия. Опухолевая ткань в матке находилась в состоянии некроза, жизнеспособных клеток не определялось. Следует отметить, что токсичность препарата была выражена слабо: ни у одной больной не было выраженной лейкопении побочных действий на печень и почки не отмечено. Во время лечения у всех больных отмечалась пигментация кожи, а у 4 началась алопеция.

Используя многоцелевую полихимиотералию, оказывается возможным добиться выживае-мости бальных с благоприятным прогнозом в 100% наблюдений, а с неблагоприятным — в 67,3—90,0%.

Некоторые авторы считают, что лечение больных с плохим прогнозом следует начинать с самых агрессивных схем полихимиотерапии. Этого мнения придерживаются и отечественные исследователи проблемы. Ряд хорошо контролируемых и аргументированных исследований из крупнейшие и специализированных центров мира подтверждает правомерность и эффективность такого агрессивного подхода

Но, несмотря на достигнутые успехи в полихимиотерапии различных форм трофобласти-ческих опухолей, проблема их лечения полностью не решена.

В ряде работ обобщается большой опыт лечения ТББ в некоторых госпитальных центрах. Так, Lurain и соавт. (1982) по материалам Центра трофобластической болезни и Brewer (359 наблюдений) отмечают, что полный эффект комбинации *метотрексата, дактиномицина* и *циклофасфамида* при пузырном заносе достигался у 92%, а при хорионкарциноме — у 81%. В группе пациенток с высоким титром ХГ (100 000 МЕ/л) и длительностью болезни более 4 месяцев эффект зарегистрирован в 62% случаев, а при отсутствии этих параметров — в 93%. Важное прогностическое значение имеет характер метастазирования. При легочных и влагалищных метастазах удавалось вылечить 92% больных, а иной локализации метастазов — 34%. Все больные с метастазами в брюшную полость умерли. Хориокарцинома после родов имеет худший прогноз по сравнению с хориокарциномой, возникшей после аборта и внематочной беременности (ремиссия соответственно в 56 и 77% случаев). Для терапии метастазов в мозг в этом центре прибегали к одновременному назначению лучевой терапии на головной мозг и химиотерапии с включением в схемы лечения *метотрексата, дактиномицина* и *циклофосфамида.*

В Центре трофобластических болезней Новой Англии (г. Бостон) за 16 лет было госпитализировано 366 женщин с ТББ. У 15 (4,1%) из них в возрасте 18—34 лет хориокарцинома развивалась после доношенной беременности. Больные без метастазов получали *метотрексат* или *дактиномицин:* при наличии метастазов проводили комбинированную химиотерапию *метотрексатом, дактиномицином* и *циклофосфамидом.* Отдельным больным были применены лучевая терапия и хирургическое лечение. Полная ремиссия достигнута у 2 больных без метастазов и 8 больных с наличием метастазов. У 10 больных с уровнем ХГ в моче до начала химиотерапии менее 100 ООО МЕ/л ремиссия была зафиксирована у 8 (80%) больных. У 5 больных с уровнем ХГ в моче до начала химиотерапии

более 100 000 МЕ/л ремиссия достигнута в 40% случаев. При интервале времени между предшествовавшими родами и диагнозом хориокарциномы менее 4 месяцев полная ремиссия зарегистрирована в 87%, при интервале более 4 месяцев — в 43%. Среди больных с метастазами в печень или головной мозг выжили только 28% женщин.

В рамках программы лечения хориокарциномы в известном Лондонском центре Черинг-Кросс большинство больных с низкой степенью риска получали *метотрексат с фолиевой кислотой,* что соответствует режиму с минимальнойтоксичностью.

До 1979г. больные со средней степенью риска получали последовательно *гидроксикарбамид, метотрексат, меркаптопурин, дактиномицин, винкристин* и *циклофосфамид. С* 1979 г. *винкристин* и *циклофосфамид* заменены *этопозидом.* Все 76 больных, леченных в 1979—1983 гг., к моменту оценки были живы и находились в состоянии полной ремиссии после 15—66 месяцев наблюдений. У 3 из них после окончания курса лечения был рецидив, но после дополнительно проведенной химиотерапии также наступила стойкая ремиссия.

Лечебный режим у 56 больных с высокой степенью риска (у большинства из них была опасность развития лекарственной устойчивости) включал *этопозид* с *метотрексатом* и *дактиномицином* (ЭМД) и *винкристин* с *циклофосфамидом* (ВЦ). Эти схемы применяли попеременно в течение недели, общая выживаемость составила 84%. Выживаемость и частота рецидивов у больных, получавших предварительную химиотерапию, составили соответственно 74 и 19%, а у больных, не получавших предварительной химиотерапии, соответственно 93 и 3%. Токсичность лечебного режима, включающего ЭМД и ВЦ, была значительно ниже, чем режима, ранее при менявшегося у больных с высокой степенью риска. Авторы делают вывод, что *этопозид* является основным препаратом в химиотерапии больных с трофобластическими опухолями средней и высокой степени риска.

В исследованиях Du Beshter и соавт. (Центр трофобластических болезней Новой Англии) акцент делается на значение прогностических групп риска. Лечение проведено 93 больным с метастатической ТББ. Больные разделены на группы высокого и низкого риска. Критериями высокого риска были:

1) Наличие метастазов в головной мозг, селезенку, печень, почки или кишечник;
2) отсутствие эффекта от ранее проводимого лечения;
3) развитие хориокарциномы после доношенной беременности;
4) продолжительность времени от предшествующей беременности до начала лечения более 4 месяцев;
5) уровень ХГ в сыворотке крови до начала лечения более 40 ООО мМЕ/мл или уровень ХГ в моче выше 100 ООО МЕ/л.

Полная ремиссия достигнута у всех 42 больных группы низкого риска и у 34 из 51 — из группы высокого риска (66%). Монохимиотерапия вызвала полную ремиссию у 32 больных

группы низкого риска. Полная ремиссия достигнута у 13 из 24 больных группы высокого риска в 1965—1975 гг. и у 21 из 27 больных 1 1976—1985 гг. Монохимиотерапию

получали в 1965—1975 гг. 13 из 24 больных высокого риска, в то время как в последние 10 лет — только 7%. Сделан вывод, что система прогностической шкалы более эффективна, чем традиционные критерии определения высокого риска, при выявлении группы больных, которым для достижения ремиссии требуется интенсивная комбинированная химиотерапия.

В дальнейшем эта тактика не претерпела изменений.

Jones (1994) из Центра онкологических заболеваний Слоун-Кеттеринг (г. Нью-Йорк) приводит описание лечения 240 больных с различными метастазами, которые были разделены на две группы с низким и высоким риском. У 121 больной (50%) имелись метастазы к началу первичного лечения, из них 62 (51%) расценены как группа низкого риска и 59 (49%) — высокого. Из группы больных высокого риска у 22 (37%) имелись метастазы в головной мозг и печень, еще у 6 больных — только в печень. Первичная химиотерапия у больных низкого риска состояла в назначении *метотрексата* и *дактиномицина.* Большинство бальных высокого риска получали *метотрексат, дактиномицин* и *хюрамбуши.* Всех больных с метастазами в головной мозг подвергли лучевой терапии. Полная ремиссия зарегистрирована в обшей группе в 91 % случаев; для больных группы низкого риска частота полных ремиссий составила 98,4%; для больных группы высокого риска — 66%. Начиная с 1989 г. наметилась тенденция лечить больных высокого риска *этопозидам, метотрексатом, дактиномицином, циклофосфамидом* и *винкристином*

Опыт онкологического центра в г. Дели по определению целесообразности лечения больных группы высокого риска показал, что ТББ обладает высоким курабельным потенциалом. Это было продемонстрировано на примере химиотерапии 54 больных ТББ (19 с хориокарциномой). Почти у всех выявлены метастазы в различные органы. Лечение прослежено под контролем серийного определения бета-ХГТ. Лечение у 39 человек состояло только из монотерапии *метотрексатом,* остальные получали полихимиотерапию. В целом у 51 из 54 больных достигнута полная ремиссия.

Китайские онкологи пишут об успешности полихимиотерапии с использованием *фторурацила, винкристина* у 33 больных со злокачественными опухолями трофобласта (6 хориокарцином). У большинства больных засвидетельствовано выздоровление, 4 женщины родили нормальных детей. У 3 больных были неудовлетворительные результаты, это были пожилые люди с метастазами в легкие и влагалище

Особое место в клинике хориокарциномы занимают метастазы в головной мозг, которые, по данным литературы возникают у 6—20% больных и носят, как правило, мно-жественный характер. Клиническое течение интракраниальных метастазов хориокарциномы имеет особенности, связанные с биологическими свойствами этой опухоли, с наличием кровоизлияний в опухолевом узле и вокруг него. Почти в 40% случаев острое появление метастазов в головной мозг с быстрым нарастанием симптомов, напоминает картину геморрагического инсульта, и $^{2}/_{3}$ больных погибают в короткие сроки.

В связи с развитием резистентности опухоли к проводимому лечению у 15—20%

больных необходимо создание новых перспективных схем полихимиотерапии с расширением круга применяемых химиопрепаратов, таких как *доксорубицин, препараты платины, этопозид.*

Для борьбы с медикаментозной резистентностью у больных группы высокого риска китайские специалисты рекомендуют использовать метод катетеризации артерий вблизи опухоли или непосредственно ее питающих (маточная артерия).

Корейские онкологи сообщают об опыте полихимиотерапии у 15% больных, резистентных ко всем видам лечения. Авторы использовали свою прогностическую систему в сочетании с некоторыми элементами стадирования по FIG0 и балльной системы экспертов ВОЗ. Они считают, что точный выбор химиотерапевтических агентов играет решающую роль в судьбе больных. В терапии использовали также по покаяниям хирургическое лечение, включая гистерэктомию, торакотомию и краниотомию после химиотерапии. Из общего числа 737 больных, получивших такое комбинированное лечение, полную ремиссию удалось получить у 96,4% больных в группе низкого риска, у 93,5% — среднего риска и только у 70,4% больных высокого риска; в среднем по всей группе — у 86,4% больных. Для получения стойкой ремиссии, как считают авторы, исключительное значение приобретает продолжительность лечения как профилактики рецидива болезни. Согласно балльной оценке, больные должны получить не менее 3 курсов химиотерапии (6 недель) для низкого риска, четыре курса (10 недель) для среднего и пять курсов (12 недель) для высокого.

Огромным достоинством современной противоопухолевой лекарственной терапии хориокарциномы матки является не только излечение значительной части больных, но и сохранение у многих из них нормальной детородной функции.

Вызывает значительный интерес способность к зачатию у женщин с хориокарциномой после лечения химиотерапевтическими агентами. Так, Tscherne сообщает, что за 12 лет у 13 женщин было 18 беременностей, наступивших через 1 год и более после окончания лечения трофобластической болезни цитостатически ми средствами, причем 12 женщинам проведено 1—3 курса лечения *метотрексатом,* 1 — сочетанием его с *дактиномицином.* У 3 женщин, имевших за период наблюдения 4 беременности, одна закончилась выкидышем, 3 — искусственным абортом. Одна женщина продолжала на момент публикации находиться под наблюдением по поводу нормально развивающейся беременности при сроке 33 недели. У остальных 10 женщин было 13 беременностей. У 7 из них имелась небольшая степень риска рецидива опухолевого процесса (1-я группа), у 3 — высокая (2-я группа); в 1-й группе спонтанные роды были у 6 пациенток, кесарево сечение произведено у 1 женщины, во 2-й группе — соответственно у 2 и 1 женщин. Роды были в срок у 6 женщин 1-й группы и преждевременными — у 1 женщины с двойней. У женщин 2-й группы все роды были своевременными. Все женщины обеих групп родили живых и здоровых детей за исключением

1 женщины из 1-й группы (у ее ребенка в последующем диагностировали врожденные уродства).

Предложенные исследователями многообразные дифференцированные схемы

комбинированной химиотерапии,которые были использованы для лечения хориокарциномы матки, оказались высокоэффективными и позволили улучшить результаты лечения, в т.ч. и по отношению к таким тяжелым больным, которые имели метастазы в легкие и головной мозг. Более высокадэффективность полихимиотерапии по сравнению с монохимиотерапией отразилась также и на сокращении числа оперативных вмешательств по поводу опухолей трофобласта.

Несмотря на то что в литературе имеется значительная информация по применению различных противоопухолевых лекарственных препаратов, каждый из которых обладает избирательным действием на опухоль, клиницисты еше недостаточно уделяют внимания разработке и внедрении агрессивных комбинаций химиопрепаратов, способных пре одолеть резистентность опухоли. Мало внимания уделяетеся вопросам разработки 2-й и 3-й линий химиотерапии в случае резистентности опухоли к стандартным химиопрепрепаратам. В то же время, как показывают литературные источники создание более агрессивных схем химиотерапии позволяет преодолеть резистентность опухоли и тем самым улучшить результаты лечения.

Приоритетные исследования, доказавшие ведущую роль химиотерапии в лечении ТББ в нашей стране, принадлежат члену-корреспонденту РАМН профессору Л.А. Новиковой и ее школе. Благодаря проведенным в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН работам удалось сохранить репродуктивную функцию у сотен молодых пациенток, а рожденные ими здоровые дети стали бесспорными и счастливыми аргументами правильности избранного направления.

Полный пузырный занос. По общему мнению специалистов, самым ранним и ведущим симптомом ТББ, независимо от гистологического типа, являются маточные кровотечения различной интенсивности и степени выраженности. Эта наиболее частая манифестация заболевания — 50-98% наблюдений. Патологическое кровотечение следует рассматривать как «ключ» к ранней постановке диагноза.

Другим частым классическим признаком ТББ, особенно полного пузырного заноса, является несоответствие размеров матки сроку беременности: *в большинстве случаев размер матки на 4 недели превышает размер, соответствующий сроку беременности, это обусловлено ростом хориона и скоплением крови в матке.* Следует, однако, помнить, что в 30-40 % случаев размер матки соответствует сроку беременности, а в 15—20% случаев он меньше.

Частый симптом развития опухоли — неукротимая рвота беременных которая развивается в 12-27 % случаев болезни.

Кроме того, достаточно часто (27%) у пациенток с полным пузырным заносом наблюдаются явления преэклампсии, что характеризуется артериальной гипертензией, протеинурией и гиперрефлексией. Эти явления чаще встречаются у бальных с высоким показателем бета-хорионического гонадотропина (ХГ) при больших размерах матки.

У некоторых больных с полным пузырным заносом отмечаются явления тиреотоксикоза с соответствующими признаками этого состояния (теплая и влажная кожа, потливость, тахикардия, тремор и т.д.).

Крайне редкое, но возможное осложнение полного пузырного заноса - эмболия ветвей

легочной артерии, что имеет свои клинические признаки, выражающиеся прежде всего в виде дыхательной недостаточности.

Почти у половины больных полным пузырным заносом обнаруживаются текалютеиновые кисты, которые могут достигать значительных размеров — до 10 см в диаметре и более. Появление этих кист связано с высоким уровнем ХГ, который, в свою очередь, постоянно стимулирует яичники.

Все вышесказанное в большей степени относится к клинической картине полного пузырного заноса, т.к. клиника частичного пузырного заноса менее яркая и скорее напоминает состояние при самопроизвольном выкидыше, а поэтому чаше всего частичный пузырный занос диагностируется после гистологического исследования соскоба из матки.

Инструментальная диагностика. Несмотря на достаточно четкую клиническую картину полного пузырного заноса, основным диагностическим методом является УЗТ малого газа. При этом исследовании отмечается характерная ультразвуковая картина «снежной бури», отражающая диффузный отек ворсин хориона и множественные полости, которые макроскопически выглядят как множество пузырьков, заполняющих полость матки.

При частичном пузырном заносе выявляется очаговый отек ворсин хориона, а также увеличение поперечных размеров плодного яйца.

Диагностическая ценность УЗТ при пузырном заносе высока (информативность до 95%).

Лечение. Основным методом лечения пузырного заноса является эвакуация его с помощью вакуум-аспирации с последующим выскабливанием матки. При этом следует отметить, что больным более старшего возраста, не желающим в дальнейшем иметь детей, может быть предложен альтеративный метод лечения — операция в объеме экстирпации матки с сохранением яичников, даже при наличия текалютеиновых кист.

Вопрос об адъювантной химиотерапии после эвакуации, пузырного заноса в мировой литературе остается дискуссионным, поскольку известно, что злокачественные трофобластические опухоли развиваются после пузырного заноса только у 15% больных. При этом следует отметить, сравнению со странами Европы более агрессивный подход к лечению наблюдается у клиницистов США.

Доказана, что химиотерапия целесообразна только в тех случаях, когда наблюдается отсутствие снижения ХГ до нормальных показателей в течение ближайших 1,5—2 месяцев после эвакуации пузырного заноса, а также при отсутствии нормализации менструального цикла в эти же сроки, и, естественно, когда при УЗИ определяется опухоль в матке. При наличии этой патологической ситуации обычно проводится монохимиотерапня (метотрексат и лейковорин), т.к. эти пациентки расцениваются как больные с трофобластической опухолью низкого риска.

В практическом отношении пузырный занос после эвакуации обычно заканчивается благоприятным исходом, не требующим в дальнейшем какого-либо спецефического лечения. Однако, учитывая, что все-таки у 10-15 % больных развиваются трофобластические опухоли, в дальнейшем эти пациентки нуждаются в тщательном мониторинге. При

динамическом наблюдении в течение полугода эти женщины посещают онкогинеколога, ежемесячно проводится определение ХГ в сыворотке крови, а по показаниям выполняется УЗТ. Считается, что если в течение 6 месяцев у пациентки полностью нормализовались все показатели (восстановление менструального цикла, нормальные показатели ХГ и УЗТ), то врач имеет право рекомендовать им планировать беременность.

При этом в течение полугола после эвакуации пузырного заноса целесообразно применение гормональной контрацепции с целью предотвращения нежелательной беременности. Начинать прием оральных контрацептивов следует после восстановления менструальногоцикла, т.е. со второй нормальной менструации.

Инвазивный пузырный занос. *Клиническая картина* инвазивного пузырного заноса обычно сопровождается обильным маточным кровотечением, что обусловлено инвазией опухоли в миометрий, и эти больные, как правило, требуют экстренного оперативного вмешательства в объеме экстирпации матки. Выявить инвазию пузырного заноса в миометрий при УЗТ достаточно затруднительно, поэтому диагноз «инвазивный пузырный занос» чаще всего устанавливается только на основании гистологического исследования удаленной матки. Дальнейшая врачебная тактика по отношению к этим больным в основном такая же, как и при пузырном заносе.

Общеизвестна способность трофобластических опухолей к метастазированию даже при отсутствии морфологических признаков злокачественности. Так, наблюдая за 97 больными с пузырным заносом, Chan обнаружил у 10 из них метастазы в легких.

ХОРИОКАРЦИНОМА МАТКИ

Статистика. С 2000 г. наблюдалось более 1500 больных различными формами ТББ, в т.ч. и 442 больных с гистологически верифицированным диагнозом «хориокарцинома матки».

Возраст больных колебался от 16 до 62 лет. Наибольшее количество больных хориокарциномой было в возрасте от 16 до 40 лет – 96%.

Проанализировав анамнез больных и исходы предшествующих развитию беременностей, удалось выявить, что в большинстве случаев хориокарцинома матки возникла: после искусственного прерывания беременностей – 30% случаев, после самопроизвольного выкидыша – 22%, пузырного заноса – 22%.

В соответсвиии с современной классификацией (TNM, 1997; FIGO, 2000) наблюдались с I стадией заболевания 33% больных, со II стадией – 9% больных, с III стадией – 45% больных и с IV – 13% больных (табл. 10). Т.е. большинство больных имели метастаз-ы опухоли в легкие и другие отдаленные органы (стадии III-IV)

Как известно, хориокарцинома матки метастазирует гематогенным путем, поэтому отдаленные метастазы опухоли могут выявляться в самых неожиданных местах (табл. 10). Наиболее часто метастазами поражаются легкие, вульва и головной мозг. Печень, почки,

кишечник и селезенка поражаются значительно реже легких, а другие органы и ткани – лишь у отдельных больных. При развитии метастазов появляются симптомы, обусловленные их локализацией. Так, при метастатическом поражении легких появляется кашель с мокротой и боли в грудной клетке, при метастазах в мозг – головные боли, рвота, гемиплегият и другие неврологические симптомы.при поражении органов ЖКТ – тошнота, рвота, боли в животе и желудочно-кишечные кровотечения.

Таблица 10

Распределение больных по стадиям заболевания (FIGO, 2000 г.)

Стадия	**Число больных**	**%**
I (a,b,c)	144	32,6
II (a,b,c)	39	8,8
III (a,b,c)	202	45,7
IV (a,b,c)	57	12,9

Таблица 11

Локализация метастазов хориокарциномы матки

Локализация метастазов	**Число больных**	**%**
Легкие	116	26
Легкие + малый таз (влагалище, параметрий)	83	18
Легкие + отдаленные органы	60	14
+ мозг	33	7,5
+ печень	16	3,7
+ почки	12	2,7
+ надпочечник	4	0,9
+ селезенка	8	1,8
+ поджелудочная железа	4	0,9
+ под кожу (область головы, пупка, молочной железы)	5	1,1
+ бедренная кость	1	
+ фаланга пальца + верхняя челюсть		

+ лимфоузлы средостения		
+ щитовидная железа + слюнная железа		
+ желудок + слепая кишка		
+ большой сальник	2	
+ яичники	8	1,8

Диагностика. Одним из наиболее современных и надежных диагностических методов при хориокарциноме матки являются: **определение показателей бета-субъединицы ХГ и УЗТ**, которая по своим диагностическим возможностям не уступает КТ и МРТ. Использовыание этих методов позволяет убедительно, четко и своеврменно информировать клиницистов о динамике заболевания в процессе лечения. Применение современной методики определения бета-субъединицы ХГ позволило существенно уменьшить число ложноотрицательных реакций и значительно повысить диагностическую ценность этого серологического маркера (98%). Кроме того, данный метод дает возможность качественно проводить мониторинг за динамикой заболенвания в процессе лечения.

Применение УЗТ позволяет уточнить клинический джиагноз, определить локализацию опухоли в матке и по отношению к оболочкам матки установить размеры и структуру опухолевого узла, выявитть особенности сосудистого русла матки, состояние придатков и сосудов малого таза. Проведение подобной уточняющей диагностики позволяет клиницистам получить полноценное представление о местном распространении трофобластической опухоли, а в ряде случаев – и об отдаленных метастазах. Эти данные в совокупности с клиническими и лабораторными исследованиями способствуют своеврменному и адекватному планированию тактики ведения больной с учетом прогностических факторов.

Информативность УЗТ в диагнсотике злокачественных трофобластических опухолей матки такова (по данным М.А.Чекаловой):

- чувствительность – 90,7%;
- специфичность – 73,2%;
- точность – 85,1%.

Широкое использование УЗИ обусловлено успехами консервативного лечения ТББ и находит применение в качестве метода объективной оценки результатов химиотерапии. Возможность его неоднократного использования в динамике и при дальнейшем наблюдении имеет большое значение для своеврменной коррекции тактики лечения ТББ и профилактики рецидивов. Динамическая ультразвуковая картина, выявляемая на различных этапах лечения, позволяет судить о терапевтической результативности. Иными словами, применение УЗИ у больных ТББ помогает индивидуализировать план лечения, выбирать его оптимальный вариант, контролировать динамику течения заболевания.

Основным критерием полного терапевтического эффекта при ТББ следует считать

нормализацию ультразвукового изображения матки, а также отсутствие динамики остаточных изменений в области определяемой ранее трофобластичекой опухоли (рубец, варикозное расширение вен) в течение 2-3 месяцев.

Внимательно ознакомившись с выписками из историй болезни, присланными из других лечебных учреждений, тщательно анализируя при этом анамнез заболевания, врачи слишком часто при первом обращении к ним больных хориокарциной матки совершали диагностические ошибки. Вследствие этих ошибок пациентки поздно обращались в специализированные клиники, как правило, уже с распространенным заболеванием и наличием отдаленных метастазов в другие органы или же имели длительный временной фактор (момент от начала первых признаков заболевания до начала специфического лечения), что в значительной степени ухудшало прогноз заболевания и значительно снижало шансы на выздоровление.

Так, из 442 больных только у 203 (46%) пациенток правильный диагноз ТББ был поставлен в первые 3 месяца с момента первых клинических признаков возникновения заболевания, если брать за основу отсчета время, прошедшее от последней нормальной менструации. В сроки от 3 до 6 месяцев, когда уже можно говорить о запущенности заболевания, правильный диагноз болезни был поставлен 181 (41%) больной, а у 58 (13%) больных диагноз опухоли трофобласта был выявлен более чем через 6 месяцев.

Большинство диагностических ошибок было создано гинекологами на уровне женских консультаций (табл. 11). При этом основной контингент женщин, уже имеющих ТББ, лечили или по поводу дисфункции яичников или воспаления придатков, или по поводу развиваюшейся или неразвивающейся беременности, шеечной беременности, плацентарного полипа и т.д. В этой группе (31%) в связи с ошибочными диагнозами (дисфункция яичников, плацентарный полип и т.д.) было произведено от 3 до 6 выскабливаний матки в течении 3-6 мксяцев, что, в свою очередь не толькл отсрочило правильную постановку диагноза и как следствие этого, отодвинуло своевременную лечебную специфическую помощь, но и в значительной степени способствовало прогрессированию заболевания в связи с травматизацией уже имеющейся опухоли и выбросом при этом опухолевых клеток в кровеносное русло. Это подтверждает тот факт, что у 32 из этих больных во время далнейшего обследования были выявлены метастазы в отдаленные органы (легкие, печень, почки, мозг и др,). Вследствии запущенности заболевания 21 больная погибла несмотря на проводимое интенсивное лечение. Кроме того, большинству этих женщин не было произведено гистологическое исследование соскоба эндометрия – у 39 (67%) пациенток.

Как показали наблюдения, диагностические ошибки свойственны не только акушерам-гинекологам, но и врачам других категорий: терапевтам и физиотерапевтам, которые не правильно интерпритировав патологию в легких (метастазы) лечили больных по поводу опухоли легкого, почки или слепой кишки, при этом, как оказалось после гистологического исследования, это были метастазы хориокарциномы матки; а также нейрохирургами, удалявшими опухоль-метастаз хориокарциномы в головном мозге при наличии у этой же

больной метастазов в легкие.

Представленная статистика еще раз заставляет напомнить врачам, в основном поликлинической сети, о необходимости повышения онкологической настороженности по отношению к обращающимся к ним пациенткам и о необходимости постоянного совершенствования профессиональной квалификации, при этом не забывая о приемственности и представителями специализированной онкологической службы.

Таблица 12

Ошибочные диагнозы больным хориокарциномой матки при первичном обращении в другие лечебные учреждения

Ошибочный диагноз	**Число больных**	**%**
Дисфункция яичников, воспаление придатков матки	62	33
Беременность, патологическая беременность	36	19,3
Внематочная беременность	24	13
Другие заболевания матки (плацентарный полип, эндометрит, миома и др.)	21	11
Пневмония	15	8
Туберкулез легких	14	7,5
Плеврит	7	3,7
Пневмоторакс	2	1
Опухоль легкого	1	0,5
Опухоль почки	2	1
Опухоль слепой кишки	1	0,5
Опухоль головного мозга	2	1
всего	187	100

Лечение. По мере развития химиотерапии злокачественной опухоли приблизительно в середине 1970-х гг. произошло коренное изменение позиции клиницистов: косплексным лечением хориокарциномы матки ведущую роль ставили отводить лекарственной противоопухолевой терапии. С этого времени в клинике начали широко разрабатываться различные схемы комбинированной терапии опухолей трофобласта. При сотавлении схем и режимов комбинированной химиотерапии учитывали уже известную противоопухолевую актичность каждого препарата при опухолях трофобласта и возможное усиление их действия в комбинации, а также побочные явления, которые они вызывают, чтобы не получать

перекрестной токсичности.

Со второй половины 1970-х гг. приняты две схожие по эффективности терапии для лечения больных с III-IV стадиями хориокарциномы матки:

- схема 1: *метотрексат + дактиномицин + винбластин;*

- схема 2: *метотрексат + даунорубицин + винкристин.*

Эти схемы лечения использовались нами с 2000 по 2014 г. У 121 больной с хориокарциномой матки (стадии III-IV). Удалось значительно повысить выживаемость в этой тяжелой группе больных: из 113 оцененных больных живы 64 (57%). До использования этих схем лечения – в предыдущие десятилетия, когда применялась монохимиотерапия – из 153 больных удалось излечить 61 (40%). Сроки наблюдения – более 3 лет.

Проведя анализ количества операций (гистерэктомии) в эти годы по сравнению с предыдущей пятилеткой, установили, что в первое пятилетие они были сделаны у 100 (60%) из 167 больных, а в последующее – только у 27 (28%) из 98 больных. Снижение этого показателя, позволяющего судить о стремлении к сохранению репродуктивной способности у молодых женщин, достигунто в результате использования разработанных новых средств комбинированной химиотерапии.

С целью предотвращения развития возможной резистентности опухоли и достижения большего терапевтического эффекта было предложено включить в комбинацию 4 химиопрепарата: *метотрексат, дактиномицин, даунорубицин и винкристин.*

Этот достаточно современный режим лечения больных хориокарциномой матки III-IV стадий использовался нами в клинике в последние годы у 39 больных, при этом 3 года пережила 31 (79,5%) больная. Более того, нам удалось впервые излечить одну больную с метастазами во влагалище, легкие и головной мозг, не прибегая к облучению головного мозга.

Следует отметить, что тенденция к снижению количества операций сохранялась. Так, начиная с 2005 г. было произведено только 13 оперативных вмешательств в объеме удаления матки, что составило 15% от числа всех больных хориокарциномой матки, лечившихся в этот период.

В последние годы появляется все больше литературных сообщений, указывающих на высокую эффективность в лечении трофобластических опухолей комбинированных схем полихимиотерапии с включением в эти комбинации препаратов производных платины. Эти исследования побудили нас к разработке и созданию новых эффективных схем лечения с использованием в режимах полихимиотерапии наряду с уже хорошо зарекомендовавшими себя стандартными химиопрепаратами (метотрексат, дактиномицин, винкрис- тин, этопозид) и препаратов производных платины. В первое время мы использовали в комбинациях *цисплатин*, заменив его в последнее время на менее токсичный препарат второго поколения — *карбоплатин.*

В связи с этим мы предложили в качестве 1-й линии химиотерапии для больных с распространенным заболеванием (стадии III—IV) и 2-й линии — для больных с резистентной

формой заболевания (стадии III—IV) использовать комбинацию ЦМДВ (*цисплатин/карбоплатин + метотрексат + + дактиномицин + винкристин*). Кроме того, в качестве 2-й линии химиотерапии для больных с резистентной местнораспространенной формой заболевания (стадия I—II) применена комбинация ЦЭ (*цисплатин/карбоплатин + этопозид).*

При применении 1-й линии лечения у 26 больных с III—IVстадией заболевания был получен наиболее высокий показатель для этой группы больных — полный лечебный эффект достигнут у 21 (81%) больной, все они живы до настоящего времени (табл. 13).

Применяя схему ЦМДВ в качестве 2-й линии химиотерапии у наиболее тяжелого и малоперспективного контингента больных с резистентной формой заболевания, имеющих метастазы в отдаленные органы, мы выявили выраженную эффективность этой комбинации: у 6 (37,5%) из 16 больных нам удалось добиться стойкого лечебного эффекта, в т.ч. и у больных с метастазами опухоли в головной мозг; сроки наблюдения — более 3 лет.

Таблица 13

Результаты лечения больных хориокарциномой матки с метастазами в отдаленные органы и резистентной формой заболевания

Стадия заболевания	**Режим лечения**	**Число больных**	**живы**	**умерли**	**Выживаемость, %**
III-IV	1-я линия ЦМДВ	26	21	5	8,1±10,3
I-II	2-я линия ЦЭ	7	7		100
III-IV	ЦМДВ	16	6	10	37,5±15,6
Всего:		49	34	15	69,5±11,4

Полученные нами результаты лечения больных хориокарциномой матки дают нам основание рекомендовать для применения в практической работе онкологов комбинацию ЦМДВ как современную схему полихимиотерапии влечении трофобластических болезней с запущенными метастатическими формами заболевания, то есть как наиболее эффективную при лечении тяжелого контингента больных с III и IV стадиями заболевания. Кроме того, эта схема в качестве 2-й линии полихимиотерапии является неплохим резервом и в случае возникновения резистентности опухоли к уже проведенной стандартной химиотерапии.

В тех случаях когда у больных с I и II стадиями отмечалась резистентность опухоли к лечению стандартными препаратами, комбинация ЦЭ великолепно зарекомендовала себя в качестве 2-й линии химиотерапии. Используя комбинацию ЦЭ у 7 больных с резистентной местно-распространенной формой заболевания, нам удалось их полностью излечить, не прибегая к оперативному вмешательству (см. табл. 13).

После обнаружения высокой противоопухолевой эффективности цисплатина начались работы по модификации этого препарата с целью снижения нефротоксичности. Наиболее пригодным в отношении среди комплексных соединений платины второго поколения оказался карбоплатин, который существенно отличается по химической структуре от цисплатина.

Дальнейшие исследования показали, что главной отличительной особенностью карбоплатина является практически полное отсутствие нефротоксичности, но в, то же время была обнаружена его значительная миелотоксичность, при этом сохранилась высокая противоопухолевая активность.

Кроме того, была выявлена существенная деталь, отличающая карбоплатин от других противоопухолевых агентов, т.е. выяснилось, что для этого препарата не существует определенной зависимости между дозой, рассчитанной на площадь поверхности тела больного, и миелосупрессивным эффектом. При этом обнаружилась прямая корреляция между токсичностью препарата и площадью под кинетической кривой уменьшения концентрации лекарства крови (AUC).

Таким образом, эффективность и токсичность карбоплатина (табл. 14) определяются не только величиной дозы введенного препарата, но и скоростью его выведения из организма. Поэтому для расчета индивидуальной дозы карбоплатина были предложены формулы, учитывающие AUC у данного больного, которые в свою очередь зависят от величины клиренса креатинина (скорости клубочковой фильтрации) у больного.

Таблица 14

Результаты лечения больных трофобластической опухолью матки с использованием препарата карбоплатин

Стадия заболевания	**Число больных**	**Живы**	**Выживаемость, %**
Вторая линия I-II стадия	11	11	100%
III-IV стадия: 1-я линия	12	11	91%
2-я линия	11	8	70%

В последнее время в арсенале противоопухолевых средств у клиницистов появилось новое комплексное соединение препаратов платины III поколения – оксалиплатин, синтезированный в Японии.

Следует отметить как важное преимущество разработанных нами высокоэффективных схем комбинированной химиотерапии их экономическую доступность, а относительная простота применения позволяет рекомендовать проведение этой химиотерапии в амбулаторных условиях широкой онкологической сети.

При комбинированном лечении 17 больных хориокарциномой матки с метастазами в легкие и головной мозг одновременно мы впервые в отечественной клинической практике излечили 6 больных, облучая метастазы опухоли в головной мозг.

В настоящее время успехами химиотерапии обусловлен решительный пересмотр клиницистами назначения хирургического метода в лечении больных трофобластической болезнью. Показания к оперативному вмешательству при хориокарциноме матки резко сузились и могут иметь место в основном только в экстренных ситуациях, при угрозе жизни больной, что может быть связано с маточным кровотечением или вероятностью возникновения внутрибрюшного кровотечения из распадающегося опухолевого узла в матке.

В заключение, основываясь на анализе большого клинического опыта по лечению больных хориокарциномой матки, мы рекомендуем клиницистам использовать следующие наиболее эффективные схемы химиотерапии, хорошо зарекомендовавшие себя в терапии опухолей трофобласта.

Лечение доброкачественной формы трофобластической болезни – пузырного заноса – в основном сводится к его удалению с помощью *вакуум-аспирации*, после чего проводится динамическое наблюдение не менее 8 недель (исследование ХГ 1 раз в неделю и УЗИ малого таза 1 раз в 2 недели). При отсутствии признаков болезни (ХГ или УЗИ) и восстановлении нормального менструального цикла химиотерапия не показана. Дальнейшее исследование ХГ в сыворотке крови проводят 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев, а далее 1 раз в месяц в течение полугода.

В случае если через 8 недель после эвакуации пузырного заноса не наблюдается нормализации показателей ХГ, менструальный цикл не восстановился, а при УЗИ малого таза определяются патологические очаги в матке, показана химиотерапия (см. схему лечения при I-II стадиях – низкий риск). Кроме того, этому контингенту больных необходимо рентгенологическое исследование грудной клетки с целью исключения метастатического поражения легких.

Без сомнения, абсолютным показанием к проведению химиотерапии является гистологическая верификация заболевания «хориокарцинома матки», которая может быть получена в результате гистологического исследования соскоба матки, в более редких случаях – легких, почки, кишечника и т.д., в зависимости от произведенного оперативного вмещательства, связанного с локализацией опухоли.

Для больных с I-II стадией заболевания (низкий риск).

1. В качестве 1-й линии химиотерапии:
   1 схема: метотрексат – 50 мг внутримышечно, 1, 3, 5 и 7-й день; *кальция фолинат* – 6 мг, внутримышечно, через 30 ч после введения *метотрексата* во 2, 4, 6 и 8-й дни. Повторение курсов химиотерапии – с 14-го дня (от 1-го дня химиотерапии).
   2 схема: метотрексат (по 20 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 150-180 мг + *дактиномицин* (по 500 мкг внутривенно через день до суммарной дозы 3,5-4мг). Курсы лечения повторяются каждые 2 недели.
2. В качестве 2-й линии химиотерапии в случае возникновения резистентности опухоли к предыдущему лечению: *цисплатин* (по 100 мг/м^2 внутривенно капельно, с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии в 1-день) или ***карбоплатин*** (AUC-4-5) +*этопозид* (по 150 мг внутривенно капельно во 2, 3, 4, 5 и 6-й дни). Курсы лечения повторяются каждые 2 недели.

Для больных с III-IV стадией зпболевания.

Схема ЦМВД: цисплатин (по 100 мг/м^2 внутривенно капельно, с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии) или ***карбоплатин*** (AUC-4-5) + *метотрексат* (по 20 мг/м^2 внутривенно1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180-200 мг) + *дактиномицин* (по 500 мкг внутривенно через день до суммарной дозы 4 мг) + *винкристин* (по 1,5 мг внутривенно 1 раз в неделю до суммарной дозы 4,5 мг).

Курсы лечения повторяются каждые 2-3 недели при нормальных показателях креатинина и нейтрофилов.

Кроме того, для больных с плохим прогнозом заслуживают внимания схемы ЕМА-СО, ЕМА-ЕР и ЕНММАС, широко используемые в клиниках США и Великобритании.

ЕМА-СО

(для больных с плохим прогнозом)

Курс 1

1-й день: *этопозид* – 100мг/м^2 (инфузия за 30 мин) + *метотрексат* – 100 мг/м^2 внутривенно с последующей 12-часовой инфузией *метотрексата* в дозе 200 мг/м^2 + *дактиномицин* 0,5 мг внутривенно.

2-й день: *этопозид* – 100 мг/м^2 (инфузия за 30 мин) + *дактиномицин* – 0,5 мг внутривенно + *кальция фолинат* – 15 мг перорально или внутримышечно каждые 12 ч, 4 дозы, начиная через 24 часа после *метотрексата.*

Курс 2

8-й день: *винкристин* 1 мг/м^2 внутривенно + *циклофосфамид* – 600 мг/м^2 внутривенно (за 30 мин).

Альтернирующие курсы проводятся еженедельно, т.о. лечение проводится в 1, 2, 8, 15, 16, 22-й дни.

В режиме **ЕМА-ЕР** на 8-й день вводится вместо СО: *цисплатин* 75 мг/м^2 и *этопозид* 150 мг/м^2. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии.

ЕНММАС

(альтернативное лечение для больных с плохим прогнозом)

Курс 1. Этопозид - 100 мг/м^2 внутривенно в 200 мл физиологического раствора ежедневно в 1-5-й дни.

Курс 2. Гидроксикарбамид 0,5 г перорально, с повторением каждые 12 ч (всего 2 дозы), в 1-5-й дни + *метотрексат* 50 мг (или 1мг/кг, но не более 70 мг), внутримышечно, каждые 48 ч 4 дозы во 2, 4, 6 и 8-й дни + *кальция Фолинат* 6 мг внутримышечно через 30 ч после каждой дозы *метотрексата* и 75 мг перорально в альтернирующие (неметотексатные) дни.

Курс 3. Дактиномицин 0,5 мг внутривенно с 1-го по 5-й дни.

Курс 4. Винкристин 1 мг/м^{2}твнутривенно + *циклофосфамид* 400 мг/м^2 внутривенно, 1-й и 3-й дни.

Курс проводят с интервалом 10-14 дней в зависимости от токсичности.

При наличии метастазов в головной мозг следует проводить облучение головного мозга по схеме: на весь головной мозг – при разовых дозах 2-3 Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 30 Гр и локальными полями на опухолевый очаг при разовой дозе 2 Гр до СОД 10 Гр. При проведении облучения с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию.

Следует отметить, что после исчезновения всех проявлений заболевания (достижение полной ремиссии) и при завершении основного индукционного лечения мы считаем целесообразным проведение еще 1-2 курсов однотипной профилактической химиотерапии.

Проведенные исследования позволили нам разработать рекомендации по дальнейшему мониторингу за излеченными больными. Мы установили, что оптимальный срок для наступления желаемой беременности – не менее 1 года после последнего профилактического курса химиотерапиидля пациенток с I-II стадиями заболевания и 1,5 года – с III и IV стадиями заболевания. Кроме того, наши наблюдения показали, что оптимальным вариантом предохранения от нежелательной и несвоевременной беременности для женщин, перенесших

ТББ, является гормональная контрацепция (при этом регулируется и функция яичников, которая была нарушена вследствие перенесенного заболевания и проводимой химиотерапии).

Дальнейшие наблюдения за излеченными в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН больными подтвердили правильность избранного нами исследовательского пути.

После окончания специфического лечения менструальный цикл восстановился через 1-2 месяца у 280 пациенток (90,3%) из 310 женщин, которые не были оперированы, при этом у 142 (50,7%) больных ранее имелись метастазы опухоли в легкие.

В последующем из 280 менструирующих женщин у 221 (71%) наступила беременность в различные сроки после окончания лечения и у 181 (65%), она закончилась благополучными родами, а 52 из них рожали дважды.

Следует отметить, что если со стороны новорожденных процент патологии отмечался такой же, как и в популяции женщин, не страдающих ранее хориокарциномой матки, то патология в родах у наблюдаемых анми пациенток была значительно выше.

На современном уровне развития химиотерапии и онкогинекологиии основным принципом в терапии больных хориокарциномой матки стало не только полное излечение больных, но и сохранение детородной функции пациенток.

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

В структуре поражений различных отделов половых путей женщин немалый удельный вес составляет патология наружных половых органов (вульвы). Количество больных этой группы неуклонно растет, что вызвано, в первую очередь, увеличением числа инфицированных вирусами папилломы человека (ВПЧ) и простого герпеса.

Также во всем мире отмечается рост числа больных с дистрофическими процессами вульвы. Если раньше эта патология считалась прерогативой женщин климактерического и постменопаузального возраста, то в настоящее она диагностируется у детей и женщин репродуктивного возраста.

Традиционно все патологические состояния наружных половых органов подразделяют на белые и красные.

Белые поражения появляются в результате гиперкератоза, депигментации, отсутствия или относительного уменьшения васкуляризации и их комбинаций. К ним относятся: склеротический лишай, плоскоклеточная гиперплазия, витилиго, лейкодерма, посттрадиционная и постдерматитная депигментация, опрелость, интраэпителиальная неоплазия.

Красные поражения возникают вследствие неопластической васкуляризации, атрофии поверхностных слоев эпителия и вазодилатации: болезнь Педжета, гемангиома, интраэпителиальная неоплазия вульвы, фолликулит, кандидоз, герпетическая инфекция, псориаз, реактивный вульвит, вестибулярный аденит и другие.

Классификация патологии вульвы. На современном этапе отсутствует единая классификация наружных половых органов. В этой связи целесообразно придерживаться последних классификаций Международного общества по изучению патологии вульвы и гистологической классификации женской половой системы, рекомендованной ВОЗ (1994).

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ВУЛЬВЫ

(ВОЗ, 1994)

Эпителиальные опухоли:

- плоскоклеточные новообразования (папилломы и полипы, остроконечная кондилома, себорейный кератоз, кератоакантома, плоскоклеточная папиллома преддверия влагалища, плоскоклеточная карцинома);
- железистые поражения вульвы (папиллярная и светлоклеточная гидрааденомы, аденома малой железы преддверия влагалища, карцинома большой железы преддверия, карциномы потовых желез).

Мягкотканые опухоли:

- доброкачественные (липома, фиброма, гемангиомы капиллярные и кавернозные, ангиокератомы, пиогенная гранулема, лимфангиома, лейомиома, нейрофиброма и др.);
- злокачественные (эмбриональная рабдомиосаркома, лейомиосаркома, ангиосаркома, саркома Капоши, липосаркомы).

Опухолеподобные поражения и неопухолевые расстройства:

- эндометриоз;
- децидуальный метаморфоз;
- болезнь Крона;
- киста;
- склеротический лишай;
- плоскоклеточная гиперплазия;
- другие формы дерматитов и дерматозов.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ВУЛЬВЫ.

(Международное общество по изучению патологии вульвы,
Международное общество по гинекологической патологии, 1993).

Доброкачественные поражения вульвы:

- склеротический лишай;
- плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия);
- дерматозы и дерматиты.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN):

1) Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

-легкая дисплазия (VIN I);

-умеренная дисплазия (VIN II);

-тяжелая дисплазия (VIN III);

2) Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

-болезнь Педжета;

-неинвазивная меланома.

Инвазивный рак.

Несмотря на то что фоновые и предраковые заболевания известны врачам-гинекологам давно, этиология и патогенез дистрофических заболеваний вульвы изучены недостаточно полно. Долгое время их относили к предраковым процессам. Первое сообщение о них в литературе появилось еще в 1875г.

Наиболее хорошо изучены и обоснованы гормональная, вирусно-инфекционная (роль вируса папилломы человека и вируса полового герпеса) и нейроэндокринная теории.

К факторам риска развития неопухолевых процессов вульвы относятся:

- постменопаузальный возраст;

- хроническая ВПЧ-инфекция или ВПГ-носительство более 10 лет, а также хронические воспалительные процессы внутренних половых органов;
- наличие дисплазии шейки матки (ЦИН);
- укороченный репродуктивный период (позднее менархе, ранняя менопауза);
- гипоэстрогения;
- диабет, ожирение;
- несоблюдение личной гигиены.

ОСНОВНЫЕ ФОНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ:

Склеротический лишай поражает наружные половые органы частично или полностью; нередко патологические изменения окружают преддверие влагалища и захватывают клитор, малые половые губы, внутреннюю поверхность больших половых губ и кожу вокруг ануса (в форме «восьмерки»).

Нередко заболевание начинается исподволь, незаметно для самой больной. Часто оно сопровождается слабой парестезией, проявляющейся легким покалыванием, ощущением «ползающих мурашек».

Визуально отмечается локальная бледность кожных покровов, наличие тонких, белесоватых, морщинистых бляшек (лихенификация), которые в дальнейшем приводят а отеку вульвы и сморщиванию структур вульвы. Позднее кожа утрачивает пигментацию, приобретая мраморно-белую окраску, истончается и атрофируется. Склерозированные ткани становятся ригидными и резко сужают вход во влагалище, может наблюдаться сужение мочеиспускательного канала.

В клинической картине превалируют выраженный зуд, усиливающийся в ночное время, при физической нагрузке и перегревании организма. Причиной зуда являются изменения в нервных реуепторах вульвы и дисфункциональные нарушения в системе ацетилхолин – холинэстераза, постоянное присутствие в тканях мелкоклеточного инфильтрата.

У женщин репродуктивного возраста и в пременопаузе зуд может принимать сексуальную окраску. Длительно существующее подобное состояние приводит к психической зависимости и впоследствии практически не поддается терапии. Нередко отмечается нарушение сна, снижается работоспособность. Больных беспокоят диспареуния, вульводиния.

При исследовании биоптата: эпидермис нормальный; сосочковый слой сглажен; поверхностные слои кожи отечны; имеется гиалинизация в глубоких слоях кожи, как и при гиперпластической дистрофии, наблюдаются признаки хронического воспаления. Отмечается отсутствие подкожно-жировой клетчатки.

Малигнизация наблюдается у 4-8% больных.

Плоскоклеточная гиперплазия, раннее известная как «лейкоплакия» или «гиперпластическая дистрофия», представляет собой неспецифическую гиперплазию эпителия, возникающую в эпидермисе, как неадекватная пролиферативная реакция эпителия вульвы на широкий круг раздражающих факторов. Может наблюдаться в любом возрасте, но чаще в пре- постменопаузе.

Кожа приобретает белую окраску, эпителиальные бляшки утолщаются, иногда покрыты трещинами. Поражения локализуются в области больших половых губ, преддверия входа во влагалище, клитора и складки между большими и малыми половыми губами. Патологические очаги могут быть одиночными или множественными.

Зуд менее выражен, чем при склеротическом лишае, и приносит значительно меньше страданий. Чаще плоскоклеточная гиперплазия протекает бессимптомно.

Микроскопически в дерме имеет место наличие хронического воспалительного клеточного инфильтрата, удлинение и уплощение эпидермальных сосочков, а также признаки акантоза и гиперкератоза; нередко отмечается паракератоз.

Вероятность малигнизации плоскоклеточной гиперплазии – от 5 до 35%.

Смешанная дистрофия – это сочетание плоскоклеточной гиперплазии со склеротическим лишаем.

При смешенной дистрофии риск развития клеточной атипии и прогрессирование ее в инвазивную карциному повышается. Вероятность малигнизации каждого из этих заболеваний относительно мала – до 5%.

Плоскоклеточные вульварные интраэпителиальные неоплазии (VIN). За последнее время были получены данные, свидетельствующие о сходстве механизмов развития предраковых состояний вульвы и шейки матки. Дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN). Она подразделяется по степени тяжести на 3 гистологических типа.

VIN 1 соответствует *легкой степени дисплазии*, характеризуется умеренной пролиферацией клеток базального парабазального слоев многослойного плоского эпителия (не более 1/3 всего эпителиального пласта). Морфологические особенности: полиморфизм клеток нижней трети эпителиального пласта (базальный и парабазальный слои), акантоз, выраженный зернистый слой с пара и гиперкератозом. В поверхностных слоях эпителия – койлоцитоз и другие признаки ВПЧ.

VIN 2 соответсвует *умеренной степени дисплазии.* Патологические изменения распространяются до 2/3 многослойного плоского эпителия. Морфологические особенности: изредка уже могут встречаться патологические митозы. Характерен акантоз, выраженный зернистый слой с пара и гиперкератозом.

VIN 3 – тяжелая дисплазия и рак in situ. Поражения захватывают более 2/3 всего эпителиального пласта, выявляется ядерно-клеточный атипизм.

Вульварная интраэпителиальная неоплазия ранее считалась патологией женщин старше 40 лет, однако в последнее время диагностируется у более молодого контингента больных (25-40 лет). Установлена прямая корреляция между наличием ВПЧ 16-го, 18-го типов в тканях вульвы и наличием VIN у молодых женщин.

Основными методами для верификации диагноза являются вульвоскопия (протая и расширенная), цитологическое, гистологическое исследования.

Необходимо отметить, что диагностическая ценность цитологического метода исследования относительно невысока, но возрастает пропорционально степени тяжести процесса.

Риск прогрессии интраэпителиальной неоплазии в инвазивную форму рака у женщин репродуктивного возраста оценивается примерно в 7%.

Диагностика заболеваний вульвы.

- визуальный осмотр с применением лупы;
- вульвоскопия, расширенная вульвоскопия с использованием кольпоскопа и проведением пробы Шиллера, что дает возможность точно определить границы белых участков, поскольку они не окрашиваются йодом;
- выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- цитологическое исследование;
- биопсия вульвы с гистологическим исследованием материала.

Лечение. Варианты терапии дистрофических заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с их малой эффективностью, а также рецидивирующим характером заболевания.

Терапия должна быть комплексной, этапно-курсовой и строго индивидуальной. При этом важен дифференцированный подход с учетом клинического течения заболевания, сопутствующей соматической и генитальной патологии, что позволяет назначить адекватное лечение, направленное на снятие психоэмоционального напряжения, чувства зуда, ликвидацию воспалительных изменений и улучшение трофики тканей.

К консервативным методам лечения можно отнести:

- соблюдение щадящей диеты (исключение острой, соленой, пряной пищи);
- применение гормональных средств (кортикостероидный мази, овестин, андрогены) – гормональная терапия не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы заболевания и добиться временной ремиссии;
- улучшение микроциркуляции и активазации трофических процессов (солкосерил в виде мази, аппликация озонированного масла, лазерная терапия гелийнеоновым лазером);
- прием седативных препаратов (валериана, пустырник, бромиды);
- прием витаминов группы В;
- иммунокорригурующая терапия (метиулрацил 1 таб. 3 раза в день, тактивин подкожно, тималин внутримышечно, иммунофан 2,0 внутримышечно, миелопид подкожно).

К оперативным методам лечения относятся: криодеструкция, лазерная вапоризация, хирургическая эксцизия очагов поражения.

Следует отметить, что после хирургического лечения отмечается большой процент рецидивов, что заставляет врачей искать новые методы терапии и усовершенствовать уже имеющиеся.

Фоновые и предраковые заболевания шейки матки.

К фоновым заболеваниям шейки матки относят эрозивные процессы.

Врожденные эрозии шейки матки обусловлены эктопией цилиндрического эпителия цервикального канала, которая возникает в раннем периоде онтогенеза вследствие незавершенной дифференцировки цилиндрического и плоского эпителия. Признаков патологической секреции из цервикального канала обычно не наблюдается.

Врожденные эрозии подвергаются обратному развитию без лечения, иногда происходит инфицирование и истинные эрозии приобретают патологический процесс, который характеризуется повреждением и последующей десквамацией многослойного плоского эпителия влагалищной части шейки матки. В результате десквамации образуется раневая поверхность с проявлением воспалительной реакции.

При кольпоскопии выявляются признаки воспаления в подэпителиальной ткани. Истинная эрозия относится к непродолжительным процессам – существует не более 1-2 недель и переходит в следующую стадию заболевания – псевдоэрозию. В связи с этим истинная эрозия наблюдается лечащим врачом редко.

Псевдоэрозия образуется в процессе дальнейшего развития патологического процесса на основе истинной эрозии.

Дефект многослойного эпителия покрывается цилиндрическим эпителием, наползающим на эрозированную поверхность из слизистой оболочки цервикального канала. Источником цилиндрического эпителия могут быть резервные клетки, которые находятся под цилиндрическим эпителием слизистой оболочки цервикального канала и желез. Цилиндрический эпителий разрастается в глубину, образуя ветвящиеся железистые ходы.

Эпителий эрозионных желез выделяет секрет, при скоплении которого образуются кисты.

При развитии множества кист шейка матки утолщается, чему способствуют также изменения, сопутствующие хроническому эндоцервициту и цервициту. Степень гипертрофии шейки матки зависит от числа кистозных элементов и развития соединительной ткани.

По гистологическому типу выделяют:

- фолликулярные (железистые) псевдоэрозии, характеризующиеся развитием железистых ходов и кист;
- железисто-папиллярные псевдоэрозии (папиллярные разрастания стромы, покрытые цилиндрическим эпителием).

Фолликулярные (железистые) псевдоэрозии встречаются чаще папиддярно-железистые.

При длительном течении псевдоэрозий и сопутствующих воспалительных реакций могут возникнуть патологические изменения в слое базальных и парабазальных клеток эпителия, характеризующиеся повышенной пролиферативной активностью, т.е. базально-клеточной гиперреактивностью.

Базально-клеточная гиперреактивность иногда осложняется проявлениями атипии клеток, что служит признаком дисплазии.

При наличии дисплазии, особенно тяжелой формы этого процесса, псевдоэрозия становится предраковым заболеванием.

Псевдоэрозии без признаков дисплазии к предраковым процессам не относятся.

Этиопатогенетические факторы развития заболеваний шейки матки. *Эктогенные причины:*

- травмы шейки матки;
- воспаление гениталий;
- инфекция банальная и вирусная;
- раннее начало половой жизни (в возрасте до 18 лет – в период активной метаплазии) и частая смена половых партнеров;
- перенесенные ранее венерические заболевания;
- последствия перенесенной травмы шейки матки (постабортной, послеродовой) – рубцовая деформация шейки матки, эрозивный эктропион;
- производственные вредности.

Эндогенные (генетические) причины:

- нарушение гормонального гомеостаза, связанные со специфическими функциями женщины;
- нарушение функции желез внутренней секреции (гипофиа, яичников, надпочечников).

К числу предопухолевых процессов относят те псевдоэрозии (папиллярные, фолликулярные, железистые, смешанные), которым свойственны:

- длительность течения;
- стойкость к консервативным методам лечения;
- склонность к рецидивам;
- наличие признаков базально-клеточной гипереактивности, атипии клеток.

Симптомом, подозрительным на развитие малигнизации, служат контактные кровотечения.

Методы диагностики патологических состояний шейки матки достаточно хорошо известны и рассматриваются как скрининговые.

Разработан алгоритм диагностики и лечения больных с патологией шейки матки:

- осмотр шейки матки с помощью зеркал позволяет определить величину, форму шейки матки, форму наружного зева, его деформацию, старые разрывы шейки матки, различные патологические состояния слизистой оболочки шейки матки и нижней трети цервикального канала;

- кольпоскопия дает возможность достоверно выделить группы здоровых и больных женщин;

- цитологическое исследование мазков – материал для исследования берется с трех участков: с экзоцервикса, с участка на границе многослойного плоского и цилиндрического эпителия цервикального канала и из нижней трети эндоцервикса.

Углубленное обследование и предварительное лечение пациенток с патологией шейки матки включает расширенную кольпоскопию с прицельным взятием цитологического мазка с измененных участков шейки матки, а также, по показаниям, прицельную биопсию с гистологическим исследованием биоптата; раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки и цервикального канала с гистологическим исследованием соскобов; определение гормонального статуса пациентки с последующей гормональной коррекцией; исследование на наличие инфекции, передающейся половым путем (ИППП); бактериальный посев влагалищного содержимого с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам с последующим этиотропным лечением.

К прдраковым состояниям относят различного вида лейкоплакии и дисплазии.

Лейкоплакия шейки матки – поражение слизистой оболочки нижнего отдела половых органов, характеризующееся утолщением и разной степенью ороговением покровного эпителия. Утолщение слоя плоского многослойного эпителия происходит за счет герминативных элементов базального слоя, появления кератогиалинового и рогового слоев.

Выделяют простую и бородавчатую формы лейкоплакии.

Гистологически при простой форме лейкоплакии отмечается утолщение многослойного плоского эпителия за счет базального и зернистого слоев, явления паракератоза и гиперкератоза.

При бородавчатой форме происходит утолщение многослойного плоского эпителия за счет пролиферации и расширения базального слоя (базально-клеточная гиперреактивность); характерно беспорядочное расположение базальных клеток с явлениями атипии.

Этиология лейкоплакий недостаточно выяснена. Причиной возникновения их могут быть эндогенные и экзогенные факторы.

Лейкоплакии имеют вид пленок и бляшек белого, серовато-белого цвета, плоские или слегка возвышающиеся над поверхностью окружающей слизистой оболочки. Границы лейкоплакии могут быть четкими, зазубренными или размытыми. Попытки стереть бляшки с помощью марлевых и ватных шариков не удаются. При обработке раствором йода поверхность лейкоплакии остается белой (йод-негативная зона).

Эритроплакия – темно-красное образование округлой или неправильной формы, слегка возвышающееся над поверхностью нормальной слизистой оболочки.

При эритроплакии происходит уплощение и истончение пласта многослойного плоского эпителия за счет атрофии функционального и большей части промежуточного слоев. Гиперкератоз и паракератоз отсутствуют, наблюдаются атипическая гиперплазия базальных и парабазальных клеток.

В подэпителиальной ткани располагаются лимфоидные инфильтраты и сеть расширенных полнокровных сосудов.

Дисплазии – морфологический термин, под которым подразумевают изменения эпителия шейки матки и влагалища различного генеза и биологической потенции. Другие названия дисплазии – «базально-клеточная гиперреактивность» и «цервикальная интроэпителиальная неоплазия» (CIN).

Основу дисплазии составляют процессы пролиферации и структурной перестройки базальных и парабазальных клеток плоского эпителия.

Дисплазии развиваются на фоне незрелой метаплазии многослойного плоского эпителия. В зависимости от степени интенсивности пролиферации, наличия атипии и локализации

процесса различают легкую (Д1), умеренную (Д2) и тяжелую дисплазию (Д3) или CIN I, CIN II и CIN III.

При легкой дисплазии (Д1) нарушение дифференцировки эпителиальных клеток слабо выражено, пролиферация базального слоя умеренная, базальные клетки продолжают сохранять свою обычную структуру. По мере утяжеления процесса происходят более выраженные изменения в дифференциации клеток.

Дисплазия может возникнуть на фоне псевдоэрозии, эрозивного эктропиона, лейкоплакии, кондилом.

Нередко при указанных процессах, включая дисплазию, наблюдается хронический цервицит и, как его следствие, гипертрофия шейки матки.

Дисплазии могут существовать длительное время, возможен их самопроизвольный регресс, особенно после соответствующей терапии воспалительного процесса. Но чаще процесс стабилизируется на более или менее длительный срок или приобретает прогрессирующий характер.

Лечение. Радикальная терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки включает выбор метода лечения с учетом результатов углубленного обследования, возраста, общего состояния пациенток, их репродуктивной функции, социальных факторов.

В настоящее время в лечении этих заболеваний шейки матки используются радикальные методы лечения (лазеро, крио, электрохирургический, хирургический), которые обеспечивают удаление патологического очага в пределах здоровых тканей.

При лечении рожавших женщин с предраковыми заболеваниями шейки матки (CIN I, II, III), такими как эрозии, без нарушения архитектоники шейки матки, рекомендуется применять лазерную вапоризацию патологических очагов, криодеструкцию, электрокоагуляцию шейки матки, ножевое иссечение шейки матки.

При лечении осложненной эрозии у нерожавших предпочтение следует отдавать лазеро и криохирургическому методам лечения, не вызывающим стеноз, стриктуру цервикального канала.

У рожавших женщин при лечении приобретенной эрозии на фоне деформации шейки матки, эктропиона рекомендуется использовать электроконизацию, криоконизацию, лазерную конизацию шейки матки, ампутацию шейки матки.

При лечении лейкоплакии применяются лазерная вапоризация, ножевое иссечение, криодеструкция участков лейкоплакии. При лечении лейкоплакии шейки матки, возникшей на фоне гипертрофии шейки матки, деформации шейки матки целесообразно проводить хирургическое лечение – пластику шейки матки.

При старых разрывах шейки матки производят пластические операции шейки, ампутацию шейки матки.

Папилломовирусная инфекция.

Папилломовирусная инфекция (ПВИ) – одно из наиболее распространенных вирусных заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Частота заболевания колеблется от 5 до 87%. Средний возраст женщин, у которых была диагностирована генитальная ПВИ, составил 23,7 лет, то тот возрастной уровень, к которому относятся лица молодого возраста, ведущие активную половую жизнь. Прослеживается корреляция между наличием поражений вирусом папилломы человека половых органов матери и выделением ВПЧ из полости рта и верхних дыхательных у их детей в любом возрасте. Папилломатоз гортани у детей является серьезным заболеванием, т.к. может провоцировать острые приступы удушья.

При этих поражениях были обнаружены ВПЧ 6-го и 11-го типов. Всего к настоящему времени идентифицировать более 120 типов ВПЧ. В зависимости от их биологических свойств выделяют 3 клинические группы вирусов:

1. Вирусы, тропные к коже, у лиц с нормальным иммунным статусом, которые вызывают продуктивную инфекцию:

- ВПЧ 1-го и 4-го типа – внутренняя поверхность стоп;
- ВПЧ 2-го типа – бородавки на тыльной поверхности кожи кисти.

2. Вирусы, тропные к коже, у больных с генетически обусловленными иммуносупрессивными заболеваниями. К ним относятся заболевания, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу. На коже выявлено более 35 типов ВПЧ, из них 5-й и 8-й типы в 90% случаев вызывают малигнизацию.

3. Вирусы, тропные к слизистым оболочкам половых органов, ротовой полости и верхних дыхательных путей:

- низкого онкогенного риска – ВПЧ 6,11,42,43 и 44-го типов;
- среднего онкогенного риска – ВПЧ 31,33,35,51 и 52-го типов;
- высокого онкогенного риска – ВПЧ 16-го и 18-го типов;
- неясного риска – ВПЧ 53,54,55 и 58-го типов.

Инкубационный период ВПЧ колеблется от 3 недель до 8 месяцев (средний срок – 2,8 месяца). В течение этого времени латентная инфекция может вызвать пролиферацию эпителия сосудов базального слоя эпителия. Размножение ВПЧ происходит в ядрах инфицированных клеток. Скопления трансформированных клеток имеют тенденцию к росту без ограничений.

В патогенезе ПВИ половых органов, особенно рецидивирующей, важную роль играют изменения иммунного статуса.

Клинические проявления. Вирус папилломы человека 6,11,16,18,31,33,35-го типов обычно поражает аногенитальную область и связан с широким спектром клинических проявлений ПВИ.

Диагноз можно поставить на основании выявления в цитологическом материале незначительного числа койлоцитов, но морфологическая картина может быть и нормальной. Важно, что около половины ВПЧ, выявленных в области наружных половых органов, относятся к еще неохарактеризованным типам.

Клинически выраженная типичная ПВИ вульвы представлена остроконечными кондиломами – бородавчатыми возвышениями с мягким основанием, не спаянным с окружающими тканями. Кондилома образована многослойным плоским эпителием с признаками гиперкератоза, паракератоза, акантоза, гиперплазией клеток базального и парабазального слоев.

Массивные, быстро прогрессирующие кондиломы трактуются нередко как веррукозный рак, несмотря на то, что гистологически диагноз подтверждается не всегда.

В области наружных половых органов различают 4 типа экзофитных кондилом: микрокондиломы, гиперпластический (папилломатозный), «сидячий» и бородавчатый типы.

Возможны следующие процессы развития остроконечных кондилом:

- самостоятельный регресс кондилом, особенно развившийся во время беременности или при наличии сопутствующей инфекции вышележащих отделов половых путей на фоне этиотропного лечения;
- стабилизация процесса;
- в некоторых случаях – интенсивный рост папиллом, вызывающий необходимость радикального лечения.

Диагностика остроконечных кондилом не представляет трудностей, так как они легко выявляются при осмотре. Типичный признак ПВИ – койлоцитоз. В случаях, когда не происходит отторжение типичных клеток (койлоциты, двух и многоядерные клетки), используют биопсию.

Лечение. В основе терапии ПВИ лежит удаление кондилом, адекватное воздействие на другие инфекционные агенты нижнего отдела половых путей с последующим восстановлением микробиоциноза влагалища и иммунного гомеостаза.

Для удаления кондилом применяется химическая коагуляция, цитостатики, физиохирургические воздействия.

Химические деструктивные методы. «Подофилин» представляет собой смолу, полученную из растений и дающую цитостатический эффект. В амбулаторных применяют 10-25% раствор подофилина, который наносится на патологический участок с интервалом 3-6 дней. Максимальный курс лечения – 5 недель.

«Подофиллотоксин» - активное вещество препарата кондилин. Последний представляет собой 0,5% раствор подофиллотоксина в 96% растворе спирта. Наилучший эффект наблюдают у женщин со свежими высыпаниями.

«Резорцин» (5-10% мазь) для смазывания кондилом. Обработку производят 1-2 раза в день.

«Трихлоруксусная кислота» используется в концентрации 80-90%. Будучи слабым деструктивным химическим препаратом, вызывает локальный коагуляционный некроз. Рекомендуется использовать при слабой выраженности процесса и беременности.

«Солкодерм» представляет собой смесь органических и неорганических кислот. В 1 мл раствора одержится 580,7мг 70% азотной кислоты, 41,1 мг ледяной уксусной кислоты, 57,6 мг дигидрата щавелевой кислоты, 4,8 мг молочной кислоты, нитрат меди. Солкодерм оказывает коагулирующее действие на измененные ткани и используется для лечения экзофитных образований кожи и слизистых оболочек.

Среди **деструктивных методов** наибольшее распространение получили: электрокоагуляция, криотерапия и CO_2 - лазерная вапоризация.

При сочетании ПВИ с рубцовой деформацией шейки матки показано хирургическое лечение: миниконизация, пластика шейки матки с сохранением ее запирательной функции.

С целью повышения эффективности лечения ПВИ рекомендованы:

- «Эпиген» (высокомолекулярный индуктор интерферон природного происхождения) – раствор для спринцевания и подмывания;
- озонотерапия.

При ПВИ уретры показано такое же лечение, как и при аналогичных поражениях вульвы и влагалища. Наиболее эффективным среди них считаются лазерная вапоризация и применение радионожа. При распространении инфекции вглубь мочеиспускательного канала деструктивные методы использовать не рекомендуется из-за высокой вероятности образования синехий. Так как ПВИ – это постоянный источник инфекции, то можно в течение длительного времени проводить ежедневные инстилляции раствора, содержащего 25×10^6 альфа-2-бета-интерферона.

Бородавки аногенитальной области обычно обостряются во время беременности и нередко регрессируют самостоятельно в послеродовом периоде. Тем не менее, рекомендуется активное лечение данного контингента женщин, что обусловлено повышенным риском развития папилломатоза гортани у детей, а также тем, что кондиломы представляют очаг инфекции, увеличивающий опасность внутриутробного инфицирования плода.

Отдельным вопросом остается назначение иммунокорригирующей терапии. Уже доказано, что хирургическое лечение должно сочетаться с иммунотерапией, которое увеличивает процент излечения.

Иммунопрепараты, применяемые локально. Суппозитории «Виферон» представляют собой рекомбинантный интерферон и антиоксиданты в виде витамина Е и С для локального использования. Применяют в дозе 1 млн ЕД 2 раза в день внутривлагалищно в течение 10 дней до деструкции. При необходимости курс лечения можно повторить.

Суппозитории «Генферон» представляют собой интерферон, антиоксидант-таурон и анестезин для локального использования. Применяют по 1 свече 2 раза в день внутривлагалищно в течение 10 дней до деструкции. При необходимости курс лечения можно повторить.

«Иммунофан» - по 1 свече 2 раза в день внутривлагалищно в течение 10 дней до деструкции.

Интерферон человеческий лейкоцитарный вводится в дозе 100-500 тыс. МЕ в основание кондиломы через 1-3 дня курсом 5-6 процедур. Используются разные схемы в зависимости от ситуации.

Системные иммунопрепараты. «Ликопид» - синтетический иммуномодулятор, может применяться по различным схеамам. Наиболее распространенная – по 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

«Изопринозин» - синтетический иммуномодулятор. Схема лечения: по 2 таблетки 2 раза в день в течение 10 дней.

«Галавит» - синтетический иммуномодулятор, назначается по 0,1 г внутримышечно через день, курс- 5 процедур.

«Иммунофан» - синтетический иммуномодулятор, по 1,0 внутримышечно с интервалом 1-2 дня, курс – 10-15 инъекций.

«Ридостин» - высокомолекулярный индуктор интерферона природного происхождения. Назначается по 1 дозе внутримышечно 1 раз в 2-3 дня, курс 5 процедур.

В настоящее время проводятся активные исследования по созданию терапевтических вакцин, для которых мишень – главным образом, белки ВПЧ. Терапевтическая вакцина призвана помочь иммунной системе разрушить вирус, индуцировать клеточный иммунный ответ, направленный на элиминацию раковых клеток. Вакцина должна быть эффективной при наличии предракового или даже ракового заболевания. Однако пока реальных результатов не получено.

Наибольшие успехи отмечаются в деле создания профилактических вакцин. Более чем в 50 странах мира уже зарегистрирована вакцина «Гардаил», которая эффективна против заболеваний, вызываемых ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18: против рака шейки матки, вульвы и влагалища; дисплазий шейки матки, вульвы, влагалища; генитального кондиломатоза. Она уже стала доступной для практического врача во многих странах, в том числе и в Российской Федерации.

Схема введения: вакцина вводится внутримышечно (в дельтовидную мышцу руки) 3 инъекциями с интервалами через 2 и 6 месяцев (0-2-6).

Создание вакцин против ВПЧ открывает новые возможности профилактики заболеваний, которые ассоциированы с данным возбудителем.

Предопухолевые заболевания матки

Гиперплазия и полипы эндометрия. Проблема гиперпластических процессов эндометрия у больных репродуктивного возраста не теряет актуальности как с позиции

профилактики рака эндометрия, так и с позиции восстановления и сохранения репродуктивной функции.

Эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов из-за присутствия в нем специфических рецепторов. Сбалансированное гормональное воздействие через цитоплазматические и ядерные рецепторы обеспечивает физиологические циклические превращения слизистой оболочки матки. Нарушение гормонального статуса женщины может приводить к изменению к изменению роста и дифференцировки клеточных элементов эндометрия и повлечь за собой развитие гиперпластических процессов.

Строение стенки полости матки и ее морфофункциональные особенности. Стенка полости матки состоит из слизистой оболочки (эндометрия), мышечной оболочки (миометрия) и серозной оболочки (периметрия).

Морфологическая характеристика эндометрия: слизистая оболочка состоит из функционального и базального слоев и кровеносных сосудов. Функциональный слой эндометрия представлен покровным и железистым
Эпителием; базальный слой – фибробластоподобными клетками;
кровеносные сосуды представляют собой спиралевидные артерии.
Особенностью эндометрия является его чувствительность к действию гормонов эстрадиола и прогестерона. В отличие от базального слоя эндометрия, его функциональный слой ежедневно подтвержден структурно-функциональным изменениям под действием эстрадиола и прогестерона и каждый месяц обновляется.

Фазы менструального цикла:

1) Фолликулярная, или фаза пролиферации эндометрия под действием эстрадиола, которая подразделяется на раннюю (5-7-й день цикла), среднюю (8-10-й день цикла) и позднюю (10-14-й день цикла).
2) Лютеиновая, или фаза секреции, в которой происходит преобладание митотической активности, появляется извитость маточных желез и спиралевидных артерий под действием прогестерона. Лютеиновая фаза подразделяется на раннюю (14-16-й день цикла), среднюю (19-23-й день цикла) и позднюю (24-28-й день цикла);
3) Десквамация, когда происходит снижение уровня прогестерона, усиление коллагеназы.

Гиперплазия эндометрия – это избыточное увеличение толщины и объема пролиферирующего эндометрия с нарушением архитектоники желез.
Существует несколько мнений о возникновении гиперпластических процессов эндометрия, но в основе всех лежит гиперэстрогения.
В **патогенезе развития гиперпластического процесса эндометрия** выделяют несколько факторов:

1) Гормональный фактор:

а) Гиперэстрогения приводит к развитию гиперпластических процессов, в ответ на длительное влияние эстрогенов на эндометрий. Этот процесс является следствием патологии яичников – хроническая ановуляция, атрезии или персистенция фолликула, фолликулярных кист, гиперплазии тека-ткани яичников, стромальной гиперплазии яичников;

б) Гиперплазия коры надпочечников;

в) Нарушение гонадотропной функции гипофиза;

г) Нарушение физиологической секреции тиреоидных гормонов. Тиреотропный гормон является модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, дисбаланс может способствовать прогрессированию нарушений гисто и органогенеза гормональнозависимых структур и формировании гиперпластических процессов эндометрия.

2) Заболевания гепатобилиарной системы, к которым относятся хронические холециститы, гепатиты, дискинезии желчных путей, цирроз. Все эти заболевания

сопровождаются субклинической печеночной недостаточностью и следствие нарушение процесса конъюгации эстрогенов, возникает хроническая гиперэстрогения.

3) Ожирение, при котором происходит повышенная продукция в подкожно-жировой клетчатке за счет превращения андростендиона в эстрон под действием ароматазы, что и приводит к гиперэстрогении.

Таким образом, формирование гиперпластических процессов в эндометрии может быть обусловлено нарушением овуляции любой этиологии, приводящей к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении на фоне недостаточного антиэстрогенного влияния (или его отсутствие) прогестерона. С учетом вышесказанного можно выделить следующие механизмы гиперэстрогении: ановуляция в репродуктивном периоде и пременопаузе, гиперплазия тека-ткани яичников, ожирение и обусловленное им повышенное превращение андростендиона под действием ароматазы в эстрадиол.

Воспалительные процессы органов малого таза. Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки, обусловленные воспалительным процессом, приводят к патологической афферентации в структуры центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. В воспалительно-измененной слизистой оболочке матки нарушена рецепция гормонов даже при сохраненном гормональном гомеостазе. Как известно, причинами инфицирования слизистой оболочки матки с последующей провокацией воспалительного процесса и его хронизации (хронический эндометрит) могут быть септически осложненные роды, родовой травматизм, а также аборты, диагностические выскабливания, гистеросальпингография, т.е. любые внутриматочные вмешательства и кроме того, восходящая инфекция при беспорядочных половых контактах.

Различают гиперплазию функционального и базального слоев. Гиперплазия функционального слоя, или гиперплазия покровного и железистого эпителия, встречается в более молодом возрасте (репродуктивный период и период перименопаузы).

Гиперплазия базального слоя (увеличение М-ЭХО по данным УЗИ органов малого таза) встречается чаще в периоде постменопаузы. Матка подвержена влиянию неспецифических раздражителей, т.к. является органом (в постменопаузе) со сниженной или отсутствующей функцией. При этом неспецифический раздражитель может вызвать формирование как очаговой пролиферации, так и диффузной гиперплазии эпителия и стромы. Тонкий атрофичный эндометрий является хорошей питательной средой . При длительно текущем воспалении развивается фиброз стромы и гиалинизация волокон, что приводит к блокаде выводных протоков желез эпителия, вследствие чего образуется кистозное расширение или кистозная атрофия эндометрия. В гистологическом материале, полученном при выскабливании полости матки, обнаруживаются слизь, обрывки атрофичного эндометрия.

Клинические проявления гиперплазии. Самыми частыми проявлениями гиперплатических процессов эндометрия служат маточные кровотечения (мено-и /или метроррагии). Источниками кровотечения являются участки гиперплазированного эндометрия с выраженными дистрофическими изменениями и очагами некроза, резко расширенными кровеносными сосудами и тромбозом.

При гиперплазии эндометрия могут быть кровотечения:

- дисфункциональные маточные – обусловленные персистирующим фолликулом, следствием чего является абсолютная гиперэстрогения;
- межменструальные кровянистые выделения;
- ювенильные маточные обусловлены атрезией фолликула, следствием чего является относительная гиперэстрогения;
- мажущие выделения до и после менструации.

Диагностические мероприятия при подозрении на гиперплазию эндометрия.

1. *УЗИ органов малого таза (М-ЭХО).* При нормальном менструальном цикле толщина эндометрия зависит от фазы цикла, постепенно возрастая от 3-4 мм в I фазе до 12-15 мм во II фазе цикла. При гиперплазии эндометрия отмечается значительное увеличение этих показателей в обеих фазах.

В постменопаузе ультразвуковые критерии состояния эндометрия имеют возрастные особенности. Так, увеличение срединного М-ЭХА до 5 мм и более становится косвенным признаком гиперпластического процесса даже без клинических проявлений.

Ввиду того что патологические процессы в яичниках могут быть причиной гиперэстрогении, большое значение имеет изучение эхо структуры яичников и их размеров при УЗИ.

В норме яичники у женщины репродуктивного возраста выявляются как овальные образования средней эхогенности с четкими контурами длинной 29 мм, шириной 2,7 мм, переднезадним размером – 15-19 мм. Одностороннее увеличение яичников может свидетельствовать о наличии гормонально-активных структур, тогда как двустороннее увеличение с множеством мелких эхо-негативных включений и гиперэхогенной капсулой (утолщенная белочная оболочка) говорит в пользу поликистозных яичников. В постменопаузе яичники, как и матка, подвергаются инволюции и их визуализация затруднена.

2. *Аспирационная биопсия эндометрия.*
3. *Цитологическое исследование аспирата из полости матки* позволяет определить характер процесс а, но не всегда дает четкое представление о его патоморфологической структуре.
4. *Гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки* позволяет более детально изучить состояние эндометрия: окраска эндометрия (в I фазу циклка – розовая, во II – желтовато-розовая), толщина, складчатость эндометрия, сосудистый рисунок; провести четкую тропическую диагностику и проконтролировать результаты гормональной корригирующей терапии.
5. *Гистологическое исследование соскобов полости матки.* Согласно гистологической классификации ВОЗ (1975), гиперпластические процессы эндометрия подразделяют на железистую и железисто-кистозную гиперплазии. (очаговую и диффузную).

Лечение гиперпластических процессов эндометрия предусматривает соблюдение трех основных принципов: остановка кровотечения, восстановление менструальной функции в репродуктивном периоде, профилактика рецидивов заболевания.

Одним из основных методов лечения гиперпластических процессов является выскабливание слизистой оболочки матки с последующей гормонотерапией.

Арсенал гормональных препаратов, используемых для лечения гиперплазий эндометрия, разнообразен.

Эстроген-гестагенные препараты: комбинированный оральный контрацептив (КОК) – «Регулон», «Жанин», «Ярина». Прием осуществляется по контрацептивной схеме в течении 3-6 месяцев. Применение этих препаратов показано девушкам, страдающим ювенильными маточными кровотечениями, женщинам репродуктивного периода.

Гестагены: 17 – ОПК (17 оксипрогестерон капронат) – 250-500 мг ежедневно или 2 раза в неделю в течение 3-6 месяцев. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста больной. Применяется у женщин репродуктивного периода и периода пременопаузы, а также при рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

Дюфастон – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 4-6 месяцев. Прием препарата показан девушкам, страдающим ювенильными маточными кровотечениями, женщинам репродуктивного периода и периода перименопаузы.

Антигонадотропины: даназол, данавал – 200-400 мг 2 раза в день непрерывно, минимально 3-6 месяцев.

Агонисты гонадолиберина: золадекс – 3,6 мг каждые 4 недели не менее 6 месяцев.

Антипрогестины: гестринон – 2,5 мг 2 раза в неделю непрерывно в течение 6 месяцев.

Препараты группы антигонадотропинов, агонисты гонадолиберина, антипрогестины используются как самостоятельная терапия гиперпластических процессов и как подготовительный этап в предоперационной подготовке для проведения гистерэктомии или гистерорезекции.

Особого внимания заслуживают гиперпластические процессы эндометрия в **постменопаузальном периоде**, причиной которых бывают патология яичников – стромальная гиперплазия, текаматоз, тека и гранулезоклеточные опухоли или обменно-эндокринные нарушения. Подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия в этом возрасте неоднозначны. Если позволяет соматический статус пациентки, то предпочтение отдают оперативному лечению – экстирпации матки с придатками. При тяжелой экстрагенитальной патологии возможно проведение гормональной терапии .

Препаратами выбора для гормонотерапии при гиперпластических процессах эндометрия являются прогестагенные препараты, обладающие контрацептивным и противоопухолевым действием:

-17- ОПК (17- оксипрогестерона капронат) – 500 мг 2-3 раза в неделю в течение 6 месяцев;

- Депо – Провера – 400-600 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев;
- Провера – 00 мг 2-3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Лечение атипической гиперплазии. Гиперпластические процессы слизистой полости матки подразделяют на фоновые и предраковые.

К предраковым процессам относятся:

- атипическая гиперплазия эндометрия, которая характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез;
- очаговый аденоматоз:
- аденоматозные полипы эндометрия;
- железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с гипоталамическими и нейро-эндокринными нарушениями.

По данным наблюдений морфологический предрак трансформируется в аденокарциному приблизительно в 10%.

Вероятность перехода в рак не только атипической гиперплазии, но и других гиперпластических процессов эндометрия, не относящихся к морфологическому предраку, достаточно высока при определенных условиях. Это могут быть:

- нарушения эндокринной системы (сахарный диабет, метаболический синдром);
- возраст (пре и постменопауза);
- характер течения процесса (рецидивирование).

Женщинам старшей возрастной группы, страдающим рецидивирующей гиперплазии эндометрия и предраковыми состояниями, показано оперативное лечение (гистерэктомия). У женщин репродуктивного возраста при гиперплазии эндометрия необходимо начинать лечение с консервативных мероприятий.

С тех пор как R/W/ Kistner опубликовал серию работ об успешных результатах гормонотерапии больных атипической гиперплазией эндометрия и карциномой *in situ* эндометрии, этот вид лечения привлекает к себе все больше внимания.

Для лечения женщин репродуктивного периода применяют прогестагенные препараты:
- 17 – ОПК (17- оксипрогестерон капронат) – 500 мг 2-3 раза в неделю в течение 6 месяцев;
- Депо – Провера = 400-600 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев;
- Провера – 500 мг 2-3 раза в неделю в течение 6 месяцев;
- антигонадотропины (даназол, данавал 200-400 мг 2 раза в день непрерывно 6 месяцев);
- агонисты гонадолюберина (бусерелин, золадекс 3,6 мг каждые 4 недели в течение 6 месяцев).

Для лечения женщие в постменопаузальном возрасте используется та же схема, что и при лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

После проведения курса гормонотерапии, заключительным этапом является диагностическая гистероскопия с оценкой результатов лечения.

Гистерорезектоскопия (аблация) эндометрия терапевтический эффект, по данным литературы, варьирует в пределах 60-90%, т.е. является альтернативой гормонотерапии и радикальному хирургическому лечению.

Под термином «аблация эндометрия» подразумевается любой вид деструкции эндометрия с полным уничтожением его базального слоя, представленный в условиях электрохирургической гистерорезекции коагуляцией эндометрия на глубины 3-4 мм или петлевой резекцией эндо и миометрия на ту же глубину.

Полипы эндометрия. Если большинство исследователей считают гиперэстрогению непременным условием развития диффузных гиперпластических процессов эндометрия, то о возможной роли гиперэстрогенной стимуляции в возникновении полипов эндометрия высказываются, лишь отдельные исследователи. По мнению другой группы исследователей, полипы являются результатом продуктивного воспаления и возникают из гиперплазированного базального слоя эндометрия.

Классификация полипов эндометрия (по гистологическому типу):
- железистые;
- железисто-фиброзные;
- фиброзные;
- аденоматозные.

Клинические проявления полипа эндометрия выражаются мажущими выделениями до и после менструации, межменструальными кровянистыми выделениями.

Диагностические мероприятия при подозрении на полип эндометрия. УЗИ органов малого таза позволяет визуализировать полипы эндометрия в ивде округлых и удлиненных овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком.

Основная тактика лечения полипов эндометрия – гистероскопия с выскабливанием полости матки.

Оперативное лечение гиперпластических процессов и полипов эндометрия:
- Гистерэктомия. Показания к гистерэктомии: аденоматозный полип у женщин пременопаузального возраста с обменно-эндокринными нарушениями (сахарный диабет, метаболический синдром), аденоматозный полип у женщин в постменопаузе.
- Гистерорезектоскопия. Показания к гистерорезектоскопии: пациентки старше 50 лет с железисто-фиброзными полипами на фоне атрофии или пролиферации эндометрия, с нормальными размерами матки, с низкими уровнями эстрогенов и высокими уровнями гонадотропинов. Гистерорезектоскопия является альтернативным лечением предрака эндометрия.

Таким образом, гиперпластические процессы эндометрия представляют одну из наиболее актуальных проблем в гинекологии. Их следует рассматривать ни как местный процесс, а как реакцию ткани-мишени в ответ на повреждение гормонального гомеостаза. Именно тяжесть последнего определяет выбор метода лечения больных с патологической трансформацией слизистой оболочки тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Пол ред. Е.Б. Камповой-Полевой и С.С. Чистякова - М., 2006. - 511 с.
2. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 373 с.
3. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. — М., 2007. —1071с

Дополнительная:

1. Практическая онкогинекология: Избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Мои-сеенко. - СПб.: Центр ТОММ, 2008. - 400 с.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. — М., 2007. -300 с.
3. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 373 с.
4. Бошан Я.В. Руководство по онкогинекологии. — 2009.
5. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб., 2004.
6. Новикова Л.А., Григорова Т.М Хорионэпителиома матки: клиника и лечение Л.: Медицина. 1968. - 160 с,
7. Толокнов Б.О., Лактионов К.П., Гарин А.М.. Чекалова М.А., Хориокарцинома матки. — М , 2009.
8. Толокнов Б.О., Михина З.П., Лактионов К.П., Мохова Е.Е. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении больных хориокарциномой матки с метастазами в головной мозг//Вопр.онкол. — 1999. — Т. 45. — № 4. — С. 455-457.
9. Толокнов Б.О. Современная комплексная диагностика и лечение больных хориокарциномой матки //Совр. он-кол. - 2100. — Т. 2. — № 2. — С. 49-50.
10. Толокнов Б.О. Современная комплексная диагностика и лечение больных хориокарциномой матки //Совр. он-кол. - 2100. — Т. 2. — № 2. — С. 49-50.
11. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. /

Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - М., 2006. - N9 3. - Прил. 1. - Т. 17.

12. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей/М.И. Давыдов, ГЛ. Вышковский и др. / Под общ. ред. М.И. Давыдова, ГЛ. Вышковского. - М.: РЛС, 2005, 2004.

13. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханишвили Т.П. рак молочной железы. — М., 2003.

14. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. — М., 1980.

15. Летягин В.П. и др. Рак молочной железы. — М., 1996.

16. Корженкова Г.П. Комплексная рентгеносонографическая диагностика заболеваний молочной железы: Атлас. —2009.

17. И. Семинар по клинической маммологии / Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летягина. — М., 2006.

18. Рак молочной железы: Атлас / Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летягина. — М., 2006.

19. Огнерубов Н.А. Мастопатия: психосоматические аспекты. — Воронеж, 2001.

20. Сидоренко ЛН. Мастопатия. — Л., 2001.

21. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. — СПб., 2009.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Доброкачественные опухоли яичников

Учебное пособие для ординаторов

г.Грозный 2016

Печатается по разрешению Ученого совета
ФГБОУ ВО «Чеченского Государственного Университет»
Протокол № 3 от 21.04.2016 г.
и учебно-методической комиссии
ФГБОУ ВО «Чеченского Государственного Университет»
Протокол № 7 от 27.03.2016 г.

Составители: Л. Х. Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ
М.Б. Висаитова - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии
Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: М.Г. Сайдуллаева, д.м.н., профессор, .заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами функциональной диагностики, лучевой диагностики и терапии, профессиональных болезней и фтизио-пульмонологии Медицинского института ЧГУ
Л.В. Тарамова, начальник отдела материнства МЗ Чеченской Республики.

Чеченский Государственный Университет

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Эмбриогенез, анатомия и эндокринная функция яичников.

Этиология и патогенез опухолей яичников ……. **4**

Глава 2. Клинико-морфологическая характеристика и классификация опухолей яичников …… 7

Клинические классификации ……..…….…..... 7

Гистологическая классификация ……... 11

СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ……..... 16

Доброкачественные серозные опухоли ……..……. 18

Пограничные серозные опухоли ……..…….... 18

Поверхностная папиллома ……22

МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ……..…….. … 23

Доброкачественные муцинозные опухоли ……..……. ……24

Пограничная муцинознаяцистаденома ……...……. 24

Муциноматоз брюшины ……..……..….. 27

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОПУХОЛИ ……....……. 28

Гисто-и патогенезэндометриоидных новообразований яичника …… 28

Доброкачественные эндометриоидные опухоли ……...28

Рецидивы эндометриоидных новообразований ……32

Эндометриоидныеаденофибромы и цистаденофибромы ……32

Пограничные эндометриоидные новообразования ……32

СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЕ (МЕЗОНЕФРОИДНЫЕ) ОПУХОЛИ ……34

ОПУХОЛИ БРЕННЕРА …….. … 36

СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ……. …. 38

ОЦУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА …….. ….39

Гранулезоклеточная опухоль …….....39

Текома ……41

Фиброма ……42

Андробластома …… 43

Гинандробластома …… … 44

Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа ……..… 45

ЛИПИДНОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ ……..……. 45

ТЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ …….. 46

Диегерминома …… 46

Тератомы …… 47

Смешанные герминогенныеопухоли …… 49

ОПУХОЛИ, НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ЯИЧНИКОВ ……. 50

ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ …… 50

Лютеома беременности …… 50

Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз ……..…. 50

Массивный отек яичника ……. 50

Единичная фолликулярная киста и киста желтого тела …… 50

Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники;

яичники при синдроме Штейна-Левенталя) …….. …… 51

Множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и

кисты желтого тела …… 51

Поверхностные эпителиальные кисты включения

(герминальные кисты включения) …….. …… 51

Простые кисты …… 52

Воспалительные процессы …… …… 52

Параовариальные кисты ……..... 52

ЭНДОМЕТРИОЗ. МОРФОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ …… 53

Глава 3. Комплексная диагностика и лечение опухолей яичников …….. 57

Анамнез заболевания ……. 57

Цитологическое исследование асцитической и плевральнойжидкостей …58

Цитологическое исследование пунктатапрямокишечно-маточного

(дугласова) пространства ……. 59

Цистоскопия ……. 59

Лапароскопия и кульдоскопия…… 59

Рентгенологические методы исследования ……... 59

Лимфография …… 60

Цервикогистеросальпингография …… 60

Ультразвуковая диагностика опухолей яичников ……. 61

Диагностическая лапаротомия ……. 63

Лечение опухолей яичников …… 63

ЭМБРИОГЕНЕЗ, АНАТОМИЯ И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ. ЭТИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Эмбриогенез яичников изучен довольно подробно. Закладка половых желез происходит в первые недели внутриутробной жизни. На 20—21 день у человеческого эмбриона в области формирующихся первичных половых складок, расположенных на задней стенке брюшной полости (целома) и связан¬ных с медиальной поверхностью первичной почки (вольфова тела или мезонефроса), появляются первичные половые клетки - гоноциты.

Первые признаки созревания фолликулов наблюдаются в яичниках 20—22-недельных плодов.

Начиная с пятого месяца внутриутробного развития плода, появляется слабовыраженная эндокринная функция яичников, оказывающая определенное стимулирующее действие на развитие фетального эндометрия, влагалища, труб и молочных желез . В последние три месяца беременности в яичниках обычна преобладают процессы дистрофии, вследствие чего уменьшается количество половых клеток и среди них сохраняются преимущественно зрелые.

Яичники женщин, достигших полового созревания, представляют парные, бобовидной или овоидной формы тела длиной 2,5 см, шириной 1,5 и толщиной 0,5—1,5 см, массой 5—10 г каждый; правый яичник обычно больше левого. Располагаются они в полости малого таза между листками широкой связки матки, свободно выступая в брюшную полость. Прикрепляются яичники к складке широкой связки, которая называется

брыжейкой яичника, В области брыжейки есть две связки: собственная связка яичника, идущая к матке, и воронкотазовая связка, прикрепляющаяся к стенке таза и брыжейке сигмовидной кишки. В месте прикрепления связок к яичнику расположены сосуды, нервы и лимфатические пути. Эта часть называется воротами яичника.

Топографически яичник прилежит к маточной трубе, прямой кишке, слева — к сигмовидной кишке, справа — к слепой кишке. С маткой яичник связан собственной связкой.

В яичниках выделяется два слоя: поверхностный или корковый, и более глубокий — мозговой. Поверхности яичника покрыта низким кубическим эпителием. Под эпителиальным покровом яичник имеет белочную' оболочку, состоящую из волокнистой соединительной ткани. Под белочной оболочкой располагается корковый слой яичника, в котором залегают яйцевые клетки и фолликулы, находящиеся на разных стадиях развития. Мелкие и наименее зрелые фолликулы называют первичными или примордиальными. Они состоят из собственно яйцевой клетки (овоцит), слоя гранулезных или фолликулярных клеток и оболочки яйца. Созревшие, развитые фолликулы обозначаются граафовыми фолликулами или пузырьками. После разрыва фолликула (овуляции) и выхода яйцеклетки за пределы яичника просвет фолликула спадается, клетки гранулезы превращаются в клетки желтого тела.

Возрастные изменения яичников происходят в течение всей жизни женщины. Инволюция яичника протекает длительно. В пожилом возрасте прекращается образование граафовых пузырьков, не развиваются желтые тела, уменьшается текаткань, наступает фиброз и диффузный склероз яичников. Это явление называется фиброзным превращением или атрофией яичников. Масса такого яичника обычно не превышает 2 г. Фолликулы яичников исчезают не сразу. Полное их отсутствие наступает лишь через 4—5 лет после прекращения менструаций.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Несмотря на то, что в литературе о происхождении кист яичников представлено несколько теорий , источник опухолей яичников до сих пор окончательно не установлен. Причем утверждается, что для разных новообразований яичников тканевые их зачатки различны.

Однако есть основания считать, что для так называемых эпителиальных опухолей яичников источником их развития являются герминальные кисты включения, констатирующиеся в яичниках как пороки развития. Эпителий таких кист индифферентный, который способен при определенных патологических условиях превращаться в серозный, муцинозный, эндометриоидный или мезонефроидный (светлоклеточный).

В то же время овариальные кисты появляются исключительно при пороках развития яичников, когда в них остаются эмбриональные зачатки мюллерова эпителия, способные расти при дисгормональном балансе в организме женщины.

Ведущая роль нарушениям гормонального равновесия относится системе: яичник — гипофиз — гипоталамус.

Итак, несмотря на то, что тканевые источники эпителиальных и неэпителиальных опухолей различны, фон, на котором они возникают, в большинстве случаев схож. В настоящее время считается , что решающая роль в патогенезе опухолей женских половых органов принадлежит нарушениям гормонального баланса – гиперпродукции эстрогенов и гонадотропинов. Также способствующим моментом возникновения опухолей является хроническое воспаление придатков матки, что подтверждается клиническим течением заболевания (нарушение менструального цикла, бесплодие).

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

(Колосов А. Е., Кощуг С. Д., Мельников Р, А., 1990)

По стадиям (FIGO):

Ia стадия — опухоль поражает только один яичник.

Iв стадия — опухоль поражает оба яичника.

Iс стадия — поражение ограничено одним или двумя яичниками, есть асцит с наличием клеток опухоли.

IIа стадия — опухоль поражает один или оба яичника с распространением на трубы и/или матку.

IIв стадия — опухоль поражает один или оба яичника и распространяется на другие тазовые органы и брюшину.

IIс стадия — распространение опухоли такое же, как при стадии IIа иIIв, есть асцит с наличием клеток опухоли.

Примечание: i - разрастаний на поверхности капсулы нет, ii — разрастания и/или разрыв капсулы есть.

III стадия — опухоль поражает один или оба яичника с наличием одиночных или множественных метастазов за пределами малого таза по висцеральной и/или париетальной брюшине, включая большой сальник, и/или парааортальные лимфатические узлы.

IV стадия — опухоль распространяется на один или оба яичника, но помимо внутрибрюшинных имеются и отдаленные метастазы.

По системе TNM:

При определении вида опухоли необходимо иметь гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее делить опухоли по гистологическому типу. В связи с важностью гистологических данных должна быть установлена степень дифференцировки злокачественного роста.

TNM:

T — первичная опухоль:

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль ограничена яичниками:

T1a — опухоль огарничена одним яичником, ясцита нет;

T1a1 — опухоли на поверхности яичника нет, капсула не поражена;

T1a2 — опухоль на поверхности яичника и/или нарушение целостности капсулы;

T1в — опухоль ограничена двумя яичниками, асцита нет;

T1в1 – на поверхности яичника опухоли нет, капсула не поражена;

T1в2 – опухоль на поверхности одного или обоих яичников и/или также поражена капсула;

T1c – опухоль ограничена одним или двумя яичниками, в асцитической жидкости или смыве из брюшной полости имеются злокачественные клетки.

T2 – опухоль поражает один или оба яичника и распространяется на таз:

T2a — опухоль с распространением и/или метастазами в матку, и/или одну или обе трубы, но без вовлечения висцеральной брюшины и без асцита;

T2в — опухоль распространяется на другие ткани и/или поражает висцеральную брюшину, но без асцита;

T2c — опухоль распространяется на матку и/или одну или обе трубы, и/или на другие ткани таза. В асцитической жидкости или смыве из брюшной полости содержатся злокачественные клетки.

T3 —опухоль поражает один или оба яичника, распространяется на тонкую кишку или сальник, ограничена малым тазом, или имеются внутрибрюшные метастазы за пределами малого таза или в лимфатических узлах забрюшинного пространства.

Tx;— недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

N— регионарные лимфатические узлы:

N0—метастазы в регионарных лимфатических узлах не определяются.

N1 — имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

NX — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

M — отдаленные метастазы:

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

Ml — имеются отдаленные метастазы.

MX — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

TNM:

pT, pN, pM — соответствуют категориям T, N, M,

G — гистопатологическая градация:

GX — степень дифференцировки не может быть установлена

GB — пограничная злокачественность

G1 — высокая степень дифференцировки

G2 — средняя степень дифференцировки

G3-4 — низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли.

В последние годы Комитетом TNM Международного противоракового союза (Блинов Н. Н., 1994) сделано дополнение символов, определяющих инвазию лимфатических и венозных сосудов опухолью.

L — инвазия лимфатических сосудов:

LX — недостаточно данных для оценки инвазии лимфатических сосудов

L0 — инвазия лимфатических сосудов отсутствует

L1 — имеется инвазия лимфатических сосудов

V —инвазия венозных сосудов:

VX — недостаточно данных для оценки инвазии венозных сосудов

V0 — инвазия венозных сосудов отсутствует

VI —имеется микроскопическая инвазия венозных сосудов.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

С целью унификации диагнозов опухолей и патологических процессов яичников рекомендуется пользоваться классификацией, разработанной Международным центром ВОЗ (Серов С. Ф., Скалли Р. ЩСобин Л. Г., 1977).

I.ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

А. Серозные опухоли.

1. Доброкачественные:

    а) цистаденома и папиллярная цистаденома,

    б) поверхностная папиллома,

    в) аденофиброма и цистаденофиброма.

2. Пограничные (потенциально низкой степени злокачественности):

    а) цистаденома и папиллярная цистаденома,

    б) поверхностная папиллома,

    в) аденофиброма и цистаденофиброма.

3. Злокачественные:

    а) аденокарцинома, папиллярная аденокарцинома и папиллярная цистаденокарцинома,

    б) поверхностная папиллярная карцинома,

    в) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

Б. Муцинозные опухоли.

1. Доброкачественные:

    а) цистаденома,

    б) аденофиброма и цистаденофиброма.

2. Пограничные (потенциально низкой степени злокачественности) :

    а) цистаденома,

    б) аденофиброма и цистаденофиброма.

3. Злокачественные:

а) аденокарцинома и цистаденоцарцинома,

б) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма.

В. Эндометриоидные опухоли.

1. Доброкачественные:

а) аденома и цистадецоша,

б) аденофиброма и цистаденофиброма.

2. Пограничное (потенциально низкой степени злокачественности):

а) аденома и цистаденома,

б) аденофиброма и цистаденофиброма.

3. З л о к а ч е с т в е н н ы е:

а) карцинома;

1) аденокарцинома,

2) аденоакантома,

3) злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма;

б) эндометриоиднаястромальная саркома,

в) мезодермальные (мюллеровы) смешанные опухоли, гомологичные и гетерологичные.

Г. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли.

1. Доброкачественные:

а) аденофиброма.

2. Пограничные (потенциально низкой степени злокачественности).

3. Злокачественные: карцинома и аденокарцинома.

Д. Опухоли Бреннера.

1. Доброкачественные.

2. Пограничные (пограничной злокачественности).

3. Злокачественные.

Е. Смешанные эпителиальные опухоли.

1. Доброкачественные.

2. Пограничные (пограничной злокачественности).

3. Злокачественные.

Ж. Недифференцированные карциномы.

3. Неклассифицируемые эпителиальные опухоли.

II. ОПУХОЛИ СТРОМА ПОЛОВОГО ТЯЖА

А. Гранулёзо-стромальноклеточные опухоли.

1. Гранулёзоклеточная опухоль.

2. Группа теком-фибром:

   а) текома,

   б) фиброма,

   в) неклассифицируемые.

Б. Андробластомы: опухоли из клеток Сертоли и Лейдига.

1. Высокодифференцированные:

а) тубулярная андробластома; опухоль из клеток Сертоли.

б) тубулярная андробластома с накоплением липидов; Опухоль из клеток Сертоли е накоплением липидов (липидная фолликуломаЛесена),

в) опухоль из клеток Сертоли и Лейдига,

г) опухоль из клеток Лейдига; опухоль из хилюсных клеток.

2. Промежуточные (переходной дифференцировки).

3. Низкодифференцированные (саркоматоидные).

4. С гетерологическими элементами,

В. Гинандробластома.

Г. Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа.

III. ЛИПИДНОКЛЕТОЧНАЯ (ЛИПОИДНОКЛЕТОЧНАЯ) ОПУХОЛЬ

IV. ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

А.Дисгерминома.

Б. Опухоль эндодермального синуса.

В.Эмбриональная карцинома.

Г. Полиэмбриома.

Д. Хорионэпителиома.

Е. Тератомы:

1. Незрелые.

2. Зрелые:

а) солидные,

б) кистозные:дермоидная киста; дермоидная киста с мам лигиизацией.

3. Монодермальные (высокоспециализированные):

а) струма яичника,

б) карциноид,

в) струма яичцика и карциноид,

г) другие.

Ж. Смешанные герминогенные опухоли.

V. ГОНАДОБЛАСТОМА

А.Чистая (без примеси других форм).

Б.Смешанная с дисгерминомной и другими формами гермнногенных опухолей.

VI. ОПУХОЛИ, НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ЯИЧНИКОВ

(Доброкачественные и злокачественные мезенхимальные, гемопоэтические, неврогенные и другие)

VII. НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ

VIII.ВТОРИЧНЫЕ (МЕТАСТАТИЧНЫЕ) ОПУХОЛИ

IX. ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ

А.Лютеома беременности.

Б. Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз.

В.Массивный отек яичника.

Г. Единичная фолликулярная киста и киста желтого тела.

Д. Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники).

Е. Множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и/или желтые тела.

Ж.Эндометриоз.

З.Поверхностные эпителиальные кисты включения (герминальные кисты включения).

И. Простые кисты.

К. Воспалительные процессы.

Л.Параовариальные кисты.

СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Среди эпителиальных новообразований яичников, которые составляют 90% всех опухолей этого органа, серозные опухоли встречаются наиболее часто — в 70% случаях .

Гистологически они характеризуются эпителием, напоминающим эпителий маточных труб или поверхностный эпителий яичника.

Макроскопическое строение серозных опухолей различно. Они бывают однокамерные и многокамерные. Величина полостей, заполненных чаще всего прозрачной жидкостью, иногда достигает больших размеров. Могут быть кисты на ножках. При обследовании внутренних стенок камер прогностически важно не пропустить сосочковые зоны, которые могут быть в виде незаметной шероховатости. Толщина стенок кист также варьирует. Встречаются солидно-кистозные опухоли с распадом солидных узлов и кровоизлияниями в них. Такие композиции преобладают при злокачественных вариантах серозных опухолей.

Поражаются женщины всех возрастов, но предпочтительно в возрасте от 41 до 50 лет, в периоде менопаузы. Из клинических симптомов довольно часто отмечаются боли внизу живота и пояснице. При перекручивании ножки кисты наступают приступы острых болей, требующие немедленного хирургического вмешательства. В просвете подобных кист может быть кровянистое содержимое. Нарушения менструального цикла бывают относительно редко. Встречаются нарушения со стороны кишечника и мочеиспускания. Гормональной активностью эти опухоли обычно не обладают.

Жалобы на общую слабость, похудание, потерю аппетита, боли в костях, увеличение живота или чувство тяжести за счет накопления свободной жидкости в брюшной полости наблюдаются чаще в запущенных случаях серозного рака яичников. Рецидивирующей геморрагический перикардит также относят к проявлению аденокарциномы яичников.

Доброкачественные, пограничные и злокачественные серозные опухоли в ранней стадий не имеют патогномоничных симптомов и не отличаются макроскопически. Только лишь гистологическое или цитологическое исследования устанавливают природу процесса.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Цистаденома и аденома

Серозные цистаденомы и аденомы представлены эпителием и соединительной тканью. Эпителиальный покров полиморфный, но однорядный с кубическими или уплощенными формами клеток.

Строма доброкачественных цистаденом и аденом имеет плотноволокнистое строение.

По морфологическому строению простые серозные цистаденомы и аденомы представляют собой более или менее однородную группу

доброкачественных, неактивных опухолей. Однако нельзя исключить того, что в серозной цистаденоме наряду с неактивными клетками могут появиться отдельные клетки с повышенной жизнеспособностью.

ПОГРАНИЧНЫЕ СЕРОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Пограничная цистаденома

Пограничная или пролиферирующая цистаденома наиболее трудна для диагностики из-за большого разнообразия в строении. В части случаев она стоит ближе к простой (неактивной) цистаденоме, в других наблюдениях проявляет бурную пролиферативную активность с последующей малигнизацией и может оставаться от начала и до конца без изменений, занимая промежуточное положение. Нередко описываются метастазы в парааортальных лимфатических узлах пограничных серозных опухолей

Морфологическая неоднородность пролиферирующих цистаденом дает основание подразделять их на подгруппы. В повседневной практике необходимо отмечать тенденцию к малигнизации, то есть ставить диагноз «пролиферирующая» цистаденома и «пролиферирующая цистаденома с подозрением на малигнизацию».

Для более точного определения характера серозных цистаденом в ряде случаев необходимо применение, дополнительных методов количественного анализа. Наиболее надежными из них являются цитофотометрия, цитокариометрия, определение митотической активности и полового хроматина. С нарастанием пролиферации отмечается заметное увеличение ДНК, размеров клеток и ядер, повышение митотической активности, но понижение хроматина .

Серозная аденокарцинома и цистаденокарцинома гистологически полиморфны. В зависимости от темпов роста; стадии процесса и уровня дифференцирования эпителий, выстилающий кистозные полости и сосочки,

выглядит различно. Но при всем этом отмечается его атипия, многослойность или многорядность, выраженная митотическая активность, нередки гигантские клети.

Для серозного рака яичника характерны имплантаты по брюшине и перенос опухолевых клеток в полость труб и матки. На первом месте по частоте метастазирования стоит карциноматоз брюшины, на втором — поражение забрюшинных лимфатических узлов, затем следуют большой сальник, подвздошные лимфоузлы, печень, малый сальник, второй яичник, плевра и диафрагма, лимфоузлы брыжейки, брыжейка тонкого кишечника, параметральная клетчатка, паховые лимфоузлы, легкие, селезенка, матка, шейные лимфоузлы, почки, надпочечники,. центральная нервная система и пупок. Метастаз в пупок иногда является первым симптомом, заставляющим больную обратиться к врачу, в то время как фактически процесс находится уже в терминальной.

При гистологической Диагностике бросается в глаза сложность строения серозных раков. Поэтому большая часть серозных аденокарцином может быть обозначена как мультиформная карцинома, хотя более всего типичной следует считать медуллярную, солидную структуру.

Для стромы серозных карцином высокая степень лимфоплазмоцитарной инфильтрации, что следует учитывать при решении диагностических вопросов. Среди низкодифференцированных карцином с летальными исходами в короткие сроки отмечается относительное уменьшение лимфоплазмоцитарной инфильтрации на фоне нарастания фиброза.

В тех случаях, когда общепринятые морфологические признают карциномы (атипизм, гиперхроматоз ядер, большое число митозов, прорастание клеток опухоли в строму и сосуды) отсутствуют или представлены нечетко, степень оценки подвержена субъективной

интерпретации. Поэтому необходимо проведение более точных, лишенных субъективизма методов исследования. Такими методами являются определение содержания ДНК» размеров клеток и ядер, подсчет количества митозов с выявлением патологических их форм и определение процента полового хроматина.

Стали внедряться в практику также цитогенетические исследования серозного рака яичников . Анализ хромосомных изменений является особенно перспективным при установлении механизмов регрессии опухолей и наиболее оптимальных режимов лучевого, химиотерапевтического и гормонального воздействия. В процессе лечения злокачественных опухолей яичников ТиоТЭФ чувствительность к его действию неуклонно падает, что проявляется уменьшением количества аберраций и аберрантных метафаз, несмотря на продолжение обработки опухолевых клеток препаратом. Уменьшение количества аберраций в опухолевой ткани при продолжающемся воздействии химиопрепаратом является морфологически проявлением возникновения лекарственной резистентности.

Для определения чувствительности химиопрепаратов используется метод тканевых культур карцином яичников .

Биопсия тонкой иглой, цитологии дугласова пространства (прямокишечно-маточное углубление) является информативной. Диагноз подтверждается гистологически. Таким методом диагностики выявляется рак яичников, цистаденомы, дермоидные кисты, «шоколадные» кисты, фибромы и воспалительные процессы.

Внутритазовую. цитологию успешно применяют также в процессе контроля лекарственного лечения и для изучения патоморфоза рака яичников.

АДЕНОФИБРОМА И ЦИСТАДЕНОФИБРОМА

Простые серозные аденофибромы и цистаденофибромы гистологически характеризуются наличием эпителиальных трубок и кист разного размера и ткани типа фибромы или текомы. Выстилка трубок и полостей образована мерцательным эпителием типа трубного эпителия. Величина железистых структур определяет название опухоли: солидные опухоли с мелкими железами и кистами называются аденофибромами, с крупными кистозными полостями — цистаденофибромами. Типичные аденофибромы и цистаденофибромы макроскопически имеют вид фибромы, которая на разрезе мелко- или крупнопористого строения. Необходимо помнить также и о сходстве с опухолью Бреннера. Как и опухоль Бреннера, аденофиброма может расти отдельным узлом очень различных размеров или же в качестве органической составной масти кисты, но не муцинозной, как опухоль Бреннера, а серозной.

Пограничные или пролиферирующие аденофибромы и цистаденофибромы отличаются от простых тенденцией эпителиального компонента к росту, что гистологически проявляется укрупнением клеток и формированием многорядных пластов, а также митотической активностью. Соединительнотканная часть опухоли при этом не изменяется и соответствует фиброме или строме коркового слоя яичника.

Злокачественная аденофиброма и цистаденофиброма гистологически включает в себя типичную картину серозной аденокарциномы, развивавшейся на фоне фиброматоза стромы. Иными словами, здесь комбинация аденокарциномы или цистаденокарциномы с фибромой либо текомой, причем соотношение эпителиального и фиброзного компонентов в пользу последнего.

ПОВЕРХНОСТНАЯ ПАПИЛЛОМА

Простая доброкачественная поверхностная папиллома или папилломатоз яичника встречается редко, преимущественно у молодых и бесплодных женщин. При достаточной степени выраженности поверхность яичника макроскопически становится бархатистой или бородавчатой. Чаще этот процесс имеет гнездный характер. При микроскопическом исследовании на поверхности яичника видны массивные, богатые стромой ворсинки, покрытые сочным мезотелиальным покровом. Признаки дифференцировки эпителия, покрывающего полипозные выросты, как правило, отсутствуют.

Поверхностную папиллому следует дифференцировать с микропапиллезом яичников, нередко наблюдающимся у старых женщин и протекающим без каких-либо клинических признаков, при котором сосочки чрезвычайно мелкие, обычно выявляются при микроскопическом исследовании и построены из корковой стромы яичника, покрытой мезотелием .

Пограничная или пролиферирующая поверхностная папиллома отличается от простой тем, что в ней констатируются массивные эпителиальные разрастания в виде сосочков с отечной, богатой ШИК-положительными веществами стромой. Эпителиальные клетки крупные, цилиндрической формы с вытянутыми гиперхромными ядрами, располагаются местами многорядно. Эти пролиферирующие клеточные элементы сосочковых структур, свободно лежащие на поверхности яичника, способны рассеиваться в брюшной полости и давать имплантаты по брюшине.

МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Частота муцинозных опухолей составляет 15—20%.

Гистологически — это опухоли, эпителиальный компонент которых включает значительное количество наполненных муцином клеток.

Макроскопическое строение состоит в том, что типичной формой для муцинозных опухолей является многокамерная киста круглой или овальной формы, нередко бугристая, с различной толщиной стенок. Однокамерные варианты встречаются значительно реже. В просвете камер характерное слизеобразное содержимое. Размеры муцинозных кистозных опухолей различны, описаны опухоли массой до 36 кг. Они также, как и серозные новообразования, могут быть на ножках и перекручиваться. Двусторонность процесса отмечается в 1/3 наблюдений.

Поражаются женщины всех возрастов. Однако средний возраст больных муцинозными опухолями несколько выше, чем у больных серозными новообразованиями (муцинозных — 50, серозных — 45). Большая половина пациентов поступает в клинику в периоде менопаузы. Из клинических симптомов довольно часто отмечаются увеличение живота или ощущение тяжести в животе, за счет величины самой опухоли, и боли в животе. Резких клинических отличий между доброкачественными, пограничными и злокачественными вариантами муцинозных опухолей установить, как правило, невозможно. Это решается только с помощью дополнительных методов исследования (гистологического, цитологического и других).

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ

Муцинозная цистаденома.

Муцинозная цистаденома представлена однорядным призматическим эпителием и стромой. Покровный эпителий в высшей степени характерен: высокопризматический, с четкими клеточными границами, со светлой эозинофильной или чуть базофильной цитоплазмой, с темными ядрами, лежащими в основании клетки. Он обладает сходством с эпителием канала шейки матки и ее желез. Высота покровного эпителия колеблется в широких пределах как в одной и той же кисте, так и в разных ее камерах.Форма и

структура ядер может быть разной в зависимости от функционального состояния клетки и степени наполнения ее секретом. При перенаполнении клетки муцином ядро нередко приобретает уплощенную, вплоть до серповидной, форму. Для простых, секретирующих (сецернирующих) муцинозных цистаденом характерно отсутствие митоза. В цитоплазме определяются мелкие капельки слизи, которая в одних случаях окрашивается метиленовым синим в голубой, муцикармином розовый цвет, в других — дает положительную ШИК-реакцию.

ПОГРАНИЧНАЯ МУЦИНОЗНАЯ ЦИСТАДЕНОМА

Пограничная или пролиферирующая муцинозная цистаденома.

Наиболее существенным признаком пролиферирующей муцинозной цистаденомы является образование на внутренней поверхности кисты истинных сосочков, то грубых, то нежных, с тонкой ножкой, образованной капиллярными сосудами. Количество и форма сосочков варьируют. Эпителий, покрывающий сосочки, может сохранять структурное сходство с цервикальным эпителием, преимущественно однослойный. Но клетки становятся несколько полиморфными, их ядра располагаются на разных уровнях. Иногда видны гигантские клетки. Митозы встречаются редко.

Биологически пролиферирующие муцинозные цистаденомы равноценны такому же роду цистаденом серозной природы. Те и другие в условиях практической работы подчас бывает трудно отграничить от малигнизированных. Ситуация усложняется тем, что пролиферация возникает не только мультицентрично, но и неодномоментно. Поэтому в разных участках кисты обнаруживаются различные картины, от «спокойных» до вызывающих сомнение в своей доброкачественности. Также как и серозные опухоли, муцинозные пролиферирующие цистаденомы по своему составу неоднородны. Выделяются такие подгруппы муцинозных опухолей:

1.цистаденома с начальной пролиферацией; 2. Пролиферирующая цистаденома с атипией эпителия.

Для постановки диагноза, особенно в неясных случаях, выполняются серийно-ступенчатые срезы, дополнительные окраски, гистохимические реакции, морфометрический количественный анализ и электронная микроскопия.

Муцинозная аденофиброма и цистаденофиброма

Муцинозная аденофиброма и цистаденофиброма относятся к категории редких доброкачественных опухолей. Макроскопически подобные опухоли имеют вид плотного узла, напоминающего фиброму, в толще которого определяются кисты разной величины. В цистаденофиброме кисты имеют большие размеры, чем в аденофиброме, но не достигают тех величин, что при обычных цистаденомах, оставаясь на уровне микрокист.

Микроскопически аденофиброма состоит из железистых трубок, вмонтированных в фиброзную ткань, а цистаденофиброма — из кистозных полостей. Стенки камер и трубок выстланы однорядным высокопризматическим эпителием, неотличимым от цервикального эпителия. Митозы отсутствуют. В редких случаях фиброзный компонент бывает богат внутриклеточными липидами, что клинически может проявляться гиперэстрогенизмом. Муцикармин окрашивает как цитоплазму эпителиальных клеток, так и содержимое кист. Иногда слизь имбибирует окружающую микро-кисту ткань фибромы.

ПОГРАНИЧНАЯ ИЛИ ПРОЛИФЕРИРУЮЩАЯ АДЕНОФИБРОМА И ЦИСТАДЕНОФИБРОМА Макроскопически не отличимы от простой аденофибромы и цистаденофибромы. На разрезе поверхность опухоли волокнистая, однородная, белесоватого вида с микрокистами, заполненными слизистым секретом. Если опухоль входит в состав цистаденомы, то она

выделяется в виде плотного солидного узла или утолщения стенки кисты и перегородки между кистами.

Гистологически основа опухоли представлена зрелой соединительной тканью. Эпителиальные включения чаще имеют форму микрокист, стенки которых покрыты цилиндрическим или кубическим эпителием; ядра располагаются базально. В очагах пролиферации клетки располагаются настолько компактно, что кажутся сплющенными и сдавленными с обеих сторон, ядра в таких зонах принимают вытянутую форму. В некоторых подобных камерах в выстилающем пласте встречаются участки многорядного эпителия. Строма папиллярных разрастаний отличается большим разнообразием как по толщине, так и по степени зрелости. Бывает, что стромой являются только капилляры.

Также как и в пограничных муцинозных цистаденомах,при пограничных муцинозных аденофибромах и цистаденофибромах по степени выраженности пролиферации эпителия можно выделить две группы: 1. опухоли с очаговой пролиферацией эпителия; 2. опухоли с выраженной пролиферацией эпителия и с атипией.

МУЦИНОМАТОЗ БРЮШИНЫ является специфическим осложнением течения муцинозных опухолей яичников, которое не совсем точно именуют «п с е в д о м и к с о м о й» брюшины.

Источниками муциноматоза брюшины чаще всего являются муцинозные цистаденомы и цистаденокарциномы, а также кисты или дивертикулы червеобразного отростка.

Различают две формы муциноматоза брюшины — ограниченную и диффузную. Диссеминация брюшины делится на два типа: при одном — в полость брюшины изливается лишь содержимое кист и дальнейшее увеличение его количества определяется поступлением новых порций муциноматозных масс из лопнувшей кисты. В других случаях, наряду с

излиянием содержимого, брюшная полость обсеменяется покровными клетками кистозной опухоли, продолжающими отделять слизь повсюду, где они прижились. Разливаются истинные дочерние кисты брюшины и большого сальника, которые, в отличие от ложных, организованных кист, способны сами непрерывно продуцировать коллоид. Так что слизистых масс в брюшной полости может накапливаться более 30кг.

Псевдомиксома брюшины —тяжелое, трудно распознаваемое заболевание, по своей природе всегда являющееся результатом попадания слизи из какой-либо первичной кисты, чаще всего яичника. Называть этот процесс правильнее муциноматозом брюшины, относя в рубрику осложнению.

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Эндометриоидные опухоли яичников развиваются из гетеротопического эндометриоза, поражают женщин преимущественно детородного возраста и с дисбалансом половых гормонов. При макроскопическом обследовании операционного материала почти всегда выявляются узлы или полости разных размеров, выполненные красноватым и коричневатым содержимым. Гистологически они состоят из относительно мономорфного эпителия, напоминающего эндометрий, и стромы различной степени зрелости. Обнаружение гемосидерина, свежих кровоизлияний, ксантомных клеток, эпидермоидных структур и остатков овариального эндометриоза подтверждают эндометриоидный характер процесса. Эндометриоидные раки обладают более благоприятным течением и прогнозом, чём серозные карциномы.

ГИСТО- И ПАТОГЕНЕЗ

ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА

В настоящее время происхождение эндометриоидных опухолей «связывается с овариальным эндометриозом. По поводу происхождения овариального эндометриоза описано множество теорий. Из первой теории явствует, что эндометриоз яичников является следствием имплантации клеток эндометрия в яичник во время месячных или в момент производства аборта. Эктопированный эндометрий вначале образует небольшие узелки, которые затем превращаются в кистозные полости. Данная точка зрения подкрепляется еще и тем, что эндометриоз яичников выявляется в 73,3% случаях у женщин в молодом в детородном возрасте. По другой теории эндометриоз развивается не из имплантатов, а из участков зародышевого (герминативного) эпителия, обладающего способностью к формированию трубного, эндоцервикального и эндометриального эпителиев.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Эндометриоидная аденома и цистаденома. По морфологии эндометриоидные аденомы почти не отличимы от овариального эндометриоза. Тем более, что в гистогенетическом отношении они идентичны. Решающим моментом в дифференциальной диагностике эндометриоидных аденом и эндометриоза является комплексная клинико-анатомическая оценка того и другого страдания.

Эндометриоидная цистаденома представляет собой кисту, выстланную эпителием эндометриального типа. Кровянистое содержимое этих кист, обусловленное функцией эндометриоидных компонентов, придает ему различные цвета и оттенки. Отсюда старые названия эндометриоидных цистаденом: «шоколадная» киста, «дегтярные» и «чайные» кисты яичников.

Как уже отмечалось, овариальный эндометриоз и эндометриоидные цистаденомы («шоколадные» кисты), имеют общий пато- и гистогенеза. «Шоколадная» киста — это благоприятный предел роста и развития

кистозного овариального эндометриоза. Иными словами, «шоколадную» кисту можно определить как макрокистозный эндометриоз яичника.

Следовательно, железистый вариант эндометриоза близок к эндометриоидной аденоме, а кистозный к эндометриоидной цистаденоме.

Аденофибромы и цистаденофибромы различаются из-за преобладания стромы над эпителиальной частью. В аденофибромах среди фиброзной ткани располагаются железистые трубочки; цистаденофибромы, наряду с этим, вмещают в себя еще кисты смешанных форм и размеров.

Ведущим гистологическим ориентиром, позволяющим относить эндометриоидные процессы к доброкачественной категории новообразований, является пролиферативная активность их клеточных элементов. Здесь она или не выражена совсем, или проявляется в очень слабой степени.

Клиническая диагностика эндометриоидных новообразований трудна. У 50% больных подобные заболевания устанавливаются только через год после первого обращения к врачу. Клиника доброкачественных эндометриоидных новообразований яичника не имеет яркого симптомокомплекса. В литературе акцентируется внимание на том, что эндометриоидные процессы в яичниках длительно текущие заболевания, удел молодых женщин. В возрасте до 40 лет они выявляются в 73.3% случаев. Среди жалоб это ноющие и тянущие боли в нижних отделах живота или пояснично-крестцовой области. При спаечном процессе — запоры, вздутие кишечника, дизурические явления и т. п. Иногда боли накануне и во время месячных усиливаются (альгодисменорея). При гинекологическом осмотре обнаруживается новообразование бугристого характера, болезненное при пальпации, обычно не превышающее 10—15 см в диаметре, резко ограниченное в подвижности в результате спаек и сращений.

Макроскопическая картина играет существенную роль в диагностике эндометриоидных новообразований яичников. При вырезке операционного материала требуется рассмотрение всей поверхности разреза опухоли. В пользу эндометриоидной природы склоняет кровянистое содержимое кист и пестрота солидных узлов. Причем такая архитектоника в эндометриоидных новообразованиях, в отличие от серозных, превалирует. Но не исключено, что может встретиться опухоль беловато-серого цвета на разрезе с мелкими полостями, заполненными прозрачной жидкостью. Тогда при вскрытии таких кист на внутренней поверхности их нужно искать коричневатые участки. Эти «ржавые» зоны брать на исследование крайне необходимо. Они нередко выдают эндометриоидную природу процесса. Другой яичник, на вид не пораженный опухолью, следует тоже тщательно обследовать. В нем бывают мелкие очаги эндометриоза или эндометриоидные герминогенные кисты включения.

Отсюда вытекает серьезный вывод — при эндометриоидных поражениях яичников желательна более скрупулезная вырезка операционного материала, чем при серозных опухолях.

Микроскопическое исследование опухоли. Правильность диагностики зависит от учета следующих гистологических особенностей эндометриоидных новообразований яичника.

Эпителий мономорфный, светлый, состоит из кубических или цилиндрических клеток с крупными овальными ядрами и нежной сетью хроматина. Эндометриоидный эпителий не отличим от эндометриального тела матки.

Содержимое кист и желез эндометриоидных опухолей обусловлено слабой функциональной активностью эпителиальных клеток. Оттого в просвете желез и кист жидкости мало, на поверхности клеток ШИК-

позитивная и гликогеносодержащая пленка. Ведущий ориентир — наличие крови, свежей и гемолизйрованной, и зерен гемосидерина.

Строма эндометриоидных опухолей может быть цитогенна, но чаще фиброзная с участками разрыхления, ксантоматоза и кровоизлияний.

Эндометриоидные новообразования чаще возникают и развиваются на фоне атрофии генеративного аппарата, микрофолликулярных кист и текоматоза стромы. Прежде всего из-за этого у больных нередко отмечаются: позднее начало менструаций, бесплодие, дисгормональные пролифераты в матке, молочной железе гиперплазия эндометрия, внутренний эндометриоз. Исходя из чего строится профилактика и лечебная тактика, направленная на снижение гормональных проявлений фоновых структур яичников, в частности, гиперэстренизма.

РЕЦИДИВЫ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В прогностическом плане доброкачественные эндометриоидные новообразования наиболее благоприятные. Частота появления опухолей в яичнике, оставленном после экстирпации кистозно-измененного второго яичника, составляет 11,2%. Причем такие кистозные поражения яичников наиболее часты в период родовой активности женщин, когда функционирует ось: гипоталамус — гипофиз — яичники.

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ АДЕНОФИБРОМЫ И ЦИСТАДЕ НОФИБРОМЫ по многим параметрам сходны с описанными выше аденомами и цистаденомами яичников. Некоторые своеобразные черты их следующие: встречаются чаще у старых женщин, клинически могут имитировать фиброму или опухоль Бреннера. Прогноз аденофибром и цистаденофибром большей частью благоприятный.

При морфологическом обследовании операционного материала цистаденофибром складчатость внутренних поверхностей кист создает ложное впечатление папиллярности. Складчатость тут создается по причине резкого фиброзирования подэпителиального слоя кисты, а не за счет пролиферации эпителиальных клеток. Окончательный диагноз ставится после микроскопического исследования опухолевого узла.

Гистологически аденофибромы ицистаденофибромы представляют собой стабильный вариант железистого и кистозного эндометриоза, при котором среди обширных фиброзных полей располагаются трубочки либо кисты, выстланные эндометриоидным эпителием. В стромальных участках, в просветах желез и кист постоянно находится гемосидерин, известь, кровоизлияния и воспалительные инфильтраты. Сосуды с резко утолщенными стенками, просветы их сужены.

ПОГРАНИЧНЫЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (потенциально низкой степени злокачественности) эндометриоидные аденомы, цистаденомы, аденофибромы и цистаденофибромы впервые четко очерчены и выделены в самостоятельную категорию эпителиальных опухолей в Международной гистологической классификации опухолей яичников. Этот тип опухоли может быть охарактеризован как опухоль, имеющая некоторые, но не все признаки злокачественности, которые встречаются в различных комбинациях: стратификация эпителиальных клеток, очевидное обособление клеточных групп от места их возникновения, митотическая активность и ядерные изменения, промежуточные между таковыми в явно доброкачественных и, несомненно, злокачественных опухолях подобного типа. С другой стороны, очевидная инвазия прилегающей стромы отсутствует.

Различия между пограничными и, несомненно, злокачественными формами еще не точно определены для всех эпителиальных опухолей. Пока нет уверенности, что будут разработаны единые критерии, применяемые для

такого различия. Практическая ценность этого диагностического подхода доказана высокой степенью выживаемости больных с пограничными опухолями даже в тех случаях, когда они были осложнены брюшинными имплантатами, а также типичным вялым течением этих опухолей при наличии распространения за пределы яичника и иногда спонтанной регрессией брюшинных имплантатов. Однако для установки морфологически объективного диагноза и определения прогноза диагноз должен быть основан только на изучении опухоли яичника, не принимая, во внимание, имеется ли распространение за пределы яичника.

Доброкачественные, пограничные и злокачественные формы могут сосуществовать при любой опухоли, поэтому долг патоморфолога их обнаружить и правильно оценить.

Эндометриоидные опухоли пограничного типа встречаются в 1—2% случаев всех опухолей. В повседневной практической работе к пограничным или промежуточным кистозным новообразованиям яичников относятся пролиферирующие и сосочковые формы. Эта группа неоднородная, мозаичная. В одних случаях заболевание может пойти в направлении доброкачественного течения и закончиться выздоровлением. В других, наоборот, станет проявляться злокачественность. Поскольку с помощью микроскопа предсказать биологическое поведение и направление априори не всегда возможно, то сомнительность ситуации определяется термином «пограничная» аденома или «пограничная» цистаденома.

В момент поступления в стационар, кроме болей внизу живота и пояснице, иногда связанных с периодом месячных, женщины предъявляют жалобы: на маточные кровотечения и расстройства менструального цикла. Наряду с этим, у таких женщин отмечается позднее начало менструаций (с 15 лет и старше) и позднее начало половой жизни (с 23 лет и старше); среди пациентов значительная доля незамужних и нерожавших женщин. В анамнезе заболевания характерны перенесенные ранее воспаление

придатков, кровотечения, дисгормональные пролиферативные процессы в матке и молочных железах. Асцит при эндометриоидных аденокарциномах выявляется у 38% больных, что почти в 2 раза реже, чем это бывает при серозных цистаденокарциномах. В 11,8% случаев асцит сочетается с гидротораксом. Наличие гидроторакса без асцита обычно не отмечается.

СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЕ (МЕЗОНЕФРОИДНЫЕ) ОПУХОЛИ

Светлоклеточные (мезонефроидные) эпителиальные опухоли встречаются сравнительно редко и не превышают 3% от общего числа случаев эпителиальных новообразований яичника.

Гистологически — это опухоли, состоящие из светлых клеток, содержащих гликоген и сходных с элементами почечно-клеточного рака н клеток, имеющих форму «обойного гвоздя», характеризуются небольшим количеством цитоплазмы и большими ядрами, которые выступают в просвет. Гистогенетически светлоклеточные опухоли тесно связаны с эндометриозом яичника.

Макроскопические размеры их разнообразны, нередко очень крупные. Опухоль может иметь форму кисты с узлами солидного строения, выступающими в полость кисты. В злокачественных вариантах видны зоны распада. Содержимое камер чаще светлое или прозрачное, иногда коричневое.

Светлоклеточные опухоли в подавляющем большинстве случаев встречаются у женщин старше 40 лет, гормонально не активны, Пути метастазирования их аналогичны другим эпителиальным опухолям яичника.

Светлоклеточные (мезонефроидные) аденомы, аденофибромы, цистаденомы и цистаденофибромы чаще бывают односторонними, разнообразных размеров, нередко очень крупные, плотной консистенции.

Поверхность опухоли гладкая, на разрезе она фиброзного строения, белого или серовато-желтого цвета, солидного, либо мелкокистозного вида. Содержимое кист кровянистое или серозное.

Диагноз устанавливается только при гистологическом исследовании. Микроскопически опухоль построена из железистых трубок или микрокист, погруженных в ткань типа фибромы. Эпителиальные клетки кубической формы с круглыми, хорошо окрашивающимися ядрами. Такая структура является итогом функционального истощения клетки, что подтверждается явно дистрофическим видом этих клеток. Выстилка части кист и трубок может быть образована «пустыми» клетками разной формы и величины, причиной просветления которых является переполнение цитоплазмы гликогеном.

В пограничных или пролиферирующих светлоклеточных (мезонефроидных) аденомах, цистаденомах, аденофибромах и цнстаденофибромах в отдельных кистах наблюдается сосочковая пролиферация типичного темного эпителия. Некоторые из полостей и трубок могут быть выстланы полиморфными клетками, выдающимися в просвет, с большими светлыми ядрами.

ОПУХОЛИ БРЕННЕРА

Опухоли Бреннера встречаются довольно редко, в пределах 0,5% по отношению ко всем первичным опухолям яичников. Преобладают доброкачественные варианты, но встречаются н злокачественные формы.

Гистологически — это фиброэпителиальные опухоли, состоящие из стромы яичника и гнезд многогранных или крупных эпителиальных клеток эндоцервикального или уротелиального типа.

Данные клетки часто содержат ядра, напоминающие по форме кофейные зерна. Считается целесообразным в доброкачественном типе

опухоли Бреннера выделять мелко- и крупноклеточный солидный, кистозный и смешанный варианты, а в пограничном типе — стромальный и эпителиальный варианты. Злокачественный тип может существовать тоже в разных вариантах.

Макроскопически опухоль Бреннера разнообразна. Размеры от 2 до 20 см, в виде плотных бугристых узлов округлой или овальной формы, напоминающих фиброму. На разрезе опухоль мелко- или крупнопористого вида с полостями диаметром 0,2— 1.0 см. в которых слизеподобное содержимое. Иногда опухоль Бреннера может быть двусторонней, сопровождаться асцитом и синдромом Мейгса. Возраст больных пожилой (средний, — 62 года), в периоде менопаузы. Клинические симптомы не характерны. Опухоль может себя выдать только лишь в момент пальпации своей резкой плотностью. Прогноз при опухолях Бреннера чаще всего благоприятный. Способность к метастазированию представляет собой казуистику.

В группе доброкачественных опухолей Бреннера выделяются следующие типы опухолей: солидный вариант (крупно- и мелкоклеточный); кистозный и смешанный кистозно-солидный.

Солидный и крупноклеточный вариант признается классическим. Гистологически на фоне фиброзной, местами гиалинизированной стромы выявляются эпителиальные комплексы в форме изолированных островков или ветвящихся тяжей. Данному варианту всегда соответствует фон типа плотной фибромы с гиалинозом стромы и нередко с очагами петрйфикатов. Этот вариант отличается выраженностью 'дистрофических процессов как эпителиального, так и стромального компонентов опухоли. Эндометрий, как правило, атрофичный, соответствует возрасту больной.

Солидный светлоклеточный вариант характеризуется диффузной или очаговой стромальной гиперплазией.

Солидный мелкоклеточный тип опухоли может сопровождаться гиперпластическими процессами в матке, начиная от очаговой железистой гиперплазии на фоне атрофии, до резко выраженной диффузной железисто-кистозной гиперплазии эндометрия.

Кистозный вариант опухоли Бреннера представляет собой мно¬жественные разнокалиберные полости на фоне текоматозной стромы. В строме изредка встречаются мелкоклеточные структуры микроочагов бреннерова типажу Эпителиальная выстилка кист разнообразна. Однослойный покров цилиндрического, кубического или уплощенного эпителия встречается реже. Чаще покров многослойный, из не очень крупных светлых клеток с овальными или несколько вытянутыми ядрами, с вертикальной ориентацией как клеток, так и ядер. На свободной поверхности слой уплощенных клеток, иногда кубических или цилиндрических, последние весьма близко напоминают эпителий муцинозныхцистаденом яичника или шейки матки. Под пластом цилиндрического эпителия часто можно наблюдать овальные или круглые клетки тидябазальных, подобных резервным клеткам шейки матки.

Смешанный солидно-кистозный вариант вмещает в себя гистологические композиции кистозного и солидного разновидностей с преобладанием того или иного компонентов. Чаще всего бывают горщщалыюактивные типы опухолей.

Дифференцировать доброкачественную опухоль Бреннера нужно прежде всего с аденофибромами иного гистогенеза и фибромами яичникового типа.

В пограничной категории опухолей Бреннера пролиферации подвергаются обе составные части — эпителиальная и фиброзная. Эпителиальные фокусы расположены тесно друг к другу, клетки преимущественно вытянутой и овальной формы с четкими границами,

располагаются хаотично, местами с вертикальной ориентацией. Много полиморфных, гиперхромных веретеновидных клеток. Ядра овальной формы, большие с характерной продольной складкой, придающей ядру форму кофейного зерна. Встречаются единичные фигуры митозов. Строма опухоли состоит из пучков тесно лежащих вытянутых полиморфных клеток с нечеткими границами и довольно гиперхромными ядрами. Нередко в них определяются фигуры митозов. Помимо чисто пучковых структур стромальные клетки формируют причудливые орнаменты. Одним словом, общий вид стромы может производить впечатление подобие саркомы.

СМЕШАННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Смешанные эпителиальные опухоли встречаются редко. Клиническая диагностика их трудна, так как они не имеют патогномоничных симптомов.

Макроскопическая картина смешанных эпителиальных опухолей целиком и полностью зависит от преобладающего типа эпителия, секрет которого определяет внешний вид содержимого камер. Типичная смешанная эпителиальная опухоль яичника на разрезе представлена разнообразными камерами, которые выполнены: одни слизью и коллоидом, другие — прозрачной серозной жидкостью, а третьи имеют вид «шоколадной» кисты. Иногда, кроме этого, встречаются участки, напоминающие фиброму.

Гистологический диагноз вмещает в себя перечисление всех отмеченных эпителиальных структур с указанием их биологической природы.

Доброкачественные смешанные эпителиальные опухоли представляют собой кистозные и кистозно-железистые новообразования, в которых наряду с эпителием принимает участие и соединительная ткань. Поэтому их следует трактовать как смешанные цистаденомы и цистаденофибромы.

В пограничных вариантах пролиферация любого эпителия, входящего в состав смешанной опухоли, проявляется однообразно. Эпителий, формирует истинные сосочки с соединительнотканной основой.

Пролиферация может происходить только лишь в одном из эпителиальных компонентов смешанной опухоли.

ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА

ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Гранулезоклеточная опухоль раньше именовалась «фолликуломой». Она относится к группе оженствляющих (эстрогенпродуцирующих) новообразований. Феминизирующий эффект проявляется преждевременным половым развитием у детей, кровотечениями у женщин в периоде менопаузы, наличием метрорагий и менорагий, а также аменорей в детородном возрасте, в развитии сопутствующих фибромиом матки, внутреннегоэндометриоза, нагрубании молочных желез. Некоторые больные пожилого возраста выглядят моложе своих лет, а их наружные половые органы не имеют признаков атрофии. В отдельных случаях отмечается повышение либидо. Кроме того, такие женщины часто бывают стерильны или имеют выкидыши. Удаление опухоли приостанавливает все указанные симптомы, однако они могут вновь появляться, если имеет место рецидив или метастаз опухоли. Встречаются упомянутые опухоли сравнительно редко, в 2—3% случаев среди всех первичных опухолей яичников. Поражаются все возрасты — от детского, до преклонного. Обычно эти опухоли односторонние.

Наиболее вероятным источником гранулезоклеточных опухолей сейчас признается гранулеза фолликулов яичника.

Макроскопически мгранулезоклеточные опухоли представляют собой разных размеров солидные узлы с кистами между ними. На разрезе узлы в капсуле, желтоватого цвета, в просвете камер прозрачное содержимое.

Гистологически клетки гранулезоклеточной опухоли могут формировать различные структуры, включая фолликулярные (микрофолликулярные и макрофолликулярные), трабекулярные, инсулярные и диффузные (саркоматоидные). Обычно в одной и той же опухоли наблюдается сочетание разных тканевых структур; текаклетки обнаруживаются в дополнение к гранулезным клеткам. Клетки любого типа могут содержать липиды, но гликогена и муцина в цитоплазме не бывает. Микрофолликулярный тип характеризуется наличием в полостях белкового эозинофильного секрета или телец Колл-Экснера,

Пролиферирующие транулезоклеточные опухоли или пограничные с низкой степенью злокачественности отличаются клинически медленной эволюцией либо поздними, метастазами. Частота рецидивов находится в пределах ют 20 до 70%, причем подчеркивается большой процент поздних рецидивов, через 5—15 лет после операции.

ТЕКОМА

Текомы также как и гранулезоклеточные опухоли, относятся к группе оженствляющих (эстрогенпродуцирующих) новообразований.Феминизирующий эффект тоже проявляется в нарушениях овариально-менструального цикла, гиперплазией эндометрия, гипертрофией миометрия и днегормональными изменениями ткани молочных желез, исчезающими после удаления опухоли. Однако текомы, в отличие от гранулезоклеточных опухолей, поражают преимущественно пожилых женщин в периоде мено- и постменопаузы, а у детей практически не

встречаются. Частота обнаружения их почти идентична гранулезоклеточным опухолям 2,5%.

Макроскопически текомы солидного строения, в капсу¬ле, плотной консистенции, с мелкими кистозными полостями дист¬рофической природы. Они плотнее гранулезоклеточныхопухо¬лей, часто напоминают фиброму. На разрезе желтовато-орайже-вого цвета, встречаются участки распада и кровоизлияний.

Гистологически текома — это стромальная опухоль, многие клетки которой содержат большое количество богатой липидами цитоплазмы и напоминают текаклетки внутренней оболочки фолликула. Количество фиброзного Компонента варьирует.

Текомы следует дифференцироватьот диффузных гранулезоклеточных опухолей и фибром яичника. Окраска ретикулина выделяет большое количество фибрилл, индивидуально оплетающих текаклетки, и относительно небольшое количество фибрилл, окружающих группы гранулезных клеток, что часто помогает дифференциальной диагностике. При текомах в клетках содержатся липиды.

Иногда встречаются текаклеточные опухоли сложного строения — текома в комбинации с гранулезоклеточной опухолью, гранулезоподобная или филликулоподобная текома, плеоморфная текома.

При разграничении теком и фибром Следует учитывать гормональный эффект опухоли. Известно, что эстрогенный гормон опухоли находится непосредственно в жировых вакуолях цитоплазмы текаклеток, а в веретенообразных клетках фибромы, которые гормонально неактивны, жирате содержится, что легко устанавливается при окраске суданом.

ФИБРОМА

Фибромы яичника встречаются редко и не проявляют гормональной активности. Проще говоря, это текомы без гормонального эффекта. Поражается в основном пожилой контингент женщин, у которых такая опухоль вызывает асцит, иногда гидроторакс (синдром Мейгса). Фибромы чаще всего односторонние, самой различной величины.

Макроскопически они плотные, округлой или овальной формы, на разрезе волокнистого строения, перламутрового вида; встречаются очаги обызвествления, отека, распада и кровоизлияний.

Гистологически фиброма построена из веретеновидных клеток типа фибфобластов различной степени зрелости, продуцирующих обильное количество коллагена.

В повседневной практике приходится сталкиваться со смешанными варианта мистромальных опухолей, относящихся к группе теком — фибром. Это опухоли, образующие непрерывный ряд переходных форм от опухолей, полностью состоящих из клеток, напоминающих фибробласты и продуцирующих коллаген, до опухолей с преобладанием клеток, напоминающих богатые липидами текаклетки. Среди текафибром выделяют склерозирующие варианты, которые отличаются псевдолобулярным строением за счет отечной и склерозированной стромы, клеточными полями с характерной смесью полигональных и веретеноклеточных форм и небольшим числом перстневидных клеток. В опухоли отсутствуют некрозы, в центральных отделах — кальцификаты. Для склерозирующих текафибром характерно поражение более молодого возраста (4 из 5 больных моложе 30 лет) и отсутствие гормональной активности.

АНДРОБЛАСТОМА

Андробластома раньше именовалась « арренобластомой ». Она относится к группе гормональноактивных омужествляющих новообразований. Клинически омужествление (вирилизация) женского

организма проявляется сначала дефеминизацией: аменорея, атрофии молочных желез, отвращение к половой жизни, а затем «маскулинизацией: мужская фигура, волосы мужского типа (на теле, и лице), борода, облысение головы по. мужскому типу, огрубение голоса, увеличение гортани, гипертрофия клитора, стерильность. После иссечения новообразования женский облик больной воестанавливается. Бывает, что гормональный эффект андробластомы отсутствует или проявляется по типу феминизации с симптомами эстринизма и в редких случаях может быть сочетание маскулинизации и феминизации (амбипотентность).

Частота андробластом значительно ниже гранулезоклеточных и текаклеточных опухолей. Чаще они поражают контингент женщин от 20 до 40 лет, развиваются длительно, в течении многих лет, и чаще всего бывают доброкачественными. Происходят из стромы полового тяжа.

Макроскопически андробластомы солидного строения, узлы гладкие, без спаек, округлой или овальной формы, диаметром до 10 см, на разрезе пестрые серовато-желтые и красновато-коричневые. Опухолевые узлы обычно одиночные и односторонние. Специфично то, что сохранившийся противоположный яичник всегда атрофичен, фиброзного типа, в основном у старых женщин.

Гистологически андробластомы необычайно разнообразны. Они повторяют в несовершенной форме стадии тестикулярного развития и состоят из клеток Сертоли-Лейдига (сустентоцитов) различной степени зрелости; клеточные элементы могут накапливать липиды. Патогномоничный признак лейдиговых клеток - белковые кристаллы Рейнкев цитоплазме. В некоторых случаях обнаруживаются индифферентные гонадные клетки эмбрионального вида.

ГИНАНДРОБЛАСТОМА

Гинандробластома — редкая опухоль, локализуется так же, как и андробластома преимущественно в мозговом слое яичника, реже — в воротах и корковой зоне. Размеры опухолевых узлов небольшие, чаще в капсуле, на разрезе мягкой консистенции, солидного или мелкозернистого строения, беловато-желтоватого вида, могут быть участки кровоизлияний и некрозов.

Гистологическигинандробластома представляет собой смесь двух структур — андробластомы и гранулезоклеточной опухоли (фолликуломы). Микроскопическое строение таких опухолей зависит от типа андробластомы, с которой, смешивается гранулезоклеточная часть новообразования. Практически все разновидности андробластом в сочетании со структурами гранулезоклёточных опухолей могут дать самые различные типы гинандробластом; уровень дифференцировки опухоли также может быть разным.

Наличие комбинированных картин строения опухоли, когда она в одних участках может быть построена по типу андробластомы, в других как гранулезоклеточная опухоль и текома, причем граница между ними обычно нечетко очерчена, дает повод к допущению дифференцировки зачатка сертолиева эпителия в гранулезу.

Характер продуцируемых опухолью гормонов определяется типом клеток, их относительным количеством и уровнем дифференцироваовки.Возраст больных от 20 до 50 лет. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Диагностируются исключительно гистологический.

Ультраструктура гинандробластомы складывается из элементов гранулезоклеточной опухоли и андробластомы, подробно описанных выше.

Неклассифицируемые опухоли стромы полового тяжа.

К этой группе относятся редкие опухоли, построенные из элементов полового тяжа без признаков половой дифференцировки.Наблюдаются в молодом возрасте и у детей, нередко при наличии синдромаПейтца-Егерса (пигментация слизистых оболочек и кожи в сочетании с полипозом желудочно-кишечного тракта).

Микроскопически характеризуются разрастанием канальцев, заполненных мелкими клетками со светлой цитоплазмой, формирующими розетки, просвет которых заполнен гомогенным гиалиновым веществом. Строма рыхлая, мезенхимоподобная, нередко с участками обызвествления. От гонадобластомы эта опухоль отличается отсутствием зародышевых клеток.

ЛИПИДНОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Липидноклеточная (липоидйоклеточная) опухоль яичников относится к разряду, казуистики. Они чаще гормональноактивны, в частности, вирилизирующие (бмужествляющие) новообразования. Иногда реакция Ашгейм-Цондека на гонадотропные гормоны бывает резко положительной. Тканевая природа их и гистогенез до сих пор не ясны.

Гистологически опухолевые клетки светлые,пенистые, напоминают лютеиновые клетки, клетки Лейдига или клетки коры надпочечника. Обычно они располагаются диффузно или образуют альвеолярные структуры. Строма опухоли образована капиллярами или прослойками соединительной ткани разной степени зрелости.

Макроскопически на разрезе они неизменно желтого цвета.

Описано несколько наблюдений злокачественных (саркоматозных) форм липидноклеточных опухолей яшшиков с метастазами в лимфоузлы брыжейки и области пупка.

Ультраструктура липидно клеточной опухоли однообразна и проста. Опухоль состоит из многочисленных светлых и немногих темных клеток. Светлые клетки содержат в цитоплазме липидные капли, в темных клетках они отсутствуют. Возможно, темные клетки — это светлые в состоянии дегенерации .

ГЕРМ ИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ДИСГЕРМИ НОМА

Это злокачественна опухоль, относящаяся к группе герминогенных (зародышевых) новообразований. Дисгерминома яичника аналогична семиноме яичка, развивается она из половых клеток, не подвергающихся дифференцировке. Гормональная активность ей не свойственна. Дисгерминома высокочувствительна к лучевой терапии; в сыворотке крови больных повышается уровень лактат-дегидрогеназы (ЛДГ).

Дисгерминомы растут и метастазируют быстро, возраст пациентов молодой, чаще страдают инфантильные женщины с замедленным половым развитием и с признаками псевдогермафродитизма. Встречаются такие опухоли сравнительно редко, составляя от 0,6 до 5% случаев всех опухолей яичников. Чаще поражается один из яичников; нередко опухоль имеет ножку.

Макроскопически дисгерминома представляет из себя опухоль плотноэластической консистенции, полностью замещая яичник, иногда с прорастанием капсулы и срастанием с окружающими тканями и органами в один общий конгломерат. Величина колеблется в широких пределах. На разрезе опухоль обычно серого цвета или пестрая, из-за кровоизлияний и некрозов.

Прогноз при дисгерминомах различный. У детей они протекают более доброкачественно, чем у взрослых. «Чистые» формы дисгермином обладают

высокой радиочувствительностью и поэтому полное излечение даже при наличии метастазов реально.Опухоль с выраженной лимфоидной инфильтрацией прогностически более благоприятна, протекает без рецидивов и метастазов, а дисгерминомы с незначительной лимфоидной инфильтрацией склонны к ранним и множественным метастазам.

Метастазируютдисгерминомы как по лимфатическим путям, так и гематогенно. Чаще всего метастазы выявляются в парааортальных лимфатических узлах, органах грудной полости, средостения и головы; нередко поражаются надключичные лимфатические узлы. Большой сальник почти всегда интактен.

ТЕРАТОМЫ

Тератомы относятся к категории герминогенных (зародышевых) опухолей, поражают главным образом молодых женщин в возрасте от 20 до 40 лет, но нередки и у девочек. Растут медленно, не имеют специфических клинических симптомов, за исключением некоторой склонности к нагноению и спаечным процессам. Частота их обнаружения колеблется в пределах 10—20% по отношению к общему числу опухолей яичников; преобладает одностороннее поражение.

Макроскопически тератомы представляют собой различной величины кистозно-солйдные узлы, мягкоэластической консистенции, на разрезе солидные участки опухоли беловато-желтого цвета, в камерах может быть сало, волосы или желеобразная масса.

Различают зрелые (доброкачественные) тератомы и незрелые (злокачественные) тератомы (тератобластомы), которые происходят из какого-либо или из всех трех зародышевых листков (эктодермы, мезодермы, эндодермы).

Зрелая тератома гистологически состоит из зрелых структур тканей и органов зародыша.При этом встречаются: кожа, зубы, зачатки глаза, нервная ткань, челюсти, слюнные железы, кишечная трубка, мочевыводящие пути, щитовидная железа, соединительная ткань, хрящ, кость, сосуды или гладкая мускулатура и другое.

Зрелые тератомы также подразделяются на солидные (без кист) и кистозные. К кистозным зрелым тератомам относятся: дермоидная киста, включающая в себя эпидермис в сопровождении его придатков, и эпидермоидная киста, в которой тоже имеется эпидермис, но без его придатков. Выделяют еще монодермальные (высокоспециализированные) тератомы — струму ялчника и карциноид яичника, которые идентичны по строению обычной ткани щитовидной железы и кишечнымкарциноидам.

При злокачественном превращении дермоидных кист (дермоидная киста с малигнизацией) возникает плоскоклеточный рак. Аденокарцинома, саркома и меланома встречаются редко.

Незрелые тератомы (тератобластомы) гистологически додержат незрелые эмбриональные структуры, состоящие в основном из двух компонентов — эпителиального и стромального. Причем эмбриональный железистый эпителий отличается своей индифферентностью, а строма — мезенхимной архитектоникой, то есть она рыхлая и отечная.

Незрелые (злокачественные) тератомы (тератобластомы) растут быстро, часто рецидивируют иметастазируют как по току лимфы, так и гематогенно.

В рецидивах опухоли и в метастазах структура новообразования резко отличается от первичной незрелой тератомы и может быть представлена лишь одним тканевым компонентом.

Незрелая тератома может сочетаться с опухолью эндодермального синуса, дисгерминомой, эмбриональным раком, полиэмбриомой или хорионэпителиомой.

Дифференцировать незрелую тератому следует в первую очередь от смешанной мезодермальной опухоли яичника.

СМЕШАННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Смешанные герминогенные опухоли состоят из комбинации одного или более указанных выше типов. Такие сочетания могут быть разнообразными, например, дисгерминомы и эмбриональной карциномы, дисгерминомы и хориокарциномы, опухоли эндодермального синуса и полиэмбриомы.

ОПУХОЛИ, НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ЯИЧНИКОВ

К этой группе относятся доброкачественные и злокачественные мезенхимальные, гемопоэтические, неврогенные и другие опухоли. Их следует, классифицировать в соответствии с гистологической классификацией мягких тканей.

ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Лютеома беременности (нодулярнаятекалютеиновая гиперплазия)

Единичные или множественные четко очерченные поля лютеиновых клеток обычно развиваются в последние 3 месяца беременности. От желтого тела беременности отличается большими размерами и множественностью узлов, а также отсутствием фиброзного центра, свойственного желтому телу.

Гиперплазия стромы яичника и гипертекоз

Двусторонние опухолевидные разрастания, состоящие из пролиферирующей стромы яичника. Наличие разбросанных групп лютеиновых клеток в. гиперпластической строме подтверждает диагноз гипертекоза.

Массивный отек яичника

Заметное увеличение одного или обоих яичников за счет накопления отечной жидкости в строме, разделяющей нормальные фолликулярные структуры.

Единичная фолликулярная киста и киста желтого тела

Одиночная фолликулярная киста с прозрачным содержимым и покровом из мелких кубических клеток. Появляются из граафовых пузырьков или из кистоатрезирующихся фолликулов. Фолликулярная киста часто сочетается с воспалительными процессами матки и миомами матки.

Киста желтого тела сходна по строению с желтым телом и отличается от него лишь размерами, выстлана слоем лютеиновых клеток. Содержимое прозрачное или кровянистое. В больших кистах, как и в фолликулярных, типичная клеточная выстилка может отсутствовать. В таких случаях их необходимо дифференцировать с так называемыми «шоколадными» кистами эндометриоидного генеза.

Множественные фолликулярные кисты (поликистозные яичники; яичники при синдроме Штейна-Левенталя)

Склерокистозное поражение яичников чаще бывает двусторонним. При этом яичники увеличены, плотные, с наличием многочисленных мелких кист. Гистологически характеризуются развитием соединительной ткани с резким фиброзом и гиалинозом как в белочной оболочке яичника, так и в корковом и мозговом слоях, среди которой располагаются фолликулярные кисты. Как

правило, отмечается дистрофия примордиальных фолликулов, кистозная атрезия и облитерация зреющих фолликулов.

Множественные лютеинизированные фолликулярные кисты и кисты желтого тела

Эти кисты могут быть связаны с трофобластической болезнью, нормальной беременностью двойней, а также приемом препаратов, вызывающих овуляцию.

Внутренняя поверхность стенок кистозных образований выстлана слоем текалютеиновых клеток.

Поверхностные эпителиальные кисты включения (герминальные кисты включения)

ЗародышевыемиЙрокисты располагаются в строме коркового слоя и возникают из поверхностного эпителия яичника. Они могут являться предшественниками некоторых кистозных новообразований. Обычно выстланы индифферентным эпителием либо эпителием серозного или эндометриоидного типа.

По современным взглядам, рассматриваются как аномалия развития.

Простые кисты

Тонкостенные, множественные или единичные мелкие кисты с прозрачным содержимым иногда типа гидатид или гроздей винограда. Выстланы кубическим либо цилиндрическим эпителием без распознаваемой гистогенетической природы.

Воспалительные процессы

Опухолеподобное увеличение придатков может быть связано с бактериальной инфекцией, патогенными грибками и паразитами.

Чаще всего воспалительные процессы в яичниках развиваются вторично как проявление сальпингита или аднексита.

Различают острый и хронический оофорит, абсцесс яичника, туберкулез, актиномикоз и эхинококкоз.

Та или иная форма оофорита может вызвать воспаление предсуществовавших кист яичникаразличных типов происхождения.

Параовариальные кисты

Развивается параовариальная киста бессимптомно и является большей частью случайной находкой при гинекологическом обследовании. Это групповое обозначение всех кистозных образований, встречающихся за пределами яичников, в мезосальпинксе, Возможно, что некоторые из параовариальных кист возникают в добавочной овариальной ткани. Они могут быть мюллерова и мезонефроидного происхождения. Поэтому неэпителиальные опухоли яичника также иногда встречаются в параовариальной области. Типичная параовариальная киста располагается между трубой и яичником, обычно односторонняя, тонкостенная, с прозрачным серозным содержимым, выстлана однорядным кубическим или цилиндрическим эпителием. Очаги пролиферации и малигнизации эпителия выявляются редко.

ЭНДОМЕТРИОЗ

МОРФОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ

Морфологическая картина эндометриоза яичников однообразная. По микроскопическому строению эндометриоз яичников может быть неоднороден — диффузным и узловатым, кистозным и некистозным. По морфологии различаются следующие варианты эндометриоза яичников: железистый, железисто-кистозный, кистозный (микро-и макрокистозный) и стромадьный. Железистые структуры расположены в цитогенной или

фиброзной стромеи преобладают надопорной тканью, а также микрокистами. Клетки эпителия высокопризматические с крупными ядрами в центре, расположены в ряд на базальной мембране. Железистыйэндометриоз по распространенности чаще очаговый (внутрикорковый), железисто-кистозный эндометриоз яичников — наиболее частый и типичный варианта.

Эндометриоз и эндометриоидные кисты. Это, конечно, один патологический процесс, отличающийся только степенью и направлением развития.

Кистозный вариант эндометриоза, в двух видах: микрокистозныйи макрокистозный. В обоих из них железистые очаги обычно отсутствовуют.

Стромальныйэндометриозморфологически представляет сюбой участки разрастания цитогенной ткани, среди которой встречаются зерна гемосидерина, свежие кровоизлияния и крайне редко в них можно было видеть остатки дистрофирован-ных железистых трубочек эндометриоидноготипа. Иногда цитогенная строма может подвергаться фиброзу и даже гиалинозу. Стромальныйэндометриоз также подразделялся на очаговый и диффузный.

Направление развития эндометриоза яичников имеет большое практическое значение, так как приближает к проблеме малигнизации. По направлению развития эндометриоза выделяет дефесколько групп: растущий (пролиферирующий), стабильный (фиброзный), регрессивный (дистрофический) и малигнизированный.

Растущий эндометриоз яичника характеризуется образованием железистых комплексов, эпителий которых состоит либо из призматических клеток, лежащих на базальной мембране, с крупными округлыми ядрами в центре, светлыми и гиперхромными, с митозами, либо эпителий утолщается за счет увеличения количества клеток и расположения их в два-три ряда. Тем не менее базальная мембрана сохранена.

Стабильный эндометриоз.

Морфологические картины облее или менее однородны. Среди фиброзной, местами гиалинизироваиной ткани, разбросаны железистые трубки и мелкие кисты, выстланные цилиндрическим или кубическим эпителием. Ядра клеток лежат в центре цитоплазмы, округлые или слегка вытянутые, преимущественно гиперхромные. Во всех случаях фиброзная строма явно преобладает. Гемосидеринраспылен почти под самой базальной мембраной. Могут быть свежие кровоизлияния.

Регрессивныйэндометриоз яичников.

Морфологическая картина его напоминает фиброзный вариант, но эпителий в состоянии выраженной дистрофии. На первом плане кистозные полости разной величины и формы с резко уплощенным и гиперхромным эпителием или без эпителиальной выстилки. Строма чаще фиброзная. Эндометриоидную природу этих процессов выдают, зерна гемосидерина, очаги ксантомных клеток и свежие кровоизлияния. В строме нередки известковые тельца и воспалительные инфильтраты.

Отношение эндометриоза яичников к раку - наиболее сложныйвопросч. Эндометриоиднаяаденокарцинома из эндометриоза составляет большинство раков яичника. При этому одиноких женщин и при бесплодии увеличивается риск развития как эндометриоидных кист, так и эндометриоидного рака яичников.

Ээндометриоидные раки скрываются среди массы малигнизированных серозных кист и часто не учитываются в качестве отдельной нозологической единицы.

С опухолевидными процессами эндометриоз сближает способность к инфильтрирующему росту, что может приводить к опасным для жизни больной стриктурам мочеточников и толстой кишки и распространению по

лимфатическим и кровеносным сосудам с образованием вторичных очагов. Вместе с тем эндометриоз принципиально отличается от злокачественной опухоли по целому ряду критериев: отсутствие выраженной клеточной атипии, способности к автономному безостановочному росту и другие. Клиникоморфологические сопоставления свидетельствуют, что эндометриоз — дисгормональный процесс, протекающий в условиях абсолютной или относительной гиперэстрогении и прогестероновой не-достаточности. Длительная ановуляция создает предрасположенность к возникновению предраковых заболеваний и рака, поэтому больных с эндометриозом следует относить в группу высокого риска по возникновению рака. Причем высокий риск определяется не только возможностью малигнизации эндометриоза, но и наличием в организме гормональных нарушений, предрасполагающих к возникновению рака репродуктивных органов.

Итак, следует различать следующие гистологические разновидности эндометриоза яичников:

I. По распространенности:

1. Очаговый (внутрикорковый).

2. Диффузный (корково-мозговой).

3. Односторонний.

4. Двусторонний.

5. С экстраовариальной диссеминацией.

6. Без экстраовариальной диссеминации.

II. По морфологии:

1. Железистый.

2. Железисто-кистозный.

3. Кистозный (микро- и макрокистозный).

4. Стромальный.

III. По направлению развития:

1. Растущий (пролиферирующий).

2. Стабильный (фиброзный).

3. Регрессивный (дистрофический).

4. Малигнизированный.

Эндометриоз яичников и «шоколадные» кисты - гистогенетически единое новообразование отличающееся лишь стадией развития.

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА

И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По предложению проф. И. Д. Нечаевой, руководителя Международного клинического центра по опухолям яичников, принята следующая схема сбора анамнеза:

1. Считает ли женщина себя больной.

2. Имеются ли жалобы, точная характеристика (боли внизу живота, запоры, дизурические явления, увеличение живота).

3. Не изменилось ли общее состояние за последнее время (легкая слабость, утомляемость, понижение работоспособности).

4. Менструальная функция (возраст первой менструации, время становления, продолжительность, количество теряемой крови, болезненность и длительность менструальных циклов, регулярность их в течение всей жизни, дата последней менструации, продолжительность менопаузы - спонтанная или искусственная).

5. Начало половой жизни, регулярность, характер либидо. Предохраняется или нет (методы и средства контрацепции).

6. Детородная функция (общее число беременностей). Если не беременела, выяснить причину бесплодия. Число и хронология родов (сроки и исходы каждых). Число самопроизвольных и медицинских абортов (сроки и характеристика каждого).

7. Перенесенные гинекологические заболевания (какие, когда, связь с родами и абортами). Характер проводимого лечения после операции (когда, какие, по поводу чего). Было ли и какое дополнительное лечение после операции. С особым вниманием следует относиться к больным, которые в прошлом были оперированы по поводу «язвы» или «доброкачественной» опухоли желудка и молочной железы. Это позволит исключить метастатический характер опухоли яичников. Во всех случаях необходимо .уточнить гистологический диагноз удаленной ранее опухоли. С этой целью желательно: запросить для повторного просмотра микропрепараты удаленной опухоли.

8. Подвергалась ли обследуемая когда-либо гинекологическому профилактическому осмотру. Что выявлено? Не наблюдается ли у гинеколога по поводу фибромы, кисты, - хронического воспаления придатков и прочее.

9. Инфекционные и соматические, заболевания, перенесенные в детстве, в детородном возрасте.

10. Наследственность.

Важно помнить, что в начальном периоде заболевания каких-либо жалоб или субъективных ощущений при наличии опухоли яичника чаще всего может и не быть. Поэтому .большее, значение для постановки правильного, диагноза имеет тщательность, и целенаправленность собирания анамнеза. Ничего не должно быть оставлено без внимания и разбора.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АСЦИТИЧЕСКОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЕЙ

Производится пункция брюшной и плевральной полостей, изготовляются мазки и направляются в цитологическую лабораторию для обнаружения опухолевых клеток яичника. При известном опыте цитолог может констатировать не только степень злокачественности процесса, но и гистологический тип новообразования.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУНКТАТА ПРЯМОКИШЕЧНО-МАТОЧНОГО (ДУГЛАСОВА) ПРОСТРАНСТВА

Производится пункция заднего свода влагалища и смыв с брюшины прямокишечно-маточного (дугласова) пространства. Цитологическое исследование полученных при этом мазков имеет большое диагностическое значение для выявления ранних стадий рака яичников. Пункция этого пространства имеет большую ценность еще и потому, что способствует постановке диагноза в дооперационном периоде.

ЦИСТОСКОПИЯ

Инструментальное, обследование внутренней поверхности мочевого пузыря позволяет установить степень поражения его овариальным

карциноматозным процессам, что важно для выработки плана хирургического вмешательств.

ЛАПАРОСКОПИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ

Оптическим прибором-визуально обследуется внутренняя поверхность брюшной полости и выполняется биопсия. При этом определяется степень распространения опухолевого процесса и получается морфологическая верификация диагноза.

Кульдоскопия (дугласоскопия через задний влагалищный свод) предпочтительна у рожавших женщин с хорошо выраженным задним сводом влагалища, а также в случаях, когда опухоль локализуется в прямокишечно-маточном (дугласовом) пространстве.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенография грудной клетки выявляет наличие гидроторакса и метастазов в легких.

Рентгенологическое обследование желудочно-кишеноготракта позволяет установить локализацию опухоли в желудке или кишечнике и отношение прямой кишки и сигмовидной к опухолевому процессу в яичниках.

Обзорная рентгенография таза дает возможность рентгенологически выявить очаги обызвествления и костные включения в опухолях яичников. Причем известь чаще встречается в эпителиальных опухолях, а костные образования — в тератомах.

Пневмонельвиография (ППГ), пневмотомопель-виография (ПТПГ):. Тазовая рентгенография с последующей томографией на фоне введенного таза позволяет с определенной уверенностью разрешить дифференциально-диагностические затруднения между фибромиомой матки и опухолью

яичника. Специальное изучение этого вопроса показало, что уточнение диагноза должно начинаться с ППГ, которая при необходимости дополняется ПТПГ.

Чрезматочная тазовая флебография. Благодаря специальному контрастированию вен матки и ее придатков, выявляется фибромиома матки и определяется локализация фиброматозных узлов.

ЛИМФОГРАФИЯ

Лимфография— рентгенологическое исследованиеконтрастированных лимфатических узлов, позволяющее выявить топографию метастазов и тем самым степень распространения опухолевого процесса.

ЦЕРВИКОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИЯ

Цервикогистеросальпингография - метод исследования внутренних половых органов женщины с применением водорастворимого контрастного вещества (ВКВ). Рентгенологическая картина после фракционного введения ВКВ в цервикальный канал, матку и трубы на фоне производства серийных снимков оказывается весьма полезной в дифференциально-диагностическом отношении и позволяет выявить многие варианты гинекологической патологии. Рентгенологические Признаки опухолей яичников могут проявляться в виде непосредственного обволакивания поверхности опухоли контрастным препаратом и смещения опухолью яичника матки в противоположную сторону, так называемого симптома «вытянутой трубы», удлинения последней, распластанной по периферии опухоли. Эти признаки и наблюдаются при проходимости трубы, хотя бы в пределах истмическойчасти ее на стороне опухоли. Будучи как бы натянутым на опухоли или по ее окружности, контрастированныйяйцевод значительно облегчает постановку диагноза.

К косвенным признакам относятся также смещение матки кверху (если опухоль яичника находится в заднем дугласовом пространстве) и некоторые увеличения ее полости, Следует отметить, что непосредственное обволакивание опухоли контрастным веществом позволяет иногда определить не только величину, но и характер поверхности опухоли (ровная, волнистая, узурированная). Выявление этих дополнительных признаков имеет существенное значение в выборе соответствующего хирургического лечения.

Однако необходимо иметь в виду, что при злокачественных опухолях яичников, в отличие от доброкачественный, особенно в запущенных случаях, при наличии инфильтрации окружающих тканей, поверхность опухоли не всегда обволакивается контрастным веществом, несмотря на проходимость маточных труб.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Эндометриоидные кисты представлены однокамерными образованиями, внутренние контуры размыты. В 85% случаев кисты располагаются сбоку и сзади от матки. При этом наполненный мочевой пузырь не вытесняет их из малого таза, что связано с характерным для них перифокальным спаечным процессом. Для опухолей наиболее характерными эхографическими признаками считаются следующие: наличие больших по размерам жидкостных образований (иногда с несколькими внутренними перегородками) и четкость внутренних контуров. Основной особенностью муцинозныхкистом считается наличие множественных диффузно рассеянных внутренних эхосигналов. Определенное значение в диагностике кистом имеют и размеры образования — чаще муцинозныекистомы больших размеров. Кроме того, на эхограмме таких кистом нередко выявляются перегородки, что подтверждает их многокамерное строение.

Наиболее надежным признаком муцинозныхкистом является наличие в них мелкодисперсной взвеси, которую создает муцин. В отличие от крови или гноя эта взвесь не оседает при длительном пребывании и. не смещается после перкуссии образования.

Ранняя диагностика рака яичника крайне актуальна. В настоящее время описан ряд признаков, характеризующих злокачественную опухоль яичников: нечеткость контуров новообразований, смешанное внутреннее строение, наличие перегородок и уплотнений, асцит. В зависимости от внутреннего строения принято разделять злокачественные опухоли яичников на 4 варианта: кистозный, кистозно-солидный, солидно-кистозный, солидный. Второй и четвертый варианты наиболее характерны для рака.

Особое значение следует придавать обследованию женщин в период менопаузы. Ведущим для диагностики рака в этот период является определение размера яичников. Увеличение яичников в 2 раза с высокой степенью достоверности говорит об опухолевом процессе.

Эхографические изображения тератом отличаются выраженной пестротой ультразвуковых картин. Однако удалось установить ряд характерных для опухолей яичников признаков: расположение выше дна матки, наличие в образовании плотных пристеночных компонентов, вызывающих акустическое появление тени, расслоение внутреннего содержимого на уровни. Точность эхографической диагностики составляет 87,5%.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЛАПАРОТОМИЯ

Диагностическая лапаротомия относится к заключительному этапу обследования больной и способствует установлению окончательного диагноза. Этому же в высокой степени способствует и то, что при чревосечении имеется возможность выполнять биопсию для гистологической верификации опухолевого процесса яичников и уточнения степени его распространенности.

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

План лечения больной должен быть составлен на длительный период с учетом целого ряда моментов, стадии процесса, гистотипа опухоли, возраста пациентки, общего состояния, предшествующего лечения. План лечения составляется так, чтобы преждевременно не истощить реактивность организма больной и одновременно достигнуть максимального эффекта.

Лечение новообразований яичников должно быть направлено:

- на удаление опухоли с максимально возможным сохранением здоровой яичников ткани;
- профилактику рецидива опухоли;
- сохранение и восстановление репродуктивной функции;
- профилактику осложнений опухолей яичников.

Органосохраняющие операции на яичниках могут проводиться в объеме резекции одного или двух яичников, односторонней овариоэктомии, удаления одного и резекции второго яичника.

Больным до 40 лет при **односторонних серозных цистаденомах** (после срочного гистологического исследования опухоли во время операции) производят удаление одного яичника. При **дермоидных кистах** допустима резекция яичника. Женщинам после 40 лет резекцию яичников выполнять не следует, а проводят овариоэктомию.

При **серозных и муцинозных опухолях** у пациенток старше 40 лет целесообразны радикальные операции (ампутация матки с придатками, резекция большого сальника) из-за значительного риска поражения контралатерального яичника и большой опасности малигнизации.

У женщин в пре- или постменопаузе, даже при визуально одностороннем опухолевом поражении, следует удалять и второй, макроскопически не измененный яичник, так как большая часть цистаденом

имеют высокий риск малигнизации, а поражение яичников с обеих сторон при злокачественных опухолях выявляют в 70% случаев.

Прежде чем выполнять хирургическое вмешательство у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников, необходимо решить вопрос хирургического доступа.

Основания для отказа от лапароскопии в пользу лапаротомии:

- обоснованное подозрение на злокачественный процесс;
- технические сложности при выполнении лапароскопии.

Все остальные факторы имеют условное значение.

При операциях на яичниках важно понимать различие между анатомической и хирургической ножкой опухоли.

Анатомическая ножка опухоли включает часть яичника, из которой происходит опухоль, связку, подвешивающую яичник, собственную связку яичника, дупликатуру широкой связки матки, а также сосуды и нервы, проходящие в них.

Хирургическая ножка опухоли — ткани, пересекаемые для удаления опухоли. В ее состав входят все элементы анатомической ножки и перерастянутая маточная труба.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чеченский государственный университет
имени Ахмата Абдулхамидовича Кадырова»

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
Кафедра микробиологии и биологии

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «Педагогика»

Код направления подготовки (специальности)	31.08.01
Направление подготовки (специальности)	Акушерство и гинекология
Квалификация выпускника	Врач- акушер-гинеколог
Форма обучения	Очная

Грозный

СОДЕРЖАНИЕ

1. Методические основы по организации самостоятельной работы обучающихся.
2. Методические рекомендации для организации и проведения практических занятий.
3. Методические рекомендации по выполнению рефератов.
4. Методические рекомендации по подготовке и созданию презентаций.
5. Организация самостоятельной работы обучающихся при подготовке к текущей, промежуточной аттестациям.
6. Методические материалы по самостоятельной работе обучающегося при прохождении производственной практики

1. Методические основы по организации самостоятельной работы обучающихся

Самостоятельная работа по дисциплинам является обязательным элементом федеральных государственных образовательных стандартов по программам высшего образования.

Самостоятельная работа обучающегося – организационная форма обучения - система педагогических условий, обеспечивающих управление учебной деятельностью обучающихся по освоению знаний и умений в учебной и научной деятельности без посторонней помощи.

Самостоятельная работа обучающихся является специфическим педагогическим средством организации и сопровождения самостоятельной деятельности обучающихся в учебном процессе.

Цели

К целям самостоятельной работы относится:

— формирование способностей у обучающегося к саморазвитию, самосовершенствованию и самореализации;

— развитие исследовательских умений.

— фиксирование и систематизирование полученных теоретических познаний и практического опыта; формирование умений использовать научную, правовую, справочную и специальную литературу;

— развитие познавательных способностей и инициативности обучающихся, ответственность, организованность, стремление к саморазвитию; формирование умения правильно пользоваться полученным ранее материалом, собранным в процессе самостоятельного наблюдения, выполнения заданий различного характера.

Формы самостоятельной работы

При обучении используются следующие виды и формы самостоятельной работы:

— подготовка к практическим занятиям;

— подготовка и написание рефератов; - подготовка докладов на заданные темы рефератов, либо выбранные по заданному направлению;

— изучение и систематизация нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в сфере обращения лекарственных средств в части организационно-управленческих вопросов с использованием информационно-справочных систем «Консультант Плюс», «Консультант врача», компьютерной сети «Интернет»;

— изучение учебной, научной и методической литературы, материалов периодической литературы с использованием электронных библиотечных систем, официальных статистических данных, научной периодики; - создание презентации;

— подготовка к устному опросу, к дискуссии;

— тестирование;

— решение ситуационных задач;

— подготовка к текущей, промежуточной аттестации и т.д.

Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы преподаватель осуществляет в начале каждого семинарского/практического занятия.

Контроль результатов аудиторной самостоятельной работы осуществляется в пределах времени, отведенного на практические занятия по дисциплине. В зависимости от сложности познавательной деятельности при изучении дисциплин используется три уровня самостоятельной работы:

— репродуктивная самостоятельная работа, которая включает изучение основной и дополнительной рекомендованной литературы, изучение методических рекомендаций к занятию, решение типовых задач, ситуаций;

— реконструктивная самостоятельная работа включает в себя подготовку к презентациям, сообщениям по заданной теме, решение профессиональных задач, моделирование профессиональной деятельности;

— творческая самостоятельная работа включает анализ, обобщение и систематизацию научных и нормативно-правовых документов, самостоятельное составление ситуаций, задач, проектов, составление выступлений по проблемам профессиональной деятельности.
Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы преподаватель осуществляет на семинарском/практическом занятии.
Самостоятельная работа начинается с изучения рабочей программы дисциплины, отражена в рабочих программах дисциплин.
Для конспектирования лекционного материала, а также выполнения семинарских/практических работ требуются рабочие тетради.
Самостоятельная работа обучающегося подразделяется на аудиторную и внеаудиторную самостоятельную работу
Аудиторная самостоятельная работа по дисциплинам выполняется на учебных занятиях (семинарские или практические) под непосредственным руководством преподавателя и по его заданию.
Основными видами аудиторной самостоятельной работы являются:
— выполнение практических работ;
— работа с нормативно-правовыми документами в области обращения лекарственных средств;
— решение ситуационных/симуляционных задач;
— презентация результатов научно-исследовательской работы по заданным темам
Выполнение практических работ осуществляется на семинарских/практических занятиях в соответствии с графиком учебного процесса и расписанием занятий.
Работа с основной, дополнительной литературой, эмпирическими и статистическими данными, как правило, основана на изучении документов и данных, их обобщении и представлении.
Решение ситуационных задач используется на семинарских/практических занятиях. Проблемная/ситуационная задача должна иметь четкую формулировку, к ней должны быть поставлены вопросы, ответы на которые необходимо найти и обосновать.
Критерии для оценки каждого вида аудиторной самостоятельной работы обучающегося разрабатываются преподавателем для конкретной дисциплины /цикла из предложенного перечня критериев оценки результатов аудиторной самостоятельной работы:
— уровень освоения учебного материала;
— умение использовать теоретические знания при выполнении лабораторных, практических, ситуационных, симуляционных задач;
— сформированность заявленных умений по теме аудиторного занятия;
— обоснованность и четкость изложения ответов;
— оформление материала в соответствии с требованиями, заявленными в задании;
— уровень самостоятельности обучающегося при выполнении аудиторной самостоятельной работы.
Внеаудиторная самостоятельная работа является элементом каждой темы дисциплин.
Планирование времени, необходимого на внеаудиторное самостоятельное изучение дисциплин, обучающие должны осуществлять весь семестр, предусматривая при этом регулярное повторение материала.
Материал, законспектированный на лекциях, необходимо регулярно прорабатывать и дополнять сведениями из других источников литературы, представленных не только в программах дисциплин, но и в периодических профильных научных изданиях, материалах конференций.
При изучении дисциплин сначала необходимо по каждой теме прочитать рекомендованную литературу и составить краткий конспект основных положений, терминов, сведений, требующих запоминания и являющихся основополагающими в этой теме для освоения последующих тем курса. Для расширения знания по дисциплине

рекомендуется использовать Интернет-ресурсы; проводить поиски в различных системах и использовать материалы сайтов, рекомендованных преподавателем.
При выполнении самостоятельной работы по написанию реферата необходимо: прочитать теоретический материал в рекомендованной литературе, периодических изданиях, на Интернет-сайтах; творчески переработать изученный материал и представить его для отчета в форме реферата, проиллюстрировав схемами, диаграммами, фотографиями и рисунками.
Тексты докладов и рефератов должны быть изложены внятно, простым и ясным языком.
Для обеспечения внеаудиторной самостоятельной работы по каждой теме дисциплин/блоку разработаны:
а) перечень основной и дополнительной литературы;
б) вопросы для самоконтроля.
При выполнении внеаудиторной самостоятельной работы обучающийся имеет право обращаться к преподавателю за консультацией с целью уточнения задания, формы контроля выполненного задания.
Контроль результатов внеаудиторной самостоятельной работы отражается в индивидуальном плане после выполнения внеаудиторной самостоятельной работы.
Критерии оценки внеаудиторной работы формируются преподавателем самостоятельно для каждого вида работы. Основными критериями оценки внеаудиторной работы обучающегося выступают:
- уровень освоения материала;
- уровень умения использовать теоретические знания при выполнении заданий, решении ситуационных задач;
- обоснованность и четкость изложения ответов,
- результаты тестирования по шкале оценок;
- уровень умения использовать электронные образовательные ресурсы;
- умение четко формулировать проблему, предложив ее решение, критическая оценка последствий решения;
- уровень умения сформулировать собственную позицию и аргументировать ее.

Качество выполнения внеаудиторной самостоятельной работы оценивается посредством текущего контроля самостоятельной работы обучающегося. Текущий контроль представляет собой форму планомерного контроля качества и объема осваиваемых компетенций в процессе изучения конкретной дисциплины, проводится на семинарских/практических занятиях и во время индивидуальной работы преподавателя с обучающимися.

Шкала оценивания внеаудиторной самостоятельной работы:
Зачтено – задание выполнено полно и правильно, изложено в правильных нормативных формулировках с использованием точного понятийного аппарата, с использованием рекомендованных источников литературы, продемонстрировано умение формулировать проблему, предложены пути ее решения, проведена критическая оценка последствий такого решения, а также умение формулировать собственную позицию и аргументировать ее.
Не зачтено – обучающийся не выполнил задание либо выполнил не в полном объеме, демонстрирует несформированность понятийного аппарата по теме, отсутствие умения формулировать проблему, обобщать материал, не может аргументировать свой ответ.

2. Методические рекомендации для организации и проведения практических занятий

Практическое занятие - вид учебных занятий, при котором в результате предварительной работы над учебным материалом преподавателя и студента, в обстановке их контактной работы в аудитории решаются задачи познавательного и воспитательного характера.
Цель такой формы обучения – углубленное изучение дисциплины, закрепление полученного теоретического материала в форме внеаудиторной самостоятельной работы, овладение методологией научного познания и формирования базовых умений. Немаловажным преимуществом практических занятий является и формирование навыков профессиональной дискуссии.
Задачи практических занятий:

- мотивация к регулярному изучению теоретического учебного материала, основной, дополнительной литературы;
- закрепление теоретических знаний, полученных при прослушивании лекций и во время внеаудиторной самостоятельной работы;
- получение навыков устного и публичного выступления по теоретическим вопросам, включая навыки по свободному оперированию организационными и управленческими понятиями и категориями;
- формирование навыков по универсальным и профессиональным компетенциям;
- возможность преподавателю систематически контролировать как самостоятельную работу студента, так и свою работу.

Практические занятия проводятся по плану.
Каждая тема практического занятия, как правило, включает: цель занятия, перечень основных и дополнительных источников литературы, вопросы к устному обсуждению на занятии, ситуационные задачи и перечень заданий, которые обучающиеся самостоятельно должны решить на практическом занятии.
Каждое практическое занятие посвящено, как правило, изучению нескольких компетенций и включает три основных этапа.
Первый этап - устный опрос по заранее сформулированным вопросам либо представление докладов/презентаций, подготовленных в рамках внеаудиторной самостоятельной работы по заранее сформулированным требованиям. Важнейшей частью этапа, является обсуждение представленных докладов/презентаций. Цель преподавателя – организовать обмен мнениями, дискуссию в группе, скорректировать уровень подготовленности студентов.
Одним из возможных элементов первого этапа является решение ситуационных задач, которые максимально приближены к профессиональной деятельности.
Требования к ответам обучающихся – самостоятельность в подборе фактического материала и аналитическом отношении к нему, умение рассматривать примеры и факты во взаимосвязи и взаимообусловленности, отбирать наиболее существенные из них.
Для оценивания первого (теоретического) этапа занятия используются знания, умения, владения, которые заявлены на каждое занятие:
1) знание учебного материала и владение понятийным аппаратом по теме занятия;
2) умение связывать теорию с практикой;
3) умение иллюстрировать ответ примерами, фактами, данными научных исследований;
4) умение применять теоретические знания при решении ситуационных задач.
Второй этап – аудиторное самостоятельное выполнение семинарских /практических заданий, которые обучающийся выполняет индивидуально либо в группе, если такое предусмотрено заданием.
В процессе выполнения самостоятельной аудиторной работы обучающийся имеет право на получение индивидуальных консультаций у преподавателя.
По окончании выполнения аудиторной самостоятельной работы обучающийся сдает отчет о выполнении самостоятельных лабораторных заданий преподавателю, который оценивается по шкале «зачет/незачет».
Критерии оценивания практического занятия осуществляются по следующим критериям:

1. своевременное выполнение внеаудиторной самостоятельной работы по изучаемой теме;
2. демонстрируемый обучающимся уровень усвоения заявленной к освоению компетенции (знания, умения, навыки);
— хорошее знание и уверенное владение на занятии теоретическим содержанием учебного материала;
— адекватное применение теоретического материала к решению ситуационных задач, заданий для аудиторной самостоятельной работы;
— умение аргументировать свои решения, развернуто отвечать на дополнительные вопросы преподавателя.
3. Соблюдение организационных и дисциплинарных требований, предъявляемых к обучающемуся на семинарских/практических занятиях: аккуратный внешний вид, соблюдение дисциплины на занятиях, полнота и своевременность представления выполненных заданий в полном объеме (не позднее даты окончания занятия и в полном соответствии с предъявляемыми к их содержанию и качеству оформления).
Третий этап – заключительный. Преподаватель дает общую оценку уровня подготовленности обучаемых к практическим занятиям, характеризует активность каждого обучающегося на занятии и озвучивает оценки каждому обучающемуся с их обоснованием.

Шкала оценивания осуществляется по четырехбалльной шкале (таблица 2)

Критерии оценивания лабораторного/практического занятия	Шкала оценок
Полное соответствие работы обучающегося требованиям. Обучающийся демонстрирует уверенные знания, способен творчески решать поставленные задачи, самостоятельно демонстрирует умения, обладает некоторыми навыками. Обучающийся успешно выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, демонстрирует глубокое теоретическое знание по изучаемой теме, умение его применять на практике (в установленный срок сдал протоколы занятия/представил и защитил доклады/презентации и др.).	Отлично
Работа обучающегося содержит неполное соответствие требованиям. Обучающийся демонстрирует хорошее знание материала, способен творчески решать поставленные задачи, демонстрирует базовые умения. Обучающийся выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, продемонстрировал знание учебного материала, содержатся отдельные пробелы в умении применить полученные теоретические знании к решению ситуационных задач .	Хорошо
Работа обучающегося содержит неполное соответствие требованиям. Обучающийся демонстрирует знание базового материала, способен решать поставленные задачи под руководством преподавателя, освоил базовые умения. Успешно выполнил внеаудиторную самостоятельную работу, продемонстрировал знание учебного материала, но затрудняется интерпретировать его практически.	Удовлетвори тельно
Работа не соответствует требованиям.	Неудовлетво рительно

3. Методические рекомендации по организации и выполнению рефератов
Реферат предусматривает углубленное изучение дисциплины, способствует развитию навыков самостоятельной работы с литературными источниками.
Реферат – краткое изложение в письменном виде содержания научного труда по предоставленной теме. Это самостоятельная научноисследовательская работа, где

обучающийся раскрывает суть исследуемой проблемы с элементами анализа по теме реферата. Приводит различные точки зрения, а также собственные взгляды на проблемы темы реферата.
Содержание реферата должно быть логичным, изложение материала носить проблемно-тематический характер.
Объем реферата может колебаться в пределах 15-20 печатных страниц.
Основные разделы: оглавление (план), введение, основное содержание, заключение, список литературы.
Текст реферата должен содержать следующие разделы:
— титульный лист реферата (приложение 2);
— ведение, актуальность темы.
— основной раздел.
— заключение
— список литературных источников
Список литературных источников- библиографическое описание используемых источников литературы, в том числе и интернет-источников, оформленное по ГОСТ 7.1 – 2003; 7.80 – 2000; должен иметь не менее 10 библиографических названий, включая сетевые ресурсы.
Текстовая часть реферата оформляется на листе следующего формата:
— отступ сверху – 2 см;
— отступ слева – 3 см;
— отступ справа – 1,5 см;
— отступ снизу – 2,5 см;
— шрифт текста: Times New Roman, высота шрифта – 14, пробел – 1,5;
— нумерация страниц – снизу листа. На первой странице номер не ставится.
Реферат должен быть выполнен грамотно с соблюдением культуры изложения. Обязательно должны иметься ссылки на используемую литературу, включая периодическую литературу за последние 5 лет.
Критерии оценки реферата:
— актуальность темы исследования;
— соответствие содержания теме;
— глубина проработки материала;
— правильность и полнота разработки темы;
— значимость выводов для дальнейшей практической деятельности;
— правильность и полнота использования литературы;
— соответствие оформления реферата стандарту;
— качество сообщения и ответов на вопросы при защите реферата.
Практическое занятие по защите рефератов может проводиться в качестве «круглого стола» в форме представления докладов, посвященных теме занятия, по следующим этапам:
Этап 1. Каждый обучающийся представляет собственный доклад (обязательно использование презентации) по выбранной теме. Доклад 5-7 минут. Обсуждение доклада, вопросы – 2-3 минуты.
Этап 2. Оценка докладов и презентаций, представленных в группе (таблица 3).

Таблица 3 - Шкала оценки докладов на практическом занятии

Критерии оценки	Шкала оценок
1. Доклад четко выстроен, сопровождается презентацией, отражающей проблематику доклада, имеет четкие выводы, полностью характеризующие работу. Автор отлично ориентируется в материале и	Отлично

отвечает на все вопросы, владеет специальной терминологией. 2. Обучающийся активно участвует в обсуждении докладов других обучающихся из группы	
1. Доклад структурирован, презентация не отражает в полной мере содержание доклада, допущены неточности, выводы нечеткие. Автор затрудняется ответить на вопросы, слабо использует специальную терминологию. 2. Обучающийся участвует в обсуждении докладов других обучающихся из группы	Хорошо
1. Доклад структурирован, содержание не полностью раскрывает цель доклада, отсутствует презентация. 2. Обучающийся пассивен при обсуждении докладов других обучающихся из группы	Удовлетвори тельно
1. Доклад не структурирован/отсутствует, презентация отсутствует. Автор не владеет материалом. 2. Обучающийся не участвует в обсуждении докладов.	Неудовлетво рительно

4. Методические рекомендации по подготовке и созданию презентаций

Создание материалов-презентаций — это вид самостоятельной работы обучающихся по созданию наглядных информационных пособий, выполненных с помощью мультимедийной компьютерной программы PowerPoint.

Этот вид работы требует координации навыков обучающегося по сбору, систематизации, переработке информации, оформления ее в виде подборки материалов, кратко отражающих основные вопросы изучаемой темы, в электронном виде. Создание презентаций расширяет методы и средства обработки и представления учебной информации, формирует у обучающихся навыки работы на компьютере.

Презентации готовятся обучающимся в виде слайдов с использованием программы Microsoft PowerPoint.

Обучающийся при подготовке презентации должен выполнить следующий комплекс взаимосвязанных видов самостоятельной работы:

— изучить материалы темы, выделяя главное и второстепенное;

— установить логическую связь между элементами темы;

— представить характеристику элементов в краткой форме;

— выбрать опорные сигналы для акцентирования главной информации и отобразить в структуре работы;

— оформить презентацию в соответствии с рекомендациями (таблица 4), разместить ее в электронной образованной среде университета, к установленному сроку либо представить на практическое/лабораторное занятие.

Таблица 4 - Методические рекомендации по оформлению презентации

Критерии оценки	Шкала оценок
1. Стиль	1.1 Соблюдайте единый стиль оформления. 1.2 Избегайте стилей, которые будут отвлекать от самой презентации. 1.3 Вспомогательная информация не должны преобладать над основной информацией (текст, рисунки).
2. Фон	Для фона предпочтительнее использовать более холодные тона (синий или зеленый).
3. Использование цвета	3.1 На одном слайде рекомендуется использовать не более трех цветов: один для фона, один для заголовков, один для текста. для фона и текста используйте контрастные цвета. 3.2. Обратите особое внимание на цвет гиперссылок (до и после

	использования).
4. Текст/ представление информации	4.1 Используйте короткие слова и предложения. 4.2. Минимизируйте количество предлогов, наречий, прилагательных. 4.3.Заголовки должны привлекать внимание аудитории. 4.4 Предпочтительно горизонтальное расположение информации. 4.5 Наиболее важная информация должна располагаться в центре экрана. Если на слайде располагается картинка, надпись должна располагаться под ней. 4.6 Наибольшая эффективность достигается тогда, когда ключевые пункты отображаются по одному на каждом отдельном слайде.
5. Шрифты	5.1 Для заголовков не менее 24 5.2 Для информации- не менее 18. 5.3Шрифты без засечек легче читать с большого расстояния. 5.4.Нельзя смешивать разные типы шрифтов в одном тексте 5.5.Для выделения информации следует использовать жирный шрифт, курсив или подчеркивание. 5.6 Нельзя злоупотреблять прописными буквами (они читаются хуже строчных букв).
6. Анимационные эффекты	Возможности компьютерной анимации для оформления презентации необходимо использовать умерено, они не должны отвлекать внимание от содержания информации на слайде.

Критерии оценивания презентаций:

— соответствие содержания теме;

— правильная структурированность информации;

— наличие логической связи изложенной информации;

— эстетичность оформления, его соответствие требованиям;

— презентация выполнена и представлена в срок.

Шкала оценивания презентаций разрабатывается преподавателем и доводится до сведения обучающихся вместе с заданием.

Оценка «Отлично»:

презентация отличается целостностью, логичностью и оригинальностью. Оформление логично, эстетично, не противоречит содержанию доклада. Информация структурирована. Иллюстрации презентации соответствуют содержанию, дополняют информацию о раскрываемой проблеме. Текст доклада, сопровождающего презентацию, излагается обучающимся самостоятельно, с незначительной опорой на печатный текст. Ответы на вопросы преподавателя и аудитории четкие, аргументированные, сопровождаются ссылкой на факты и примеры.

Оценка «Хорошо»:

презентация характеризуется целостностью, логической завершенностью, с незначительными недочетами в логике изложения материала. Оформление эстетично, логично, структурировано. Текст доклада излагается с преимущественной опорой на текст. Ответы на дополнительные и уточняющие вопросы не вносят ясности, преимущественно повторяют содержание презентации.

Оценка «Удовлетворительно»:

презентация характеризуется отсутствием единого стиля в оформлении, ввиду чего информация тяжело воспринимается аудиторией. Сведения, излагаемые обучающимся разрозненные, плохо структурированы и аргументированы. Текст доклада

преимущественно зачитывается, обучающимся допускаются неточности и ошибки в изложении материала. Ответы на дополнительные вопросы затруднительны.
Оценка «Неудовлетворительно»:
оформление презентации не соответствует заявленным требованиям. Работа характеризуется отсутствием единого стиля. Обучающийся представляет разрозненные сведения, которые слабо коррелируют с заявленной темой исследования, текст доклада зачитывается, обучающимся часто допускаются ошибки в изложении материала, допускаются ошибки в использовании научной и профессиональной терминологии. Ответы на дополнительные вопросы обучающийся не дает.

5. Организация самостоятельной работы обучающего при подготовке к текущей, промежуточной аттестациям

Текущий контроль осуществляется систематически с целью установления уровня овладения заявленными в рабочей программе дисциплины/практики компетенциями при изучении. В течение года в соответствии с программой дисциплины проводятся текущие аттестации. Форма проведения текущей аттестации (письменное / устное собеседование, тестирование, решение ситуационных задач, защита реферата) определяется руководителем курса и доводится до обучающихся. Вопросы по текущей аттестации доводятся до сведения обучающихся не позднее 3 дней до проведения аттестации.
Подготовка к промежуточной аттестации предполагает систематизацию обучающимся усвоенных в ходе обучения по дисциплинам профессиональных знаний и умений. Программа промежуточной аттестации экзамена имеет обобщающий характер и ориентирует обучающегося в процессе подготовки к нему на актуализацию знаний, умений и навыков, отражающих наиболее существенные компоненты содержания дисциплин, закрепление в профессиональном сознании комплексного и целостного знания.
Подготовка к промежуточной аттестации является формой самостоятельной работы обучающегося. Ее эффективной организации будут способствовать рекомендованные перечни основной и дополнительной литературы, информационных и электронно-образовательных ресурсов, а также список вопросов, которые составляют основу для итогового анализа профессиональной компетентности обучающегося и оценки ее соответствия требованиям ФГОС по компетенциям, закрепленным за дисциплинами. Ориентируясь в перечнях основной и дополнительной литературы, обучающийся может выбрать из них как основополагающие источники, так и те, которые позволят углубить и расширить знания по актуальным проблемам специальностей, систематизировать их и отразить в комплексе.
В ходе подготовки к промежуточной аттестации рекомендуется составлять развернутый план ответа на вопрос программы экзамена, что обеспечит логическую последовательность изложения материала. Продумывая структуру ответа, необходимо: во-первых, уделить внимание раскрытию теоретической сущности явления или понятий, обозначенных в контрольно-измерительном материале, во-вторых, осветить содержание и закономерности рассматриваемых явлений, отразить состояние их изученности в современной медицине. Обучающийся должен продемонстрировать на промежуточной аттестации владение категориальным аппаратом дисциплин, показать умение использовать знания, полученные при изучении дисциплин для анализа современных тенденций в медицине, применять их для решения профессиональных задач врачей по специальностям.
В ходе подготовки к промежуточной аттестации обучающемуся рекомендуется использовать весь набор методов и средств современных информационных технологий для изучения содержания отечественной и зарубежной литературы по дисциплине, анализа и оценки ее текущего состояния и перспектив развития.

При подготовке к промежуточной аттестации рекомендуется активно применять следующие образовательные и профессионально-ориентированные технологии:
– информационные технологии – компьютерные технологии, в том числе доступ в Интернет (для получения учебной и учебно-методической информации, представленной в научных электронных журналах и на сайтах библиотек);
– информационно-коммуникационные технологии.
Оценка знаний, умений и навыков, характеризующая этапы формирования компетенций в рамках изучения дисциплины осуществляется в ходе текущей и промежуточной аттестаций.
Форма проведения текущей/ промежуточной аттестации определяется рабочей программой дисциплины. Оценивание компетенций, вынесенных на промежуточную аттестацию в форме экзамена, осуществляется по четырехбалльной шкале:
оценка «отлично» - 5 баллов
оценка «хорошо» - 4 балла
оценка «удовлетворительно» - 3 балла
оценка «неудовлетворительно» - 2 балла.
При сдаче промежуточной аттестации в форме зачета:
«зачтено» - 3-5 баллов или «не зачтено» - 2 балла.

6. Методические материалы по самостоятельной работе обучающегося при прохождении производственной(клинической) практики

Производственная (клиническая) практика составлена по модулям – дисциплинам и проводится в форме контактной и самостоятельной работы обучающегося.
Контактная работа предусматривает работу руководителя практики с обучающимся в форме индивидуальных/групповых консультаций.
К самостоятельной работе по практикам относятся следующие виды работ обучающегося:
- ознакомление с нормативно-правовым обеспечением практик, включая программы практик;
- изучение законодательной и нормативно-правовой обеспеченности профессиональной деятельности в сфере обращения лекарственных средств в предметной области практики;
- выполнение заданий, заполнение отчета о прохождении практики;
- подготовка к промежуточной аттестации по итогам практики.
По окончании практики обучающийся оформляет отчёт. Материал для составления отчета собирается и накапливается с первого дня практики. Отчет должен содержать самоанализ выполненной работы обучающимся.
Во время прохождения практики необходимо выполнение следующих условий:
- Явиться на установочное собрание, проводимое руководителем практики и получить пакет документов в учебно-методическом отделе.
- В первый день практики прийти на базу к 8 часам утра, и представиться общему руководителю.
- Быть одетым строго по форме и следить за ее чистотой. Иметь сменную обувь.
- Работать строго по графику. Пропущенные дни, даже по уважительной причине, отрабатываются в дополнительное время.
- Ознакомиться с документацией структурных подразделений (поликлиника, стационар, приемный покой, в отделениях - процедурные кабинеты, пост и т.д.).
- Активно участвовать в общественной жизни структурных подразделений, а также в санитарно-просветительной работе.
- Бережно относиться к имуществу лечебно-профилактических учреждений.
- Быть дисциплинированными, спокойными и вежливыми в обращении с товарищами по работе, с больными и их родственниками, в отделениях соблюдать тишину и порядок.

- Ежедневно и аккуратно вести отчет, заполнять листы обязательных манипуляций. Критерии оценки промежуточной аттестации по производственной (клинической) практике представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Критерии оценки промежуточной аттестации по производственной практике

Критерии оценки	Шкала оценок
Обучающийся предоставил оформленный соответствующим образом, отчет и отзыв с положительной характеристикой руководителя практики; продемонстрировал систематические знания по контролируемым компетенциям; владеет способностью и готовностью применять знания, умения и навыки для решения профессиональных задач на практике; в ответе присутствует четкая структура, логическая последовательность, современная профессиональная терминология; ответ обоснован нормативной документацией и конкретными примерами из производственной практики.	Зачтено
Обучающийся предоставил неполный перечень отчетной документации; демонстрирует полное отсутствие или фрагментарные знания, умения и навыки по контролируемой компетенции и неспособность применять их на практике для решения профессиональных задач; не в состоянии обосновать свой ответ нормативной документацией и примерами из производственной практики; дополнительные и уточняющие вопросы преподавателя не приводят к коррекции ответа	Не зачтено

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕУЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ВЫБОРА ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Учебное пособие для ординаторов

Грозный 2018

Печатается по решению Ученого совета
ФГБОУ ВО «Чеченского Государственного Университета»
Протокол № 8 от 27.12.2018 г.

Составители: Л. Х. Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ
М. С. Хациева - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: Сайдуллаева М.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ЧГУ

Л.В.Тарамова Л.В. начальник отдела материнства Министерства Здравоохранения Чеченской республики

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3
ВВЕДЕНИЕ 4
СТАДИИ КЛИМАКТЕРИЯ..... 5
ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 8
1 ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 8
2 АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 10
3. ОСНОВНЫЕ РЕЖИМЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ 13
4 СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 17
5. ПЕРСПЕКТИВЫ ГЗТ 17
КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 18
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ 30
1 ПЕРИМЕНОПАУЗА..... 30
2 ПОСТМЕНОПАУЗА..... 36
3. ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА 43
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЗТ - гормональная заместительная терапия
РМЖ - рак молочных желез
АКТГ - андренокортикотропный гормон
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ИМТ - индекс массы тела
ККТ - количественная компьютерная томография
МПК - минеральная плотность костной ткани
МПА - медроксипрогестерона ацетат
ДГЭА - дегидроэпиандростерон
СМЭР - селективный модулятор эстрогеновых рецепторов
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Климактерий является естественным биологическим процессом перехода от репродуктивного периода к старости, связанным с прекращением функции яичников. В тоже время возникающий в этот период дефицит -эстрогенов может сопровождаться многообразными патологическими симптомами и развитием «климактерического синдрома».

Средняя продолжительность жизни женщин в Европе составляет около 80 лет, 75% женщин достигают менопаузы в возрасте 52,4 лет, следовательно, около 30 лет жизни проходит в постменопаузальном периоде. Это означает, что у большинства женщин климактерий совпадает с полноценной профессиональной и семейной жизнью. Женщины в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 64 лет составляют около 26,3% женского населения Европы.

Около 70% женщин расценивают симптомы климактерического синдрома как тяжелые или средние. Только 30% женщин отмечают легкие климактерические проявления или не имеют их вовсе. Кроме того, симптомы дефицита этрогенов могут появляться более чем у 50% женщин в постменопаузе (в исследовании Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS)) в виде приливов жара, сухости во влагалище, нарушениях сна. Существует потребность не только в устранении вазомоторых симптомов, но и в предупреждении развития долговременных нарушений, например, остеопороза, что приобретает особую важность в связи с увеличением продолжительности жизни населения.

Основными методами профилактики и лечения климактерического синдрома является гормональная заместительная терапия (ГЗТ) аналогами половых стероидных гормонов. Частота ее применения существенно отличается в разных странах. В США число женщин пери- и постменопаузального возраста, применяющих ГЗТ, достигает 30 40%, в Австралии — 28%, в странах Европы колеблется от 12 до 30%, в России — 0,2%. Столь выраженные различия в частоте использования гормональной заместительной терапии связаны как с мнением медицинских работников, прописывающих ГЗТ, так и с личными представлениями женщин, влияющими на готовность принять решение о начале применения ГЗТ и затем на приверженность к се продолжению. Около 20-30% женщин после назначения ГЗТ, так и не начинают прием препаратов. Через год применение гормональной заместительной терапии продолжают не более 30-35%. Прекращение приема ГЗТ наиболее часто связано с побочными эффектами — кровянистыми выделениями, тошнотой, головными болями или озабоченностью относительно возрастания риска рака и тромбофилнчсских осложнений при длительном приеме препаратов.

Назначение системной ГЗТ не показано женщинам в постменопаузе с уже существующей ИБС с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эффект различных прогестагенов на функцию сосудов до сих нор не ясен. Предварительные результаты, полученные в экспериментальных исследованиях in vivo и in vitro показали, что разные прогестагены могут оказывать различное влияние на сосуды .

Половые стероиды могут влиять на различные новообразования по-разному. Риск рака молочных желез (РМЖ) может повыситься при длительном использовании ГЗТ, в то время как риск колоректального рака снижается. Однако большинство женщин опасается развития РМЖ значительно больше, чем иной

формы рака, и это отражается на их отношении к ГЗТ. Использование монотерапии эстрогенами без противодействующего влияния прогестагенов повышает риск рака эндометрия, однако этот эффекг сводится к минимуму при одновременном назначении прогестагенов. Другие формы рака, например, рак шейки матки не является противопоказанием для назначения ГЗТ.

Общая продолжительность влияния как эндогенных, так и экзогенных эстрогенов и прогестагенов оказывает влияние на рискРМЖ. Некоторые прогестагены могут усиливать пролиферативные процессы в ткани молочных желез. В части исследования WHI, где использовалась монотерапия эстрогенами, не было обнаружено повышения частоты РМЖ. Более того, было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты диагностирования этого заболевания у женщин, не получавших эстрогенную терапию до включения в исследование. В ходе WH1 абсолютный риск РМЖ не повышался вплоть до 7 лет применения ЗГГ.

Современные подходы к применению ГЗТ включают:

1) Индивидуальный выбор режима и длительности ГЗТ, способа введения препаратов с учетом показаний, противопоказаний и факторов риска.
2) Использование минимальных эффективных доз: начинать 31 I следует с минимальной, адекватной дозы, которую можно повысить в случае необходимости. Доказано, что низкие и ультранизкие дозы также эффективны для купирования проявлений климактерического синдрома.
3) Применение ГЗТ преимущественно для терапии климактерического синдрома средней и тяжелой степени и профилактики остеопороза женщин в пери менопаузе.
4) Проведение обследования до начала и в процессе ГЗТ для оценки ее безопасности.
5) Не следует произвольно ограничивать продолжительность терапии. Польза, риски терапии и предпочтения пациентки должны обсуждаться не реже одного раза в год.
6) Целесообразно, чтобы медицинское обслуживание пациенток осуществлялось на междисциплинарной основе врачами смежных специальностей.

СТАДИИ КЛИМАКТЕРИЯ

Климактерий — (от греческого «klimakier» — ступень лестницы) естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода к старости, связанный с прекращением функции яичников.

Для определения фазы климактерия используются следующие термины:

- Пременопауза
- Менопауза
- Перименопауза
- Постменопауза

Пременопауза — начальный период снижения гормональной функции яичников: который эндокринологически характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов, биологически — снижением фертильности и клинически — изменением длительности менструальных циклов. Продолжительность променопаузы составляет от 2 до 6 лет.

Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или межменструальных кровянистых выделений начинаются при приближении

менопаузы. Этот период может быть ассоциирован с симптомами эстроген-дефицитного состояния и оказывать влияние на качество жизни и повседневной активности. Превалирующий симптомокомплекс заключается в классических вазомоторных симптомах в виде приливов жара, эпизодов потливости и ассоциирован с нарушениями сна, однако также можно ожидать симптомов со стороны центральной нервной системы, таких как усталость, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение. Со временем могут присоединиться, признаки вульвовагинальной атрофии и снижение либидо, а также симптомы со стороны мочевыделительной системы.

Одним из наиболее частых симптомов являются «приливы жара», которые появляются более чем у 75%, женщин в менопаузе. Пациентки часто описывают эти эпизоды как повторяющиеся периоды приливов, потливости и чувства жара, которое начинается с лица и верхней части груди. Приливы также могут проявляться чувством беспокойства, пульсации и покраснением кожи. Эти эпизоды обычно длятся 2-4 минуты и могут различаться по частоте, так у некоторых женщин они повторятся много раз за день, у других — могут встречаться редко, раз в месяц. Хотя они не угрожают жизни, приливы могут значительно нарушать качество жизни и активность женщин.

Механизм возникновения горячих приливов изучен не полностью. Приливы возникают из-за транзиторных нарушений терморегуляции на уровне гипоталамуса. Снижение концентрации эстрогенов в крови и тканях ведет к нарушению регуляции серотонинэргичсских и норадренэргических механизмов в соответствующих областях головного мозга (центр терморегуляции). Эти вазомоторные симптомы в большей степени объясняются сенситизацией определенных популяций серотонинэргнческих рецепторов (5 НТ1 А, 5 НТ2А) в гипоталамусе, а также активацией выброса андренокортикотроппого гормона (АКТГ), ведущего к активации коры надпочечников. Обнаружено, что у женщин с приливами наблюдается уменьшение границ терморегуляторной зоны. Даже небольшое увеличение температуры тела, превышающей верхнюю границу терморегуляторной зоны, вызывает потливость и периферическую вазодилатацню, сопровождающуюся ощущением прилива. Повышение уровня норадреналина и недостаток серотонина вызывают сужение границ терморегуляторной зоны. Во время приливов резкий подъем уровня метаболитов норадреналина коррелирует с повышением температуры тела. (снижение уровня серотонина происходит параллельно со снижением эстрадиола. Также в патогенезе приливов обсуждается снижение уровня эндорфннов и катехолэстрогенов, которое происходит на фоне гипоэстрогенемни.

Менопауза — отсутствие менструаций в результате прекращения гормональной функции яичников.

- Естественная менопауза устанавливается ретроспективно, но прошествии не менее 12 месяцев с момента последней самостоятельной менструации.
- Ранней называется менопауза, наступившая в возрасте от 40 до 44 лет.
- Преждевременной — менопауза в возрасте от 36 до 39 лет.
- Индуцированная менопауза может быть хирургической или ятрогенной:
- Хирургическая наступает после удаления обоих яичников.
- Ятрогенная – после химио- или лучевой терапии.

Перименопауза — включает в себя пременопаузу, менопаузу и 1 год постменопаузы.

Постменопауза характеризуется стойким снижением уровня эстрадиола (Е,); снижением соотношения эстрадиол (Е1)/эстрон (Е2)<1- повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) снижением соотношения ЛГ/ФСГ< 1. Кроме того, в постменопаузе наблюдается уменьшение синтеза глобулина, связывающего половые стероиды и относительная гиперандрогснемия.

Классификация климактерических расстройств

I группа — ранние симптомы

- Вазомоторные — приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипо- или гипертензия, учащенное сердцебиение.
- Эмоционально-вегетативные — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

II группа — средневременные симптомы

- Урогенитальные — сухость во влагалище, боль при половом акте, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгии. недержание мочи.
- Кожа и ее придатки — сухость и ломкость ногтей, появление морщин, сухость и ломкость волос.

III группа — поздние симптомы

- Обменные нарушения — сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз), постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Тяжесть климактерического синдрома может быть оценена как по количеству приливов в сутки, так и на основании интегрального индекса Купермана. При вычислении индекса Купермана учитываются различные симптомы, их выраженность, оцененная в баллах от 0 до 3 и коэффициент для каждого симптома который, отражает его клиническую значимость. Суммарный индекс Купермана при легкой степени тяжести климактерического синдрома составляет 12-34, при средней степени 35-58 и при тяжелой — превышает 58.

Таблица I

Расчет менонаузального индекса Купермаиа

Симптом	Баллы (Б) от 0 до 3	Коэффициент для каждого симптома (К)	11 рот-ведение (Б х К)
1. Приливы		4	
2. Потливость		2	
3. Бессонница		2	
4.Нервозность. Раздражительность		2	
5.Тревожность, подавленность		1	
6. Головокружение		1	
7.Невозможность сосредоточиться		1	
8. Боль в суставах		1	

9. Головная боль		1	
10. Сердцебиение		1	
Индекс Купермана (сумма)			E =

ПРИНЦИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. Показания и противопоказания для гормональной заместительной терапии

Принципы гормональной заместительной терапии

- Используются только натуральные эстрогены, которые в отличие от этинилэстрадиола, не влияют на коагуляцию, меньше стимулируют пролиферацию эндометрия и более эффективно воздействуют на метаболизм костной ткани.
- Низкие дозы эстрогенов, создающие уровень эстрадиола в крови, соответствующий ранней фолликулярной фазе.
- При наличии матки обязательно добавление гестагенов на 10-14 дней в каждом цикле.
- При удаленной матке возможна монотерапия эстрогенами.
- Продолжительность лечения зависит от цели ГЗТ.

Показания для ГЗТ

- Ранняя и преждевременная менопауза.
- Длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте.
- Первичная аменорея (кроме синдрома Рокитанского-Кюстнера)
- Искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия).
- Ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе.
- Урогенитальныс расстройства.
- Наличие факторов риска развития остеопороза.
- Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в пременопаузе.

Факторы риска постменопаузального остеопороза

Все факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов можно разделить на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифнцируемые.

Факторы риска постменопаузального остеопороза:

- предшествующие переломы. Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при минимальной травме, — наиболее значимый фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов, имеющий даже большее значение, чем минеральная плотность кости (МПК) ;
- низкая минеральная плотность кости;
- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра;
- позднее менархе (старше 16 лет);
- ранняя или преждевременная менопауза.
- низкая масса гела;
- периоды аменореи и/или олигоменореи;
- бесплодие (ановуляция);
- системный прием глюкокортикондов (более 3 месяцев);
- этническая принадлежность (европеоидная или монголоидная расы).

Следует подчеркнуть, что сочетание нескольких факторов имеет кумулятивный эффект и увеличивает риск остеопороза и переломов.

Также выделают факторы, предрасполагающие к развитию остеопороза. связанные с образом жизни и питания:

- низкое потребление кальция и витамина D;
- курение;
- алкоголизм;
- склонность к падениям;
- малоподвижный образ жизни;
- длительная иммобилизация;
- длительное парентеральное питание;
- •злоупотреблением кофеином.

Кроме того, выделяют ряд заболеваний, достоверно увеличивающих риск развития остеопороза:

- сахарный диабет 2-го типа;
- ревматоидный артрит;
- целиакия.

Также следует учитывать:

- заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко-Кушинга. тиреотоксикоз, гиперпаратериеоз. сахарный диабет 1 типа).
- заболевания ЖКТ (язвенный колит, болезнь Крона, мальабсорбция. Состояние после резекции желудка),
- заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони),
- заболевания крови (мнеломная болезнь, лейкозы, лимфомы, талассемня),
- хронические обструктивные заболевания легких.

Абсолютные противопоказания для ГЗТ

- Беременность.
- Кровотечение из половых путей неясного генеза.
- Острый гепатит.
- Острый тромбоз глубоких вен.
- Острое тромбоэмболнческое заболевание.
- Нелеченые опухоли половых органов и молочных желез.
- Кожная порфирия.
- Менингинома.
- Рак молочной железы.

Относительные противопоказания для ГЗТ

- Миома матки.
- Эндометриоз.
- Тромбоз поверхностных вен в анамнезе.
- Семейная гиперандрогенемия.
- Желчно-каменная болезнь.
- Эпилепсия.
- Рак яичников.
- Рак шейки матки (в анамнезе).

При наличии относительных противопоказаний для назначения ГЗТ требуется индивидуальная оценка соотношения преимуществ и риска гормональной терапии. Относительные противопоказания могут потребовать расширения обследования перед началом применения ГЗТ, заключение других специалистов о безопасности терапии, выбор пути введения препаратов, проведения тщательного мониторинга показателей, позволяющих оценивать влияние препаратов в конкретной ситуации.

После оперативного (в том числе радикального — экстирпация матки с придатками) лечения по поводу быстрорастущей миомы матки или распространенного эндометриоза, в течение первых 2 лет после операции не рекомендуется применять монотерапию эстрогенами, которая может привести к активизации пролиферативных процессов в эндометриоидных гетеротопиях на брюшине малого таза, сохранившихся после операции. Таким женщинам целесообразно назначать комбинированную монофазную эстроген-прогестагенную терапию в непрерывном режиме с применением максимально низких доз натуральных эстрогенов или тиболон.

Пациенткам с эпилепсией, перенесшим гистерэктомию, целесообразно применение комбинированной эетроген-прогестагенной терапия в непрерывном режиме, так как прогестагены оказывают антиконвульсивный эффект.

Заболевания печени, поджелудочной железы, расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза, гипертриглицеридемия мигренознысе головные боли являются показанием для выбора парентеральною пути введения гормональных средств.

Противопоказания к некоторым компонентам ГЗТ

Для этрогенов:

- Рак молочной железы (в анамнезе).
- Рак эндометрия (в анамнезе).
- Тяжелая дисфункция печени.
- Порфирия.
- Эстрогензависимыс опухоли (в анамнезе).

Для гестагенов:

- Менингинома.

2. Алгоритм обследования перед назначением гормональной заместительной терапии

Перед назначением 3ГТ всем пациенткам проводится обследование, включающее:

- Сбор анамнеза и оценку тяжести климактерическою синдрома
- Объективное обследование, включающее измерение АД. Индекса массы тела (ИМТ), бимануальное исследование молочных желез, гинекологический осмотр.
- Онкоцитологическое исследование.
- УЗИ органов малого таза.

Выполняется трансвагинально сразу после менструации у женщин в перименопаузе и в любой день у пациенток в постменопаузе. У женщин, не имеющих менструаций, назначение ГЗТ возможно при значении

М-эха до 5 мм.

Контроль эндометрия перед назначением ЗГТ

Оценка результатов:

1. В случаях, когда величина М-эхо менее 5 мм и эндометрий однородный, то при отсутствии других противопоказаний может быть назначена ГЗТ.
2. В перименопаузе, если М-эхо превышает 5 мм, но не более 1 см, целесообразно назначение прогестагенов для проведения так называемого «гормонального кюретажа». Контрольное УЗИ проводится после кровотечения и если толщина эндометрия не более 5 мм. то пациентке назначается ГЗТ. При М-эхо превышающем 5 мм проводится раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией или вакуум-кюрстаж (Pipellc) с последующим гистологическим исследованием. 3 В постменопаузе при наличии М-эхо эндометрия более 5 мм необходимо проводить гистологическое исследование эндометрия.

   В дальнейшем вопрос о назначении гормональной терапии решается в зависимости от результатов гистологии.

- ***Маммография*** (является высокоинформативным методом исследования молочных желез) — в перименопаузе целесообразно выполнять в первую фазу менструального цикла.
- ***Биохимические показатели крови и коагулограмма.***
- ***Исследования, которые проводятся по дополнительным показаниям:***
- Определение ФСТ, ЛГ, эстрадиола, пролактина, оценка функции щитовидной железы.
- У женщин с избытком массы тела рекомендуется проведение ультразвукового исследования печени, пробы на толерантность к глюкозе, оценка липидограммы.
- В ряде случаев пациенткам необходима консультация и беседа врача-психотерапевта.
- Осмотр терапевта, ЭКГ.
- Оценка состояния костной ткани.

В настоящее время применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциомстрия (DXA) и количественная компьютерная томография (ККТ). В последнее время появились методы магнитно-резонансной визуализации и микрокомпьютерная томография отражающие в большей степени параметры микроархитектоники. Наибольшее широкое применение получила остеоден-ситометрия (DXA), которая проводится для определения степени выраженности остеопенни, а также для динамического контроля минеральной плотности костной ткани в процессе проводимой терапии.

Стандартный метод диагностики остеопороза — DXA аксиального (центрального) скелета: поясничный отдел позвоночника и проксимальные отделы бедренной кости.

Известно, что выраженность остеопороза коррелирует со степенью снижения минеральной плотности костной ткани. Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются:

- костный минеральный компонент (bone mineral component) показывает количество минерализованной ткани (в г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (в г/см2);
- минеральная плотность костной ткани (MilK или bone mineral density — HMD) — обычно оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (в г/см^1).

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры наиболее приемлемым способом оценки МПКТ является использование Т- и Z-критериев.

Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста.

Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений от среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Диагностика остеопсиии и остеопороза в соответствии с рекомендациями ВОЗ проводится по следующим критериям (1994 г):

1) Нормальные значения МПК — показатели Т-критерия от +2,5 до -1 SD от пиковой костной массы.
2) Остеопения (снижение костной массы) — показатели Т-критерия от-1 до-2,5 SD.
3) Остеопороз — минеральная плотность костной ткани снижена не менее чем на 2,5 SD но сравнению со средним значением этого показателя в период возрастного «пика» костной массы у женщин (Т-критерий ниже -2,5 SD).
4) Выраженный (тяжелый) остеопороз — МПК снижена более чем на 2.5 SD но отношению к средней МПК у молодых здоровых женщин, с наличием в анамнезе одного и более переломов.

До настоящего времени классификация остеопороза но ВОЗ не пересмотрена, но в 2009 году Международное общество но клинической денсиометрия предложило новую интерпретацию результатов денситометрни по Т- и Z критериям. Приведем некоторые из них.

Оценка МПК у женщин в пери- и постменоиаузальном периодах проводится по Т-крнтерню. У женщин до наступления менопаузы предпочтительнее использовать Z-критерий.

Для определения МПК и диагностики остеопороза необходимо использовать область шейки бедра и весь проксимальный отдел бедренной кости (total hip), выбирая для диагноза наименьший показатель Т-критерия. Другие регионы интереса, включая область Варда и большой вертел, не должны использоваться для диагностики.

Рекомендовано проводить оценку МПК не чаще одного раза в год, мониторинг изменений оценивать в разных отделах скелета и по «худшему» показателю Т-критерия.

3. Основные режимы и препараты для гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе

Основные типы препаратов для ГЗТ

- Препараты, содержащие эстрогены (монотерапия).
- Комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом или непрерывном).
- Комбинация эстрогенов с андрогенами.
- Монотерания прогестагенами или андрогенами (используется редко).

Способы введения препаратов для ГЗТ

- Пероральный.
- Трансдермальный.
- Интравагнпальный.
- Внутриматочиый.
- Внутримышечный.

При выборе лекарственной формы и способа введения учитываются: цели ГЗТ для конкретной пациентки, наличие сопутствующих заболеваний (патологии желудочно-кишечного тракта, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемня, курение), удобство для пациентки, способность придерживаться определенной схемы применения.

Факторы, определяющие выбор препарата для ЗГТ

I. Наличие или отсутствие матки

- При удаленной матке возможна монотерапия эстрогенами.
- При интактной матке всегда назначается комбинированная терапия: эстрогены в сочетании с прогестагенами или тиболон (в иостменопаузе).

2. Период климактерия

- В перименопаузе — циклические схемы.
- В постменопаузе — непрерывная схема.

3. Сопутствующие заболеваний и цель терапии — определяют выбор лекарственной формы (гель, таблетки, пластырь) и вид гестагена.

Таким образом, выбор гормональной терапии зависит от различных индивидуальных факторов, включающих тяжесть клинических проявлений, особенности анамнеза, наличия сопутствующей экстрагенптальной патологии. Терапия должна быть комплексной, назначаться после полного клинико-лабораторного обследования пациенток с учетом возможных противопоказаний, в дальнейшем необходимо проводить динамическое наблюдение за данным контингентом больных.

Дозы гормонов для заместительной терапии подбираются в соответствии с принципом: «Так много, как необходимо, так мало, как только возможно»

Минимальные эффективные дозы подбираются индивидуально и должны обеспечивать:

- Купирование климактерических жалоб и симптомов урогенитальной атрофии.
- Стабильность цикла, отсутствие межменструальных кровотечений (циклическая ГЗТ) или аменорею (непрерывная ГЗТ).
- Атнтиостеопоротнческнй эффект (в комплексной терапии).

Показания для парентерального введения эстрогенов при ГЗТ

- Заболевания печени, поджелудочной железы.
- Расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза.
- Гипертриглицеридемия.
- Гипертензия.
- Гиперинсулинемия.
- Повышенный риск холелитиаза.
- Курение.
- Мигренозные головные боли.
- Для повышения приемлемости ГЗТ.

Известно, что при трансдермальном применении эстрогенов удается нзбежать метаболизма при «первом прохождении» через печень и тонкий кишечник. При пероральном введении эстрогены абсорбируются в портальной системе и проходят через печень до попадания в систему кровообращения. При трансдермальном пути введения эстрогены непосредственно попадают в кровяное русло подкожной ткани

Таблица 2.

Эстрогенные препараты для парентерального введения

Лекарственные формы	Препараты	Состав	Дота мг/еут
Пластырь 7 дневный	Климара	Эстраднол	0.05
Гель	Эсгрожель	17$_{\beta}$- зстрадиол	1.5
Гель	Дивигель	Эстраднол	0.5 1.0
Свечи, мази	Овесгин	Эстриол	0.5 1.0

Таблица 3

Пероральные эстрогенные препараты для ГЗТ

Название	Состав	Доза, мг (в табл.)
Эстрофем	17 р-тстрадиол	2.0
Прогинова	Эстрадиола валерат	2.0
Овестин	Эстриол	1.0 или 2.0

и распределяются в организме прежде, чем произойдет метаболизм в печени. Именно поэтому транедермальный путь введения имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с пероральным. При этом применение эстрогенсодержащих гелей (эстрожель, дивигель) является более предпочтительным (возможность дозирования, отсутствие кожных реакции) но сравнению с пластырями.

С 2008 года Тнболон («Ливиал») относится к группе «Другие эстрогены».

Классификация прогестагенов (входящих в состав препаратов для ГЗТ, применяющихся в России)

Прогестерон и прогестерон-подобные соединения

1. Натуральные: микронизированный прогестерон (утрожестан).
2. Синтетические:

- Дидрогестрон (дюфастон).
- Производные прегнана (медрокснпрогестерона ацетат (МПА), ципротерона ацетат).

Производные 19-нортестостерона

1. Этинилнрованные
- Эстран-дериваты: норэтистерон, линестренол.
- Гонан-дериваты (13-этилгонаны): левоноргестрел.

2. Неэтинилированные: диеногест, дроспиренон.

Дроспиренон – гестаген, обладающий антиминералкортикоидным и антиандрогенным эффектами.

Прогестагены в составе ГЗТ

- Женщинам с интактной маткой, получающим эстрогены, необходимо добавлять прогестагены для защиты эндометрия. Прогестагены защищают эндометрий от пролиферативного влияния эстрогенов. Даже при назначении низких и ультранизких доз эстрогенов добавление прогестагенов при наличии матки является обязательным.
- При циклическом режиме ЗГТ прогестагены должны добавляться каждый месяц в адекватной дозе в течение 10-14 дней.

Таблица 4

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты для циклической ГЗТ

Препарат (фирма-изготовитель. страна)	Эстроген, мг	Прогестаген, мг
Клнмонорм «Банер», Германия	Эстрадиола валерат. 2.0	Левоноргестрел. 0.15
Климен «Байер», Германия	Эстрадиола валерат, 2.0	Ципротерона ацетат, 1.0
Цикло-Прогинова «Байер», Германия	Эстрадиола валерат. 2,0	Норгестрел. 0.5
Дивина «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат. 2.0	Медрокснпрогестерона ацетат, 10
Фемостон 1/10 Эбботг Биолоджикалс Б В . Нидерланды	17β- эстрадиол. 1.0	Дидрогестерон. 10
Фсмостон 2/10 Эббоп Биилцджикалс Б В., Нидерланды	17β-эстраднол. 2.0	Дидрогестрон. 10
Трисеквенс «Ново Нордиск», Дания	Эстраднол, 2,0 Эстраднол. 2.0 Эстраднол. 1.0	Норэтистерона ацетат. 1.0
Дивисек «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат. 2,0 Эстрадиола валерат, 2.0 Эстрадиола валерат. 1.0	Медроксипрогестерона ацетат. 10

- Непрерывный комбинированный режим терапии связан с более низкой частотой гиперплазии и рака эндометрия по сравнению с общей популяцией.

• Как и при применении эстрогенов, рекомендуется использовать прогестагены в минимальной, эффективной дозе с целью мимации возможных побочных эффектов и рисков.

Знание фармакологии различных видов эстрогенов и прогестагенов позволяет клиницистам индивидуально подобрать препараты и режимы их назначения для лечения различных климактерических расстройств в зависимости от гинекологического и соматического статуса пациентки и наличия факторов риска.

Женщинам с метаболическим синдромом предпочтительнее назначать препараты, в состав которых входит микронизированный прогестерон (например, комбинация эстрожель- утрожестан, дивигель-утрожестан, прогинова-утрожестан), протестагенный компонент, относящийся к производным прогестерона (дюфастон) или производный спиронолактона – дроспиренон. Для профилактики остеопороза более эффективны средства, имеющие в своем составе производные 19-нортестостерона.

Режимы заместительной гормонотерапии

I. Монотрапия

•Монотерапия эстрогенами: прогинова, эстрофем, климара, эстрожель, дивигель, овестин (прерывистые курсы и непрерывный режим). Монотерапия прогестагенами: утрожестан, дюфастон, оргамегрил.

II Комбинированная терапия в циклическом режиме

• Двухфазные препараты - прерывистый циклический режим (дивина, климен, климоиорм, циклопрогинова).

•Двухфазные препараты - непрерывный режим (фестон – 1/10, фемостон –2/10,

•Трехфазные препараты- непрерывный режим (трисеквенс, дивисек)

III Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме

• Эстрогены с прогестагенами (фемостон 1/5 конти, анжслик клиогест, климодиен, индивина 1+2,5; инднвина 1+5; индивина 2+5).

.IV Другие препараты

•Тиболон (Ливиал, MSD,США) - непрерывный режим (обладает эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием).

Таблица 5

Эстроген-гестагенные препараты для монофазной ГЗТ в непрерывном режиме

Препарат (фирма-изготовитель, страна)	Эстрогены	Доза мг/сут	Прогестагены	Доза, мг/сут
Клиогест «Ново Нордиск». Дания	Эстрадиол	2 мг	Нортистерона ацетат	1 мг
Климоденон «Байер». Германия	Эстрадиола валерат	2 мг	Дисногест	2 мг
Индивина 1+2.5 «Орион Фарма». Финляндия	Эстрадиола валерат	1 мг	МПА	2.5 мг
Индивина 1*5 «Орион Фарма». Финляндия	Эстрадиола валерат	1 мг	МПА	5 мг

Индивина 2+5 «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат	2 мг	МПА	5 мг
Фемостон 1/5 кош и «ЭбботтБиолоджикалс Нидерланды	17ß эстрадиол	1 мг	Дидрогестерон	5 мг
Анжелик «Байер». Германия	17ß эстрадиол	1 мг	Дроспиренон	2 мг

4. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM)

В стадии изучения находится один из SERM — базедоксифин. Ранее изучавшееся сочетание эстрогенов с ролаксифеном и лазофоксифеном, не продемонстрировали протективиого эффекта на эндометрий. Базедоксифсн в сочетании с коньюгированнымн эквин-эстрогенами (0,45 и 0,625 мг) обладает защитным влиянием на эндометрий, при этом данная комбинация обеспечивает уменьшение вазомоторных симптомов. Получены данные о позитивном действии на вульвовагинальную атрофию, сон и качество жизни. При сочетании базедоксифина с 0,3 мг конъюгированных эстрогенов уменьшение вазомоторных симптомов выражено в значительно меньшей степени. Не было выявлено гиперплазии эндометрия за период 2-летнего наблюдения, аменорея наблюдалась в 90% случаев. Также статистически достоверным оказалось снижение резорбции костной ткани на фоне лечения.

5. Перспективы ГЗТ

В ближайшее время в клинической практике появится новый препарат для ГЗТ в постменонаузе (Abbott), содержащий 0,5 мг 17ß эстрадиол в сочетании с 0,25 мг дидрогестерона.

Создан препарат для вагинального применения, содержащий эстрадиола гемигидрат в эквивалентной дозе 10 мкг эстрадиола (Нова Нордиск, Дания). Показания — лечение атрофии эпителия влагалища в постменонаузс.

Изучается влияние эстстрола E_4 (фетальный эстроген, вырабатывающнй в печени плода), который в отсутствии эстрадиола обладает слабыми эстрогснными свойствами, а в присутствии эстрадиола он действует как антагонист эстрогенов, причем этот эффект является дозозависимым. При исследовании на биологических моделях применение E_4 приводило к значительному уменьшению количества и размеров опухоли молочной железы уже через 4 недели лечения. В исследованиях на добровольцах эстетрол обладает хорошей переносимостью, подавляет овуляцию, стимулирует пролиферацию слизистой влагалища и эндометрия и уменьшает приливы, при этом не обладает стимулирующим влиянием на клетки молочной железы.

Возможно применение эстстрола для контрацепции, профилактики остеопороза, лечения вульвовагинальной атрофии и вазомоторных симптомов. Эстетрол обладает всеми преимуществами эстрогенов без негативного влияния на молочную железу.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что ухудшение состояния у женщин в постменонаузе обусловлено не только гипоэстрогенисй, но и

прогрессивным снижением продукции эндогенного дегндроэпиандростерона (ДГЭА). Синтез дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭГА) снижается в соответствии с возрастом, напротив, уровень циркулирующего кортизола не имеет такой тенденции. Повышение индекса кортизола/ДГЭА-S может отчасти служить критерием физиопатологических возрастных изменений. Назначение женщинам в постменопаузе пероральной формы ДГЭА или ДГЭА-S (50-100 мг в день) оказывает благоприятное влияние на физическое и психическое здоровье и позитивно воздействует на нейроэндокринные функции, в частности, на опиатную систему.

ДГЭА в дозе 50 мг вызывает повышение (выше физиологического) уровня Δ4-андрогенов и повышение уровня эстрогенов, адекватное тому, которое возникает на фоне 100 мг трансдермальной формы эстрадиола.

В одном из последних исследований женщинам в ранней (50—55 лет) и поздней (60-65 лет) постменонаузе назначался перорально низкодозированный ДГА (25 мг в день) и затем оценивались эндокринные и нейроэндокринные параметры. В течение 12 месяцев лечения уровни ДГЭА. ДГЭА-S, андростенднона, тестостерона, дегидротестостерона. эстрона, эстрадиола. прогестерона, 17-ОП; аллопрегненолона и ß-эндорфина прогрессивно повышались без существенных различий в обеих группах. Напротив, уровень кортизола прогрессивно снижался в обеих группах, не наблюдалось существенных изменений толщины эндометрия. Кроме того, наблюдалось позитивное влияние лечения препаратом ДГА на уровень IGF-I в обеих группах (сходное с влиянием ЗГТ).

Таким образом, низкие дозы ДГА оказывают положительный эффект на эндокринную и нейроэндокриппую системы и вызывают изменения, которые противодействуют возрастным явлениям, имеющим место в постменопаузе.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Кроме оценки показании и противопоказаний для ЗГТ индивидуального выбора препаратов, важным является проведение подробного консультирования относительно преимуществ ЗГТ, побочных эффектов правил применения и т. д. Даже после качественного консультирования 20-30% женщин не начинают, прием препаратов, еще 20-30% женщин используют ГЗТ в течение короткого периода (6-8 месяцев) и только около 30% длительно применяют ЗГТ

Консультирование – это двустороннее общения между консультантом и пациенткой, целью которого является подготовка к осознанному, информированному решению о применении ЗГТ. Консультирование призвано помочь женщине лучше понять, осознать собственные проблемы. При проведении консультирования рекомендуется использование психотерапевтических приемов. Психотерапия в отличие от обычного медицинскою подхода, больше фокусирует внимание на чувствах, внутренних переживаниях, помогая женщине определить их значение.

Консультирование позволяет:

- осуществить осознанный выбор;
- повысить приемлемость ГЗТ;
- правильно и эффективно использовать ГЗТ;
- увеличить продолжительность использования ГЗТ;
- исправить неверную информацию.

Главный вывод, сделанный на основе событий, последовавших за первой публикацией предварительных результатов WH1 « Инициатива во имя здоровья женщин (Women's Health Initiative)» необоснованное снижение частоты применения ГЗТ в связи с опасениями женщин, а также недоверием к врачам и медикаментозным средствам. В этой связи особенно важно входе консультирования в убедительной форме сообщить пациенткам достоверные данные и научить их разбираться в потоке новой информации. Ключевое значение имеет умение врача донести до пациенток базовую концепцию абсолютных и относительных рисков и знание о том, что в каждом конкретном случае следует оценивать соотношение пользы/риска любой терапии.

Во время консультирования следует отмстить, что результатами последних исследований:

Установлено, что ГЗТ назначаемая пациенткам моложе моложе 60 лет в пери- и ранней постменопаузе с менопаузальными симптомами, является эффективной и безопасной . Определено, что у женщин с преждевременной или ранней менопаузой ГЗТ должна быть рекомендована с целью улучшения качества жизни и первичной профилактики рисков сердечно- сосудистых заболеваний и остеопороза. Женщинам с преждевременной и ранней менопаузой должна быть предложена ГЗТ, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы (51 год). Дозы
ГЗТ, используемые женщинами с преждевременной менопаузой, обычно выше тех. которые применяют у женщин со своевременной менопаузой.

Подтверждена эффективность ГЗТ и в отношении остеопороза. Необходимые, но недостаточные меры по профилактике и лечению постменопаузального остеопороза. включают регулярные упражнения, прекращение курения, адекватный прием кальция и поддержание необходимою уровня витамина Д. Воздействие на костную массу является главным дополнительным, благоприятным эффектом ГЗТ при использовании ее для лечения менопаузальиых симптомов. Согласно результатам рандомизированных контролируемых исследовании ГЗТ снижает частоту переломов позвоночника и шейки бедра к общей популяции женщин. Было показано, что лаже низкие и ультра низкие дозы ГЗТ предупреждают потерю костной массы, хотя и в не-

сколько меньшей степени, чем стандартные дозы. Некоторые прогестагены потенцируют воздействие эстрогенов на кость. Назначение эстрогенов с единственной целью — предупреждения остеопороза у женщин старше 60 лет не рекомендуется в качестве первой линии терапии . ГЗТ должна рассматриваться в качестве эффективного метода первоначальной терапии целью профилактики остеопороза и снижения риска переломов при наличии менопаузальных симптомов или без таковых у женщин моложе 60 лет.

При использовании ГЗТ отсутствует повышение риски рака шейки матки . Не отмечено повышения смертности вследствие различных причин у женщин, получающих ГЗТ, что могло иметь место в случае значимого повышения риска сердечно-сосудистых заболевании (ССЗ) и рака молочной железы при применении ГЗТ. Наоборот, недавно проведенный мета-анализ большого числа данных свидетельствует о статистически значимом снижении риска смертности от различных причин у более молодых женщин (< 60 лет) или начавших ГЗТ не позднее 10 лет постменопаузы.

- Определено, что на фоне применения ГЗТ происходит уменьшение потери зубов, обусловленное пародонтозом.
- Показана эффективность ГЗТ для ***профилактики колоректального рака***. На фоне комбинированного режима ЗГТ может снижаться риск колоректального рака. В ходе исследования WHI у женщин в постменопаузе, получавших комбинированный режим ГЗТ, обнаружено статистически значимое снижение риска колоректального рака, наиболее значимое в группе женщин более старшего возраста. Эти данные согласуются с результатами некоторых полученных ранее наблюдательных исследовании.
- Подтверждено ***позитивное влияние ГЗТ на соединительную ткань*** (уменьшение суставных/мышечных болей, боли в спине, улучшение состояния кожи, купирование проявлений «сухого» конъюнктивита, «сухого» ларингита)
- Установлено, ***что риск рака молочной железы (РМЖ)*** незначительно возрастает при продолжительности ГЗТ свыше 7 лет.

  У женщин после гистерэктомии, получающих монотерапию эстрогенами, не повышается риск рака молочных желез, а у некоторых из них отмечается даже снижение этого показателя .

  ГЗТ не является существенным фактором риска рака молочной железы. ***Основными факторами риска являются:*** возраст старше 45 лет, избыточный вес, повышенный уровень холестерина, ранний возраст наступления менархе и поздняя менопауза. Также к *значимым фактором риска* рака молочной железы относятся курение (>20 сигарет в день), наличие рака молочной железы у матери, пассивное курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, первые роды в возрасте старше 30 лег, высокое потребление насыщенных жиров.

  Если рак молочной железы впервые выявлен на фоне проводимой ГЗТ, то с большой долей вероятности можно утверждать, что опухоль существовала в течение нескольких лет до начала терапии.

Результаты большинства наблюдательных исследований показали, что в случае диагностирования РМЖ у женщин, получающих ГЗТ, прогноз, как правило, лучше, чем у тех, кто не получал эту терапию. Однако, поданным WHI, размеры опухоли были немного больше, а метастазы в лимфатические узлы выявлялись чаще у женщин на фоне гормональной терапии по сравнению с теми, кто ее не использовал.

ГЗТ не вызывает развития рака молочной железы (так же как и других локализаций) в здоровой ткани (органе).

Результаты WHI свидетельствуют ***об отсутствии повышения риска рака молочной железы*** при применении ГЗТ в течение 7 лет у женщин, ***ранее не получавших эту терапию***. В части исследования WHI. где использовалась монотерапия эстрогенами, не было обнаружено повышения частоты РМЖ. Более того, было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты диагностирования этого заболевания у женщин, не получавших эстрогенную терапию до включения в исследование. В Исследовании здоровья медсестер также не было выявлено повышения риска рака молочной железы при применении монотерапии эстрогенами в течение 15 лет.

Было оценено влияние различных прогестинов на миграцию и инвазию раковых клеток молочных желез. Усиление миграции и инвазии раковых клеток Т47-D линии под влиянием различных веществ определяется их модулирующим влиянием на актин-связывающий белок — моэстин (актин способствует миграции клеток).

С использованием модели *in vivo* оценивали способность прогестерона, МПА и дроспиренона как в виде моно-веществ, так и в комбинации с эстрадиолом оказывать влияние на миграцию и инвазию раковых клеток. Было определено, что дроспиренон значительно менее активен по сравнению с другими прогестагенами.

- Кроме того, в исследованиях показано, что фиброзно-кистозная мастопатия не является противопоказанием для назначения ГЗТ. При изучении влияния различных режимов ЗГТ на фиброзные кисты молочных желез не было выявлено отрицательных изменении размеров кист. Кроме того, на фоне приема тиболона меньше выражены нагрубание молочных желез и масталгия по сравнению с традиционной ГЗТ.
- Повышение маммографической плотности может снизить чувствительность маммографии. Различные режимы ГЗТ (монотерапия эстрогенами, циклический и монофазный комбинированный режим) ведут к различной частоте выявления повышенной маммографической плотности, наблюдающейся, примерно, у 5%, 15% и 30% пациенток соответственно. Ультранизкие дозы ГЗТ и тиболон не продемонстрировали повышения маммографической плотности. *В настоящее время нет данных, свидетельствующих о взаимосвязи повышения маммографической плотности на фоне приема ГЗТ с рискам рака молочной железы.* Использование низкодозированных форм эстрогенов в виде вагинального крема не приводит к повышению риска рака молочной железы.

- По данным эпидемиологических и наблюдательных исследований показано, что у женщин без сердечно-сосудистых заболеваний, ГЗТ, начатая в период

пременопаузы, уменьшает риск развития ***сердечно-сосудистых заболеваний*** на 20-50%. Развитие атеросклероза у женщин в постменопаузе, а значит риска ИБС, коррелирует с продолжительностью эстрогенного дефицита. ГЗТ может иметь благоприятное воздействие на артерии, если она начата в ранней постменопаузе в рамках так называемого «окна терапевтических возможностей».

Определено, что использование эстрогенов у здоровых женщин в ранней постменопаузе не потенцирует факторы риска ишемической болезни сердца **(ИБС)**.

Проведенный дополнительный анализ результатов части WHI, в которой использовался комбинированный режим терапии эстрогенами и прогестагенами, показал, что повышение сердечно-сосудистых заболеваний, приведенное ранее, происходило за счет роста этого показателя в когорте женщин старше 70 лет (19 дополнительных случаев на 10000 женщин). Не было выявлено значимого эффекта

ГЗТ на сердечно-сосудистые заболевания в когорте самых молодых женщин и. более того, обнаружено статистически значимое снижение смертности на 30% (на 10 случаев меньше на 10000 женщин в год). .

Статистически значимое ***снижение показателя кальцификации,*** являющегося косвенным свидетельством наличия атеросклероза измеренного с помощью компьютерной томографии (83.1 против 123.1, p=0,02 согласно ранговому критерию) было выявлено в когорте женщин после гистерэктомии, которые начали получать монотерапию эстрогенами в WHI в возрасте до 60 лет. Эти данные свидетельствуют в поддержку возможного профилактического влияния ГЗТ в этой возрастной группе.

Назначение системной ГЗТ не показано женщинам старшего возраста и/или с уже существующей ИБС с целью вторичной профилактики. Использование вагинальных форм эстрогенов для лечения атрофических изменений урогенитального тракта вследствие дефицита эстрогенов не приводит к появлению каких-либо проблем со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эффект различных прогестагенов на функцию сосудов до сих пор не ясен. Предварительные результаты, полученные в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro*, свидетельствуют о том, что отдельные прогестагены могут оказывать различное влияние на сосудистую систему.

Подходят к завершению исследования Kronos Early Estrogen Prevention (KEEPS) и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) с целью изучения суррогатных маркеров сердечно-сосудистых факторов риска в когорте более молодых женщин с использованием низкодозированных оральных или трансдермальных средств ГЗТ.

- ***Ожирение*** — серьезная проблема здравоохранения, поскольку лица с избыточным весом составляют приблизительно 20% от взрослого населения во всем мире. Для постменопаузы характерна более высокая распространенность ожирения: избыточный вес выявляется у 44% женщин, а ожирение — у 23% женщин.

Известно, что ожирение повышает риск сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, рака эндометрия и молочных желез, венозной тромбоэмболии, остеоартрита и хронических болей в пояснице.

У женщин с ожирением, нуждающихся в гормональной терапии, должна быть проведена оценка риска развития рака молочных желез, сердечно-сосудистых заболеваний и венозной тромбоэмболии. Следует использовать самую низкую эффективную дозу эстрогенов. Трансдермальный способ применения натуральных эстрогенов является предпочтительным но сравнению с пероральным в связи с меньшим риском венозной тромбоэмболии.

- Известно, что ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований в США среди женщин н мужчин является рак легких; 87% от всех случаев смерти в результате этого заболевания происходит у курильщиков, у женщин ежегодно случаи смерти от рака легких в два раза превосходят показатели смерти от рака молочных желез.

При проведении анализа данных всех исследований, можно предположить, что назначение ГЗТ (эстроген-прогестагенной) когда-либо курившим женщинам старшего возраста может способствовать росту уже существующего рака легких.

С другой стороны, данные, полученные в WHI и в ряде исследований случай-контроль и когортных испытаниях среди женщин более молодого возраста (до 60 лет) продемонстрировали защитный эффект этой терапии в отношении рака легких. Хотя получены противоречивые данные, касающиеся возможной взаимосвязи рака легких и ГЗТ, они еще раз напоминают о важности принятия профилактических мер или прекращения курения и, возможно, о необходимости более тщательного наблюдения за курильщицами старшего возраста, получающими ГЗТ в настоящий момент или ранее.

Консультирование в начале применения ГЗТ обычно проводится на трех визитах пациентки. При первом консультировании необходимо обсудить: показания, возраст начала применения ГЗТ, продолжительность терапии, побочные эффекты, изменение образа жизни, индивидуальные преимущества и риски, противопоказания, выбор препарата, наблюдение во время применения терапии.

Кроме консультирования во время первого визига проводится сбор анамнеза, объективный осмотр, определение объема необходимых исследований.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на:

- данные акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе, информация о беременностях и родах, продолжительность естественного вскармливания детей, гинекологические заболевания, менструальный цикл);
- информация о гормональных методах лечения, включая контрацепцию;
- сексуальный анамнез (частота половых контактов, либидо, диспареуния);
- симптомы недостаточности мышц тазового дна, нарушения функций мочевого пузыря;
- боли в костях и суставах, артрит;
- семейный и социально-бытовой анамнез;
- сведения о колебаниях веса, физической активности;
- оценку качества жизни, психиатрический анамнез, колебания настроения;

- наследственный анамнез, в особенности касающийся ранней менопаузы, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, остеопороза и деменции;
- информация о диете, приеме витаминов, особенно витамина Д, кальция;
- прием лекарственных препаратов;
- курение;
- отношение конкретной пациентки к симптомам менопаузы и назначенной терапии.

Каждая женщина имеет свой профиль рисков и предпочтений. Если пациентка хочет принимать ГЗТ, индивидуальный подбор терапии — ключевой фактор для достижения максимальной пользы для здоровья при минимальных рисках, с целью повышения качества жизни женщины в целом.

С целью оценки жалоб в перименопаузе можно использовать опросник, позволяющий выявить индивидуальные для каждой женщины проявления перименопаузы. При заполнении опросника женщина отвечает на два вопроса:

1. Испытывали ли вы за последний месяц соответствующие проявления? Ответ дастся в двух вариантах: да или нет.
2. Являются ли эти проявления для нас действительно проблемой? Ответ дается в трех вариантах: 0 — нет, 1 — иногда, 2 — да, регулярно.

Таблица 6

Опросник для пациентки

№		Испытывали ли вы та последний месяц соответствующие проявления?		Является ли что для вас действительно проблемой? 0 – нет, 1 – иногда, 2 – да, регулярно		
1.	Приливы	да	нет	0	1	2
2.	Сердцебиение	да	нет	0	1	2
3.	Головные боли	да	нет	0	1	2
4.	Нарушение сна	да	нет	0	1	2
5.	Боль или чувство сдавления в груди	да	нет	0	1	2
6	Одышка	да	нет	0	1	2
7.	Слабость, усталость	да	нет	0	1	2
8.	Боль в суставах	да	нет	0	1	2
9.	Снижение памяти	да	нет	0	1	2
10.	Чувство тревоги, беспокойства	да	нет	0	1	2
II.	Депрессия	да	нет	0	1	2
12.	Чувство одиночества	да	нет	0	1	2

13.	Непроизвольное мочеиспускание	да	нет	0	1	2
14	Сухость во влагалище	да	нет	0	1	2
15.	Снижение либидо	да	нет	0	1	2
16.	Трудности в общении	да	нет	0	1	2
17.	Сложности в семье	да	нет	0	1	2
18.	Сложности на работе	да	нет	0	1	2
19.	Другие симптомы	да	нет	0	1	2

При объективном обследовании должны быть оценены:

- осанка (наличие компрессионных изменений при остеопорозе), походка, мышечный тонус, координация движений, роет, телосложение;
- индекс массы тела;
- состояние органов малого таза (размеры матки и придатков, эластичность и толщина слизистой оболочки влагалища) и мышц тазового дна.

Исследования перед назначением ГЗТ включают обязательные исследования (цитологическое исследование мазков на атипию, маммография, УЗИ органов малого таза) и исследования, которые выполняются по специальным показаниям (гистологическая оценка состояния эндометрия, остеоденситометрня, ЭКГ, осмотр терапевта и др.).

Во время ***второго визита*** оцениваются результаты проведенного обследования, осуществляется выбор режима и препарата ГЗТ. Индивидуальный выбор метода ГЗТ определяется стадией климактерия, наличием матки, сопутствующей патологией.

Начинать ЗГТ следует с минимальной, адекватной дозы, которую можно повысить в случае необходимости. Было показано, что низкие и ультранизкие дозы также эффективны для купирования менопаузальных расстройств.

Третий визит, спустя 3 месяца, необходим для оценки побочных симптомов, переносимости препарата и его эффективности. При отсутствии эффекта необходимо исключить другие причины — заболевания щитовидной железы, состояние депрессии и др.

Следует избегать произвольного ограничения продолжительности терапии. Польза, риски терапии и предпочтения пациентки должны обсуждаться не реже одного раза в год.

Побочные эффекты препаратов для ГЗТ могут быть обусловлены:

- эстрогенным компонентом: тошнота, пастозность, увеличение массы тела, задержка жидкости, отечность, головная боль, холестаз;
- прогестагенами производными прогестерона: нагрубание молочных желез, сухость во влагалище, гипоменорея, снижение либидо, слабость, утомляемость;
- прогестагенами производными 19-норстероидов: гирсутизм, акне, себорея, повышение аппетита, увеличение массы тела, снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

В дальнейшем осмотры необходимы каждые 6 месяцев. При использовании ГЗТ показано ежегодное проведение маммографии,

УЗИ органов малого таза и онкокольпоцитологеческое обследование.

Длительность ГЗТ определяется индивидуальными показаниями для ГЗТ. При наличии, так называемых кратковременных показании, к которым относятся вазомоторные проявления ГЗТ может проводиться 6-12 месяцев. Для профилактики остеопороза заместительная гормональная терапия проводится длительно (в среднем 5 лет).

Желательно, чтобы медицинское обслуживание пациенток осуществлялось на междисциплинарной основе врачами смежных специальностей.

Негормональные препараты в терапии эстрогендефицитных состояний

Фитоэстрогены

Классификация:

- Изофлавоноиды: изофлавоны, генистеин, дайдзеин.
- Лигнаны: энтеролактоны, энтеродиолы.
- Куместаны: куместрал.
- Друг неидентифицированные фитоэстрогены.

Биологические эффекты фитоэстрогенов:

- Слабый эстрогенный.
- Противовоспалительный.
- Антиоксидантный.
- Антиканцерогенный.

Фитоэстрогены — это нестероидныс растительные молекулы, обладающие эстрогеноподобной активностью. Полагают, что фитоэстрогены могут обладать и антиэстрогенной активностью подобно селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов **(СМЭР)** в зависимости от типа ткани и типа рецептора.

Эффект фитоэстрогенов в несколько сотен раз слабее 17-β эстрадиола. Высокие концентрации изофлавонов и лигнанов обнаружены в сое, красном клевере, цельных сортах пшеницы, в семенах, ягодах и косточках плодов. В традиционной японской диете прием фитоэстрогенов составляет от 50 до 200 мг/день. Большинство фитоэстрогенов представлены в продуктах питания в неактивном состоянии.

После приема пищи лигнаны и изофлавоны подвергаются комплексной ферментативной обработке в ЖКТ с последующим образованием комплексов со стероидными эстрогеноподобными структурами.

Лигнаны в кишечнике превращаются в энтеролактон и энтеродиол. Основным источником лигнанов является морковь, шпинат, брокколи и цветная капуста.

Установлено, что частота вазомоторных проявлении климактерического синдрома в Европе составляет от 70 до 80%, а в Китае Сингапуре, Японии – 14 – 18 %.

Cimicifuga racemosa **(CR)** или клопогон кистевидный (Black cohosh) относится к классу фитогормонов, принадлежит семейству лютиковых и наиболее часто входит в состав препаратов, использующихся для терапии климактерического синдрома.

Химическими компонентами корней и корневищ *Cimicifuga racemosa* являются ряд трипертеноидов, производные коричной кислоты (циннамовой) и эфиры

инозидиновой и фукниновой кислот. Клопогон кистевидный оказывает эстрогеноподобное действие, что подтверждается снижением уровня лютеинизирующего гормона. Однако, *Cimicifuga racemosa* в отличие от фитоэстрогенов (изофлавонов, лигнанов, куместанов) не связывается с эстрогеновыми рецепторами α и β.

Ряд биологических свойств *Cimicifuga* позволяет рассматривать ее как фито-селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов **(СМЭР)**. СМЭР — новый класс фармакологических средств, в отличие от чистых агонистов и антагонистов эстрогенов обладают смешанным и селективным принципами действия, зависящими от пораженной ткани. Эффект фитоэстрогенов в несколько сот раз слабее 17 – β, эстрадиола. Известно, что *Cimicifuga* эффективно устраняет приливы жара (на уровне мезолимбической системы), оказывает гипотензивное действие, нормализует психоэмоциональный фон.

Допаминергическое действие *Cimicifuga racemosa* осуществляется через допаминовые (D_2) рецепторы, и ее серотонинергическая активность способствуют снижению частоты и интенсивности приливов, обусловливают антидепрессивное действие и оказывают выраженное положительное влияние на сон (раннее засыпание, уменьшение частоты ночных пробуждений). Известно, что использование *Cimicifuga racemosa* приводит к уменьшению сухости во влагалище, оказывает положительное действие на трофику мочевого пузыря и мышечно-суставные симптомы. Также назначение *Cimicifuga* приводит к повышению активности костноспецифической щелочной фосфаты, указывающей на активность остеобластов и, следовательно, на костно-протективное действие.

Предполагается, что одним из возможных механизмов действия *Cimicifuga* являются уменьшение тирозинкиназной активности, ведущей к снижению уровня пролиферации, вызванной гормоном роста, а также модуляция активности ферментных систем (сульфатазы, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы). Снижение уровня пролиферации и модуляция локальных ферментных систем — один из важных аспектов влияния клопогона кистевидного на молочную железу, в перспективе открывающий возможность применения фитопрепарата у женщин, перенесших рак молочной железы, что требует расширения дальнейших исследований, в том числе и клинических. *In vitro* установлена способность *Cimicifuga racemose* снижать локальный биосинтез эстрона и эстрадиола. Влияние фитогормонов на пролиферацию эндометрия является актуальным и дискуссионным вопросом в последние годы. В ряде исследований подтверждено, что *Cimicifuga* обладает органоселективным действием ине вызывает увеличения толщины эндометрия.

Климадинон (Бионорика АГ, Германия) — содержит экстракт корневища *Cimicifuga racemosa* и обладает всеми вышеперечисленными эффектами, характерными для данного фитоэстрогена. Принимается внутрь по 20-30 кап. 2 раза в сутки (в неразбавленном виде или на сахаре, или по 1 таблетке 2 раза в сутки (не раскусывая) с небольшим количеством воды).

Иноклим (Лаборатория Иннотек Интернасиональ, Франция) в одной капсуле содержится 40 мг изофлавонов сои. По 1 капсуле 1-2 раза в день. Специальная капсула с масляным раствором соевый экстракт «Novasoy» обеспечивает оптимальную биодоступность

Феминал (Ядран, Хорватия) — изготовлен на основе экстракта красного клевера, который является источником 4 изофлавонов, а также содержит полифенолы, обладающие антиоксидантными свойствами. По одной капсуле в день.

Принцип лечения, применяющийся ***в гомеопатии***, заключается в использовании минимальных доз веществ, которые в больших дозах вызывают явления, сходные с признаками болезни. Таким образом, в комплексных гомеопатических препаратах применяются сверхмалые дозы веществ, приготовленных особым образом с использованием последовательного разведения и динамизации, которые действуют по принципу подобия.

Гомеопатический препарат Климактонлан Н (Дойче Хомеопати-Унион, Германия) содержит следующие компоненты: *Cimicifuga* D2, *Sepia* D2,1 *Ignatia* D3. *Sanguinaria* D2. Буква D обозначает десятичные разведения.

При нейро-вегетативных и психо-эмоциональных проявлениях легкой степени препарат назначается по 1 таблетке 3 раза в день, при средней и тяжелой степени тяжести — по 2 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 ч после оды, медленно рассасывая во рту.

Климаксан гомеопатический (Материя медика, Россия) — содержит *Cimicifuga racemosa* C200, *Lachesis* C50, *Apis* C200. Внутрь, 1 раз в сутки, утром, до еды, 5 гранул на прием (держать во рту до полного рассасывания), при тяжелых проявлениях климактерического синдрома до 2 раз в сутки.

Селективные ингибиторы захвата серотонина

Более 20 лет назад было отмечено, что женщины, получающие селективные ингибиторы захвата серотонина, страдают от приливов в меньшей степени.

Венлафаксин — селективно ингибирует обратный захват серотонина, норэпинефрина и допамина, на фоне терапии отмечено снижение приливов на 50-55%. Побочные эффекты, увеличивающиеся с повышением дозы препарата, включали сухость во рту, снижение аппетита, тошноту и запоры.

Пароксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, применение которого приводит к уменьшению приливов на 62-75%. Также отмечено снижение тревожности, депрессии, улучшение сна. Побочными эффектами, о которых сообщалось наиболее часто, были головная боль, тошнота и бессонница.

Другие препараты

Клонидин — это центрально действующий агонист α-адренэргических рецепторов, который был первым предложен дня лечения «горячих» приливов около 40 лет назад. Одним из возможных механизмов действия при лечении приливов является уменьшение выделения норэпинефрина. В различных исследованиях отмечено уменьшение приливов на фоне терапии на 20-38% но сравнению с плацебо.

Побочные эффект: сухость во рту, запоры, кожный зуд и сонливость. Однако, значительная выраженность побочных эффектов ограничивает его широкое применение для лечения приливов.

Метилдопа — антигипертензивный препарат, который также изучался для уменьшения приливов. Исследования показали, что метилдопа более эффективен по сравнению с плацебо. Побочные эффекты — головокружение, тошнота, жажда - отмечены у 50% пациентов, в связи с чем препарат также не получил широкого распространения для терапии приливов.

Габапентин (аналог ГАМК, использующийся для лечения неврологических нарушений) — при применении данного препарата отмечено уменьшение частоты и тяжести приливов на 20-30% по сравнению с плацебо. Габапентин впервые был предложен для лечения приливов около 10 лет назад. Рекомендованная доза составляет
900 мг/день .

Клималанин (Бушара-Рекордати, Франция) — содержит амино-кислоту β-аланин, обладает двойным механизмом действия и блокирует как периферический, так и центральный механизмы развития приливов (блокада выброса гистамина и брадикинина тучными клетками и подавление вазодилатации, а также — влияние на центральные механизмы терморегуляции (глициновые и другие рецепторы).

Известно, что β-аланин в момент приливов:

- противодействует резкому высвобождению гистамина и брадикинина из тучных клеток, оказывая прямое стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток,
- блокирует быстрое расширение сосудов кожи и покраснение,
- не блокирует H_1 -гистаминовые-рецепторы, следовательно, не обладает побочными эффектами H_1-гистаминоблокаторов (сухость во рту, сонливость и т. д.),
- модулирует активность нейро-рецепторов в терморегуляторных центрах гипоталамуса,
- воздействует непосредственно на глициновые рецепторы преоптической области гипоталамуса, что приводит к тормозящему воздействию на его избыточную активность.

Следует отметить возможность применения β-аланина у оперированных женщин с раком молочной железы или матки, у которых назначение ГЗТ противопоказано.

По 1 таблетке (400 мг β-аланина) 1-2 раза в сутки, максимально — до 3 таблеток в сутки.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Перименопауза

Задача № 1

Больная В., 47 лет обратилась с жалобами на прибавку массы тела на 7 кг за последние 6 месяцев, приливы до 3-4 раз в сутки, потливость, плохой сон, усиленный рост волос на подбородке, над верхней губой, периодическое повышение артериального давления до 180/100 мм рт ст. В течение последних 12 дней — кровянистые выделения из влагалища после 3 мес задержки менструации.

Анамнез: менструации регулярные до 49 лет, в течение последних 2,5 лет—задержки менструаций до 2-5 месяцев. Последняя менструация 4 месяца назад. Не обследовалась, гормональную терапию не получала.

Объективно: вес 79 кг, рост 164 см, АД 110/70 мм рт. ст.

Осмотр в зеркалах: скудные кровянистые выделения из цервикального канала, слизистая влагалища и шейки матки без видимых изменений.

Бимануальное влагалищное исследование: матка обычных размеров, придатки — без особенностей.

Данные дополнительных методов обследования:

• УЗИ (трансвагинально): матка 5,0×4,0×4,2 см, эндометрий 0.4 см, в полости — сгустки, правый яичник — 2,5 ×1,6 см с фолликулами диаметром 2-3 мм, левый яичник — 3,2×2,1 см в виде овального анэхогенного образования с прозрачным содержимым, ровными контурами.

Вопросы:

1. Сформулируйте предварительный диагноз:
   Пременопауза.
   Недостаточность яичников. Олигоменорея.
   Метроррагия.
   Киста левого яичника.
   Климактерический синдром легкой степени.
   Гипертоническая болезнь II ст.
   Ожирение 1 ст.
2. Возможно ли назначение ГЗТ в настоящий момент?
   В настоящее время пациентке показано дообследование, в дальнейшем при отсутствии противопоказаний может быть назначена ГЗТ.

3. Определите план дополнительного обследования для уточнения диагноза и решения вопроса о возможности применения ГЗТ.
   а) Необходимо проведение раздельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки, желательно с гистероскопией, с гистологическим исследованием эндометрия.
   б) Маммография.
   в) Мазок на онкоцитологию.
   г) Определение уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), эстрадиола (E_2); учитывая усиленный рост волос на подбородке и над верхней губой

целесообразна оценка содержания общего и свободного тестостерона (F-Tcst) и ДГЭА-сульфата, 17-ОНР.

д) В связи с гипертонической болезнью необходим осмотр кардиолога для подбора базовой гипотензивной терапии.

е) С учетом повышенного ИМТ (индекса массы тела) — проведение ПТГ (проба на толерантность к глюкозе) и выполнение липидограммы, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин), УЗИ печени.

4. Какова дальнейшая тактика ведения пациентки с учетом полученных результатов обследования?

Результат гистологического исследования эндометрия: мелкие фрагменты эндометрия фазы пролиферации.

Данные маммографии и мазков на онкоцитологию с поверхности шейки матки и из цервикального канала — без патологии.

Результаты гормональною обследования:

ФСГ—32,4 МЕ/мл.

ЛГ — 21,6 МЕ/мл.

Эстраднол — 527,2 пмоль/л.

Test — 1,1 нмоль/л (в пределах нормы).

F-Test — 17,2 пмоль/л (несколько больше нормы).

ДГЭА-сульфат — 3,2 мкмоль/л (в пределах нормы).

17-ОНР — 2,1 нмоль/л (в пределах нормы).

На фоне проводимой гипотензивной терапии и соблюдения диеты удалось стабилизировать АД и больная успешно начала снижать вес. Пациентке можно рекомендовать циклическую гормональную заместительную терапию, желательно включающую прогестаген с антиадрогенным эффектом (например, препарат климен).

Задача № 2

Больная Н., 42 лет, обратилась с жалобами на выраженные приливы более 25-30 за сутки, сопровождающиеся чувством «нехватки воздуха», ощущением «перебоев» в области сердца, отмечает плохой сон, повышенную раздражительность, потливость.

Пациентка пробовала самостоятельно принимать «антиклимактерические» гомеопатические препараты — без положительного эффекта.

Анамнез: в течение последних 1,5 лет отмечает появление нерегулярного менструального цикла, который характеризуется задержками менструации до 2-3 месяцев. Последняя менструация 2 месяца назад.

Объективно: вес 61 кг, рост 168 см, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 74 уд. в 1 мин, удовлетворительных свойств.

Данные осмотра в зеркалах и бимануального влагалищного исследования: без особенностей.

Данные дополнительных методов обследования:

- УЗИ (трансвагинально): матка 4,1×3,0×3,8 см, эндометрий 0,3 см. Правый яичник — 2,0×1.6 см. с единичными полостными фолликулами, левый яичник — 3,1 ×2,0 см, аналогичной структуры.
- Маммография — диффузный фиброаденоматоз молочных желез.
- Мазок на онкоцитологию – I А, без атипии.

Вопросы

1. Сформулируйте предварительный диагноз:
   Пременопауза.
   Недостаточность яичников. Олигоменорея.
   Климактерический синдром тяжелой степени.

2. Имеются ли показания для назначения ГЗТ?
   Показанием для назначения ГЗТ является тяжелый климактерический синдром.

3. Определите план дополнительного обследования перед назначением ГЗТ.
   a) Определение уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), эстрадиола (E_2), ТТГ.
   b) Учитывая возраст больной и выраженность клинических проявлений недостаточности функции яичников целесообразно провести определение антиовариальных антител.
   c) Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, сахар).
   d) Коагулограмма.
   Получены следующие результаты дополнительного обследования:
   ФСГ —42,3 МЕ/мл.
   ЛГ — 17,6 МЕ/мл.
   Эстраднол — 281,2 пмоль/л.
   ТТГ — 2,3 мМЕ/л.
   Уровень антител к ткани яичника — превышает норму, что свидетельствует о наличии у пациентки аутоиммунного оофорита.
   Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы — в пределах нормы.

4. Какой режим ГЗТ может быть рекомендован в данном случае?

Больной может быть назначена ГЗТ в циклическом режиме, например, двухфазные препараты (климонорм, циклопрогинова).

Учитывая аутоиммунный оофорит, одновременно показано проведение курса системной энзимотерапии (например, вобэнзим).

На фоне приема ГЗТ в течение 2 месяцев самочувствие значительно улучшилось, однако пациентка отметила, что во время семидневного перерыва в приеме препарата ее продолжают беспокоить приливы до 10-15 раз в сутки. В связи с чем был рекомендован переход на трехфазную циклическую терапию (дивисек, трисеквенс) на фоне которой жалобы на приливы исчезли. В подобных случаях также можно рекомендовать прием двухфазных препаратов (фемостон 1/10 или фемостон 2/10).

Задача №3

Больная В., 52 лет, обратилась с жалобами на приливы до 15-20 раз в сутки, потливость, плохой сон, периодическое повышение артериального давления до 170/105 мм рт. ст., боли в области коленных суставов, недержание мочи при напряжении, снижение либидо.

Анамнез: в течение последнего года нарушение менструального цикла но типу олигоменореи, последняя менструация — 3 месяца назад. Из анамнеза известно, что 12 лет назад находилась на стационарном лечении в клинике неврозов — выписки нет, диагноз и название препаратов не помнит.

Объективно: вес 88 кг, рост 158 см, АД 150/90 мм рт. ст. *Данные дополнительных методов обследования*:

• УЗИ (трансвагинально): матка 5,0×4,5×5,0 см. По передней стенке матки располагаются 2 субсерозно-интрамуральных узла диаметром 2,5 и 3,8 см, эндометрий 0,5 см, однородной структуры. Правый яичник — 3,2×2,0 см, левый яичник — 31,0×2,1 см, содержат 5-6 фолликулов диаметром 2-3 мм.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз:
   Перименопауза.
   Недостаточность яичников. Олигоменорея.
   Климактерический синдром средней степени тяжести.
   Миома матки.
   Недержание мочи при напряжении.
   Артериальная гипертензия II ст.
   Ожирение I-II ст.

2. Имеются ли показания и противопоказания для назначения ГЗТ?
   У пациентки показаниями для назначения ГЗТ являются климактерический синдром средней степени, олигоменорея, недержание мочи при напряжении.

Миома матки, артериальная гипертензия II степени, повышенный индекс массы тела являются относительными противопоказаниями для ГЗТ, при наличии которых необходимо оценить преимущества и риски терапии в конкретной ситуации.

ГЗТ может быть применена при наличии миоматозных узлов (интрамуральных или интрамуралыно-субсерозных), диаметр которых не превышает 2,5 см при нормальных размерах матки, при диффузном аденомиозе I-II степени без клинических проявлений, а также при наличии в анамнезе гиперпластических процессов матки.

В данном случае, несмотря на размер одного из узлов миомы 3,8 см при нормальных размерах матки, пациентка может получать ГЗТ только при возможности мониторного наблюдения.

3. Определите план дополнительного обследования.

а) Консультация кардиолога и коррекция гипотензивной терапии.
   Вопрос о назначении ГЗТ может быть решен только после стабилизации артериального давления.

б) Снижение веса под наблюдением эндокринолога (ПТГ, липидограмма, биохимический анализ крови — АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, УЗИ печени).
в) Маммография.
г) Мазок на онкоцитологию.
д) Определение уровня гонадотропннов (ФСГ. ЛГ), эстрадиола (E_2).
е) Учитывая недержание мочи при напряжении целесообразно проведение обследования функции мочевыделительной системы: посев мочи на флору (желательно — трехкратный) и определение чувствительности к антибактериальным препаратам, по показаниям уродинамическое обследование.

4. Определите тактику ведения пациентки с учетом полученных результатов обследования.

Результаты дополнительного обследования выявили следующие отклонения от нормы:

- при проведении ПТГ отмечено нарушение толерантности к глюкозе;
- при анализе липидограммы обнаружено повышение коэффициента атерогенности- 3,7 (превышает норму);
- в посевах мочи выявлен обильный рост *Escherichia Coli*$\times 10^6$.

В качестве ГЗТ может быть назначена циклическая терапия с наличием прогестагенного компонента, производного 19-норстероидов— климонорм. Больной с миомой матки необходим УЗ-контроль для динамического наблюдения за размерами узлов.

УЗИ целесообразно выполнить через 1 месяц после назначения ГЗТ. в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев или более часто в зависимости от клинической ситуации.

Учитывая бактериурию, необходимо проведение курса антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам.

Принимая во внимание выявленные нарушения углеводного обмена и дислипидемию, целесообразно рекомендовать дальнейшее наблюдение у эндокринолога, кардиолога и соблюдение диеты.

Задача №4

Больная Р., 46 лет, обратилась с жалобами на нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (задержки менструаций от 35 до 60 дней), плохой сон, эмоциональную лабильность, сухость во влагалище, недержание мочи при напряжении.

Анамнез: в течение последних 9 лет по поводу наружного генитального эндометриоза получала терапию прогестагенами (депо-провера, оргаметрил, дюфастон). 4 месяца назад перенесла операцию: чревосечение, удаление правых придатков в связи с эндометриоидной кистой яичника. Диагноз подтвержден гистологическим исследованием. Через месяц после лапаротомии выполнено раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки по поводу полипа цервикального канала.

Данные гистологического исследования: полип цервикального канала, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, лечение которой не проводилось.

Три месяца назад у больной произведена резекционная трепанация задней черепной ямки и удаление опухоли – менингиомы правой гемисферы мозжечка. Результаты гистологического исследования: пролиферирующая гемангиоперицитома.

Объективно: вес 57 кг, рост 165 см, АД 120/80 мм рт. ст. Осмотр в зеркалах: слизистая влагалища и шейки матки — без видимых изменений. Бимануальное влагалищное исследование: матка обычных размеров, плотная, ограниченно подвижная, левые придатки — не увеличены, правые придатки не определяются.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз:

Пременопауза.
Недостаточность яичников.
НЛФ/Ановуляция.
Олигоменорея.
Климактерический синдром.
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.
Отягощенный гинекологический анамнез (правосторонняя овариоэктомия по поводу эндометриодной кисты).
Состояние после удаления менингиомы правой гемисферы мозжечка.

2. Укажите необходимый объем дополнительного обследования перед назначением терапии

a) Маммография.
b) Мазок на онкоцитологию.
c) Заключение нейрохирурга.
d) Определение уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), эстрадиола (E_2), пролактина.
e) Обследование функции мочевыделительной системы (посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, по показаниям — уродинамическое обследование.

3. Каковы в данном случае показания и противопоказания для гормональной терапии?

В связи с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия и климактерическим синдромом больной показана гормональная терапия. Однако наличие менингиомы является противопоказанием для назначения прогестагенов, которые должны обязательно применяться при проведении ГЗТ у женщин с интактной маткой.

4. Какая терапия может быть использована в данном случае?

В данном случае, возможно назначение агонистов-ГнРГ (люкриндепо, бусерелин-депо или интраназальный спрей, золадекс, диферелин) для терапии железисто-кистозной гиперплазии эндометрия.

Во избежание усиления климактерических жалоб, больной одновременно с назначением агонистов-ГнРГ рекомендуется прием гомеопатических препаратов (климактоплан н, климадинон и др.) и интравагинально свечи овестин, которые содержат эстриол или гинофлор Э, в состав которого входит небольшая доза эстриола (0,03 мг) и 100 млн жизнеспособных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*).

Постменопауза

Задача № 5

Бальная Г.,56 лет, обратилась с жалобами на выраженные приливы до 20 раз в сутки, эмоциональную лабильность, тахикардию, потливость, плохой сон, отеки лица, кистей рук, периодическое повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст. (рабочее АД 90/60 мм рт. ст.).

Анамнез: менопауза — 5 лет назад. В течение последних 15 лет больная страдает хроническим обструктивным бронхитом с астматическим компонентом.

Объективно: вес 67 кг, рост 168 см, АД 135/90 мм рт. ст.. отмечаются отеки лица, кистей рук.

Данные осмотра в зеркалах и бимануального исследования – без особенностей.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз:
   Постменопауза.
   Климактерический синдром средней степени тяжести.
   Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) I ст. Дыхательная недостаточность — 0.

2. Имеются ли показания для назначения ГЗТ?
   Климактерический синдром у больной в постменопаузе является показанием для проведения ГЗТ.

3. Определите план дополнительного обследования для решения вопроса о возможности применения ГЗТ.
   a) УЗИ органов малого таза (трансвагинально).
   b) Мазок на онкоцитологию.
   c) Маммография.
   d) Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ. билирубин, сахар).
   e) Коагулограмма.
   f) Осмотр терапевта, обследование функции почек.

Данные дополнительных методов обследования:

- УЗИ (трансвагинально): матка 5,2 ×3,2 × 4,8 см, эндометрий 0,4 см. Правый яичник — 2,0×1,6 см, не содержит полостных фолликулов, левый яичник — 2,1×1,8см, аналогичной структуры.

- Результаты маммографии, мазка на онкоцитологию, а также биохимический анализ крови и коагулограмма не выявили отклонения от нормы.
- При обследовании функции почек патологии обнаружено не было.
- Осмотр терапевта: Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) I ст. Дыхательная недостаточность — 0.
  Вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу.

5. Какие препараты могут быть использованы для ГЗТ?

В данном случае, учитывая период постменопаузы, гормональная заместительная терапия проводится в непрерывном режиме. В связи с наличием хронического обструктивного бронхита с астматическим компонентом и отеков целесообразно назначение препарата с прогестагенным компонентом дроспиреноном (анжелик), так как дроспиренон предупреждает задержку жидкости и способствует нормализации артериального давления. Также можно рекомендовать фемостон 1/5 конти.

Задача №6

Больная А., 49лет, Наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза. Получает L-тироксин 75 мкг/сут. Проявлений климактерического синдрома у больной нет.

Анамнез: менопауза — 8 лет назад. Обратилась для профилактическою осмотра. Последний раз на приеме у гинеколога была 7 лет назад.

Объективно: вес 61 кг, рост 163 см, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 78 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств.

Осмотр в зеркалах: слизистая влагалища и шейки матки — без видимых изменений. Бимануальное влагалищное исследование: матка обычных размеров, придатки — без особенностей.

Данные дополнительных методов обследования:

- Данные УЗИ (трансвагинально): матка 4,1×3,1×3,8 см. эндометрий — тонкий, правый яичник — 2,6 ×1,6 см, левый яичник — 2,5×1,5 см, фолликулярный аппарат не выражен.

Результаты гормонального обследования:

ФСГ—92,2МЕ/мл.

ЛГ—45,6МЕ/мл.

Эстрадиол—137,4пмоль/л.

ТТГ — 1,8 мМЕ/л.

- Данные маммографии — диффузный фиброаденоматоз молочных желез.
- Мазок с поверхности шейки матки и из цервикального канала на онкоцитологию — I А, атипии нет.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз:
   Постменопауза.
   Диффузный фиброаденоматоз молочных желез

Аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз, компенсированный приемом L-тироксина 75 мкг/сут.

2. Имеются ли показания для назначения ГЗТ?

Следует обратить внимание, что у пациентки менопауза с 41 года. Учитывая раннюю менопаузу и возраст в настоящее время 49 лет, целесообразно обсудить применение ГЗТ.

3. Какие препараты могут быть использованы для ГЗТ?

Могут быть использованы эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме (фемостон 1/5, анжелик), а также тиболон (ливиал). Пациентка в течение 12 месяцев получала ГЗТ (перорально), переносимость хорошая. Через год применения ГЗТ установлен диагноз калькулезного холецистита.

4.Определите план дополнительного обследования для решения вопроса о возможности продолжения ГЗТ.

- Необходима консультация хирурга по поводу дальнейшей тактики ведения больной в связи с калькулезным холециститом.
- УЗИ органов малого таза (интравагинально).
- Мазок на онкоцитологию.
- Биохимический анализ крови (АЛТ. АСТ. билирубин, общий белок).
- Консультация маммолога (учитывая диффузный ФАМ).
- Желательно коагулограмма.

6. Какой путь введения препарата является оптимальным для продолжения ЗГТ?

Известно, что для больных после холецистэктомии или с заболеваниями желудочно-кишечного тракта пероральный прием ГЗТ не является оптимальным. В данном случае показан переход на трансдермальное введение эстрогенов (климара, дивигель, эстрожель). Кроме того, у женщин с интактной маткой необходимо добавление прогестагенного компонента, например, ежедневное интравагинальное применение препарата утрожестан.

Возможны следующие схемы ГЗТ:

- климара (пластырь) 1 раз в 7 дней грансдермально непрерывно + утрожестан 1 капс. (200 мг) интравагинально на ночь непрерывно.
- дивигель (0,5 мг/сут или 1,0 мг/сут) ежедневно трансдермально непрерывно + утрожестан 1 капс (200 мг) интравагинально на ночь непрерывно.
- эсгрожель (1,5 мг/сут) трансдермально ежедневно непрерывно + утрожестан 1 капс (200 мг) интравагинально на ночь непрерывно.

В качестве прогестагенного компонента, с целью минимизации влияния на печень, может быть использована внутриматочная система с левоноргестрелом мирена.

Задача №7

Больная Б., 53 лет, обратилась с жалобами на потливость, редкие приливы до 2-3 раз в сутки, плохой сон, боли в правом тазобедренном суставе, периодическое

повышение артериального давления до 140-150/90 мм рт. ст. (рабочее АД 110/70 мм рт. ст.), болезненность во время полового акта (диспареунию).

Анамнез: В возрасте 43 лет по поводу быстрорастущей миомы перенесла операцию — чревосечение, надвлагалищную ампутацию матки с левыми придатками и правой маточной грубой. Результат гистологическою исследования: лейомиома матки с дистрофическими изменениями, двухсторонний хронический сальпингит, хронический оофорит (склероз белочной оболочки, коркового слоя, диффузно-очаговая мононуклеарная инфильтрация коркового слоя). ГЗТ не получала.

Объективно: вес 66 кг, рост 170 см, АД 145/85 мм рт. ст. *Дачные дополнительных методов обследования:* Для измерения минеральной плотности костной ткани **(МПК)** в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости выполнена остеоденситометрия методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Результаты оценивались в величинах стандартного отклонения (SD) от нормальных показателей пиковой костной массы (Т-критерий) здоровых лиц соответствующего пола. На основании проведенной остеоденситометрии сделано следующее заключение: Остеопороз поясничного отдела позвоночника. МПК в L_1- L_4 — Т-критерий - 2,7 SD. Остеопения проксимальных отделов левой бедренной кости — Т-критерий -2,4 SD. Лечение не получала. Снижение МПК по сравнению с предыдущим исследованием за 12 месяцев составило 5% в поясничном отделе позвоночника и 4% в области проксимальных отделов бедра.

Вопросы:

1. Сформулируйте диагноз:

Климактерический синдром легкой степени.

Отягощенный гинекологический анамнез (чревосечение, надвлагалищная ампутация матки с левыми придатками и правой маточной трубой).

Остеопенический синдром. Остеопороз поясничного отдела позвоночника. Остеопения проксимальных отделов бедра.

ГБ I степени.

Установить фазу климактерия (пери- или постменопауза), в которой находится пациентка можно с помощью гормонального обследования.

Диагноз хирургической менопаузы в данном случае не является оправданным, так как в основе наступления менопаузы лежит прекращение функции яичников, а не удаление матки. После удаления матки, но сохранении одного яичника, менструации отсутствуют, а данные гормонального обследования (уровень эстрадиола и ФСГ) будут соответствовать показателям репродуктивного периода, пери- или постменопаузе, в зависимости от возраста и функции неудаленного яичника. Диагноз хирургической менопаузы подразумевает двухстороннюю овариоэктомию.

2. Имеются ли показания для назначения ГЗТ?

Показаниями для применения ГЗТ у пациентки являются остеопороз позвоночника, быстрая потеря минеральной плотности костной ткани, климактерический синдром.

3. Определите план дополнительного обследования для решения вопроса о возможности применения ГЗТ.
   a) Мазок на онкоцитологию.
   b) УЗИ малого газа (правый яичник, культя шейки матки).
   c) Маммография.
d) Определение уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола.
   Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, сахар, С-реактивный белок, сиаловые кислоты), определение ревматоидного фактора.
   c) Коагулограмма.
f) Консультации специалистов (кардиолога, ортопеда, ревматолога).

4. Какие препараты могут быть использованы для ГЗТ?

При отсутствии противопоказаний после получения результатов обследования, может быть назначена монотерапия эстрогенами (как перорально — прогинова, эстрофем, так и трансдермально — климара, дивигель, эстрожель). Необходимо обязательное параллельное применение препаратов кальция в сочетании с витамином D.

В случае недостаточного эффекта от проводимой ГЗТ на МПК, целесообразно рекомендовать курсы антирезорбтивной терапии (например, из группы бисфосфонатов препарат фосамакс 70 мг 1 раз в неделю, бонвива 1 табл. (150 мг) 1 раз в месяц) или применение бивалоса 1 саше в сутки (влияющего на подавление резорбции и стимулирующего костеобразование).

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов.

Для того, что рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу:

Таблица 7

Содержание кальция в различных продуктах питания, мг кальции на 100 г продукта

Продукт питания	Кальций (мг)
Молоко пастеризованное (1,5%. 2,5%, 3,2%)	120
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Сметана 20% жирности	86
Йогурт 1,5, 6% жирности	124
Сыр голландский, сыр российский	1000
Сыр костромской	900
Мороженое пломбир	159
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Шпроты в масле (консервы)	300

Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая – лещ	25
Петрушка (зелень)	245
Морковь	46
Свекла	37
Салат листовой	77
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	40
Крупа гречневая	70
Рис	40
Крупа овсяная	64
Фасоль	150

Суточное потребление кальция = кальций молочных продуктов (мг) + 350 мг

Рекомендуемая норма потребления витамина D у женщин старше 50 лет составляет 800 МЕ. Витамин D содержится в рыбьем жире, некоторых овощах, цельном (жирном) молоке, злаках и хлебе.

Задача №8

Больная И., 47 лет, обратилась с жалобами на редкие приливы 2-3 раз в сутки, потливость, боли в области суставов (преимущественно тазобедренных и коленных), учащенное мочеиспускание до 8-9 раз за день, никтурию.

Анамнез: в возрасте 25 лет перенесла чревосечение, экстирпацию матки с трубами в связи с гнойным метроэндометритом после внебольничного выкидыша при сроке 16 недель. Данные гистологическою исследования: гнойный эндометрит, сальпингит; матка с участками лейкоцитарной инфильтрации; децидуальная ткань с обширными очагами гнойного некроза; ворсины хориона в значительном количестве.

Гормональную терапию не получала.

Шесть месяцев назад проведено стационарное обследование в терапевтическом отделении. Выписана с диагнозом: гемангиома правой доли печени, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, климактерический невроз, деформирующий артроз коленных суставов.

Объективно: все 64 кг, рост 172 см, АД 105/65 мм рт. ст., пульс 68 ударов в минуту, удовлетворительных качеств. При бимануальном исследовании образований в малом тазу не определяется.

Данные дополнительных методов обследования: Осмотрена маммологом месяц назад – фиброаденоматоз молочных желез. Единичная киста правой молочной железы размерами 1,0 ×1,5 см.

Заключение эндокринолога: состояние после резекции правой доли щитовидной железы (узел правой доли). Аутоиммунный тиреоидит. Узловой зоб. Эутиреоз.

Данные гормонального обследования:

- ФСГ—157МЕ/мл.
- Л Г —40,2 МЕ/мл.
- Эстрадиол — 23,9 пмоль/л.
- Пролактин — 270 мМЕ/л.
- ТТГ —2,8 мМЕ/л.

Показатели биохимического анализа крови в пределах нормы, за исключением повышенного уровня холестерина — 7,4 ммоль/л; данные коагулограммы в пределах нормы.

Вопросы для обсуждения:

1. Сформулируйте диагноз.

Постменопауза

Климактерический синдром легкой степени.

Отягощенный гинекологический анамнез (чревосечение, экстирпация матки с трубами, метроэндометрит)

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Единичная киста правой молочной железы.

Гемангиома правой доли печени.

Хронический холецистит.

Деформирующий артроз коленных суставов.

Аутоиммунный тиреоидит. Узловой зоб. Состояние после резекции правой доли щитовидной железы (узел правой доли). Эутиреоз.

2. Имеются ли в настоящее время показания для назначения ГЗТ и были ли они раньше?

Сразу после операции гормональная терапия не была целесообразна, так как у молодой женщины остались интактными яичники. В настоящее время показанием для назначения ГЗТ является климактерический синдром. Учитывая данные гормонального обследования — высокий уровень ФСГ и низкий уровень эстрадиола, соответствующие постменопаузальным значениям — ГЗТ должна была быть назначена пациентке значительно раньше.

3. Определите план дополнительного обследования для решения вопроса о возможности применения ГЗТ.

a) Маммография и заключение маммолога о возможности применения гормональной терапии в данной ситуации.

b) Обследование функции мочевыделительной системы (посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, по показаниям — уродинамическое обследование).

c) Остеоденситометрия (поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости).
d) Биохимический анализ крови (учитывая соматическую патологию).

1. Какие препараты могут быть использованы для ГЗТ?

Учитывая наличие гемангиомы правой доли печени, хронического холецистита, целесообразно трансдермальное применение эсгрогенов (гели дивигель, эстрожель или пластырь климара), с контролем в динамике следующих показателей:

- УЗИ печени (размеры гемангиомы);
- биохимического анализа крови, коагулограммы;
- маммографии.

Хирургическая менопауза

Задача №9

Больная Г., 54 лет, обратилась с жалобами на приливы до 25 раз в сутки, выраженную потливость, общую слабость, эмоциональную лабильность, сухость во влагалище.

Из анамнеза известно, что 10 лет назад перенесла чревосечение, экстирпацию матки с придатками по поводу быстрорастущей миомы матки и распространенного наружного генитального эндометриоза, эндометриоидной кисты правого яичника. Результаты гистологического исследования: фибромиома матки, аденомиоз, стенка эндометриоидной кисты яичника. Послеоперационный диагноз осложнился острым тромбофлебитом поверхностных вен левой голени. ГЗТ не получала.

Объективно: все 59 кг, рост 161 см, АД 120/75 мм рт. ст., пульс 82 удара в минуту, ритмичный.

Данные дополнительных методов обследования:

В настоящее время: по результатам маммографии — диффузный фиброаденоматоз молочных желез.

Данные гормонального обследования:

ФСГ—114МЕ/мл.

ЛГ—65,3МЕ/мл.

Эстрадиол—50пмоль/л.

Пролактии — 320 мМЕ/л.

Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы в пределах нормы.

Заключение терапевта: хронический холецистопанкреатит вне обострения.

Вопросы для обсуждения:

1. Сформулируйте диагноз.

Постовариоэктомический синдром тяжелой степени.

Диффузный фиброаденоматоз молочных желез.

Хронический холецистопанкреатит в стадии ремиссии.

2. Имеются ли показания для назначения ГЗТ?

Да, учитывая выраженность вазомоторных проявлений постовариоэктомического синдрома. Назначение ГЗТ было показано больной в возрасте 44 лет после выполнения экстирпации матки с придатками.

3. Какие особенности данной пациентки следует учитывать при выборе метода ГЗТ (режим применения, группа препаратов, путь введения)?

Пациентка была прооперирована по поводу быстрорастущей миомы матки и распространенного наружного генитального эндометриоза. В подобных случаях после недавно перенесенной операции больным не рекомендуется монотерапия эстрогенами, так как их применение может активизирован, рост не удаленных эндометриоидных очагов. Таким женщинам в ближайшие два года после операции целесообразно назначать комбинированную эстроген-прогестагенную терапию или тиболон. Операция у пациентки выполнена 10лет назад, поэтому она может использовать монотерапию эстрагенами.

Следует учитывать наличие острого тромбофлебита в анамнезе, который в настоящее время не является противопоказанием для назначения ГЗТ, но требует назначении расширенной коагулограммы и предпочтительно трансдермального пути введения.

Если в семейном анамнезе отмечены инсульты или инфаркты у близких родственников, то целесообразно рекомендовать определение генов тромбофилии, исследование внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и Д-димера.

Термин «тромбофилия» означает повышенную предрасположенность к тромбообразованию вследствие генетических и приобретенных дефектов системы гемостаза. Генные сети наследственных форм тромбофилии включают гены факторов свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов, гены фибринолитического звена гемостаза и естественных антикоагулянтов, гены компонентов ренин-ангиотензиновой системы, гены факторов эндотелиальной дисфункции.

Наиболее информативными является изучение генов F5 (коагуляционный фактор 5, фактор Лейдена), F2 (коагуляционный фактор 2 /протромбин), PAI 1 (ингибитор активатора плазминогена I типа), PLAT (тканевой активатор плазминогена), ITGB3 (гликопротеин 3а (GPIIIA), ITGA2 (гликопротеин Ia (GPIA), MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза).

В связи с наличием хронического холецистопанкреатита у данной больной, также целесообразно назначение препарата трансдермально.

Следует обратить внимание на следующее обстоятельство: овариоэктомия выполнена давно, а женщина обращается с тяжелым постовариоэктомическим синдромом. Необходимо провести обследование функции щитовидной железы, для исключения так называемых «масок климактерическою синдрома», которые могут быть обусловлены заболеваниями щитовидной железы.

При отсутствии патологии щитовидной железы или на фоне компенсации заболевания тиреоидными гормонами, данной больной могут быть назначены эстрогены трансдермально: гели дивигель, эстрожсль или пластырь климара.

4. Через какой промежуток времени необходим повторный осмотр и мониторинг каких показателей целесообразен?

Повторный осмотр целесообразен через 1-1,5 месяца после назначения ГЗТ. Кроме того, учитывая выполнение двухсторонней овариоэктомни и крайне низкий уровень эстрадиола, целесообразно рекомендовать больной проведение остеоденситометрии
(поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости) перед назначением ГЗТ и контроль в динамике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медицина климактерия. / Под ред. В. П. Сметник. – М.: 2009. – 847 с.
2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации под ред. Лесняк О. М., Беневоленской Л. И., 2009. – 270 с.
3. Attitudes towards hormone replacement therapy among middle-aged women and men / Lomranz J., Becker D., Eyal N., Pines A., Mester R. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 93. – P. 199–203.
4. Attitudes towards menopause and hormone therapy among with access to health care / Woods N. F., Saver B., Taylor T. // Menopause. – 1998. – Vol. 5. – P. 178–188.
5. Beliefs about breast cancer risk and of postmenopausal hormone replacement therapy / Armstrong K., Popic S., Guerra C., Ubel P. A. // Med. Decis. Making. – 2000. – Vol. 20. – P. 308–313.
6. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nestorone on breast cancer cell migration and invasion Fu X. D., Giretti M. S., Goglia M. I., Flamini A. M., Sanchez Baldacci C., Garibaldi S., Sitruk-Ware R., Genaz-zani A. R., Simoncini T. // BMC Cancer – 2008. – Vol. 8. – P. 166–180.
7. Effects of black cohosh on estrogen biosynthesis in normal breast tissue *in vitro* / Stute P., Nisslein T., Gotte et al. // Maturitas. – 2007. – 57. – P. 382–392.
8. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women / Lambrinouda-ki I., Brincat M., Erel C. T., Gambacciani M., Moen M. H. et al. // Maturitas. – 2010. – Vol. 66 (3). —P.323–326.
9. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society Menopause. – 2010. – Vol. 17 (2). – P. 242–255.
10. *Fauser B.* Estetrol and HRT. 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P.64.
11. Frail older women's participation in a trial of hormone replacement therapy: perceived benefits and concerns. / Jeffe D. B., Binder E. F., Williams D. B., Kohrt W. M. // Menopause. – 2001. – Vol. 8. – P. 127–134.
12. *Freedman R. R.* Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. // Semin, reprod. med. – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 117–125.
13. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. / Huang A. J., Sawaya G. F., Vittinghoff E., Lin F., Grady D. // Menopause. – 2009. – Vol. 16 (4) – P. 639–43.
14. *In vitro* effects of the Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 / Jarry H., Metten M., Spengler B., Christoffel V., Wuttke W. // Maturitas. – 2003 – Vol.44: Suppl. 1. – S.31–38.
15. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. Mosconi P., Donati S., Colombo C., Mele A., Liberati A., Satolli R.; Consensus Conference Working Group BMC Womens Health. – 2009. – P. 9–14.
16. *KenemansP.* Estetrol and breast. 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P.62.
17. *Kenemans P.* Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group / Kenemans P., Speroff L. // Maturitas. – 2005.– Vol. 51 (1). —P. 21–28.

18. *Lobo R. A.* SERM plus CE: TSEC. 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P.40.
19. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids / Genazzani A. D., Stomati M., Bernardi F., Pieri M., Rovati L., Genaz-zani A. R. // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 80 (6) – P. 1495–1501.
20. Management of hormone replacement therapy: the Swedish experience / Mattson L., Stadberg E., Milson I. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1996. – 64 (Suppl 1): S3-S5.
21. Management of menopause– associated vasomotor symptoms: current treatment options, challenges and future directions / Pachman D. R, Jones J. M, Loprinzi C. L. // International Journal of Wolmen's Health. – 2010. – Vol. 2. – P. 123–135.
22. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? / Genazzani A. D., Lanzoni C., Genazzani A. R. // Drugs Aging. – 2007. – 24 (3). – P. 173–185.
23. *Palacios S.* SERMs, an update. 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P.39.
24. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society Scientific Statement / Sant-en R. J, Allred D. C., Ardoin S. P, Archer D. F., Boyd N. et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, Supplement 1 – S1-66.
25. *Rice S.* Whitehead etanolic extracts of black cohosh (Acetaea racemosa) inhibit growth and oestradiol synthesis from oestron sulphate in breast cancer cells / Rice S., Amon A. // Maturitas. – 2007. – Vol.56. P. 359–367.
26. *Shen W.* Treatment strategies for hot flushes. / Shen W, Stearns V. // Expert. Opin. Phar-macother. – 2009. – Vol. 10 (7). – P. 1133–1144.
27. *Simon J. S.* WHI revisited after 8 years. Relevance to today s practice 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P. 68.
28. Six-months oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause / Stomati M., Monteleone P., Casarosa E., Quirici B., Puccetti S., Bernardi F., Genazzani A. D., Rovati L., Luisi M., Genazzani A. R. // Gynecological Endocrinology. – 2000. – Vol. 14 – P. 342–363.
29. *Speroff L.* Estetrol – an unique estrogen. 6th Amsterdam menopause and women's health symposium: Abstracts [Amsterdam], – 2010. – P.61.
30. *Stanczyk F. Z.* Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception // Reviews in endocrine & metabolic disorders. – 2002 – Vol. 3. – P. 211–224.
31. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers / Wutt-ke W., Seidova-Wuttke D., Gorkow C. // Maturitas 2003. – 44: Suppl 1: 67–77.
32. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri– and postmenopause / Birkh user M. H., Panay N., Archer D. F., Barlow D, Burger H, Gam-bacciani M., Goldstein S., Pinkerton J. A., Sturdee D. W. // Climacteric. – 2008. – Vol. 11, —P. 108–123.

33. Use of hormone replacement therapy in Washington State. Is prevention being put into practice? / Saver B., Taylor T., Woods N. // J. Family Pract. – 1999. – 48. – P. 364–371.
34. Use of hormone replacement therapy: women\'s representation of menopause and beauty care practices. / Fauconnier A., Ringa V., Delanoe D., Falissard B., Breart G. // Maturitas. – 2000. – Vol. 35. – P. 215–228.
35. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) / Miller V. M., Black D. M., Brinton E. A., Budoff M. J., Cedars M. I. et al. // J Cardiovasc. Transl. Res. – 2009 – Vol. 2(3) – P. 228–239.
36. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy / Rabin D. S., Cipparrone N., Linn E. S., Moen M. // Menopause. – 1999. – Vol.6. – P. 61–67.
37. Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 menopause survey. / Kaufert P., Boggs P.P., Ettinger B., Woods N. F., Utian W. H. // Menopause. – 1998. – Vol. 5. – P. 197–202.
38. Women\'s Health in Lund Area (WHILA) Study. Impotant Factors for use of hormone replacement therapy: a population-based study of Swedish women. The Women\'s Health in Lund Area (WHILA) Study. / Li C., Samsioe G., Lidfelt J., Nerbrand C., Agardh C. D. // Menopause. – 2000. – Vol. 7. – P. 273–281.
39. Women's knowledge of hormone therapy / Coo H., O'Connor K. S., Hunter D. // Patient. Educ. Counsel. – 2001. – Vol.45. – P. 295–301.
40. www.sensus.gov World Population. 2008.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД

Учебное пособие для ординаторов

Грозный 2016г

Печатается по разрешению Ученого совета
ФГБОУ ВО «Чеченского государственного университет»
протокол № 3 от 21.04.2016 г.
и учебно – методической комиссии
ФГБОУ ВО «Чеченского государственного университет»
протокол № 7 от 27.03.2016 г.

Составитель: Л.Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Я.В. Мусаева – доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензент: М.Г. Сайдуллаева - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «госпитальной терапии» Медицинского института ЧГУ
Рецензент: Л.В. Тарамова **–** начальник отдела материнства
МЗ Чеченской Республики

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений……4
Введение……5
Глава 1. Физиологические изменения в организме родильницы после родов……7
1.1. Инволюция в половой системе (матка, маточные трубы, яичники, влагалище, связочный аппарат, мышцы промежности) после родов…….. …8
1.2. Изменения в молочных железах, становление лактации после родов …….. 16
1.3. Изменения в эндокринной системе, восстановление функции яичников у женщин после родов ……23
Глава 2. Системные изменения в организме женщины в послеродовом периоде ……27
2.1. Особенности функционирования сердечнососудистой системы в послеродовом периоде ……27
2.2. Система дыхания в послеродовом периоде……34
2.3. Мочевыделительная система в послеродовом периоде……36
2.4. Пищеварительная система в послеродовом периоде……38
2.5. Вегетативное и психоэмоциональное состояние женщин в послеродовом периоде ……41
2.6. Иммунологические изменения в послеродовом периоде ……46
2.7.Основные клинико-лабораторные показатели в послеродовом периоде……48
Глава 3. Клиническое течение и ведение послеродового периода ……57
3.1. Ранний послеродовой период ……57
3.2. Течение и ведение послеродового периода во время пребывания родильниц в стационаре…… 62
3.3. Отдаленные результаты родоразрешения (более 6-8 нед после родов)……69

Литература…… …..73

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — адренокортикотропный гормон АТ III — антитромбин III
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиковое время ВМС — внутриматочные средства ГМК — гладкомышечные клетки
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание ИТП — индекс тромбодинамического потенциала КДО — конечный диастолический объем
КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка
КСО — конечный систолический объем
КСР — конечный систолический размер
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГ-РГ — лютеинизирующий рилизинг-гормон
МОС — минутный объем сердца
НПС — нижний пищеводный сфинктер
ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПИ — протромбиновый индекс
РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина
СИ — сердечный индекс
СРВ — С-реактивный белок
ТВ — тромбопластиновое время
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УВ — ударный выброс
уд/мин — удары в минуту
УЗИ — ультразвуковое исследование
УИ — ударный индекс
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон ХГ — хорионический гонадотропин CMV — цитометаловирус
HTLV — Т-клеточный вирус лимфоцита человека

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья матери и ребенка в нашей стране является приоритетным направлением. Развитие медицинской науки, и в частности акушерства, появление новых технологий, новых эффективных медикаментозных средств способствуют рациональному ведению беременности, родов и послеродового периода.

На современном этапе оказания акушерской помощи как в России, так и за рубежом принципы классического акушерства уступают место принципам перинатального акушерства, что способствует росту частоты кесарева сечения. В настоящее время акушеры-гинекологи, особенно в нашей стране, стараются избегать влагалищных операций в связи с большим числом тяжелых осложнений у матери и плода и отсутствием достаточного опыта их выполнения, особенно у молодых врачей. Мы считаем, что наложение акушерских щипцов и вакуум-экстрактора, несмотря на травматичность, нельзя отменить или заменить другими операциями, но при их применении необходимо учитывать показания, противопоказания и условия проведения операции.

Внедрение современных эхографических, иммунологических, бактериологических, инструментальных, лабораторных и других методов исследования в акушерскую практику позволило получить новые данные о течении физиологического и осложненного послеродового периода, что позволяет с новых позиций оценить тактику ведения родильниц после самопроизвольных и оперативных родов. Правильное ведение послеродового периода позволяет избежать многих осложнений как после родов, так и в дальнейшей жизни женщины.

Известная монография F. Fromme «Физиология и патология послеродового периода» (переведена с немецкого языка) была издана в 1911 г., т.е. почти 100 лет назад, а за это время появилось много новых технологий и эффективных средств и методов лечения. Заслуживает внимания монография А.Н. Стрижакова и соавт. «Физиология и патология послеродового периода» (2004), в которой с современных позиций освещены многие вопросы, касающиеся послеродового периода.

Однако до настоящего времени нет единого мнения в определении послеродового периода, его деления на ранний и поздний периоды, нет четкой классификации послеродовых осложнений. Имея большой опыт работы по послеродовому периоду, мы с современных позиций попытались осветить вопросы ведения послеродового периода после самопроизвольных

родов и абдоминального родоразрешения, лактации, совместного пребывания матери и ребенка, контрацепции, вопросы иммунизации родильниц и новорожденных, а также тромбоэмболические осложнения, психоэмоциональные расстройства у родильниц, влияние родов на здоровье матери.

В книге приведены основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья матери и ребенка, систематизированы данные литературы, а также обобщены результаты собственных наблюдений и клинико-физиологических исследований.

Глава 1. Физиологические изменения в организме родильницы после родов.

Послеродовым (пуэрперальным) периодом называют период, начинающийся после рождения последа и продолжающийся 6-8 нед. Данная дефиниция не совсем точна, так как, согласно МКБ-10 — 5.8.1. (1995), материнская смертность, связанная с беременностью, исчисляется в течение 42 дней после родов. Поздняя материнская смертность определяется как превышающая 42 дня после родов, но не более 1 года после родов.

Начало пуэрперального периода можно установить точно, но совершенно определенных признаков его окончания не существует. Причина этого заключается в том, что процесс обратного развития всех органов и систем (инволюция) происходит не с одинаковой быстротой и зависит от целого ряда факторов, связанных как с конституциональными особенностями каждого организма, так и с различными внешними условиями (покой, уход, питание и др.).

Послеродовой период совпадает с началом формирования новых семейных связей. Болезнь матери или ребенка может нарушить этот процесс (Силвер Х., Смит Л., 1999).

В течение 6-8 нед после родов происходит инволюция органов и систем, которые подверглись изменениям в связи с беременностью и родами. У первородящих беременность и особенно роды обычно оставляют после себя следы, не исчезающие в течение всей жизни женщины.

В послеродовом периоде в центральной нервной, сердечнососудистой, эндокринной, мочевыделительной, пищеварительной, иммунной и других системах организма родильницы происходят интенсивные процессы морфофункциональной перестройки. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в эндокринной, половой системах и молочных железах. Функция молочных желез достигает своего расцвета в послеродовом периоде. Темп инволюционных процессов максимально выражен в первые 8-12 дней после родов.

Ближайшие 2 ч после родов, а по данным зарубежных авторов 1 ч, называется ранним послеродовым периодом.

1.1. Инволюция в половой системе (матка, маточные трубы, яичники, влагалище, связочный аппарат, мышцы промежности) после родов

Во время беременности матка значительно увеличивается в размерах и массе за счет накопления коллагена, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечной ткани. После рождения плода и последа размеры матки значительно уменьшаются из-за резкого сокращения ее мускулатуры, вследствие чего снижается кровоснабжение матки и начинается процесс обратного развития (физиологическая инволюция). Из-за уменьшения притока крови цитоплазма мышечной клетки подвергается жировому перерождению, а вновь образовавшиеся мышечные клетки — жировой дистрофии и резорбции. В послеродовом периоде в матке происходит чрезвычайно интенсивная резорбция коллагена. Деградация коллагена осуществляется под действием коллагеназы, после чего фрагменты коллагеновых фибрилл фагоцитируются клетками и лизируются в лизосомах (Рывняк В.В., 2001). Ведущая роль в лизисе коллагена принаджлежит катепсину В (Maciewitz R. et al., 2001; Reddy V. et al., 2005).

Большую роль в накоплении лизосом и их ферментов играет снижение содержания прогестерона и эстрогенов в послеродовом периоде. Максимальное повышение активности лизосомных ферментов приходится на 4-й день после родов и сопровождается интенсивным распадом коллагена. К 4-му дню послеродового периода более 85% коллагена подвергается обратному развитию. К концу 4-й недели пуэрперия активность лизосомных ферментов возвращается к таковой у здоровых небеременных женщин (Чешем К. и др., 2008).

В резорбции коллагена активное участие принимают гладкомышечные клетки (ГМК), которые секретируют в межклеточное пространство протеиназы, активируют проколлагеназу и могут самостоятельно синтезировать коллагеназу. Незначительная часть коллагена резорбируется ГМК внутриклеточно путем фагоцитоза и последующего лизиса в фаголизосомах. Интенсивный внеклеточный катаболизм соединительной ткани происходит в основном благодаря ГМК, тогда как внутриклеточный лизис коллагена осуществляется, как правило, макрофагами и фибробластомами (Рывняк В.В. и др., 2009; Kaidi R. et al., 2001).

Помимо расщепления коллагена, макрофаги и фибробласты участвуют в процессе резорбции ГМК — гетерофагии, которая осуществляется посредством фагоцитоза и лизиса. В свою очередь лизосомы ГМК миометрия вовлечены в аутофагию, в результате которой происходят уменьшение размеров миоцитов, гибель клеток и снижение количества ГМК, что

обеспечивает инволюцию матки в послеродовом периоде. В послеродовом периоде также происходит облитерация многих кровеносных сосудов матки.

Размеры и масса матки после родов быстро уменьшаются. Непосредственно после родов масса матки составляет около 1000 г, к концу 1-й недели пуэрперия уменьшается до 500 г, к концу 2-й недели —до 300 г, к 3-й неделе — до 200 г, а к 6-7-й неделе составляет 50- 70 г. К концу 1-х суток дно матки находится на уровне пупка 14-16 см над лоном. В последующие дни высота стояния дна матки уменьшается на 1-2 см в сутки, и на 5-е сутки пуэрперия оно находится на середине расстояния между лоном и пупком, к 10-м суткам у лона, к концу 2-й недели — за лоном.

Однако общепринятое клиническое определение высоты стояния дна матки не позволяет точно судить о ее размерах и объективно оценивать динамику их уменьшения, особенно у женщин с ожирением, после кесарева сечения, когда в брюшной полости имеется выраженный спаечный процесс. В последние годы для контроля за течением инволюционных процессов в матке и выявления патологических изменений широко применяется ультразвуковое сканирование (Стрижаков А.II. н др., 2001; LaveryJ., Shaw I,., 2009; Van Moe L. et al., 2005). Эхографические исследования показали, что в первые дни после родов матка занимает срединное положение и представляет собой образование средней эхогенности с однородной внутренней структурой. При поперечном сканировании форма ее тела приближается к овальной, при продольном сканировании к эллипсоидной.

При эхографическом исследовании матки для оценки скорости и характера инволюционных процессов в динамике измеряют длину, ширину, переднезадний размер ее тела, а также размер ее полости.

Ранее (Fromme F., 2011) для определения длины полости матки производили ее зондирование.

Для большей информативности линейных параметров оценки инволюции матки А.Н. Стрижаков и соавт. (1987) предложили определять объем матки (V) по формуле: V = 0,5236х Ах Вх С, где А — длина тела матки, см; В — ширина, см; С — переднезадний размер, см.

На инволюцию послеродовой матки влияют особенности течения родовой деятельности, частота, сила и длительность послеродовых схваток, состояние лактационной функции у родильницы, наличие и характер оперативного вмешательства на матке.

Наружная гистерография также позволяет судить об инволюции послеродовой матки (Молчанова Г.Я., 1968). У родильниц, перенесших слабость родовой деятельности, сократительная активность послеродовой матки снижена в 2,8 раза, а после кесарева сечения — в 3 раза по сравнению с физиологическими родами. Послеродовая инволюция матки происходит быстрее у кормящих матерей, что объясняется воздействием окситоцина,

который выделяется гипофизом в ответ на раздражение сосков молочной железы во время кормления ребенка (маммарно-маточный рефлекс).

Сразу после родов сокращения в области перешейка (нижнего сегмента) и шейки матки выражены слабо (толщина стенки в этих отделах составляет лишь 0,5 см).

Шейка матки после родов имеет вид тонкостенного мешка. Широко зияющий наружный зев с надорванными краями свисает во влагалище. Диаметр внутреннего зева непосредственно после родов составляет 10-12 см, а весь шеечный канал свободно пропускает в полость матки кисть акушера.

Инволюция шейки матки отличается от инволюции тела матки. Раньше всех других отделов в шейке матки начинает сокращаться внутренний маточный зев. Через 10-12 ч после родов он определяется в виде толстой каймы. Канал шейки матки в связи с этим приобретает воронкообразную форму. Через 3 сут внутренний зев пропускает один поперечник пальца. Быстрое уменьшение диаметра внутреннего зева связано с сокращением циркулярных мышечных волокон, окружающих его. Формирование шеечного канала происходит значительно медленнее — оно заканчивается к концу 10-х суток. К этому моменту полностью закрывается внутренний зев. Наружный маточный зев смыкается к концу 3-й недели и принимает щелевидную форму. Первоначально округлая форма наружного зева не восстанавливается из-за боковых надрывов шейки в родах, что в судебно-медицинской экспертизе является фактором имевших место родов. Следует подчеркнуть, что формирование шейки матки после родов происходит в обратной последовательности: у первородящих первым раскрывается внутренний зев.

Наряду с инволюционными процессами в мышце матки существенные изменения происходят на внутреннем поверхности матки, процесс заживления которой начинается с распада и отторжения обрывков губчатого слоя децидуальной оболочки, сгустков крови, тромбов. Этому способствуют протеолитические ферменты и биологические активные вещества, образующиеся, в частности, при распаде лейкоцитов и микроорганизмов. В течение 3 дней поверхностный слой децидуальной оболочки некротизируется, отторгается и выделяется из матки. Базальный слой, содержащий эндометриальные железы, и является источником регенерации эндометрия. С полости матки эпителизируются к 7-10-м суткам, поданным N. Кгап/Ыап и соавт. (2004), — к 16-м суткам пуэрперия. Эпителизация плацентарной площадки происходит за счет роста эндометрия с соседних с ней участков и желез в области плацентарной площадки и завершается к концу 2-3-й недели, а восстановление нормальной толщины слизистой оболочки — к 6-8-й неделе послеродового периода.

При физиологическом течении послеродового периода 3-4 дня полость матки остается стерильной. В очищении внутренней поверхности матки большая роль принадлежит фагоцитозу и внеклеточному протеолизу. Протеолитические ферменты и антитоксины уничтожают бактерии и нейтрализуют токсины. На внутренней поверхности матки с первых часов послеродового периода обнаруживаются микроскопические изменения в более глубоких слоях — мелкоклеточная лимфоцитарная инфильтрация. Она определяется во всем мышечном слое матки, но более всего выражена вблизи внутренней поверхности — это грануляционный вал, который формируется к 3- 4-м суткам пуэрперия. По мере инволюции матки мелкоочаговая инфильтрация исчезает. Распадающиеся частицы децидуальной оболочки, сгустки крови, слизь и другие отторгающиеся тканевые элементы представляют собой раневой секрет, называемый лохиями (от греч. lochia —роды). Лохии имеют своеобразный прелый запах, нейтральную или щелочную среду. За 7 дней пуэрперия количество лохий составляет примерно 300-500 мл. Количество и характер лохий зависят от процессов эпителизации и регенерации раневой поверхности в матке. В первые 2 дня после родов лохии имеют ярко-красный цвет (lochia rubra), с 3-го дня их цвет изменяется и становится буровато-красным с коричневым оттенком (lochia fusca), с 7-8-го дня из-за обилия лейкоцитов они становятся желтовато-белыми (lochia flava, lochia serosa), с 10-го дня - белыми (lochia alba).

Ранее считали, что лохии выделяются в течение примерно 2 нед после родов. По данным L. Oppenheimer и соавт. (1986), C. Visness и соавт. (1997), этот процесс продолжается от 4 до 8 нед (56 дней) после родов. Возраст родильницы, паритет, масса плода и грудное вскармливание не влияют на длительность выделения лохий.

В наши дни представления о процессах, происходящих на внутренней поверхности матки после родов, изменились (Кулаков В.И., Прошина И.В., 1994; Никонов А.П., 1993).

В первые дни после родов внутренняя поверхность матки представляет собой обширную рану, морфофункциональные изменения в которой сходны с таковыми при неосложненном раневом процессе в хирургии. В первые дни (до 3-4 сут) наблюдается первая фаза, обусловленная механической травмой тканей после отделения последа, которая имеет все признаки воспаления: наличие некротических масс в полости матки и их выраженная лимфо- и лейкоцитарная инфильтрация, выпадение фибрина, развитие метаболического ацидоза, отек и гиперемия тканей матки. Отличительной чертой этой воспалительной реакции является ее строгая локализация в пределах нежизнеспособных тканей без перехода на эндо- и миометрий. В лизисе некротически измененных тканей в полости матки в качестве биологического окислителя непосредственное участие принимают и

условно-патогенные микроорганизмы (эпидермальный стафилококк, энтеробактерии, грамположительные палочки, энтерококки и др.). К 6-8-м суткам после родов наблюдается переход от фазы воспаления ко второй фазе — регенерации.

Для оценки физиологического течения послеродового периода проводится цитологическое исследование лохий. В первые 3-4 сут отмечается воспалительный тип цитограмм: нейтрофилы 70-80%, лимфоциты 18%, моноциты и полибласты 6-7%, макрофаги единичные. Па 5-8-е сутки выявляется воспалительно-регенеративный тип цитограмм: количество нейтрофилов уменьшается до 60-65%, количество лимфоцитов увеличивается до 25%, недифференцированные полибласты, фибробласты, моноциты и макрофаги составляют 10-15%. Микробные клетки наблюдаются в небольшом количестве в состоянии активного фагоцитоза. На 9-14-е сутки отмечается регенеративный тип цитограмм: нейтрофилы составляют 40-50%, значительно увеличено количество моноцитов, полибластов, фиброблас- тов, макрофагов, выявляются эпителиальные клетки, что свидетельствует о физиологическом восстановлении раневой поверхности матки (Фурсова З.К. и др., 1991).

Объективную картину изменений состояния полости матки и ее содержимого позволяет получить трансвагинальное ультразвуковое сканирование. В первые 3 дня послеродового периода полость матки определяется как эхонегативная структура, расширяющаяся в нижней трети (область нижнего сегмента). Переднезадний размер полости матки на уровне тела колеблется от 0,4 до 1,5 см, нижнего сегмента — от 0,7 до 2 см. К концу 1-й недели послеродового периода переднезадний размер полости матки на уровне тела уменьшается на 40%, нижнего сегмента — на 20%. К 7-9-м суткам переднезадний размер полости матки не превышает 1-1,1 см. (Стрижаков А.I I. и др., 2008).

При физиологическом течении послеродового периода сократительная активность, тонус матки и последовательные изменения толщины ее стенок обеспечивают поддержание формы матки, способствующей активному оттоку лохий от дна к шейке матки. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 3-и сутки в полости матки на уровне ее тела в 92% определяются неоднородные эхоструктуры, свидетельствующие о наличии лохий. На уровне нижнего сегмента в этот период они отмечаются в 100% наблюдений. К концу 1-й недели частота выявления эхоструктур на уровне тела уменьшаются в 2 раза, тогда как в области нижнего сегмента эхо-структуры встречаются в 75% наблюдений (Баев О.Р., 1987, 1998).

В течение беременности наблюдается тенденция к снижению численности некоторых групп микроорганизмов в половых путях (аэробные грамположительные кокки и грамотринательные палочки, анаэробные грамположительные и грамотрицательные кокки, анаэробные

грамотрицательные палочки). При этом несколько нарастает количество лактобактерий. Эти изменения наблюдаются постоянно, и ребенок рождается в среде, содержащей микроорганизмы с низкой вирулентностью (Ларсен Б., 1988).

После родов в составе микрофлоры родовых путей происходят значительные изменения. В 1-е сутки после родов в полости матки, цервикальном канале, влагалище и на коже промежности количество микроорганизмов значительно снижено. Однако достаточно быстро существенно увеличивается состав большинства групп бактерий, включая Bacteroides spp., Esherichia coli, Streptococcus B и f) spp. (Коршунов В.М. и др., 2009; Larsen B., 2003).

Следует отметить, что в начале послеродового периода снижается редокс-потенциал тканей, увеличивается pH содержимого влагалища до нейтральной и щелочной реакции. Это связано с наличием большого количества некротизированных фрагментов тканей и элементов крови в лохиях. На этом фоне снижается общее количество лактобацилл и увеличивается количество облигатно-анаэробных бактерий. В шейке матки число анаэробных видов на 1 культуру возрастает с 2,5 в III триместре до 4,9 на 3-й день после родов. Также происходит некоторое увеличение числа видов факультативных микроорганизмов (Esherichia coli, Proteus spp., Pseudomonas spp., Enterobacterspp., Klebsiella spp. и др. (Анкирская А.С., Муравьева В.В., 2010).

На 3-5-й день послеродового периода микрофлора кожи промежности представлена условно-патогенными микроорганизмами: Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Corynebacterium spp., Esherichia coli, Enterococcus spp., Proteus spp., дрожжеподобными грибами Candida spp. и др. (Тарасова Н.И. и др., 1999).

Следовательно, численность важнейших групп микроорганизмов, таких, как грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки и большинство анаэробных видов, возрастает после родов. Уменьшается количество лактобацилл, наблюдается экспансия влагалищной микрофлоры в шейку матки. В этот период восприимчивость организма женщины к инфекции возрастает, имеется повышенный риск развития эндометрита (Гуртовой Б.Л. и др., 1981).

При неосложненном течении послеродового периода в течение 2-3 нед популяция лактобацилл восстанавливается, а количество условно-патогенной микрофлоры снижается. В последующем микроэкология влагалища родильниц, как и женщин репродуктивного возраста, представлена более чем 40 видами микроорганизмов и состоит из постоянно обитающих (индигенная, аутохтонная микрофлора) и транзиторных (аллохтонная, случайная микрофлора) микроорганизмов. Индигенная микрофлора доминирует по численности (до 95-98%), хотя количество видов,

представляющих ее, невелико, в отличие от видового разнообразия транзиторных микроорганизмов, общая численность которых в норме не превышает 3-5%. Во влагалищной среде доминируют Lactobacillus spp., чаще выделяются следующие виды: L. acidophilus, L. brevis, Ljensenii, L. leishmanii, L. plantarum. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища с образованием защитной биопленки, продукция перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ, способность при ферментативном расщеплении гликогена образовывать молочную кислоту, снижающую уровень pH, способствуют ограничению роста сопутствующих лактобациллам многочисленных видов условно-патогенной микрофлоры. Среди транзиторных микроорганизмов влагалища чаще выделяются коагулазоотрицательные стафилококки, в первую очередь Staphylococcus epidermidis, кроме того, обнаруживаются Corynebacterium spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., Mycoplasma hominis, Micrococcus spp., Propionbacterium spp., Eubacterium spp., Clostridium spp., Ureaplasma urealyticum, Actinomyces spp., Fusobacterium spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Candida spp. и др. (Анкирская А.С. и др., 1999, 2000; Larsen B., 2013; Mardh P.A., 2001; Menta A. et al., 2005).

Маточные трубы во время беременности и родов из-за усиленного кровенаполнения утолщены и удлинены. В послеродовом периоде в течение 2 нед гиперемия и отек постепенно исчезают и маточные трубы приобретают исходный до беременности вид. Трубы вместе с маткой опускаются в полость малого таза и к 10-му дню принимают обычное горизонтальное положение.

В яичниках в послеродовом периоде заканчивается регресс желтого тела и начинается созревание фолликулов. Вследствие выделения большого количества пролактина у кормящих женщин менструация отсутствует в течение нескольких месяцев или всего времени кормления грудью. У большинства некормящих грудью женщин менструации восстанавливаются на 6-8-й неделе после родов. По данным N. Franzblau и соавт. (2004), в среднем менструации восстанавливаются через 7-8 нед, а у женщин, не кормящих грудью, наблюдали овуляцию через 27 дней.

Первая менструация после родов, как правило, происходит на фоне ановуляторного цикла. В дальнейшем овуляториые циклы восстанавливаются. У некоторых женщин овуляция и наступление беременности возможны в течение первых месяцев после родов даже на фоне кормления ребенка.

Связочный аппарат матки восстанавливается к концу 3-й недели после родов.

Влагалище после родов широко раскрыто. Нижние отделы его стенок выдаются в зияющую половую щель. Стенки влагалища отечны, сине-багрового цвета. На их поверхности обнаруживаются трещины, ссадины.

Поперечная складчатость у первородящих хорошо выражена. Стенки влагалища благодаря их эластичности сокращаются. Ссадины и надрывы заживают к 7-8-му дню послеродового периода. Половая щель смыкается, но не полностью. Девственная плева представлена в виде сосочков (caruncula myrtiformis).

По данным N. Franzblau и соавт. (2014), повышенное кровоснабжение влагалища и отек исчезают к 3-й неделе пуэрперия и появляются складки влагалища у женщин, которые не кормят грудью, влагалищный эпителий (по данным исследования мазка) атрофичный. У женщин, кормящих грудью, вагинальный эпителий восстанавливается к 6-10-й неделе, что объясняется резким снижением уровня эстрогенов.

Мышцы промежности, если они не травмированы, начинают восстанавливать свою функцию уже в первые дни, и приобретают обычный тонус к 10-12-му дню пуэрперия. По данным D. Danforth (2011), N. Franzblau и соавт. (2014), мышцы промежности приходят в нормальное состояние к 6-й неделе после родов.

Мышцы передней брюшной стенки постепенно восстанавливают свой тонус к 6-й неделе послеродового периода. Иногда остается некоторое расхождение прямых мышц живота, прогрессирующее при последующих родах. Багровые рубцы беременности (stria gravidarum) на поверхности кожи постепенно бледнеют и остаются в виде белесоватых морщинистых полосок. Выраженность рубцов беременности зависит от количества соединительной ткани.

Мочевой тракт.

В течение 12-18 ч после родов слизистая оболочка мочевого пузыря и мочеиспускательного канала отечна и гиперимирована. Нередко отмечаются атония мочевого пузыря и задержка мочеиспускания. Дилатация верхнего мочевого тракта может сохраняться 3-6 нед. У 40% женщин отмечается белок в моче, который исчезает в течение 24-36 ч.

Таким образом, в послеродовом периоде изменения в половой системе характеризуются развитием инволюционных процессов в миометрии, морфофункциональным восстановлением слизистой оболочки матки и влагалища, функция молочных желез достигает расцвета.

В первые 2-3 нед послеродового периода имеется высокий риск развития гнойно-воспалительных осложнений, обусловленный наличием входных ворот инфекции (раневые поверхности в полости матки, шейке и влагалище), большого количества некротизированных фрагментов децидуальной оболочки и сгустков крови (питательная среда), изменениями в составе микрофлоры половых путей (снижение численности лактобацилл и увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов).

1.2. Изменения в молочных железах, становление лактации после родов

Во время беременности наступает морфофункциональная зрелость *молочных желез.* Изменения в молочной железе и становление лактации обусловлены гормональными процессами, которые обеспечиваются влиянием эндокринной системы матери (гипофиз, щитовидная железа, яичники, надпочечники, поджелудочная железа), плода и плаценты (Сметник В.П., 2000).

Развитие *молочных протоков* во время беременности обусловлено влиянием высоких концентраций эстрогенов, соматотропного гормона, пролактина и кортизола. Развитие дольчатоальвеолярной системы происходит под влиянием прогестерона и плацентарного лактогена.

В связи с родами резко снижается уровень прогестерона и эстрогенов и устраняется ингибирующее влияние прогестерона на продукцию а-лактальбумина эндоплазматическим ретикулулом. Увеличение содержания а-лактальбумина стимулирует синтез лактозы и повышение ее уровня в молоке. Снижение уровня прогестерона позволяет пролактину стимулировать продукцию а-лактальбумина (Porter J., 2014).

Основным гормоном, контролирующим образование молока, является пролактин, который синтезируется лактоферами гипофиза и секретируется эпизодически с интервалами 30- 40 мин между пиками. Выделяемый пролактин имеет различную амплитуду и накладывается на постоянную базальную секрецию. Концентрация пролактина достигает максимума через 6-8 ч после начала сна.

Установлено, что пролактин выполняет множество функций: участвует в синтезе протеинов молока (глобулина, а- лактальбумина), регулирует синтез лактозы (основного углеводного составляющего молока), способствует отложению и мобилизации жира, усиливает реакцию инсулина на глюкозу и др. Основная биологическая роль пролактина — регуляция лактации. Синергистами пролактина в обеспечении лактогенеза и лактации является гипоталамический тиреогропин-рилизинг-гормон, гормоны гипофиза — соматотропный, адренокортикотропный (АКТГ), тиреотроипый, а также окситоцин, вазопрессин, кортизол, тироксин, паратгормон, плацентарный лактоген, эстрогены, ангиотензип, серотонин, инсулин, гистамин и др.

В развитии молочной железы и секреции молока важную роль играет инсулин (Williams Obstetrics, 2011).

Пролактин, гормоны яичников и плаценты, взаимодействуя в конце беременности, вызывают полную экспрессию генома молочной железы.

Способствует лактации раннее прикладывание ребенка к груди, которое стимулирует высвобождение пролактина и окситоцина. Стресс и страх уменьшают синтез и выделение пролактина за счет повышенного синтеза дофамина (ингибитора пролактина). В течение первых 2-3 дней после родов пролактин вызывает нагрубание и болезненность молочных желез, так как альвеолы растягиваются молозивом. Окситоцин, выделяемый задней долей гипофиза, способствует сокращению миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы и мелкие протоки, и молоко выдавливается в более крупные протоки и молочные синусы. Кроме того, окситоцин подавляет выделение дофамина и таким образом стимулирует лактацию (Серов В.Н., Маркин С.А., 2003).

Важным фактором, влияющим на продукцию пролактина, является нервно-рефлекторное воздействие, возникающее в ответ на тактильное механическое раздражение периферических рецепторов, расположенных на соске молочной железы при сосании ребенка (или использовании молокоотсоса).

Увеличение секреции пролактина во время беременности индуцируется эстрогенами, и к концу беременности она достигает уровня, в 10 раз превышающего таковой у здоровых небеременных женщин.

Концентрация пролактина резко снижается во время активной фазы родов, достигая минимального значения за 2 ч до родоразрешения. Непосредственно перед родами и сразу после них происходит резкий выброс пролактина, достигающий пика в течение первых 2 ч. В последующие 5 ч он несколько снижается и остается на относительно высоком уровне с резкими колебаниями в течение ближайших 16 ч. В первые 2 сут концентрация эстрогенов быстро снижается, в результате ослабляется их тормозящее влияние на пролактин и резко увеличивается количество рецепторов пролактина в железистой ткани молочной железы, в связи с чем активизируются процессы лактогенеза и начинается лактация. Концентрация пролактина достигает максимума на 3-6-е сутки и остается высокой в течение 10 дней послеродового периода. В первые 2-3 нед после родов уровень гормона превышает таковой у небеременных женщин в 10-30 раз. К 3-4-му, а иногда к 6-12-му месяцу лактации концентрация пролактина приближается к базальному уровню у небеременных женщин (Йен С.С.К., Джаффе Р.Б., 2008).

Проведенные исследования выявили зависимость между содержанием пролактина в сыворотке крови родильниц и количеством секретируемого молока, что согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов.

Установлено, что в конце беременности содержание гормона было довольно высоким. Затем в 1-е сутки отмечено его снижение в крови у всех родильниц. Статистически достоверных различий в группах обследованных родильниц на данном этапе не установлено.

Начиная с 3-х суток выявлено повышение содержания пролактина. Во всех группах его максимум наблюдался на 5-е сутки. 11аиболее достоверные показатели отмечались у родильниц после самопроизвольных родов. На 7-е сутки после родоразрешения наблюдается снижение уровня пролактина в сыворотке крови родильниц обеих групп. Однако после операции данный показатель приближается к таковому, характерному для 1-х суток, тогда как после самопроизвольных родов он был выше. Достоверных различий содержания пролактина в зависимости от времени проведения операции в разные сроки исследования не выявлено (p >0,05).

Установлена зависимость между содержанием пролактина в сыворотке крови и количеством секретируемого молока начиная с 5-х суток при самопроизвольных родах и абдоминальном родоразрешении.

После абдоминального родоразрешения отмечено значительное укорочение периода лактации. Так, ее средняя продолжительность составила 1,5±0,7 мес, несмотря на желание продолжить естественное вскармливание, тогда как родильницы после самопроизвольных родов продолжали грудное вскармливание в течение 5,3±0,5 мес.

После абдоминального родоразрешения выявлено более позднее и длительное становление лактации, чем после самопроизвольных родов, высоки частота развития гипогалактии и быстрое прекращение лактации в дальнейшем. Мы полагаем, что это связано не только с операцией как таковой, но и с наркозом, величиной кровопотери, а также с отягощенным течением беременности и родов, сопутствующей экстрагенитальной патологией, поздним грудным вскармливанием, необходимостью соблюдения низкокалорийной диеты в период становления лактации и др.

Несмотря на снижение концентрации пролактина и растормаживание гипоталамо-гипофизарной системы с включением менструального цикла, у здоровой женщины, продолжающей грудное вскармливание ребенка, лактация не прерывается. Сохранение лактационной функции в этот период зависит от частоты прикладывания ребенка к груди, регулярности ее опорожнения и не связано с продолжительностью акта сосания. У женщин, часто прикладывающих новорожденного к груди, в крови концентрация пролактина высокая. Во время сосания уровень его повышается на 5%, через 15 мин — на 28%, через 30 мин — на 38%, через 1 ч — на 20%, через 2 ч — на 10% (Бахаев В. В. и др., 2006). Выброс пролактина обеспечивает сохранение и стабильность лактопоэза и способствует накоплению молока в промежутке между кормлениями. Раздражение области соска и ареолы активно сосущим ребенком формирует устойчивый нейроэндокринный (пролактиновый) рефлекс у родильницы, который возникает в условиях раннего прикладывания новорожденного к груди и закрепляется при его частом кормлении. Имеют значение также активность и сила сосания молока ребенком. При механическом раздражении соска во время сосания

возникающие сигналы передаются по афферентным путям спинного мозга, достигают гипоталамуса и вызывают быструю реакцию нейросональной системы, которая контролирует выделение пролактина и окситоцина. Окситоцин вызывает вазодилатацию в молочной железе, что сопровождается увеличением скорости кровотока и повышением температуры ткани. Кроме того, окситоцин повышает сокращение миоэпителиальных клеток альвеол и долевых протоков молочных желез, обеспечивая галактокинез, при котором механизмы экструзии (выделения) молока могут быть различными. Первый — мерокриновый тип — характеризуется выходом секрета, главным образом белковых гранул, через неповрежденную оболочку секреторной клетки или отверстия в ней и не сопровождается гибелью клеток. Второй — леммокриновый тип, при котором секрет выделяется с частью плазматической мембраны и незначительно нарушает жизнедеятельность клеток. Третий - апокриновый тип, при котором секрет отделяется от клетки вместе с ее апикальной частью или расширенными микроворсинками. После отшнуровывания части клетки лактоцит вновь достигает своей прежней величины, и начинается новый цикл секреции. Четвертый — голокриновый тип, при котором секрет выделяется в просвет альвеолы вместе с клеткой, на этом этапе происходит гибель лактоцита. Этот тип секреции постоянно поддерживается интенсивными митозами секреторного эпителия (Воронцов И.М. и др., 2003; Фотиева Е.М., Царегородская Ж.В., 2000).

Разные типы экструзии секрета отражаются на качественном составе молока. Так, накопление в альвеолярных полостях и синусах железы молока в промежутке между кормлениями осуществляется за счет экструзии мерокринового и леммокринового типов. Это молоко содержит несколько меньше жира, чем то, которое формируется при включении апокриновой или голокриновой экструзии. Поэтому ребенок в начале акта сосания получает так называемое «переднее» молоко с низкой жирностью. При реализации рефлекса молоко- выделения во время активного сосания ребенка происходит включение апокриновой, а иногда и голокриновой секреции, что приводит к формированию «заднего» молока с более высокой жирностью и энергетической ценностью. Концентрация белка в «заднем» молоке увеличена до 25-30 г/л, жира — до 85 г/л. Скорость секреции молока в молочной железе относительно невелика и составляет в среднем 1-
2 мл на 1 г ткани в день. Кормящая женщина выделяет в среднем 500-600 мл молока в день. Выделение молока начинается через несколько минут после начала сосания. Давление в молочной железе изменяется волнообразно, имеет один пик в минуту и снижается вскоре после сосания. Таким образом, секреция молока регулируется гипоталамо-гипофизарной системой и

обусловлена действием двух взаимосвязанных рефлексов: молокообразования и молокоотдачи (Кулагина Н.В., 1996).

Выделению молока способствует крик ребенка, а угнетению — испуг или стресс.

Молокообразование зависит от степени развития ткани молочной железы, питания родильницы, состояния ребенка, внешних факторов и др.

Функциональная активность молочной железы коррелирует со степенью ее васкуляризации. С помощью тепловизионного метода выявлено три типа сосудистого рисунка молочной железы: I тип мелкосетчатая гиперваскуляризация, II тип — крупносетчатая васкуляризация, III тип — неравномерная гиперваскуляризация линейного типа. Наибольшая секреторная активность молочной железы наблюдается при мелкосетчатой гиперваскуляризации (на 5-е сутки послеродового периода выделяется 900-1000 мл молока), наименьшая — при линейном типе васкуляризации (240-300 мл). При II типе кровообращения молочной железы суточное количество молока составляет 400-500 мл (Кочиева С.К. и др., 2002; Чернуха Е.А. и др., 1996).

Секрет молочных желез, вырабатывающийся в первые 2-3 дня после родов, называется молозивом (colostrums). По сравнению со зрелым молоком в нем содержится больше минералов и белка, в основном глобулина, меньше сахара и жиров. В молозиве содержится большое количество антител, иммуноглобулина А, защищающего новорожденного от кишечных патогенов. В молозиве и молоке находятся макрофаги, лимфоциты, лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим.

Секрет, выделяющийся из молочной железы на 3-4-й день лактации, называется переходным молоком. В среднем к 4-5-му дню пуэрперия переходное молоко превращается в зрелое грудное молоко, которое представляет собой суспензию жира и белка в углеродсодержащем минеральном растворе. Основными компонентами молока являются белки, лактоза, жиры, минералы, витамины, вода. Незаменимые аминокислоты поступают в молоко непосредственно из крови матери, а заменимые — частично из крови матери, а частично синтезируются в молочной железе. Белковые фракции женского молока идентичны белкам сыворотки крови. Главными белками считаются лактальбумин, лактоглобулин и казеин (Воронцов И.М. и др., 1993; Фотиева Е.М., Царегородская Ж.В., 2000).

В грудном молоке содержится большое количество интерлейки- на-6 (Saito S. et al., 2011). Пик содержания цитокинов выявлен в молозиве. В грудном молоке находятся иммуноглобулин А, пролактин, эпидермальный фактор (Koldovsky O. et al., 2011; McCleary M.,2013) .

В грудном молоке обнаружены все витамины, кроме витамина К, поэтому после родов с целью профилактики геморрагических нарушений необходимо его дополнительное введение новорожденным.

Важное значение имеют иммунологические аспекты грудного вскармливания. При кормлении ребенка грудным молоком формируется его иммунная защита против инфекций. В молоке выявлены иммуноглобулины G, A, M, D (Korhonen H. et al., 2010). Антитела, находящиеся в молозиве и молоке, плохо всасываются через стенку кишечника, однако их роль все же значительна. Установлено, что иммуноглобулин А содержит антитела к Escherichia coli (Gravioto A. et al., 2011) и предотвращает проникновение бактерий через стенку кишечника (Samra H. et al., 2004). Более того, грудное молоко обеспечивает защиту от ротавирусной инфекции, которая проявляется гастроэнтеритом (Newburg D. et al., 2008).

В грудном молоке содержатся Т- и В-лимфоциты, но Т-лимфоциты отличаются от Т-лимфоцитов крови. Интерлейкин-6, находящийся в молозиве, стимулирует увеличение количества мононуклеарных клеток в грудном молоке (Saito S. et al.,2011).

Общее количество лейкоцитов в молоке в первые дни лактации составляет 1-2 млн/мл, затем оно снижается. Высокое содержание лейкоцитов в молоке необходимо для обеспечения защитной реакции организма. При длительной задержке молока происходят необратимые повреждения и инволюция железистого эпителия (Бахаев В.В. и др., 1996).

У женщин, у которых продолжается лактация при наличии овуляции, отмечено изменение состава молока за 5-6 дней до и 6-7 дней после овуляции. Уровень натрия хлорида повышается, содержание калия, лактозы и глюкозы снижается. При наступлении беременности у кормящих матерей секреторная функция молочной железы увядает (Hartmann P., Prosser C., 2004).

По окончании лактации в молочной железе происходят инволюционные изменения, т.е. прекращаются пролиферативпые и секреторные процессы, а паренхима и строма частично замещаются жировой тканью.

Беременность, роды и грудное вскармливание снижают чувствительность к канцерогенам и риск развития злокачественных процессов в молочной железе. (Russo I. et al., 2008).

Согласно результатам наблюдения, опубликованного в томе 360, № 9328 британского медицинского журнала «Ланцет», указывается, что чем дольше женщина кормит грудью, тем лучше она защищена от рака молочной железы. В нем подчеркивалась профилактическая роль деторождения и грудного вскармливания. Ученые проанализировали данные о почти 150 тыс. женщин, участвовавших в 47 эпидемиологических исследованиях в 30 странах. Данные включали информацию об особенностях грудного вскармливания и других аспектах деторождения у женщин, страдающих раком молочной железы, и у здоровых женщин.

Другое сообщение было опубликовано исследователями Йельского медицинского университета в Нью-Хейвене, штат Коннектикут. В нем

указывается, что грудное вскармливание в течение года снижает риск развития рака молочной железы у матери примерно на 50% по сравнению с женщинами, которые никогда не кормили грудью. При проведении исследования, в котором сравнивалась группа, включавшая около 500 жительниц Коннектикута с недавно выявленным раком молочной железы, и группа здоровых женщин примерно того же возраста, было обнаружено, что у женщин, кормивших ребенка грудью более 13 мес или вскормивших грудью более 3 детей, риск развития рака молочной железы был в 2 раза ниже, чем у женщин, никогда не кормивших грудью.

Благотворное для матери и ребенка грудное вскармливание считается одним из немногих факторов, сдерживающих развитие рака молочной железы, и одним из важнейших факторов, положительно влияющих на здоровье ребенка. Согласно информации Национального центра профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни при центрах контроля и профилактики заболеваний (CDC), младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, реже болеют отитами, инфекциями дыхательных путей и диареей.

В процессе физиологической беременности, родов и лактации молочная железа достигает полной морфологической и функциональной зрелости.

1.3. Изменения в эндокринной системе, восстановление функции яичников у женщин после родов

Во время беременности происходит существенное изменение гормонального фона, которое направлено на сохранение беременности. Перестройка гормонального фона обеспечивает потребности развивающейся беременности (плода), адаптационно-приспособительные изменения в организме женщины (увеличение и развитие матки, увеличение объема циркулирующей крови — ОЦК, изменения гемостаза и др.).

Послеродовой период как новое физиологическое состояние организма характеризуется интенсивной гуморальной и нейроэндокринной перестройкой. При этом затормаживаются циклические «процессы» в гипоталамо-гипофизарной системе регуляции менструального цикла, концентрация стероидных половых гормонов возрастает в сотни раз, появляются новые гормоны белкового происхождения (хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген), изменяется синтез кортикостероидов. Главную роль в изменении гормонального фона играет развивающийся фетоплацентарный комплекс, на долю которого приходится 90% эстриола (Серов В.Н. и др., 1997).

Сразу после рождения плода и последа начинается интенсивный процесс освобождения организма родильницы от влияний фетоплацентарного комплекса (Соколова З.П., 1981). Через 30 мин после рождения плаценты концентрация эстриола в плазме крови снижается на 30%, а спустя 4 ч после родов она становится в 2 раза ниже, чем во время беременности. На 2-е сутки содержание этого гормона приближается к значениям у здоровых небеременных женщин. Медленнее происходит снижение экскреции эстриола с мочой, только к 8-м суткам пуэрперия содержание эстриола в моче приближается к таковому у здоровых небеременных женщин. Резко снижается концентрация эстрадиола, и наиболее низка она в крови родильниц на 4, 5, 6-й дни после родов.

У женщин со слабо выраженной лактацией повышение уровня эстрадиола наблюдается с 12-18-го дня, с умеренной лактацией — с 24-го дня, с повышенной — с 33-го дня послеродового периода (Керимкулова Н.В., 1988).

Концентрация прогестерона в плазме крови родильниц прогрессивно снижается в первые 3-4 дня после родов, затем она устанавливается на уровне, соответствующем фолликулярной фазе менструального цикла.

Сразу после родов исчезает плацентарный лактоген. Содержание хорионического гонадотропина в плазме крови остается высоким в первые 2 дня после родов и снижается к 3-му дню. Небольшое количество этого гормона в крови родильниц определяется еще в течение 2- 3 нед.

Концентрация кортизола в крови и моче снижается к 6-му дню послеродового периода, и к 8-10-му дню показатели кортизола не отличаются от таковых у здоровых небеременных женщин.

По нашим данным, высокое содержание пролактина наблюдалось на 2-4-й день пуэрперия, что совпадает с началом активной секреции молока, затем уровень пролактина несколько снижался, но оставался по-прежнему высоким.

У женщин с высоким уровнем пролактина и хорошей секрецией молока отмечается наиболее продолжительная послеродовая аменорея. Повышенная концентрация пролактина оказывает тормозящее влияние на гонадотропную функцию гипофиза. Введение лютеинизирующего рилизинг-гормона (ЛГ-РГ) родильницам в первые недели после родов не приводит к увеличению активности гонадотропной функции гипофиза. Однако введенный тем же женщинам и в той же дозе ЛГ-РГ через 1,5-2 мес после родов вызывает закономерное увеличение содержания Л Г и ФСГ в плазме крови. Угнетение функции гипофиза, отсутствие его реакции на гипоталамическую стимуляцию и как следствие наличие ановуляторных циклов, помимо гиперпролактинемии, обусловлены еще и продолжительным тормозящим действием плацентарных стероидных гормонов. Окончательно тормозящий эффект плацентарных гормонов устраняется приблизительно через 1 мес после родов. Тогда же происходит и нормализация базальных уровней гонадотропных гормонов в сыворотке крови (Чернуха Е.А. и др., 1981).

Содержание гонадотропинов в первые 12 дней после родов резко снижено, причем концентрация ФСГ в плазме крови составляет 50-30% от уровня в фолликулярную фазу нормального менструального цикла. Повышение концентрации ФСГ у родильниц начинается с 12-18-го дня послеродового периода. Максимальный уровень ЛГ, равный по величине овуляторному пику, наблюдается на 17-25-й день послеродового периода. Вместе с тем повышение уровня эстрадиола в ответ на увеличение концентрации гонадотропинов происходит в разные сроки и зависит, прежде всего от степени гиперпролактинемии и выраженности лактации.

Восстановление менструальной функции после родов свидетельствует об овуляции, а следовательно, имеется возможность забеременеть.

A. Sharman (1966), проводя гистологическое исследование эндометрия, определил овуляцию уже на 42-й день после родов. A. Peretz и соавт. (1992) установили овуляцию у кормящих женщин па 36-й день после родов, желтое тело было выявлено во время проведения хирургической стерилизации на 6-й неделе пуэрперия.

По данным A. Audebert и C. Verdoux (1986), I. Bolajj и соавт. (2012), овуляция происходит через 6 нед после рождения ребенка у 5% кормящих и 15% некормящих женщин. К 3-му месяцу после родов восстановление

менструальной функции наблюдается у 20% кормящих и значительной части некормящих женщин, к 6-му месяцу у 85% женщин менструальная функция восстанавливается (Audebert A., Verdoux C., 1986; Campbell O., Iray H., 1993). По данным K. Kennedy, C. Visness (1992), наступление первой овуляции на фоне лактационной аменореи к 6-му месяцу после родов имеет место в 39%, к 12-му месяцу — в 79,7%. Частота наступления беременности к 6-му месяцу составляет 2,9%, к 12-му — 5,9%, к 24-му — 13%.

По данным Е.М. Вихляевой и Е.И. Николаевой (2003), у женщин, кормящих грудью, к 3-му месяцу менструации возобновились у 39,3%, к 6-му — у 78,2%, в среднем восстановление менструального цикла произошло через 4,5 мес. Интервал между родами и восстановлением менструального цикла у нелактирующих и кормящих женщин составляет соответственно 9 и 18 нед. Лютеиновая фаза в первом менструальном цикле определяется у каждой 3-й женщины (Bolaji I. et al., 1992). В США почти у 60% женщин наблюдается восстановление овуляции до наступления первой менструации (Gray R. et al., 1988). По данным В.А. Ананьева и соавт. (2000), при определении уровня прогестерона в слюне родильниц было установлено, что в 35% случаев первый менструальный цикл был ановуляторным.

O. Campbell и R. Gray (1993), исследуя ежедневно мочу на гормоны, установили, что овуляция наступает раньше у некормящих женщин. Она в ряде случаев может не сопровождаться кровотечением. Риск наступления беременности у кормящих женщин составляет 4%.

По данным J. Moore и A. DeCherney (1998), у 50% кормящих матерей овуляция восстанавливается через 6-12 мес, беременность наступает у 5-10% женщин. У женщин, перенесших кесарево сечение и не кормящих грудью, мы неоднократно наблюдали наступление менструации уже через 4 нед после операции.

Согласно данным E. Baszak и соавт. (2010), возобновление циклических менструальных выделений у 10% женщин наблюдается через 1 мес, у 26% — через 1,5 мес, у 20% — через 3 мес после родов, т.е. у 56% женщин циклические кровотечения возникают не позднее первых 3 мес послеродового периода. Однако следует отметить, что полноценные двухфазные менструальные циклы наблюдаются лишь у 37,5% женщин. У большинства женщин по данным базальной температуры, секреции эстрогенов и прогестерона первый менструальный цикл является ановуляторным или сопровождается неполноценной лютеиновой фазой, что связано с лютеолитическим действием пролактина. Последующие менструальные циклы становятся овуляторными, и в этот период, несмотря на лактацию, у женщины может наступить беременность.

О.Б. Саадян (1978) наблюдала овуляторные циклы у женщин с физиологическим течением послеродового периода в 37,5% случаев.

Наступление беременности в период лактационной аменореи имело место у 4,7% женщин.

По данным Т.В. Бабичевой (2004), через 1,5 мес после родов при УЗИ у здоровых родильниц в яичниках выявляется фолликулярный аппарат, при обследовании гормонального статуса женщин уровень эстрадиола в среднем составил 166,5 пмоль/л, ФСГ — 6,8 МЕ/л.

Таким образом, функциональная перестройка женского организма после беременности и родов происходит при активном участии эндокринной системы. В первые месяцы послеродового периода высокий уровень пролактина оказывает ингибирующее действие не только на гонадотропную функцию гипофиза, но и на функцию яичников, нормализация которой происходит лишь после снижения концентрации пролактина, что влечет за собой повышение уровня ЛГ и ФСГ и приводит к увеличению содержания яичниковых стероидов, появлению у большинства женщин ановуляторного менструального кровотечения с последующим переходом в овуляторный менструальный цикл.

Глава 2. Системные изменения в организме женщины в послеродовом периоде

2.1. Особенности функционирования сердечнососудистой системы в послеродовом периоде

В период беременности возникают физиологически обратимые, но достаточно выраженные изменения гемодинамики и функции сердца, обусловленные повышенной нагрузкой на сердечнососудистую систему, а также увеличением содержания в крови эстрогенов, прогестерона, простагландинов Е1; Е2 и F2a. Это повышение нагрузки связано с усилением обмена веществ, направленным на обеспечение потребностей плода, увеличением ОЦК, появлением дополнительной плацентарной системы кровообращения и постоянно нарастающей массой тела беременной.

Данные литературы свидетельствуют о том, что во время беременности значительно повышается рабочая нагрузка на сердце. Одной из основных причин постепенного увеличения нагрузки на сердечнососудистую систему является значительный прирост массы тела женщины. По данным разных авторов, он достигает к моменту родов от 9,5 кг до 12 кг (при неосложненном течении беременности) (Савельева Г.М., 2000; Баев О.Р. и др., 1986; Schauberger C. et al.,1992) .

Одним из наиболее существенных системных изменений при физиологической беременности является задержка жидкости, которая дает от 8 до 10 кг общей прибавки массы тела (Вихляева Е.М., 2004; Теппермен Дж., Теппермен Х., 2009).

Некоторые авторы указывают, что у части беременных в положении на спине появляется аортокавальный синдром, проявляющийся слабостью, одышкой, тахикардией, снижением артериального давления, объясняющийся уменьшением притока крови к правым отделам сердца в результате сдавления нижней полой вены и аорты беременной маткой (Василенко В.Х., 1996; Вихляева Е.М., 1998; Демидов В.Н., 1997; Шехтман М.М., 1997; Чернуха Е.А., 2001; Liddel H., Fisher P., 2005; Milsom Forsman L., 2004).

К концу беременности снижается общая емкость легких в основном за счет остаточного объема, улучшаются показатели смешения воздуха в легких, усиливается поглощение кислорода в связи с увеличением вентиляции и более экономным расходованием кислорода вдыхаемого воздуха. При аускультации нижних отделов легких иногда выявляются крепитация или ателектатические хрипы (Василенко В.Х., 1966), которые возникают из-за высокого стояния диафрагмы, что ведет к уменьшению ее колебательных

движений и снижению ее функции как добавочного механизма кровообращения (Малевич Ю.К., 1979; Серов В.Н. и др., 1981)

Определенный интерес представляют данные об изменении объема сердца в период беременности. Установлено, что при нормально протекающей беременности увеличиваются левое предсердие, систолический и диастолический объем левого желудочка сердца (Баев О.Р., 1986). Объем сердца у здоровых небеременных женщин составляет в среднем 560 мл, к концу беременности он увеличивается до 714-746 мл (Баев О.Р. и др., 1996; Вихляева Е.М., 1999; Демидов В.Н., 1977; Манухин И.Б., 1987; Ванина Л.В., 1991).

Давно привлекают внимание исследователей изменения волемических параметров кровообращения при беременности. Е.М. Вихляева (1994) отмечала, что одним из основных механизмов, обеспечивающих в течение беременности адекватные условия для развития плода, поддержания внутренней среды организма и микроциркуляции в жизненно важных органах, является увеличение ОЦК, получившее название физиологической гиперволемии беременных.

Следует отметить, что из всех волемических показателей кровообращения наиболее изученным является изменение объема циркулирующей плазмы в период беременности. Большинство авторов указывают, что объем плазмы у здоровых женщин в период беременности возрастает в среднем на 900-1300 мл (Демидов В.Н., 1997). Установлено, что объем циркулирующей плазмы у здоровых небеременных женщин составил в среднем 2,49 л. Между 29-й и 32-й неделями беременности зарегистрировано наибольшее увеличение ее объема (на 46,6%) с некоторым незначительным (в среднем на 200 мл) его понижением к концу беременности.

В отношении изменения ОЦК при беременности до настоящего времени нет единого мнения. Большинство авторов считают, что он возрастает в среднем на 26-35%, но некоторые авторы приводят более низкие (11%) и более высокие (45%) цифры (Вихляева Е.М., 1969, 1974)

По данным В.Н. Демидова (1977), ОЦК к концу беременности на 27% превышает средние значения у здоровых небеременных женщин.

Возрастание ОЦК следует рассматривать как приспособительную реакцию организма, направленную на увеличение наполнения сосудистого русла вследствие наблюдающейся во время беременности вазодилатации, возникающей как под действием прогестерона (Персианинов Л.С., Молчанова Г.Я., 1995), так и в результате увеличения емкости сосудистых областей матки и молочных желез.

С увеличением ОЦК отмечаются повышение содержания эстрогенов и увеличение продукции кортикостероидов (Персианинов Л.С. и др., 1974).

В настоящее время существуют и разногласия относительно изменения основных показателей гемодинамики и частоты сердечных сокращений. По мнению В.Н. Демидова (1987), частота сердечных сокращений при беременности меняется незначительно, но другие исследователи отмечают увеличение частоты пульса по сравнению с небеременными женщинами в среднем на 15-17 ударов в минуту (уд/мин).

В отношении артериального давления также имеются противоречивые данные, однако большинство исследователей отметили его некоторое снижение между 16-й и 24-28-й неделями беременности (по данным разных авторов) с постепенным повышением его в III триместре и даже некоторым превышением по сравнению с небеременными (Lowe S., 2002).

Существенные изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, оказывают влияние и на величину минутного объема сердца (МОС), которая является мерой общего количества крови, поступающей в сосудистую систему в единицу времени. Наиболее выраженное увеличение МОС было установлено между 29-й и 32-й неделями беременности и составило 36,7% от исходного, но к концу III триместра он постепенно снижался и оказался к родам только на 10% выше, чем у здоровых небеременных женщин. Поскольку частота сердечных сокращений во время неосложненной беременности изменяется незначительно, можно считать, что возрастание МОС происходит исключительно за счет систолического выброса.

Как известно, конец III триместра беременности — это период, соответствующий максимуму физиологической гиперволемии, что связано с включением в систему гемодинамики новой сосудистой зоны маточно-плацентарного кровообращения.

Согласно приведенным выше данным, у практически здоровых женщин на протяжении беременности ОЦК по сравнению с небеременными увеличивается на 1000-1500 мл.

Гиперволемия, гиперплазмия и повышение эритроцитной массы являются приспособительными компенсаторными механизмами организма беременных, позволяющими, в частности, справиться с последствиями кровопотери в родах.

В.Н. Демидов (1988) также отмечает, что частота сердечных сокращений у большинства здоровых родильниц колеблется в нормальных пределах, однако он считает, что систолическое и диастолическое артериальное давление в послеродовом периоде несколько повышается и даже превышает таковое у небеременных женщин.

По данным B. Walters и соавт. (2006), S. Robson и соавт. (2009), в послеродовом периоде у женщин, не страдающих гипертонической болезнью, не было выявлено закономерного повышения или понижения артериального давления. Не установлено также, когда артериальное

давление возвращается к дородовому уровню. Не выявлено различий среднего артериального давления до беременности и через 6 и 12 нед после родов (Capeless E., Clapp J., 2001), но другие сердечнососудистые показатели значительно варьируют. Установлено снижение системного сосудистого сопротивления по сравнению с таковыми до беременности, в то время как конечный диастолический объем (КДО), ударный объем крови, сердечный выброс через 12 нед после родов выше (Capeless E.L., Clapp J., 2011). Нет равномерного возвращения сердечнососудистых показателей к уровню, который был до беременности, в течение 6 нед после родов.

В ходе динамического эхокардиографического исследования нами выявлены определенные закономерности изменений анатомофункционального состояния сердца, отражающие сложные процессы перестройки деятельности сердечнососудистой системы в послеродовом периоде.

Полученные нами результаты исследования основных функциональных параметров работы сердца родильниц свидетельствуют о том, что на 3-и сутки пуэрперия приходятся значительные изменения параметров гемодинамики, которые выражаются в увеличении сердечного выброса, что, возможно, является компенсаторной реакцией организма на снижение ОЦК, появившуюся анемию и достаточно существенную потерю массы тела родильницами за незначительный промежуток времени.

Потерю массы тела родильницей после родов можно предположительно объяснить обратным развитием метаболических изменений, возникших в организме в связи с беременностью, с чем согласуется предположение C. Schauberger и соавт. (2012), а также усилением выведения жидкости из организма, что подтверждается повышением диуреза.

Согласно полученным нами данным, количество эстрадиола на 3-и сутки после родов составляет 120,2± 18,5 пмоль/л, прогестерона — 4,8±0,3 МЕ/л, что значительно меньше такового при беременности. Учитывая механизм действия эстрогенов и прогестерона на липидный и углеводный обмен, можно предположить, что снижение их концентрации в крови вызывает уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности и усиление выведения жидкости из организма (Robson S. et al., 2007; Schauberger C. et al., 2012; Walsh T. et al., 2008).

В литературе нет единого мнения, что первично при развитии метаболического синдрома в гинекологии (изменение гормонального статуса, как, например, в менопаузе или наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности), однако можно предположить, что в акушерстве именно изменение количества выработки половых гормонов непосредственно после родов стимулирует некоторую естественную, достаточно значимую за небольшой промежуток времени (7-

10 дней) потерю массы тела, которая в сумме составляет значительно больше, чем просто сумма массы тела плода, плаценты, околоплодных вод и т.д. (Дороднева Е.Ф. и др., 2012; Подзолкова Н.М. и др., 2003; Репина М.А., 2003; Chmouliovsky L. et al., 2011; Douchi T. et al., 2008; Haffner S. et al., 2009).

В наших исследованиях суммарная потеря массы в течение недели после родов составила 11-12 кг.

На 3-и сутки послеродового периода, прежде всего следует отметить достаточно выраженное однонаправленное изменение основных размеров полостей сердца по сравнению с таковыми при беременности. Одновременно изменяются показатели, характеризующие его объем и сократимость.

Конечный систолический размер левого желудочка (КСР Л Ж) увеличивается на 8% при отсутствии достоверного изменения конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ).

КДО и конечный систолический объем (КСО) к 3-м суткам возрастают в среднем на 5,2 и 17,2% соответственно, что ведет к увеличению ударного индекса (УИ) на 11,5%.

Анализ полученных при эхокардиографии данных показал, что наиболее существенные изменения на 3-и сутки пуэрперия установлены при определении МОС, который составил накануне родов 5,39+0,3 л/мин, а на 3-и сутки повысился на 12,7% и составил 6,07±0,39 л/мин. В.Н. Демидов (1977) также отметил увеличение МОС именно на 2-3-и сутки пуэрперия ($p < 0,05$).

Динамика сердечного индекса (СИ) была сходна с таковой МОС, и накануне родов он составил 3,05±0,24 л/(мин-м2), на 3-и сутки незначительно повысился и составил 3,13±0,18 л/(мин м2) ($p < 0,05$).

Поскольку частота сердечных сокращений в послеродовом периоде достоверно не менялась, то изменения МОС происходили, по нашему мнению, в основном за счет ударного выброса (УВ), повышение которого также отмечалось на 3-и сутки пуэрперия по сравнению с показателями в конце беременности на 13,1% с дальнейшим постепенным понижением к 7-м суткам.

Аналогичная закономерность установлена и при определении УИ: к 3-м суткам послеродового периода происходит достоверное увеличение количества крови, выбрасываемой сердцем в аорту за 1 сердечное сокращение.

Диаметр же аорты в послеродовом периоде достоверно не менялся по сравнению с таковым при беременности и составил в среднем 2,23±0,19 см.

После опускания диафрагмы и снижения внутригрудного давления происходят улучшение венозного притока к сердцу и некоторая дилатация камер сердца при сохранении нормальной способности миокарда к сокращению, которые, видимо, являются компенсаторноприспособительными реакциями. По данным большинства

авторов, изучавших волемические параметры гемодинамики в послеродовом периоде, наибольшие изменения, выражающиеся в увеличении сердечного выброса, приходятся именно на 3-и и 5-е сутки после родов (Баев О.Р. и др., 2006; Taaffe D. et al., 2005).

При изучении параметров гемодинамики отмечено дальнейшее достоверное повышение размеров левого желудочка сердца, соответственно возрастают и функциональные показатели (КДО и КСО увеличиваются еще на 9,4%), несмотря на то, что показатели сердечного выброса начинают плавно снижаться. В этом отношении наши данные не согласуются с данными О.Р. Баева (1986), который считает, что на 5-е сутки уже идет прогрессивное снижение основных размеров левого желудочка сердца параллельно со снижением его функции.

На наш взгляд, дальнейшая некоторая дилатация левых отделов сердца в этот период объясняется усиленной нагрузкой на организм в связи с максимумом процессов лактации. Ведь на 5-е сутки достигает своего пика в крови концентрация пролактина, разрешается процесс нагрубания молочных желез и у основной части женщин (19,8%) устанавливается грудное вскармливание. Также следует отметить, что хотя в этот период еще сохраняется некоторая разница в гемодинамических параметрах у перво- и повторнородящих, но она уже недостоверна, что не согласуется с данными О.Р. Баева (2006) и S. Robson и соавт. (2007).

Начиная с 7-х суток уменьшаются основные размеры левого желудочка сердца и соответственно — показатели его функции: снижается ударный объем и УИ, однако полученные данные еще не соответствуют контрольным. Различия в показателях КДО и УВ между перво- и повторнородящими, установленные нами в более ранние сроки пуэрперия, на 7-е сутки выравниваются, что соответствует данным Е.М. Вихляевой (1987), О.Р. Баева (1986), Л.В. Ваниной (1991).

На 30-е сутки основные размеры полостей сердца уменьшаются по сравнению с таковыми на 14-е сутки, и КДР ЛЖ составляет 4,51+0,15 см, КСР ЛЖ — 2,97±0,18 см, что практически совпадает с размерами у здоровых небеременных женщин. Показатели сердечного выброса на 30-е сутки пуэрперия также существенно отличаются от таковых на 14-е сутки, и практически полная нормализация параметров гемодинамики отмечена именно в этот срок, когда СИ составил 2,05±0,3 л/(мин-м2), УИ — 28,3±2,3 мл/м2.

КДО и КСО у родильниц на 3-и сутки пуэрперия превышали таковые в конце беременности на 5%, а на 5-е сутки они повышались еще на 9,4%. Выявленное повышение работы левого желудочка сердца происходило за счет возрастания его размеров к 5-м суткам пуэрперия с дальнейшим их достоверным уменьшением.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшие изменения параметров гемодинамики приходятся на 3-и сутки пуэрперия и выражаются в увеличении сердечного выброса, что, возможно, является компенсаторной реакцией организма на снижение ОЦК. Несмотря на это, на 5-е сутки пуэрперия фиксируются дальнейшие изменения размеров и работы левых отделов сердца, и только к 7-м суткам отмечается тенденция к их снижению.

Выявленное увеличение размеров левого желудочка сердца свидетельствует о некоторой дилатации сердца в послеродовом периоде, но сохранность параметров его сократимости, вероятно, является компенсаторно-приспособительной реакцией на снижение внутригрудного и внутрибрюшного давления после опускания диафрагмы и улучшения венозного притока к сердцу после родов соответственно адекватной компенсации нагнетательной функции сердца.

С целью выявления возможных различий в функциональном состоянии сердца у женщин после первых и повторных родов мы провели оценку основных параметров гемодинамики у перво- и повторнородящих. Результаты исследования подтверждают, что уровень адаптационно-приспособительных реакций сердечнососудистой системы у перво- и повторнородящих существенно различается. Несмотря на отсутствие различий в частоте пульса у перво- и повторнородящих, все основные параметры работы сердца у них достоверно различались на 3-и сутки. Эти особенности сохраняются иногда до 5-х суток и требуют обязательного учета при оценке параметров гемодинамики родильниц.

Эхокардиография является ценным и безопасным методом исследования и постоянного контроля адаптационных изменений системы кровообращения после родов, что позволяет успешно использовать ее для оценки состояния гемодинамики у родильниц.

В литературе приводятся данные о таком тяжелом осложнении сердечнососудистой системы, как острый инфаркт миокарда при беременности и после родов (Ladner H. et al., 2005). Авторы приводят 151 случай острого инфаркта миокарда, из них во время беременности 38%, в родах 21% и в течение 6 нед после родов 41%. Частота острого инфаркта миокарда составляет 1 на 35 700 родов. Материнская смертность составила 7,7%. Факторами риска острого инфаркта миокарда явились хроническая гипертензия, диабет, пожилой возраст, эклампсия, тяжелая преэклампсия.

2.2. Система дыхания в послеродовом периоде

По мере прогрессирования беременности у здоровых женщин происходят изменения в системе дыхания, направленные на удовлетворение растущих потребностей организма матери и плода в кислороде (Демидов В.Н., Саакян С.С., 1975). Жизненная емкость легких снижается незначительно, вместе с тем происходит заметное перераспределение фракций, ее составляющих: дыхательный объем увеличивается, резервный объем выдоха уменьшается, а резервное время вдоха практически не меняется. Изучение в процессе беременности форсированной жизненной емкости легких, максимальной вентиляции легких и коэффициента резерва дыхания показало, что по мере прогрессирования беременности эти показатели практически не меняются.

В то же время отмечено закономерное увеличение работы аппарата дыхания, о чем свидетельствует повышение минутного объема дыхания, причем почти полностью за счет дыхательного объема, в то время как частота дыхания меняется незначительно.

Увеличение минутного объема дыхания происходит параллельно увеличению поглощения легкими кислорода, причем увеличение последнего несколько опережает рост легочной вентиляции, что приводит к повышению ее эффективности. Об этом свидетельствует увеличение коэффициента использования кислорода к концу беременности. Выделение углекислоты изменяется параллельно увеличению поглощения кислорода. Таким образом, дыхательный коэффициент остается на высоком уровне, что свидетельствует об интенсивном ненарушенном аэробном энергообмене.

Увеличение эффективности легочного газообмена поддерживает на адекватном уровне газовый состав артериальной крови, который не нарушается по мере прогрессирования беременности и увеличения потребности организма матери и плода в кислороде. Некоторое снижение насыщения артериальной крови кислородом в динамике беременности объясняется развитием незначительного компенсированного метаболического ацидоза, снижающего сродство гемоглобина к кислороду. Наблюдающаяся у большинства беременных гипокапния, по-видимому, с одной стороны, является компенсаторной реакцией в ответ на увеличение недоокисленных продуктов обмена, а с другой — вызвана увеличением легочной вентиляции в результате возрастания энергозатрат организма беременных женщин.

В послеродовом периоде постепенно нормализуются анатомические и функциональные изменения в легких, которые возникли во время беременности. Диаметр грудной клетки и подгрудинный угол уменьшаются,

опускается диафрагма, нормализуется функция внешнего дыхания, появляется возможность брюшного типа дыхания. После родоразрешения восстанавливается нормальная экскурсия легких, исчезают одышка, гипервентиляция и респираторный алкалоз. Снижаются дыхательный объем, минутный объем дыхания и резервный объем вдоха, увеличиваются общая емкость легких и резервный объем выдоха, повышается уровень рС02 и не изменяется уровень р02 и рН крови (Нисвандер К., Эванс А., 2009).

Работами Ю.Д. Ландеховского (1991) показано, что в послеродовом периоде происходит постепенное возвращение основных показателей легочного дыхания к их уровню вне беременности.

Результаты исследования функции внешнего дыхания у здоровых родильниц по сравнению с таковыми в III триместре беременности показали, что, уже начиная с 1-х суток пуэрперия отмечается тенденция к постепенному изменению большинства показателей. Жизненная емкость легких и резервный объем вдоха у здоровых родильниц не претерпевают значительных изменений на протяжении послеродового периода. Резервный объем выдоха несколько снижается на 3-и сутки после родов, затем постепенно увеличивается и к 10-14-м суткам пуэрперия значительно превышает таковой перед родами. Работа дыхания уменьшается с 1-х суток послеродового периода, что обусловлено в основном снижением дыхательного объема, в то время как частота дыхания практически не изменяется. Максимальная вентиляция легких, форсированная жизненная емкость легких и коэффициент резерва дыхания после некоторого снижения на 3- и сутки послеродового периода постепенно увеличиваются к концу 2-й недели пуэрперия. Поглощение кислорода легкими на протяжении 14 дней после родов уменьшается, причем отчетливо оно снижается уже к концу 1-й недели. Выделение углекислого газа претерпевает аналогичные изменения, в связи, с чем отмечается постоянство дыхательного коэффициента.

Изучение показателей функции внешнего дыхания у здоровых родильниц при дозированной физической нагрузке показало, что в ближайшие дни послеродового периода толерантность к физической нагрузке у родильниц по сравнению с беременными несколько снижается. В дальнейшем она возрастает и уже к концу 1-й недели пуэрперия достигает показателей у здоровых беременных. Таким образом, результаты исследования функции внешнего дыхания в покое и при нагрузке на 3-5-е сутки послеродового периода свидетельствуют о некотором снижении резервных возможностей аппарата внешнего дыхания. Указанные изменения И.Б. Манухин (1994) и Л.А. Савченко (1996) объясняют усиленным кровенаполнением легких на 3-5-е сутки физиологически протекающего послеродового периода.

2.3. Мочевыделительная система в послеродовом периоде

У беременных происходят специфические изменения функции почек, однако при морфологическом исследовании этих органов каких-либо особенностей не выявлено. При нормальной беременности в паренхиме почек никаких видимых изменений не обнаружено. Некоторые исследователи обращают внимание на расширение капилляров в клубочках, сочность клубочкового эпителия.

Физиологической беременности свойственны выраженные функциональные изменения мочевыводящих путей. Значительно расширяются почечные лоханки и мочеточники. Помимо расширения, происходит нарушение тонуса и сократительной способности мышц малых чашечек, лоханок и мочеточников, что также способствует их растяжению и удлинению. Friedberg (2010) при рентгенологическом исследовании обнаружил расширение мочеточников и почечных лоханок у 90% здоровых беременных. Эти изменения развиваются примерно после 20 нед беременности и сохраняются в течение 12 нед после родов (Шехтман М.М., 1997).

Объем лоханок увеличивается с 5-10 до 50-100 мл. Расширение мочевыводящих путей больше выражено у первобеременных, особенно с правой стороны. Тонкие стенки мочеточников во время беременности становятся резко гипертрофированными, развивается гиперплазия мышечной и соединительнотканной оболочек, повышается их васкуляризация, возникает отек. Сократительная деятельность мочеточников нарушается. Дилатация и гипокинезия мочевыводящих путей начинаются в 6-8 нед беременности, достигают максимума в 18-20 нед, заметно уменьшаются к 28-й неделе. Спустя 1,5-2 мес после родов почки возвращаются в первоначальное положение (Григорян В.А., 1991).

Причиной расширения мочевыводящих путей может быть механическое сдавление мочеточника беременной маткой или головой ребенка. Однако в первой половине беременности причиной дилатации лоханок и мочеточников является не механический, а гормональный фактор — увеличение концентрации в крови эстрогенов, особенно прогестерона. Расширение мочевыводящих путей постепенно исчезает после родов. При изучении функции почек в послеродовом периоде выявлено, что в конце беременности диурез у здоровых женщин составляет в среднем 1099± 126 мл, в первые 3-е суток пуэрперия он несколько увеличивается и достигает 1151 ±85 мл (хотя эти различия статистически незначимы), к 7-м суткам диурез практически не отличается от такового у небеременных женщин и составляет 960±259 и 987±154 мл соответственно.

Плотность мочи находится в пределах нормы и составляет 1, 015-1,025 г/л. Реакция мочи слабокислая или кислая. Белок в моче или отсутствует, или его концентрация находится в пределах 0,0035 г/л. Однако на 3-и сутки пуэрперия примерно у трети родильниц количество белка в моче доходило до 0,02 г/л. Это можно расценить как физиологическую протеинурию, которая часто встречается у здоровых женщин после сильных физических напряжений, эмоциональных переживаний, которыми являются роды.

Нередко во время родов травмируются мочевой пузырь и уретра, вследствие чего наступает отек и в послеродовом периоде возможна задержка мочи, что повышает риск возникновения инфекции половых путей. Послеродовая атония мочевого пузыря нередко наблюдается после перидуральной аналгезии в родах. Задержка мочи может быть обусловлена рефлекторным воздействием вследствие болей, обусловленных эпизиотомией, разрывами промежности, разрывами в области наружных гениталий, наличием гематом и др. При задержке мочи прибегают к катетеризации мочевого пузыря каждые 4 ч. По показаниям можно использовать катетер Фолея.

Почечный кровоток, реабсорбция электролитов, аминокислот и глюкозы в канальцах возвращаются к исходному уровню через 6 нед после родов. Расширение почечных лоханок, чашечек и мочеточников может сохраняться до нескольких месяцев (Сильвер Х., Смит Л.,1999).

E. Andolf и соавт. (2004) с целью выявления остаточной мочи у женщин проводили УЗИ в послеродовом периоде после вагинальных родов и в 1,5% случаев выявили увеличение объема мочевого пузыря. Задержка мочи чаще наблюдалась после инструментальных родов и эпидуральной аналгезии.

Среди осложнений после родов следует выделить стрессовое недержание мочи, которое, по данным A. Foldspang и соавт. (2002), выявлено в 17% случаев, и его частота возрастает с количеством родов. По данным L. Vikrup и соавт. (2012), стрессовое недержание мочи у первородящих выявлено в 7%, по данным G. Chavez и соавт. (2004), — в 15% и не выявлено у первородящих, у которых проводились упражнения для тазового дна во время беременности. Недержанию мочи способствовали длительный второй период родов, крупный размер плода, оперативные влагалищные роды, травмирование тазового дна и уретры. Функция мочеиспускания у большинства женщин восстанавливалась через 3 мес после родов. Своевременная катетеризация мочевого пузыря у женщин, у которых нет позыва на мочеиспускание, предотвращает многие проблемы, связанные с мочеиспусканием. Если стрессовое недержание мочи продолжается 12 мес, то показано хирургическое лечение.

2.4. Пищеварительная система в послеродовом периоде

Во время беременности, особенно во второй ее половине, кишечник подвергается сдавлению беременной маткой. При этом частично нарушается кровообращение (происходит венозный застой в сосудах малого таза), что отражается на функции кишечника, прежде всего эвакуаторно-моторной: перистальтика становится вялой, возникает запор, может обостриться геморрой.

Регуляцию деятельности кишечника обеспечивает центральная и вегетативная нервная система. Активными агентами нейрогуморальной регуляции, влияющими на секреторную и двигательную функции кишечника, являются серотонин, ацетилхолин и гистамин. Установлено ослабление автоматической ритмической деятельности кишечника у беременных вследствие повышения порога возбудимости его рецепторов в ответ на биологически активные вещества. Простагландины, влияя на тонус гладкой мускулатуры, активизируют деятельность кишечника. Однако при беременности он становится толерантным к обычным физиологическим раздражителям. Это биологически оправдано, гак как иннервация кишечника и матки общая и повышение перистальтики кишечника может возбудить сократительную деятельность матки. Прогестерон действует на гладкомышечную ткань расслабляюще, также он ответствен и за снижение тонуса гладкой мускулатуры кишечника, а во время беременности его секреция значительно возрастает. Таким образом, гипотоническое состояние кишечника при беременности можно расценивать как защитную реакцию, но ее следствием является нарушение эвакуаторной функции кишечника, его дискинезия. Это самая частая патология кишечника во время беременности, которую называют неврозом толстой кишки, раздраженной толстой кишкой, спастическим колитом, дисфункцией толстой кишки, слизистым колитом и т.д. М.М. Шехтман и Л.А. Положенкова (2004) выявили дискинезию толстой кишки у 115 из 200 беременных и у 18 из 56 родильниц.

Различные функциональные нарушения толстой кишки могут вызвать эмоциональный стресс или патология других органов. В настоящее время дискинезия толстой кишки рассматривается как нарушение двигательной активности органа, которое определяется психологическими факторами. Нервно-психический статус больных с дискинезией толстой кишки характеризуется депрессией, тревогой, эмоциональной лабильностью, особенно у женщин с невынашиванием беременности или длительным бесплодием в анамнезе. Помимо нервных влияний, определенную роль в развитии дискинезии кишечника играют аллергические, аутоиммунные процессы и нарушения эндокринной регуляции. Ввиду застойных явлений в

малом тазу нередко развивается геморрой различной степени выраженности.

Еще одной часто встречающейся патологией пищеварительной системы является изжога — основной симптом гастроэзофагальной рефлюксной болезни, которая наблюдается приблизительно у 50-80% беременных. Многие акушеры считают изжогу при такой высокой частоте практически нормальным проявлением беременности, не требующим особого внимания. Однако некоторые исследователи предлагают выделять изжогу беременных как отдельный симптом, свойственный беременности, появляющийся на ее фоне и ею обусловленный, поскольку изжога начинается во время беременности и заканчивается вскоре после родоразрешения. Для лечения изжоги рекомендуется использовать ренни по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

В работах Nagler (1961) показано, что гипотония нижнего пищеводного сфинктера (НПС) имела место у 55% женщин, страдающих изжогой. Давление в НПС снижается по мере увеличения срока беременности, а восстановление тонуса происходит вскоре после родов.

J. Lind и соавт. (1998), изучив внутрижелудочное давление, средние показатели тонуса кардиального сфинктера, давления в нем в ответ на компрессию живота у беременных, установили, что внутрижелудочное давление нарастает во время беременности, но среднее давление в НПС не повышается должным образом. Этот феномен и приводит к забросу кислого желудочного содержимого в пищевод. Повышенное внутрибрюшное давление, обусловленное увеличением беременной матки, является другой важной причиной, способствующей желудочно-пищеводному рефлюксу. Кроме того, смещение желудка вверх по мере прогрессирования беременности на фоне снижения тонуса мышц диафрагмы, разрыхления ее соединительнотканной основы приводит не только к нарушению запирательной функции кардии, но и в некоторых случаях к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Во время беременности нарушается также эвакуаторная функция желчного пузыря и часто обостряется желчнокаменная болезнь.

Большинство исследователей склонны объяснять подобные нарушения не только анатомическими изменениями, происходящими в организме беременной и обусловленными ростом беременной матки, но и повышением уровня половых гормонов, в первую очередь прогестерона (возможно, в комбинации с эстрогенами), достигающего пика в конце беременности и оказывающего релаксирующее действие на тонус гладкой мускулатуры всего организма, как указывалось выше.

После родов в пищеварительной системе происходит нормализация процессов, возникших во время беременности. Восстанавливается функция печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, кишечника.

Нормализуются биохимические показатели, отражающие функцию желудочно-кишечного тракта и метаболических процессов (щелочная фосфатаза, холестерин, трансферрин, триглицериды, инсулин и т.д.). У беременных под влиянием эстрогенов увеличивается синтез белков в печени, что проявляется повышением уровня сывороточных белков. Через 3 нед после родов он возвращается к норме (Сильвер Х., Смит Л., 1999).

В первые дни после родов у 6-10% женщин вследствие гипотонии гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, ослабления мышц тазового дна, травмы тазового дна в родах и нередкого появления геморроидальных узлов наблюдается запор. Профилактике запора способствуют раннее вставание родильницы — через 3-4 ч после родов и рациональное питание, включающее достаточное количество растительных и кисломолочных продуктов. Важное значение имеет послеродовая гимнастика, которую следует начинать со 2-го дня после родов. Гимнастические упражнения направлены на установление правильного диафрагмального дыхания, укрепление мышц брюшного пресса, тазового дна, сфинктера и промежности, повышение тонуса мочевого пузыря и кишечника, нормализацию в них кровообращения, улучшение общего состояния. Аппетит у родильниц обычно не страдает. Полностью функция органов пищеварительной системы восстанавливается через 4-8 нед после родов.

2.5. Вегетативное и психоэмоциональное состояние женщин в послеродовом периоде

Психовегетативные расстройства являются междисциплинарной проблемой. Практически все медицинские специалисты в той или иной степени имеют дело с данной патологией. В одних случаях исиховегетативные расстройства заложены в патогенезе заболевания, в других возникают вторично как реакция на болезнь и в свою очередь также влияют на течение, клиническую картину и исход заболевания.

Частота психовегетативных расстройств у родильниц, возникающих после родов, по данным зарубежных авторов, колеблется от 2,2 до 40% (Kendell R. et al., 1987; O'Hara M., Swain A., 1996; Wilson L. et al., 1996; Zlotnik C. et al., 2001).

Сам процесс родоразрешения является стрессовой ситуацией, которая сопровождается значительным напряжением функционального состояния различных физиологических систем, приводящим к изменению адаптации организма. Адаптационные функции организма обеспечиваются неспецифическими системами мозга, доминирующую роль в которых играет лимбико-ретикулярный комплекс. Дисфункция неспецифических систем мозга приводит к синдрому дезинтеграции, одним из симптомов которого являются психовегетативные расстройства, которые проявляются эмоциональными, вегетативными, мотивационными нарушениями, отражающимися на адаптационных механизмах организма. Таким образом, роды, послеродовой период и возникающие эмоциональные стрессы являются особой нагрузкой на женский организм, что может приводить к возникновению психосоматических страданий (Appleby L. et al., 1994; Ballard C.G. et al., 1994).

Нарушения, возникающие после родов в результате перенесенных психоэмоциональных нагрузок, активизируют не только симпатическую нервную систему, но и секрецию гипофизом стрессорных гормонов: пролактина, кортизола и АКТГ.

По данным Е.А.Чернухи и соавт. (1996), у женщин, перенесших операцию кесарева сечения в плановом порядке, наиболее выражены нарушения адаптационных функций организма по сравнению с родильницами после нормальных своевременных родов через естественные родовые пути. В данном случае расстройство адаптации представлено выраженным синдромом вегетативной дистонии, сочетающимся с тревожными депрессивными проявлениями, что ухудшает качество жизни женщин.

Важным является исследование психоэмоционального состояния практически здоровых родильниц после своевременных неосложненных родов через естественные родовые пути, поскольку роды и лактация

являются стрессовой ситуацией, ограничивающей социальную активность и меняющей общественную роль женщины. Возникновение психовегетативных расстройств может привести к возрастанию количества послеродовых осложнений, нарушению лактации, сексуальным расстройствам, ухудшению взаимоотношений в семье, снижению социальной активности женщины (Crullon K., Grimes D., 2007; Forman D. et al., 2010; Vikrup L. et al., 2012).

По прогнозам ВОЗ, депрессивные расстройства к 2020 г. выйдут на 2-е место по частоте причин преждевременной смерти и потери трудоспособности. Страдания, вызываемые депрессией, глубоки и поэтому часто остаются нераспознанными. Они могут оказывать влияние на любой аспект существования личности: чувства, мысли, действия. Послеродовые депрессии в этом смысле особенно важны для изучения, так как они возникают в очень критическом периоде в жизни женщины, ее ребенка и семьи в целом.

По статистике 2000 г. (Шотландия), на каждые 1000 живорождений приходится 100-150 матерей, страдающих депрессивными расстройствами.

Неудачное, запоздалое или неадекватное лечение может привести к тому, что в отношениях между матерью и ребенком, в личности ребенка, его социальном и личностном развитии происходят разрушительные процессы. Матери, страдающие депрессией, переносят на ребенка большую часть своих негативных эмоций, что имеет для развития ребенка самые тяжелые последствия. Нарушается его эмоциональное и социальное развитие, причем с самых ранних сроков его жизни. Доказано отрицательное влияние материнской депрессии на развитие детей 1-го года жизни. У этих детей замедлено развитие речи, снижен коэффициент интеллекта (Murray L. et al., 2009).

Нарушаются также взаимоотношения в семье. Существуют исследования, доказывающие связь между депрессией у матери и последующим развитием депрессии у мужа. При наличии послеродовой депрессии у матери отцы значительно сильнее переживают проблему со здоровьем и отношениями в семье. В тех семьях, где поведение матери неадекватно, остальные члены семьи, в том числе и дети, проявляют большую склонность к агрессии (Ballard C. et al, 2004).

Диагностика клинических проявлений депрессии часто затруднена из-за поздней обращаемости больных за соответствующей помощью. Стыд, который ощущают больные, ведет к тому, что они крайне неохотно рассказывают о своих чувствах, что является основной причиной поздней диагностики. Например, мать может чувствовать свою неспособность заботиться о ребенке и воспринимает это как исключительно свою вину, соответственно старательно это скрывает.

По данным комиссия по изучению материнской смертности Великобритании (CEMD UK), психические расстройства в 1997-1999 гг. стали причиной материнской смертности в 12% случаев. Суициды стали следующей по частоте причиной материнской смертности в Англии после сердечнососудистых заболеваний. Эта цифра показывает, что послеродовые депрессии заслуживают самого пристального внимания и изучения.

Большое число работ посвящено этой проблеме. Одни авторы указывают на 4,5-28% встречаемости послеродовой депрессии, другие — 10-15%. Различие в данных может быть объяснено тем, что разные авторы считали возникновение депрессивных расстройств в разные сроки после родов. Однако большинство авторов считают диагноз послеродовой депрессии правомочным при ее манифестации в первые 5 нед после родов (Ballard C. et al., 2004; Beck C., 2006; Campbell S.B., 2011).

Факторами риска возникновения депрессии являются психопатология в анамнезе, низкий социальный уровень, плохие супружеские отношения, эмоциональные стрессы (обиды, потеря близких).

В ходе проведенного нами исследования качества сна при беременности в группе здоровых беременных нарушений выявлено не было (19,4±0,8 балла при норме 20 баллов и выше), но следует отметить, что примерно каждая 3-я беременная (33,1%) все-таки отмечала незначительные нарушения качества сна. После родов качество сна повысилось и составило 21,6+0,34 балла.

Реактивная и личностная тревога, изученная по тесту Спилбергера, отмечалась у всех обследованных, и характеризовалась как средняя (30-60 баллов — критерий среднего уровня тревоги). До родов реактивная тревога составила 44,1 ±6,03 балла, личностная — 41,4±8,3 балла.

После родов реактивная тревога достоверно снизилась и составила 21,2±5,8 балла. Личностная тревога составила 43,9±7,5 балла, т.е. даже несколько повысилась по сравнению с исходными данными.

В группе здоровых небеременных женщин реактивная тревога составила 27,3±2,5 балла, что достоверно выше результатов в основной группе, а личностная — 46,25±4,6 балла, т.е. практически не отличалась от результатов основной группы.

Это можно объяснить тем, что пациентки основной группы на данном этапе жизни выполнили свою социальную и биологическую функции (рождение ребенка), причем субъективно большинство из них оценивали свое самочувствие как хорошее и были довольны полученным результатом. Таким образом, реактивная тревога, которая характеризует состояние пациентки непосредственно в момент опроса, снизилась, но личностная тревога, которая характеризует психическое состояние индивидуума в течение его жизни, осталась на исходном уровне. Этот показатель уже

можно объяснить социальными и бытовыми проблемами современной жизни.

Тест Бэка, определяющий степень депрессии, выявил, что накануне родов у большинства беременных отмечалась мягкая степень депрессии (12,9±2,3 балла).

После родов мягкая степень депрессии (14,5±1,9 балла) наблюдалась у 13,2% родильниц, средняя степень (18,2±3,1 балла) — у 17,5% родильниц. Средний показатель теста Бэка составил 9,5±4,3 балла. При детальном изучении анкет большинство родильниц (80%) отмечают появление постоянной усталости, 70% критикуют себя за «ошибки и слабости», 70% отмечают уменьшение интереса к сексуальным вопросам, 50% — разочарование в себе и появление чувства вины за свои поступки, 40% — нарушение сна, 40% отмечают более выраженную раздражительность и чувствуют себя расстроенными, 30% считают, что в их внешности произошли существенные изменения в худшую сторону, 30% испытывают трудности в принятии решений и считают, что их ничего не ждет в будущем. При всем вышеперечисленном объективно эти женщины были социально благополучны, практически здоровы, их состояние и состояние их новорожденных детей не вызывали опасений. При субъективной оценке они были достаточно спокойны и общительны, не предъявляли никаких жалоб. Только при анонимном анкетировании были выявлены эти внутренние психологические проблемы у значительной части родильниц.

Изучение теста САН (самочувствие-активность-настроение) показало, что до родов самочувствие женщин оценивалось в среднем в 52,1 ±8,1 балла, после родов — в 51,7±4,2 балла, т.е. достоверно не различалось ($p < 0,05$).

Активность до родов составила 52,8±9,1 балла, после родов она незначительно снизилась и составила 47,4± 10,3 балла ($p < 0,001$).

Накануне родов настроение женщин оценивалось в 52,3±7,7 балла, после родов оно достоверно улучшилось и составило 59,3±8,5 балла ($p < 0,05$).

При изучении психовегетативного состояния пациенток было выявлено, что до родов синдрома вегетативной дистонии ни у одной пациентки выявлено не было (23,4±6,3 балла при норме до 25 баллов), однако после родов у 28,3% женщин появился синдром вегетативной дистонии (30,2± 12,1 балла).

Это еще раз говорит о том, что послеродовая Депрессия заслуживает самого внимательного отношения, так как она возникает сначала незаметно для окружающих в крайне критический период в жизни женщины-матери, ее ребенка и семьи в целом. Для женщин депрессивное расстройство является большой проблемой первого года после родов, так как адекватная помощь может запоздать из-за поздней постановки диагноза, ведь часто женщины

неохотно признаются в своих чувствах из-за ложного стыда или ощущения вины.

Полученные нами данные совпадают с данными литературы о частоте послеродовых депрессий — от 4,5 до 28% (Crullon K., Grimes D., 2007; Hendrick V. et al., 2010). В контексте негативных последствий депрессивных расстройств для женщины, ее партнера, для дальнейшего развития ребенка в акушерских стационарах необходима психотерапевтическая служба, которая может выделить группу риска развития депрессии и оказать этим женщинам хотя бы экстренную психологическую помощь (Murray L. et al., 2009; O'Hara M., Swain A., 2006; Walsh T. et al., 2008). Заслуживает внимания организация клиник для снятия стресса после родов в зарубежных странах (Allot F., 2006).

2.6. Иммунологические изменения в послеродовом периоде

Во время беременности в организме женщины возникают сложные иммунные реакции, протекающие при участии гуморальных и клеточных факторов иммунитета.

Во время беременности фетоплацентарный комплекс осуществляет иммунные влияния посредством Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, разнообразных молекулярных факторов (цитокинов) и антител. В значительной степени взаимодействие между фетоплацентарными тканями и иммунной системой определяет успешное окончание беременности (Грязнова И.М. и др., 2007; Иманказиева Ф., 2009).

Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных иммунологическим изменениям при беременности, среди исследователей до сих пор нет единого мнения на этот счет. В.Е. Дашкевич (1989) считает, что в III триместре беременности наблюдается активация клеточного иммунитета, а изменения гуморального иммунитета проявляются снижением уровня IgG, повышением уровня IgA при неизмененном уровне IgM. Другие авторы считают, что при физиологическом течении беременности имеют место Т-лимфопения, снижение количества Т-хелперов/индукторов и повышение количества Т-супрессоров/киллеров. Количество В-клеток достоверно снижается, В-лимфоцитов — возрастает (Грязнова И.М. и др., 1997; Тимошенко Л.В. и др., 1990; Трусов Ю.В., 1997). По их мнению, возникающая четко выраженная клеточная иммуносупрессия может рассматриваться как приспособительная реакция, направленная на поддержание иммунной толерантности в системе мать-плод. В.Н. Запорожан и соавт. (2002) приводят аналогичные данные о том, что перед родами имеется тенденция к снижению общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, соответственно снижается число Т-хелперов и Т-супрессоров. Эта тенденция сохраняется до 2-3-х суток послеродового периода, поскольку именно в эти дни проявляется гнойно-септическая послеродовая инфекция. По мнению этих авторов, иммуносупрессия выражается также в снижении количества эозинофилов и палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, а в В-системе и содержании IgG, IgM и IgA достоверных изменений не выявлено.

До сих пор спорным остается диагностическое значение иммунологических исследований. Одни авторы отмечают снижение уровня IgG и IgM, другие, напротив, свидетельствуют о его повышении или отсутствии статистически достоверных изменений (Метелица И.С. и др., 2011; Наумов Ю.Г., 2003).

При изучении состояния иммунокомпетентных клеток Ф.А. Смекуна (1988) показала, что в послеродовом периоде при возникновении инфекционных осложнений наблюдается снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов с угнетением функциональной активности Т-клеток.

При изучении сывороточных иммуноглобулинов было выявлено, что только у здоровых родильниц в 1-е сутки после родов содержание IgG и IgM ниже, чем у небеременных женщин; в содержании IgA различий не выявлено. К концу 1-й недели нормального послеродового периода обнаружено значительное увеличение концентрации IgG, что отражает физиологическую реакцию организма в условиях, исключающих поступление IgG от матери к плоду вследствие прекращения тесной связи между их организмами. Содержание IgA и IgM не изменяется. К концу 2-й недели после родов уровень IgA, IgM и IgG стабилизируется и соответствует таковому у небеременных женщин (Бергман А.С. и др., 1983).

Для выявления иммунологических особенностей у женщин в послеродовом периоде нами проведено определение содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8"), соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, содержания В-лимфоцитов, концентрации IgA, IgG и IgM у 20 женщин.

Исследования проводились при доношенной беременности в 1-е и 7-е сутки послеродового периода.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наи более выраженные изменения у родильниц имеют место в 1-е сутки после родов. Происходит снижение Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической крови, однако через 7 сут количество этих клеток восстанавливается. Аналогичные изменения отмечены и в содержании Т-клеток (CD4+ и CD8+). Средние показатели содержания В- лимфоцитов имели тенденцию к увеличению в 1-е сутки пуэрперия по сравнению с исходными при беременности.

Следовательно, роды вызывают определенные сдвиги в соотношении субпопуляций лимфоцитов, однако наблюдающиеся изменения в содержании клеток различных фенотипов нормализуются в течение 7 дней неосложненного послеродового периода.

2.7.Основные клинико-лабораторные показатели в послеродовом периоде

Важными показателями течения послеродового периода являются температура и пульс родильниц. Роды являются физиологическим актом, поэтому в послеродовом периоде не должно быть патологического повышения температуры.

Согласно данным большинства авторов, дневные колебания температуры в послеродовом периоде не должны превышать 37,5 °С. Повышение температуры выше 37,5 °С следует расценивать либо как возможное начало развития инфекционного процесса, либо как задержку лохий и всасывание продуктов лизиса, либо как патологическое нагрубание молочных желез или лактостаз.

Непосредственно после родов у некоторых родильниц наблюдаются приступы озноба, который объясняется большим физическим и эмоциональным напряжением организма во время родов или, по предположениям некоторых авторов, попаданием незначительного количества элементов околоплодных вод в кровоток родильницы. Как правило, это не оказывает значительного влияния на температуру тела, и средние ее показатели в течение первых часов после родов равняются в наших наблюдениях 36,9±0,2 °С. Наибольшее повышение температуры в 1-е сутки пуэрперия было зафиксировано через 6- 8 ч после родов и составило 37,2±0,09 °С.

Со 2-х по 9-е сутки пуэрперия у большинства родильниц наблюдались индивидуальные колебания температуры, которые в среднем составляли 0,3-0,5 °С. Средняя температура в этот период была равна 36,7±0,18°С.

Однако следует отметить существование второго пика подъема температуры в пуэрперии, который в наших наблюдениях приходился на 3-4-й день. Обычно это принято связывать с нагрубанием молочных желез и лактостазом, но именно в этот срок, по последним данным, в матке происходят отторжение некротизированной децидуальной ткани, изменение кислотно-основного состояния (выраженный метаболический ацидоз), преобладание в бактериальных посевах из полости матки факультативных аэробов, что, естественно, не может не вызвать определенную общую реакцию организма.

У 37% родильниц в этот период было отмечено повторное повышение температуры от 37 до 37,8 °С (в среднем 37,4±0,35 °С). В 4 (2,9%) случаях имело место повышение температуры выше 38 °С, которое, по-видимому, все-таки было связано с индивидуальной реакцией родильниц на начало

лактации, поскольку это состояние быстро купировалось после сцеживания молока и назначения анальгетиков и в дальнейшем не повторялось.

Большое значение для правильного ведения послеродового периода имеет наблюдение за пульсом родильниц. Вследствие физического напряжения и психоэмоционального стресса, каковым являются роды, в раннем послеродовом периоде пульс может быть несколько учащен, но в большинстве случаев он составлял 77,6± 1,6 уд/мин с колебаниями от 60 до 84 уд/мин. Вообще, частота пульса в пуэрпе- рии — величина очень лабильная, зависящая как от объективных (величина кровопотери в родах, температура, частота сердцебиения до родов), так и от субъективных (темперамент женщины, ее психоэмоциональное состояние, отношения с персоналом, состояние новорожденного и т.д.) причин.

Во время беременности женщины прибавляют в массе больше, чем суммарная масса гипертрофированной беременной матки, околоплодных вод, масса плода и плаценты. Соответственно в послеродовом периоде происходит потеря массы, которая превышает массу содержимого матки и кровопотери. В наших исследованиях средняя прибавка в массе за время беременности составила 10,5+1,3 кг.

В результате родов женщина теряет от 5 до 6 кг массы за счет содержимого матки (плод, плацента, околоплодные воды) и физиологической кровопотери, а в пуэрперии снижение массы тела ежедневно на 1,5-2 кг происходит за счет усиления диуреза (Williams Obstetrics, 2011).

По нашим данным, наибольшая потеря массы происходит в 1-е сутки послеродового периода (в среднем на 5,7 кг). В последующие дни среднесуточная потеря массы значительно уменьшается, однако к 7-м суткам большинство обследованных женщин практически весили столько же, сколько до беременности (62,6±1,7 и 61,5±2,4 кг соответственно).

При осложненном послеродовом периоде, у женщин после кесарева сечения, при заболеваниях ребенка (переживания родильницы) суточная потеря массы тела больше, чем при физиологическом течении пуэрперия.

По данным C. Schauberger и соавт. (1992), большинство женщин восстанавливают свою массу до беременности в течение 6 мес после родов, но все же средняя масса превышает исходную на 1,4 кг. Факторами, которые ускоряют потерю массы после родов, являются быстрое возвращение к работе, курение. Грудное вскармливание, возраст и социальные факторы не влияют на потерю массы. G. Green и соавт. (2008) установили, что если масса тела до родов превышал 9,1 кг, то и после родов она остается повышенной.

Крайне важно следить за характером, количеством и запахом лохий в послеродовом периоде. Лохии представляют собой раневой секрет матки. В первые дни послеродового периода лохии кровянистые за счет значительной примеси крови, с 4-х по 8-9-е сутки они становятся

сукровичными, а с 10-х суток приобретают вид жидких светлых выделений. К концу 2-й недели пуэрперия лохии скудные, а к 5-6-й неделе выделения из половых путей прекращаются, и это указывает на то, что эпителизация плацентарной площадки в матке закончена. По данным L. Oppenheimer и соавт. (2009), C. Visness и соавт. (2011), выделение лохий продолжается от 4 до 8 нед (56 дней) после родов. Возраст матери, паритет, масса плода и грудное вскармливание не влияют на длительность выделения лохий.

Всем женщинам проводили общие анализы крови и мочи, биохимическое и гемостазиологическое исследования крови.

Известно, что беременность сопровождается изменениями состава периферической крови, которые становятся более выраженными по мере прогрессирования беременности и в раннем послеродовом периоде (Грязнова И.М. и др., 2007; Запорожан В.Н. и др., 1992; Николаева Е.И., 1990).

Как показали исследования, в процессе беременности снижаются содержание гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови. Поскольку анализы периферической крови наряду с другими лабораторными тестами широко используются для оценки состояния организма, изучение состава периферической крови в динамике нормального послеродового периода представляет несомненный интерес.

Даже при неосложненном течении родов в послеродовом периоде могут возникнуть патологические состояния, требующие серьезных вмешательств. В связи с этим приобретает большое значение исследование периферической крови во время пуэрперия. Однако оценка гематологических показателей должна производиться с учетом особенностей периферической крови в этом периоде.

По данным некоторых авторов, в 1-3-и сутки после родов в периферической крови родильниц и здоровых небеременных женщин имеются значительные различия. Отмечается снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, у ряда родильниц уменьшается средний объем эритроцитов, повышена СОЭ, увеличивается количество лейкоцитов. Наблюдаются изменения в лейкоцитарной формуле, выражающиеся в повышении содержания нейтрофилов и уменьшении числа эозинофилов, снижении относительного количества лимфоцитов. Имеется регенераторный сдвиг в лейкоцитарной формуле в отдельных случаях до метамиелоцитов и миелоцитов. Гематологические показатели стабилизируются после 7-х суток (Карташева В.Е. и др., 1986). По данным А.П. Никонова (2003), даже при неосложненном течении пуэрперия до 5-7-х суток после родов в крови родильниц сохраняется повышенное количество лейкоцитов (до 10— 11* 109/л), и только к 8-м суткам оно стабилизируется и может достигать величин, характерных для здоровых небеременных женщин (<8,3-10!)/л). В лейкоцитарной формуле в первые 3-4 сут после родов отмечается выраженный нейтрофилез, у большинства родильниц повышена СОЭ.

В общем анализе крови в динамике 1-й недели послеродового периода количество гемоглобина колебалось от 88 до 135 г/л, количество эритроцитов — от 3,4 до 4,5310|2/л, лейкоцитов — от 5,3 до
26,1 • 109/л, СОЭ — от 12 до 44 мм/ч, палочкоядерных нейтрофилов — от 1 до 9%, сегментоядерных нейтрофилов — от 64 до 87%, лимфоцитов — от 9 до 34%, моноцитов — от 1 до 11%, эозинофилов — от 1 до 3%.

Содержание гемоглобина в среднем изменялось незначительно, однако следует отметить, что в 1-е сутки пуэрперия анемия легкой степени (содержание гемоглобина от 100 до 110 г/дл) диагностировалась у 16,7% родильниц, на 3-и сутки — у 33,4%, на 5-с сутки после начала лечения препаратами железа анемия в анализе крови имела место у 28,6%. Это также является косвенным подтверждением того, что величина кровопотери после неосложненных родов все-таки значительно выше, чем принято считать. Содержание эритроцитов и ге- матокрита мало было подвержено изменениям и у большинства родильниц колебалось в незначительных пределах.

Количество лейкоцитов в циркулирующей крови — важный диагностический показатель. Повышенное содержание лейкоцитов является следствием острых инфекций, воспалительных состояний, травм, острого кровотечения и других осложнений, т.е. формально всех процессов, которые происходят в организме женщины в родах и сразу после родов.
Полученные нами данные свидетельствуют о том, что даже при неосложненном течении послеродового периода на 1-2-е сутки в крови количество лейкоцитов достоверно повысилось и составило в среднем 19,1±3,9-109/л с колебаниями от 11,7 до 26,1 109/л. У 66,7% пациенток этот показатель только на 7-е сутки достоверно снизился и соответствовал таковому у здоровых небеременных женщин (6,4±0,5-109/л) с колебаниями от 6,1 до 10,1-109/л.

Изменения лейкоцитарной формулы сопутствуют многим заболеваниям и нередко являются неспецифическими. При ее оценке необходимо, по мнению многих авторов, учитывать не только процентное соотношение разных видов лейкоцитов в мазке крови, но и абсолютное содержание их отдельных видов.

В лейкоцитарной формуле в первые 3-4 сут после родов отмечается абсолютный и относительный нейтрофилез. Количество палочкоядерных нейтрофилов в среднем в этот период составило 6,4%, причем примерно у половины родильниц оно доходило до 8-10% при отсутствии клинических признаков инфекционных осложнений. У 34% родильниц эозинофилов при исследовании крови обнаружено не было, у остальных их количество колебалось от 1 до 3%. Количество моноцитов составило в среднем

2,85±0,5%. Одновременно отмечалась относительная лимфопения, количество лимфоцитов составило в среднем 17,5±1,3% при норме >19%.

СОЭ у подавляющего большинства родильниц была повышена с первых суток послеродового периода до 26,5±3,1 мм/ч с колебаниями от 12 до 44 мм/ч по сравнению с СОЭ при беременности (17,4± 2,6 мм/ч), достигая своего пика на 3-4-е сутки, затем плавно снижаясь, но не нормализуясь окончательно.

Наряду с лейкоцитозом и соответствующими изменениями лейкоцитарной формулы повышение СОЭ служит признаком проходящих в организме инфекционных процессов. В период выздоровления СОЭ снижается, но значительно медленнее по сравнению со скоростью уменьшения лейкоцитарной реакции, что вполне соответствует полученным нами данным.

Таким образом, в первые сутки после неосложненных родов в периферической крови родильниц по сравнению со здоровыми небеременными женщинами имеются значительные изменения, формально характерные для инфекционного процесса (например, лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг, повышение СОЭ), что, однако, не свидетельствует о развитии осложнений, а отражает реакцию организма на инволюционные процессы в матке. Ведь по сути дела после отделения последа внутренней поверхности матки наносится значительная механическая травма, сопровождающаяся кровотечением и появлением большого количества нежизнеспособных тканей (остатки децидуальной ткани, гравидарной слизистой оболочки, фрагментов плодных оболочек), поэтому лабораторные показатели отражают картину первой фазы раневого процесса — фазы воспаления.

Воспаление представляет собой комплекс местных реакций на повреждение. Эти реакции характеризуются повышением проницаемости капилляров, местной вазодилатацией и скоплением лейкоцитов. Это стереотипный ответ организма на любое внешнее воздействие, включая бактериальную инфекцию, механическую травму, локальную гипоксию, химические или физические повреждения, аллергические реакции и т.д. Важную роль в развитии воспаления играют факторы свертывания крови и система комплемента, равно как и многие локально вырабатываемые медиаторы (гистамин, брадикинин, серотонин и др.; Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989). Воспаление не может развиться без участия лейкоцитов, поэтому полученные нами результаты клинических анализов крови вполне соответствуют происходящим в послеродовой матке процессам.

При применении гистероскопических методов исследования А.П. Никоновым (2003) было установлено, что на 3-4-е сутки пуэрперия гистероскопическая картина внутренней поверхности матки характеризуется

наличием умеренного количества пристеночных сгустков крови, фибрина и обрывков децидуальной оболочки. Отдельные участки эндометрия с сетью просвечивающих сосудов впервые определяются на 5-е сутки после самопроизвольных родов. По мере увеличения срока послеродового периода количество сгустков крови, фибрина и децидуальной оболочки постепенно уменьшается, и к 9-12-м суткам у большинства женщин внутренняя поверхность матки в целом очищается.

Для неосложненного течения послеродового периода свойственно образование рыхлых фибринозных отложений, впоследствии легко разрушающихся при нормальной фибринолитической активности в тканях матки. Об этом свидетельствует высокая концентрация продуктов деградации фибрина в лохиях здоровых родильниц (Фурсова З.К. и др., 1991).

До настоящего времени нет единого мнения об изменении микрофлоры родовых путей у родильниц в разные сроки послеродового периода. Одни авторы полагают, что в первые 2-3 сут после родов полость матки и лохии не содержат бактерий, а с 4-5-х суток бактерии из влагалища проникают в матку, где находят благоприятные условия для развития. Старые акушеры отмечали, что к 3-4-м суткам в матке происходит отторжение некротизированной децидуальной ткани и именно к этому сроку «матка наводнена бактериями».

А.П. Никонов (2003) установил, что отсутствие роста микроорганизмов в содержимом полости матки регистрируется только в 35% случаев, а в 65% из полости матки выделена различная микрофлора: эпидермальный стафилококк (37,5%), энтеробактерии (37,5%), грамположительные палочки (20%), энтерококки (15%). Причем отсутствие роста микроорганизмов не свидетельствует о стерильности послеродовой матки, так как существующие в настоящее время методы исследования не дают абсолютной гарантии обнаружения малых количеств микроорганизмов. В то же время у 10% пациенток был отмечен высокий уровень бактериальной обсемененности полости матки без развития послеродового эндометрита, что может свидетельствовать о том, что сам факт выделения из матки относительно высоковирулентных микроорганизмов в большом титре не всегда означает наличие воспалительного процесса в эндометрии.

Обращает на себя внимание тот факт, что в первые 5-6 сут после родов преобладает рост факультативных аэробов, что обусловлено наличием в полости матки в первые сутки после родов благоприятных условий для развития именно аэробной микрофлоры (высокое содержание кислорода и низкое содержание углекислого газа в лохиях), pH лохий у здоровых родильниц, по мнению А.П. Никонова (2003), весьма стабилен и в среднем составляет от 7,3 до 7,5. Эти данные соответствуют физиологическому закону, согласно которому организм стремится поддерживать pH

внеклеточной жидкости на уровне 7,4, поскольку при этом значении pH создаются оптимальные условия для клеточного метаболизма (Вдовиченко Ю.П., 2001).

В норме у здоровых родильниц на 3-5-е сутки пуэрперия в полости матки имеется выраженный метаболический ацидоз, который может быть обусловлен наличием в матке значительного количества децидуальной ткани и остатков гравидарной слизистой оболочки, подвергающейся некрозу. Однако метаболический ацидоз полностью компенсируется за счет газового алкалоза, который возникает из-за физиологической гиперемии и гипервентиляции матки в послеродовом периоде. К 6-м суткам послеродового периода в основном завершается очищение матки от остатков некротических тканей и начинаются процессы эпителизации и регенерации. При этом уровень метаболического ацидоза в полости матки снижается, а pC02, напротив, несколько увеличивается. В итоге на 6-8-е сутки пуэрперия кислотно-основное состояние в полости матки стабилизируется, обеспечивая поддержание уровня pH в пределах оптимальных значений и в дальнейшем существенно уже не меняется (Наумов Ю.Г., 1993).

При изучении основных биохимических показателей крови родильниц было выявлено достоверное снижение уровня общего белка в 1-е сутки после родов по сравнению с таковым перед родоразрешением — 61,4±2,16 и 65,3±2,7 г/л соответственно (p <0,05). На 5-е сутки пуэрперия количество общего белка стабилизируется и составляет 63,2+1,6 г/л. На 5-е сутки после родов отмечено достоверное (p <0,05) снижение уровня общего билирубина по сравнению с таковым в конце беременности (8,6± 1,12 и 13,1± 1,52 ммоль/л), на 3-и сутки выявлено некоторое возрастание содержания креатинина с 53,4± 1,36 мкмоль/л в конце беременности до 59,3±4,1 мкмоль/л. В содержании мочевины достоверных изменений не выявлено
3-2081.
(3,25+0,67 ммоль/л до родов, 2,91 ±0,43 ммоль/л в 1-е сутки пуэрперия и 3,3±0,44 ммоль/л на 5-е сутки).

С развитием клинической гемостазиологии и внедрением ее достижений в клиническую практику появилась возможность новых подходов к изучению послеродовых осложнений, обусловленных патологией гемостаза. С целью изучения особенностей состояния системы гемостаза в пуэрперии нами было проведено динамическое исследование основных параметров системы свертывания крови накануне родов, в 1, 3, 5 и 7-е сутки после родов. При оценке параметров системы свертывания не было выявлено достоверных различий в значениях ТВ и АЧТВ на протяжении всего исследования.

Накануне родов и в первые 5 сут пуэрперия ПВ достоверно не менялось (в среднем составляя 105,9±4,4%), а к 7-м суткам снижалось до 96,3±4,6%, что

практически соответствовало его значению в контрольной группе (94,9±2,2%; р >0,05).

Концентрация фибриногена к концу беременности составила в среднем 516,9±19,9 мг/дл, что в 1,8 раза выше, чем у здоровых небеременных женщин (289,2±8,5 мг/дл). В первые сутки после родов этот показатель возрастал, хотя и незначительно, а к 7-м суткам снижался до 464,5±21,3 мг/дл (р <0,05).

Некоторые авторы считают показатели фибриногена и СОЭ маркерами воспалительного процесса (Назаренко Г.И., Кишкун А.Г., 2000), что косвенно подтверждается данными клинического анализа крови (выраженный лейкоцитоз в 1-е сутки пуэрперия со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ) и мнением многих акушеров о послеродовой матке как раневой поверхности со всеми соответствующими воспалительному процессу фазами.

Уровень Д-димера накануне родов превышал таковой в контрольной группе в 4,9 раза (1,18±0,15 и 0,24±0,1 мкг/мл соответственно). В 1-е сутки после родов отмечено достоверное (р <0,05) увеличение концентрации Д-димера до 3,73±0,91 мкг/мл с последующим ее снижением к 7-м суткам до 1,25+0,51 мкг/мл.

Уровень АТ III к концу беременности практически соответствовал таковому в контрольной группе (96,78±3,9%). Начиная с 3-х суток послеродового периода этот показатель достоверно возрастал (р <0,05) до 117,3±3,8% и оставался таковым до 7-х суток.

Полученные нами данные показывают, что перед родоразрешени- ем у практически здоровых беременных имеет место незначительная активация системы свертывания крови, которая является компенсаторной реакцией организма на предстоящую кровопотерю в родах.

Учитывая наличие обширной внутренней раневой поверхности и соответственное усиление процессов локального тромбообразования в матке, дальнейшие изменения исследуемых параметров гемостаза в течение первых 7-9 сут послеродового периода (увеличение количества тромбоцитов и концентрации фибриногена) представляются физиологическими.

Одновременное увеличение уровня АТ III и снижение концентрации Д-димера свидетельствуют о сохранении баланса между свертывающей и противосвертывающей системами, который не позволяет возникнуть в пуэрперии тромбогеморрагическим осложнениям.

Таким образом, даже при неосложненном течении послеродового периода, локально происходящие процессы в полости матки обязательно вызывают определенную общую реакцию организма родильниц, что подтверждает наличие у значительной части пациенток субфебрильной температуры на 3-4-е сутки после родов. Это можно связать и с нагрубанием молочных желез, однако именно в этот срок пуэрперия в матке при

гистологическом исследовании биоптатов в соскобах выявлены децидуальная ткань и обрывки гравидарной слизистой оболочки с расстройством кровообращения, некрозом, диффузной лимфо- и лейкоцитарной инфильтрацией, что соответствует морфологическому описанию первой фазы раневого процесса — фазы воспаления. По нашим данным, даже при неосложненном течении пуэрперия до 5-х суток после родов в периферической крови сохраняется некоторое повышение количества лейкоцитов наряду со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. И только к 7-14-м суткам у значительной части родильниц эти показатели достигают величин, характерных для здоровых небеременных женщин.

Все описанное выше является отражением процессов обратного развития матки.

Снижение температуры и определенная нормализация основных показателей крови объясняются очищением внутренней поверхности матки от продуктов распада и началом ее эпителизации (вторая фаза воспалительного процесса).

В этом отношении сроки выписки родильниц из стационара, эмпирически принятые во многих лечебных учреждениях, — 5-е сутки
— становятся вполне научно обоснованными.

Глава 3. Клиническое течение и ведение послеродового периода

Различают ранний и поздний послеродовой период.

3.1. Ранний послеродовой период

По данным отечественных авторов (Жорданиа И.Ф., 1965; Бодяжина В.И. и др., 1986; Савельева Г.М., 2000), ближайшие 2 ч, а по данным ВОЗ и зарубежных авторов (Danforth D., 1971; Cunningham F. et al., 2001), 1 ч после рождения последа выделяют как ранний послеродовой период. Некоторые авторы склонны считать ранний послеродовой период четвертым периодом родов, потому что он является крайне ответственным из-за возникновения опасных для жизни родильницы осложнений, например кровотечения. Имеется путаница в определении (дефиниции) раннего и позднего послеродового периода. По данным Б.Л. Гуртового (1992), ранний послеродовой период — это первые 8-12 дней после родов, а поздний — время, оставшееся до конца послеродового периода, т.е. до 6-8 нед после родов. Все же большинство отечественных и зарубежных авторов, а также экспертов ВОЗ ранним послеродовым периодом считают первые 1-2 ч после рождения последа. По мнению D. Danforth (2011), N. Franzblau и соавт. (2014), поздний послеродовой период начинается спустя 24 ч и продолжается до 6-8 нед после родов. Итак, единого мнения в определении раннего и позднего послеродового периода нет.

Что касается нашего мнения о дефиниции раннего и позднего послеродового периода, то мы во многом согласны с определением Б.Л. Гуртового. Если считать, что первые 1-2 ч после родов ранним послеродовым периодом, то получается, что поздний послеродовой период охватывает от 2 ч до 6-8 нед после родов. Но это нелогично, так как в организме родильницы в динамике происходят значительные изменения, исчисляемые не часами, а днями, неделями и даже месяцами. Так, в течение первых дней имеется опасность кровотечения, спустя 3-4 дня возможно развитие инфекционных осложнений со стороны половых органов и молочных желез.

Мы согласны, что первые 2 ч после родов опасны из-за возникновения кровотечения, обусловленного нарушением сократительной активности матки, системы гемостаза и др.

Однако мы считаем, что ранний послеродовой период при неосложненном его течении продолжается не 2 ч, а первые 5-7 дней после родов.

В 1 -е сутки после родов дно матки расположено выше лобкового сочленения на 14 -16 см. Снижаясь ежедневно на 1,5-2 см, на 5-е сутки после родов дно матки находится на середине между пупком и лоном. На 10-12-е сутки матка находится за лоном (в малом тазу).

Быстрота процессов инволюции зависит от многих причин, в частности от индивидуальных особенностей организма родильницы, перенесенных оперативных вмешательств, продолжительности родов, эндокринных влияний, кормления новорожденного грудью и др. Замедление процессов обратного развития матки является одним из ранних клинических проявлений патологического течения послеродового периода.

Более достоверную информацию об инволюционных процессах в матке в послеродовом периоде можно получить при УЗИ (трансабдоминальная и трансвагинальная эхография), которое проводят на 3-5- е сутки после родов. При этом определяют длину, ширину, передне- задний размер матки. Полость матки в первые 3 сут при эхографии определяется в виде структуры щелевидной формы с четкими контурами. УЗИ позволяет выявить различные патологические состояния (субинволюция, лохиометра, расширение полости матки, наличие патологических включений в полости матки — остатки плацентарной ткани, сгустки крови), наличие миоматозных узлов и пр.

Переднезадний размер полости матки на 2-3-и сутки равен 1,5±0,3 см, на 5-7-е сутки — 0,8±0,2 см, на 8-9-е сутки — 0,4±0,1 см. К 3-м суткам послеродового периода содержимое полости матки при УЗИ характеризуется наличием небольшого количества кровяных сгустков и остатков децидуальной ткани, которые в первые 3 сут локализуются в верхних отделах матки, а к 5-7-м суткам после родов обычно расположены в нижних отделах матки вблизи внутреннего зева. Расширение полости матки более 1,5 см рассматривается как патологическое состояние и требует адекватного медикаментозного или хирургического лечения.

Ультразвуковая картина после кесарева сечения отличается от таковой после родов. Медленнее идет уменьшение матки в длину, отмечается утолщение стенки матки в нижнем сегменте. В области шва на матке визуализируется зона с неоднородной эхоплотностью шириной 1,5-2 см, в структуре которой определяются точечные и линейные сигналы — отражение от лигатур.

У родильниц, обычно повторнородящих, могут быть болезненные послеродовые схватки в первые 3-4 дня, которые часто нарушают покой и сон родильниц и требуют назначения обезболивающих средств (анальгин, аспирин).

Особое внимание следует уделять количеству и характеру выделений (лохий) из половых путей у женщин после родов (цвет, консистенция, запах и др.).

При физиологическом течении послеродового периода в течение первых 3-4 дней полость матки остается стерильной. В очищении внутренней поверхности матки большая роль принадлежит фагоцитозу и особенно внеклеточному протеолизу. В результате распада лейкоцитов, а также микробов освобождаются ферменты, обладающие высокой протеолитической активностью. Протеолитические ферменты уничтожают бактерии, нейтрализуют токсины и способствуют расплавлению и отторжению обрывков децидуальной ткани и сгустков крови, которые выделяются из матки вместе с множеством лейкоцитов. Характер лохий должен соответствовать дню послеродового периода и иметь обычный запах.

Задержка лохий в матке (лохиометра) за счет перегиба ее в области перешейка, понижения сократительной способности матки и закупорки внутреннего маточного зева сгустками крови и обрывками плодных оболочек может способствовать развитию эндометрита. Для уточнения диагноза проводят УЗИ. Показано консервативное лечение, а при отсутствии результата от проводимой терапии осуществляют инструментальную эвакуацию (кюретаж или вакуум-аспирацию) содержимого полости матки.

Ежедневно осматривают наружные половые органы и промежность. Обращают внимание на состояние швов, наличие отека, гиперемии. Производят обработку швов. Не реже 4 раз в сутки родильница должна подмываться теплой водой с мылом. При наличии швов на промежности производят их обработку в перевязочной на гинекологическом кресле 3% раствором перекиси водорода, смазывают слабым раствором марганцовокислого калия. По показаниям во влагалище вводят присыпку, содержащую фурацилин и борную кислоту, таблетку метронидазола, прокладку с левомеколем. При наличии выраженного отека в области половых органов и промежности используют пузырь со льдом, физиотерапевтические воздействия.

Снимают швы на 5-е сутки послеродового периода. Сидеть родильнице разрешается через 2 нед после родов.

После операции кесарева сечения обработка швов и смена повязки производятся в течение 6 дней. Шовную нить удаляют на 7-й день.

Родильницам после кесарева сечения, а также со швами на промежности после самопроизвольных родов в целях лучшего заживления показаны физиотерапевтические процедуры.

Правильной инволюции матки способствует своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника. Нередко в первые дни после родов у родильниц нет позывов на мочеиспускание и отмечается задержка мочи, что связано с понижением тонуса мочевого пузыря и мочеточников, отеком слизистой оболочки в области шейки мочевого пузыря в связи с

проведением эпидуральной анестезии, расслаблением передней брюшной стенки.

По мнению W. Kochenour и соавт. (2007), это состояние связано с применением в родах утеротонических средств, в частности окситоцина, обладающего антидиуретическим свойством, или проведением анестезии в родах, а также с болезненными ощущениями после родов в области гениталий после зашивания разрывов. S. Yip и соавт. (2008) связывают такие нарушения с длительностью родов. Авторами обследованы 164 женщины после самопроизвольных родов. Выраженная задержка мочи наблюдалась у 14% родильниц, имевших длительность родов 13,3 ч и более. По мнению авторов, при атонии мочевого пузыря в первые дни после родов медикаментозное лечение не обязательно. По нашим данным, задержка мочеиспускания после родов в течение нескольких дней наблюдалась в 0,2-0,3% случаев.

Переполненный мочевой пузырь может легко смещать матку вверх из-за подвижности ее связочного аппарата, что создает ложное впечатление о субинволюции матки, с чем мы неоднократно встречались в нашей практике. Стоило вывести мочу катетером, как величина матки оказывалась нормальной. Поэтому перед осмотром врача, а также перед каждым кормлением родильница должна помочиться.

Увеличение емкости мочевого пузыря сохраняется приблизительно в течение 10 дней, и она восстанавливается в течение 4-6 нед. Почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбция электролитов и аминокислот восстанавливаются через 6 нед после родов.

Если мочеиспускание затруднено, необходимо положить на область мочевого пузыря теплую грелку, подложить теплое судно, пустить струю воды.

Для лечения задержки мочи назначают инъекции питуитрина по 1 мл (5 ЕД) 1-2 раза в день, 0,05% прозерин 0,5-1 мл внутримышечно.

Могут быть использованы физиотерапевтические процедуры: УВЧ-терапия магнитным полем с последующим применением диа- динамических токов. Если указанные средства не помогают, приходится прибегать к катетеризации мочевого пузыря. Если родильница не может помочиться спустя 4 ч, необходимо мочу вывести катетером и, если в мочевом пузыре содержится более 200 мл мочи, оставить катетер в пузыре; его удаляют при емкости пузыря менее 200 мл (Williams Obstetrics, 2011).

Если катетер длительное время находится в мочевом пузыре, то зарубежные авторы для профилактики инфекции мочевого пузыря после удаления катетера рекомендуют использовать ко-тримоксазол (септрим) 2 таблетки (480 мг) 2 раза в день в течение 5 дней или нит- рофурантоин 100 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Не следует вводить антибиотики с целью профилактики инфекции, пока катетер находится в пузыре.

При задержке стула на 3-и сутки назначают очистительную клизму или солевое (25% раствор магния сульфата) или растительное (сенаде) слабительное. Задержке стула могут способствовать болезненные геморроидальные узлы и трещины заднего прохода, образующиеся при потугах.

3.2. Течение и ведение послеродового периода во время пребывания родильниц в стационаре.

Одним из важных условий физиологического течения послеродового периода является соответствующий режим.

Организм женщины должен адаптироваться к нагрузке в послеродовом периоде. Этому способствует создание лечебно-охранительного режима. Важны также раннее вставание и лечебная физкультура, которые повышают защитные силы организма, улучшают кровообращение, стимулируют инволюцию матки, функцию мочевого пузыря и кишечника. При отсутствии противопоказаний (главным образом со стороны сердечнососудистой системы) родильницам разрешается вставать через 8-12 ч после родов и на 2-е сутки после кесарева сечения.

Физические упражнения в послеродовом периоде способствуют восстановлению функционального состояния организма родильницы и повышению ее адаптации к предстоящим физическим нагрузкам после выписки из роддома. Применение статических и динамических дыхательных упражнений с участием диафрагмы и передней брюшной стенки способствует устранению застойных явлений в брюшной полости, ускоряет венозное кровообращение, усиливает приток венозной крови к сердцу. Упражнения для мышц брюшного пресса и тазового дна способствуют более быстрой инволюции перерастянутых во время беременности тканей и сохранению правильного анатомического положения внутренних половых органов. Кроме того, выполнение физических упражнений, в которых участвует поперечная и внутренняя косая мышцы живота, помогает быстрому сокращению матки. В процессе занятий физическими упражнениями улучшается функция сердечнососудистой и дыхательной систем, повышаются окислительно-восстановительные процессы в тканях, усиливается обмен веществ, улучшается лактация, регулируется функция кишечника и мочевого пузыря. При нормальном течении родов физические упражнения можно начинать со 2-го дня после родов. Длительность занятий составляет 15-20 мин.

Противопоказания к физическим упражнениям — значительная кровопотеря в родах, повышение температуры тела выше 37,5 °С, эклампсия, нефропатия, разрывы промежности III степени, деком- пенсированные формы заболеваний сердечнососудистой системы, осложнения послеродового периода (метроэндометрит, тромбофлебит).

На 2-3-и сутки после родов в исходном положении лежа на спине родильница выполняет физические упражнения, усиливающие периферическое кровообращение, уменьшающие застойные явления в брюшной полости и в полости таза, упражнения для расслабления мышц.

Упражнения повторяют 3-4 раза, темп медленный. На 3-и сутки родильницам (без разрывов промежности) разрешают присаживаться в кровати. На 4-5-й день после родов с учетом общего состояния родильницы и при хорошей переносимости занятий нагрузку можно увеличить за счет увеличения числа повторений упражнений (до 5- 6 раз), введения новых упражнений для мышц брюшного пресса и тазового дна. Упражнения выполняют в положении лежа, а также сидя на кровати со спущенными ногами. На 6-8-е сут, кроме упражнений в исходном положении лежа и сидя, вводят упражнения в положении стоя для выработки хорошей осанки, тренировки равновесия. После выписки из роддома женщина должна продолжать занятия под наблюдением врача женской консультации в течение 5-6 нед. Можно выполнять те же упражнения, которые она освоила в роддоме. В дальнейшем следует постепенно переходить к занятиям утренней гимнастикой.

Аппетит у родильниц в первые дни после родов обычно понижен, а затем быстро восстанавливается. Питание кормящей матери должно быть строго сбалансировано и не только удовлетворять потребности собственного организма, но и снабжать в достаточном количестве питательными веществами ребенка.

Общий пищевой рацион при нормальной лактации должен быть увеличен на 1 /3 по сравнению с обычным, так как лактация требует дополнительного расхода энергии. Суточная энергетическая ценность пищи должна составлять 3200 ккал (белки 112 г, жиры 88 г, углеводы не более 310-324 г).

В организм должно поступать до 2000 мл жидкости в сутки. Обязательно включение в рацион витаминов А, Е, В12, С и минеральных солей (кальция, фосфора, магния, железа).

Здоровые родильницы не нуждаются в особой диете. Сразу после родов особенно приятны для родильницы теплый сладкий чай, кофе. В первые дни после родов рекомендуется высококалорийная легкоусвояемая пища: творог, йогурт, манная каша, сладкий чай, кофе с молоком.

В ближайшие дни после родов здоровая родильница испытывает потребность в твердой пище, в которой ей не следует отказывать, так как твердая пища не только позволяет вводить достаточное количество питательных веществ, но и своей массой способствует улучшению перистальтики кишечника и устранению запора, так часто наблюдаемого после родов. Следует, однако, избегать острых блюд, консервов, спиртных напитков, грубой, плохо перевариваемой пищи или пищи, вызывающей метеоризм (горох, чечевица). Рекомендуются молоко, кефир, молочные супы и каши, белый хлеб, яйца, хорошее нежное мясо, овощи, фрукты, сливочное масло и т.д. Необходимо следить за продуктами, доставляемыми из дома. Кормящей женщине запрещается курить.

Питание родильниц после разрывов промежности III степени и кесарева сечения резко отличается от такового родильниц после неосложненных влагалищных родов.

После кесарева сечения в 1-е и 2-е сутки проводится инфузионно-трансфузионная терапия. С целью стимуляции кишечника на 2-й день после операции внутривенно вводят 20-40 мл 10% раствора хлорида натрия, 0,5-1 мл 0,05% раствора прозерина подкожно и через 30 мин ставят очистительную клизму. Как только кишечник начинает нормально функционировать, назначают стол № 10 с некоторым ограничением количества пищи и с 3-4-х суток при отсутствии противопоказаний переходят на общий стол. Пища должна быть калорийной, качественной и разнообразной, с достаточным количеством белка и растительной клетчатки.

Определенный интерес представляет исследование психического состояния родильницы, в частности функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы. Это имеет не только теоретическое, но и практическое значение, так как при определении срока выписки родильницы из стационара наряду с соматическим должно учитываться функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, а также психоэмоциональное состояние женщины. Л.П. Левинсон (1998) установил, что после родов в коре головного мозга отношения между процессом возбуждения и торможения изменяются в сторону ослабления последнего (Вейн А.М., 2008; Дюкова Т.М., 2005; Морозов А.Н., 2001).

При изучении в динамике функционального состояния центральной нервной системы методом электроэнцефалографии у пациенток с неосложненными родами и послеродовым периодом было установлено, что у здоровых родильниц наблюдается изменение функционального состояния различных отделов которое особенно четко проявляется к 5-му дню после родов. На 3-й день после родов отмечается повышенная активность диэнцефальных структур мозга. К 5-му дню уменьшается активизирующее влияние диэнцефальных отделов и усиливается влияние ретикулярных образований среднего мозга (Ведяев Ф.П., Воробьева Т.И., 1985; Barrok W. et al., 1986).

Заслуживает внимания психоэмоциональное состояние женщины после родов. Родовой стресс сопровождается значительным напряжением и определенной физиологической дисфункцией нейроэндокринной системы, нарушением процессов адаптации, что может приводить к развитию неадекватных реакций во время родов, а также при перестройке организма женщины в послеродовом периоде и в процессе лактации (Вейн А.М., 1998; Киселев А.С. и др., 1993; Haus A., 1986).

В происхождении психовегетативных расстройств играет роль комплекс таких факторов, как инфекция, соматически ослабленное состояние

женщины, акушерские осложнения, гормональные расстройства, нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы (Смоленко Л.Ф., 2004; Морозов А.Н., 2011).

Возникновение психовегетативных расстройств, по данным P. Ciolli и соавт. (1973), в свою очередь приводит к повышению количества осложнений послеродового периода, нарушению лактации, связи матери и ребенка, ухудшению взаимоотношений в семье, снижению социальной активности и качества жизни женщины.

Для коррекции этих нарушений рекомендуются немедикаментозные психопрофилактические мероприятия. Только в редких случаях пациенткам могут потребоваться помощь специалиста и назначение психотропных препаратов (Вельвовский И.З., 2004; Морозов А.Н., 2001). Легкая депрессия после родов наблюдается в первые 2-3 дня, иногда продолжается 10 дней. По данным Parkland Hospital, в 50% случаев депрессия наблюдается еще при беременности.

Перед выпиской из стационара родивших женщин интересует вопрос о восстановлении менструаций после родов.

Восстановление менструальной функции после родов свидетельствует об овуляции, а следовательно, имеется возможность забеременеть.

Родильницам перед выпиской из стационара следует дать рекомендации о начале половой жизни после родов и кесарева сечения. В литературе нет точных указаний, через какое время после родоразрешения может быть возобновлена половая жизнь. Возобновление ее считается слишком ранним, если она не приносит удовлетворения, вызывает боли вследствие неполной инволюции матки, неполного заживления после эпизиотомии или разрывов промежности (Williams Obstetrics, 2001). Подавляющее большинство женщин в послеродовом периоде остаются сексуально активными. В Северной Америке возобновляют половую жизнь спустя 1 мес после родов 98% родильниц, при этом 15% кормящих матерей не применяют контрацепцию (Ford K., Labbok M., 1987).

Родильницам перед выпиской следует дать информацию о методах контрацепции с учетом того, кормит она грудью ребенка или нет.

В послеродовом периоде необходим лабораторный контроль. В обязательном порядке проводят общий анализ крови, мочи. В анализе крови обращают внимание на количество эритроцитов, величину гемоглобина и гематокрита, СОЭ, количество тромбоцитов, лейкоцитов, формулу белой крови (палочкоядерные лейкоциты). У женщин с резус-отрицательной кровью исследуют кровь на резус- антитела.

По показаниям (варикозная болезнь, хронический ДВС-синдром, коагулопатическое кровотечение в родах и т.д.) производят гемостазиограмму, обращая особое внимание на величину фибриногена, индекс тромбодинамического потенцитала (ИТП), показатели тромбо-

эластограммы, содержание Д-димеров и др. С целью коррекции имеющихся нарушений гемостазиограммы используют реополиглюкин, клексан, фраксипарин.

По показаниям проводят биохимический анализ крови, обращая внимание на количество белка, билирубина, печеночных ферментов, креатинина, электролитов (К, Mg, Na) и др.

В анализе мочи обращают внимание на реакцию мочи, наличие белка, эритроцитов, лейкоцитов, бактерий. По показаниям делают анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи.

Родильницам с резус-отрицательной кровью, родившим резус-положительных детей при отсутствии антител, с целью профилактики сенсибилизации вводят иммуноглобулин антирезус до (300 мкг) не позднее 72 ч после родов.

В периоде новорожденности при отсутствии противопоказаний проводят первичную иммунизацию новорожденных против туберкулеза вакциной БЦЖ-М и против гепатита В вакциной Шанвак-В.

Во время пребывания в стационаре и перед выпиской родильницы получают информацию от акушера-гинеколога о гигиене послеродового периода, об уходе за молочными железами, о начале половой жизни, возобновлении менструаций, контрацепции, о принятии душа и ванны, физической работе после выписки. Следует провести беседу о продолжении физических упражнений дома. Желательно дать памятку родильнице или кассету о гимнастике и уходу за ребенком, порекомендовать литературу, касающуюся ухода за ребенком. Педиатр сообщает сведения об уходе за ребенком.

Бандаж на живот современные акушеры рекомендуют только по показаниям (расхождение прямых мышц живота, апоневроза, энтероптоз и др.).

Теплое обмывание под душем или в бане можно разрешить тотчас после выписки родильницы из стационара. Но первую ванну можно принять не ранее 6 нед после родов.

После выписки из стационара родильнице следует постепенно включаться в обычную домашнюю работу. Не рекомендуется выполнять тяжелую физическую работу — это вредит здоровью женщины. После родов связочный аппарат половых органов и мышцы тазового дна расслаблен, матка очень подвижна и легко смещается, поэтому тяжелый физический труд может привести к опущению внутренних половых органов.

До настоящего времени не решен вопрос о времени выписки родильницы из стационара при физиологическом течении пуэрперия, нет четких критериев выписки из стационара.

По нашему мнению, критериями выписки из стационара являются:

- отсутствие жалоб у родильниц;
- нормальная температура тела;
- установилась лактация, состояние молочных желез без патологии;
- ребенок хорошо сосет грудь и прибавляет в массе;
- швы зажили первичным натяжением;
- лохии серозного цвета;
- матка соответствует дню послеродового периода;
- анализ крови без патологии (лейкоциты в норме, гемоглобин выше 100 г/л);
- гемостазиограмма в норме;
- анализ мочи в норме;
- по данным УЗИ послеродовой матки патологии не выявлено;
- у ребенка отпал пуповинный остаток.

Ранее некоторые авторы (Жорданиа И.Ф., 1955; Петченко А.И., 1954) накануне выписки родильниц из стационара рекомендовали проводить на гинекологическом кресле осмотр при помощи зеркал и бимануальное исследование.

В нашей стране сроки выписки после неосложненных родов в последние годы колеблются от 4 до 6 дней, а после неосложненного кесарева сечения — 7-8 дней. По данным T. Cunningham и соавт. (2001) в США после неосложненных родов родильниц выписывают через 48 ч, а после неосложненного кесарева сечения — через 96 ч. Мы считаем, что выписка родильниц из стационара после неосложненных родов на 4-е сутки не обоснована и чревата осложнениями. К этому времени обычно не установилась лактация, не зажили швы на промежности, не закончена эпителизация в матке.

Самым ранним сроком выписки после неосложненных родов мы считаем 5-е сутки: к этому времени устанавливается лактация, снимают швы, нормализуются показатели крови, у ребенка отпадает пуповинный остаток. Слишком ранняя выписка женщин после родов, по данным зарубежным авторов, как мы полагаем, обосновывается высокой стоимостью пребывания в стационаре и налаженной амбулаторной службой после выписки. Но, как нам представляется, амбулаторная помощь по своей эффективности уступает помощи стационарной. По нашим данным, регоспитализация после родов и кесарева сечения (эндометрит, кровотечение, нагноение раны, мастит и др.) после выписки на 6-7-е сутки после родов и на 7-8-е сутки после кесарева сечения наблюдается довольно редко. Особого внимания заслуживает работа M. Lyndon- Rochell и соавт. (2000, США), в которой приведены результаты ретроспективного когортного исследования женщин, проведенного в 1987-1996 гг. У 54 074 женщин роды разрешились путем кесарева сечения, у 142 768 — влагалищным путем. Установлено, что 80%

женщин после операции и 30% после инструментальных родов были ре-госпитализированы в течение 60 дней. Наиболее часто госпитализировались женщины, которые были выписаны из стационара ранее 3 дней пребывания в нем. Частыми причинами регоспитализации после кесарева сечения были инфекция матки, нагноение раны, кровотечение, заболевания почек, тромбоэмболия и др.

По данным M. Averden (1999), в Шотландии частота повторной госпитализации в течение 2 мес после спонтанных родов составила 2,1%, после инструментальных влагалищных родов — 5,4%, после кесарева сечения — 6,3%.

Перед выпиской из стационара женщин следует проинформировать о возможных осложнениях: повышении температуры, кровотечении из влагалища, нагноении раны, появлении болей в молочной железе, боли по ходу вен, отеке нижних конечностей, затрудненном дыхании и боли в грудной клетке и др. При наличии указанных жалоб женщина должна немедленно обратиться за медицинской помощью.

При выписке родильницы из стационара следует оформить необходимые документы. Известно, что обменная карта состоит из 3 листков. Один из них посвящен течению беременности, заполняется в женской консультации и остается в истории родов. Второй листок заполняется акушером стационара, куда заносятся сведения о родах и течении послеродового периода, выдается женщине на руки при выписке из стационара для передачи в женскую консультацию. В детскую консультацию передается листок обменной карты, который заполняется неонатологом стационара, где указываются сведения о ребенке при рождении, о течении неонатального периода и о прививках (БЦЖ, против гепатита и др.). Родильница при выписке получает справку о рождении ребенка для его регистрации в ЗАГСе.

После выписки из стационара родильница в течение 1-й недели должна явиться на прием к врачу женской консультации и на руках должна иметь обменную карту; реже родильницу посещают врач или акушерка из женской консультации. В женской консультации женщинам выписывают больничный лист. Перед выпиской ребенка из стационара дается телефонограмма в детскую поликлинику, и участковый педиатр в ближайшие после выписки дни посещает ребенка.

3.3. Отдаленные результаты родоразрешения (более 6-8 нед после родов)

C. Glasener и соавт. (2005) обследовали 1249 женщин Англии после родов в течение 18 мес. Из них 30% были повторно госпитализированы в течение 8 нед после родов, у 87% имелись осложнения в течение 8 нед после родов и у 76% — до 18 мес.

Таким образом, заболеваемость женщин в пуэрперии в течение 8 нед после выписки из стационара довольно высока, но отмечено ее снижение спустя 18 мес.

Заслуживает внимание исследование S. Brawn, J. Lumley (2008), которые наблюдали 1336 матерей в течение 6-7 мес после родов. Самопроизвольные роды имели место у 69,4% женщин, наложение акушерских щипцов — у 11,6%, наложение вакуум-экстрактора — у 0,7%, экстренное кесарево сечение — у 8,8% и плановое кесарево сечение - у 9,4%. Из них у 94% отмечались различные осложнения и 5,7% таковых не имели.

Мы изучали осложнения и заболеваемость у 500 женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения, после их выписки из стационара в течение 6-8 нед и до 1 года после операции.

Наиболее частыми причинами обращения женщин к врачу в послеоперационном (послеродовом) периоде (до 6-8 нед) являлись кровотечение, эндометрит, мастит, тромбофлебит. Кровотечение имело место у 2 (0,4%) женщин и было обусловлено задержкой в полости матки сгустков крови и эндометритом. Эндометрит после операции отмечен у 11 (2,2%) женщин, чаще он развивался после наложения двухрядного шва на матку. Мастит диагностирован у 3 (0,6%) женщин, тромбофлебит — у 5 (1,0%), и из них у 4 имелось варикозное расширение вен.

Что касается отдаленных последствий после родов и кесарева сечения, то мы считаем целесообразным ограничиться наблюдением в течение 1-го года, так как позднее связать наличие заболеваний, особенно гинекологических, с родами и абдоминальным родоразреше- нием практически невозможно.

Особый интерес через 6-8 нед и до 1 года представляют нарушения менструальной функции после кесарева сечения.

Альгоменорея выявлена у 40 (8%) женщин, гиперполименорея — у 42 (8,4%), дисменорея— у 81 (16,2%). Оказалось, что примерно у половины из них указанные нарушения наблюдались и до абдоминального родоразрешения.

Хронические воспалительные процессы гениталий после кесарева сечения встречаются, по данным литературы, в 20-30% случаев. Согласно нашим данным, хронический эндометрит выявлен у 13 (2,6%) женщин. Для постановки диагноза, кроме учета жалоб на тянущие боли внизу живота,

гноевидные выделения из половых путей, субфебрильную температуру, изменений в крови, данных УЗИ, мы проводим цуг-эндометрию. При установлении диагноза хронического эндометрита лечение проводим в стационаре.

Одним из осложнений после кесарева сечения являются боли в животе различной локализации. По нашим данным, боли внизу живота и в области таза наблюдались у 41 (8,2%) женщины, особенно после повторного кесарева сечения за счет спаечного процесса. Интенсивность болей снижалась по мере увеличения срока после операции.

Смещение матки кверху за счет спаечного процесса нередко наблюдается после кесарева сечения. Смещение матки, по нашим данным, отмечено у 24 (4,8%) женщин. Оно наблюдалось после повторной операции, проведения консервативной миомэктомии, операции на придатках матки, осложненного течения послеоперационного периода (эндометрит, гематома под пузырно-маточной складкой). Диагноз смещения матки устанавливали на основании данных двуручного исследования и УЗИ.

Одним из осложнений после кесарева сечения является формирование неполноценного рубца на матке, однако судить о его наличии вне беременности не представляется возможным, так как для диагностики, кроме проведения УЗИ, требуется использование специальных методов исследования (гистероскопия, гистеросальпингография), от которых женщины часто отказываются. Исследования для определения состояния рубца обычно проводят при наличии беременности, окончательный диагноз ставят при проведении повторной операции.

Нарушения сексуальной функции после кесарева сечения, по данным литературы, встречаются у 25-45% женщин.

По нашим данным, женщины после операции начинали половую жизнь раньше (через 4-6 нед), чем после родов (через 6-8 нед). На нарушения сексуальной функции указывали 25 (5%) женщин. Они отмечали снижение полового влечения, боли во время полового акта, отсутствие оргазма. Указанные жалобы обычно имели место при возобновлении половой жизни через 4-8 нед после операции, затем они уменьшались или исчезали. Оказалось, что у многих женщин нарушения сексуальной функции наблюдались и до абдоминального родоразрешения.

Возможным осложнением после кесарева сечения является бесплодие, но для его диагностики наблюдения в течение 1-го года после операции недостаточно.

Среди осложнений после кесарева сечения отмечаются эндометриоз рубца, келоидные рубцы и др.

Таким образом, после влагалищных родов и кесарева сечения осложнения зависят от времени, прошедшего после родоразрешения. Так, в раннем послеродовом (послеоперационном периоде) наиболее частым

осложнением является кровотечение, во время пребывания в стационаре (6-8 дней) — воспалительные заболевания (эндометрит, нагноение раны, мастит, пиелонефрит, тромбофлебит), после выписки из стационара (6-8 нед) — эндометрит, кровотечение, мастит, тромбофлебит. За период от 6-8 нед до 1-го года наиболее частыми осложнениями после кесарева сечения являются нарушения менструальной функции, хронические воспалительные процессы гениталий, боли различной локализации, смещение матки (спаечный процесс), нарушения сексуальной функции, бесплодие и др.

Осложнения и заболевания, возникшие до 6-8 нед после родоразрешения, можно относительно легко связать с родоразрешением. Более сложно это сделать при осложнениях, обнаруженных значительно позднее после родоразрешения.

Представляет интерес влияние интервала между беременностями на здоровье матери и ребенка. При этом уместно учитывать интервал между родами через естественные родовые пути и при абдоминальном родоразрешении. В отечественной литературе есть указания на неблагоприятное влияние быстро наступившей повторной беременности на состояние матери и плода.

Подобные исследования проводились в бывшем Советском Союзе на территории Средней Азии (Узбекистан, Таджикистан, Туркмения и др.), где в силу религиозных убеждений недостаточно использовалась контрацепция и имело место большое число незапланированных беременностей, закончившихся родами. Течение беременности часто осложнялось гестозом, анемией, преждевременными родами, кровотечениями при беременности и в родах. Исследователи неблагоприятным считали интервал между родами менее 1 года (Погорелова А.Б., 1990).

Что касается рекомендации о наступлении беременности после кесарева сечения, то большинство авторов считают целесообразным период от 1,5 до 2 лет (Персианинов Л.С., 1956; Козаченко В.П., 1979; Погорелова А.Б., 1990; Слепых А.С., 1986; Кулаков В.И. и др., 2014; Стрижаков А.Н. и др., 2007).

Зарубежные авторы влиянию интервала между беременностями на здоровье матери и плода уделяют особое внимание. В обзоре литературы D. Rousso и соавт. (2012) выделяют два понятия: неблагоприятное влияние короткого и длинного интервала между беременностями на здоровье матери и плода.

Под интервалом между беременностями понимают время между концом одной беременности (дата родов) и началом второй беременности (дата последней менструации перед следующей беременностью). Одни авторы интервал определяют как время между родами, другие — как интервал между зачатиями (Adams M. et al., 2007; Fuentes-Afflick E., Hessol N., 2000; Klerman L., Subramanian R., 2010).

Установлено, что дети, рожденные через 18-23 мес после предыдущих родов, имеют самый низкий перинатальный риск (Zhu B. et al., 2009).

При коротком интервале между родами увеличивается риск рождения детей с малой массой, преждевременных родов, синдрома внезапной смерти детей (Adams M. et al., 2007; Zhu B. et al., 2009; Kalian J. ,2007; Basso O. et al., 2008; Spiers P. et al., 2006).

Интервал между родами менее 6 мес может быть причиной материнской заболеваемости и смертности, анемии, преждевременных родов, преждевременного вскрытия плодного пузыря, эндометрита после родов (Klerman L. et al., 2010; Conde-Agudelo A., Belizan J., 2011).

Раннее наступление беременности некоторые авторы рассматривают как физический и эмоциональный стресс (Klerman L. et al., 2010; Miller J., 2011; Winkvist A. et al., 2012).

В случае короткого интервала между родами не наступает физического выздоровления женского организма и его репродуктивной системы (Klerman L. et al., 2010).

В странах с низким социально-экономическим уровнем процессы адаптации после родов происходят замедленными темпами, и это сказывается на здоровье матери и ребенка при раннем последующем наступлении беременности. Важную роль играет соматическое состояние женщины при предыдущей и повторной беременности.

Длительный интервал между беременностями может также оказывать наблагоприятное влияние на течение беременности, состояние матери и плода. Женщина становится старше, менее фертильной (Conde-Agudelo A., Belizan J., 2012).

B.Zhu и соавт. (2009) на большом материале (1 730 205 новорожденных) установили большое число преждевременных родов, рождения детей с малой массой, если интервал между беременностями превышал 120 мес (10 лет), что авторы объясняют особенностями маточного кровотока, метаболическими и анатомическими факторами.

Наступление беременности с большим интервалом часто бывает незапланированным на фоне хронических заболеваний, при наличии вагинальной инфекции, часто у женщин с низким социально-экономическим статусом, что вызывает психологичсекий стресс, а эго сказывается на течении беременности и ее исходе для матери и ребенка (Bitto A. et al., 2007; Henriksen T. et al., 2007; Klebanoff M., 2009).

По данным A. Conde-Agudelo и J. Belizan (2010), интервал между родами менее 6 мес и более 59 мес повышает риск материнской заболеваемости и смертности, кровотечения в III триместре беременности, анемии, гестоза, послеродового эндометрита.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Абрамченко В.В. Нарушение лактации (гипогалактия) у женщин в послеродовом периоде и пути ее коррекции // Беременность и роды высокого риска. — СПб., 2014.—С.375—390.

Алипов В.И., Колодина Л.Н, Корхов и др. Лактация женщины.— Ашхабад, 1988.—184с.

Айламазян Э.К. Акушерство. — СПб., 2007.

Анкирская А.С., Муравьева В.В. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища // Акуш. и гин. — 2010.—#3. — С. 6—8

Ахмедова З.А. Особенности течения послеродового периода при совместном пребывании матери и ребенка: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.

Бабичева Т.В. Неосложненное течение послеродового периода в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004 Баев О. Р. Комплексная эхографическая оценка послеродовой инволюции матки// Применение ультразвуковой и новых видов энергий в диагностике, терапии и хирургии. — М., 2006.—С. 6-8

Баев О.Р., Стрижаков А.Н., Медведев М.В. Некотрые показатели функционального состояния сердца у здоровых родильниц // Акуш. и гин. — 2008. —#6. С. 55—58.

Багдань Ш. Современное предупреждение беременностии планирование семьи. — Будапешт, 2008. —94с.

Бахаев В.В., Раткина И.Е., Лицик Л. А. Механизмы регуляции послеродовой лактации // Акуш. и гин.—2009.—#2.—С. 3—5

Бергман А.С., Озолиня А.Ж. и др. Гормональные и иммунологические показатели нормального послеродового периода// Там же. —2013.—#6—С.41—43.

Бурков С.Г. Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности// Гинекология.—2014.—Т.6,#5.—С.5-10.

Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология.—М.,1991.—240с.

Василенко В.Х. Пороки сердца и беременность// Клин.мед.—2008.—Т.44,#12.—С. 3—13.

Вихляева Е.М. Особенности изменений волемических параметром кровообращения у женщин в связи с беременностью и родами // Акуш. и гин. - 2004. - № 1. - С. 12-18.

Вихляева Е.М., Змановский Ю.Ф., Кваснецкий БД., Хопина А А. О мс ханизмах перераспределения крови у родильниц в раннем послеродо вом периоде//Там же. — 2012. — № 11. — С. 46-50.

Вихляева Е.М., Николаева Е.И. Возможность выбора и приемлемость различных методов контрацепции после родов // Там же. — 2013.
№ 6. - С. 20-24.

Воронцов И.М., Фотиева Е.М., Хазенсон Л.Б. Естественное вскармл 11 вание. — СПб., 2014. — 200 с.
Гуртовой Б.Л. Физиология и патология послеродового периода // Справочник по акушерству и гинекологии. — М., 2012. — С. 152-158.
Гуртовой Б.Л., Серов В.Н., Макацария АД. Гнойно-септические за-болевания в акушерстве. — М.: Медицина, 2011. — 256 с.
Грибова М.В. Ближайшие и отдаленные последствия кровопотери при абдоминальном кесаревом сечении в зависимости от проводимой инфу-зионно-трансфузионной терапии : дис.... канд. мед. наук. — М., 2012.
Грязнова И.М., Головистиков И.Н., Себко Т.В. и др. Состояние Т- и В-лимфоцитов у беременных, больных сахарным диабетом // Вопр. охр. мат. - 2008. - Т. 32, № 4. - С. 40-45.
Давыдова И.В. Клиническая оценка содержания макро- и микроэле¬ментов и гормонов в женском молоке : автореф. дис. ... канд. мед. наук.
- 2007.- 17 с.
Демидов В.Н. Изменения в системе кровообращения у здоровых женщин при физиологическом течении беременности, родов и послеро¬дового периода : дис.... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 347 с.
Демидов В.Н., Саакян С.С. Потребление кислорода, выделение угле-кислоты и изменение основного обмена у здоровых женщин в период беременности // Вопр. охр. мат. — 2005. — Т. 20, № 12. — С. 55-58.
Дюкова Г.М. Психовегетативные пароксизмы. Клиника, патогенез, лечение : дис.... д-ра мед. наук. — М., 2005.
Елизарова И.П., Разумовская И.Н., Тихонова И.С. Некоторые особен-ности становления лактации при совместном и раздельном пребывании с новорожденными // Вопр. охр. мат. — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 39-40.
Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность: диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. — Ростов н/Д : Феникс, 2007. — 640 с.
Запорожан В.Н., Хайт О.В., Низова Н.Н. и др. Изменение показате¬лей иммунной и протеазно-ингибиторной систем при физиологической беременности // Акуш. и гин. — 2002. — Т. 8, № 12. — С. 8-11.
Инструкция Министерства Здравоохранения РФ № 2510/2926-97-82 от 14.05.97. «О порядке предоставления послеродового отпуска при ос¬ложненных родах».
Карташева В.Е., Тихонова И.С., Гаврилова Л.В. Особенности состава периферической крови у здоровых женщин в послеродовом периоде // Акуш. и гин. — 1986. — № 8. — С. 54-55.
Колсанова О А. Сравнительная оценка состояния матери и грудного ребенка в течение первых шести месяцев жизни при их совместном и раздельном пребывании в послеродовом периоде : мед. наук. — Самара,2002.
Коржова В.В., Васильченко В.П., Сальникова З.В. Лечение гнойных ран передней брюшной стенки после акушерских и гинекологических операций с применением низкоинтенсивного лазерного излучения // Акуш. и гин. — 1991. — № 5. — С. 63.

Короткова НА. Диагностика, профилактика и ранняя терапия тре¬щин сосков у родильниц (клинико-маммилоскогшческое обоснование ультразвукового воздействия) : дис.... канд. мед. наук. — М., 2010.
Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б .А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. — М.: ВУНМЦ М3 РФ, 2009. - 80 с.
Кулагина Н.В. Психологические и физиологические особенности те¬чения послеродового периода при совместном пребывании родильниц и новорожденных : автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2006.
Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И. Акушерс¬кие кровотечения. — М.: Триада-Х, 2008.
Кулаков В.И.У Чернуха Е.А.У Комисарова Л.М. Кесарево сечение. — 2-е изд. — М.: Триада-Х, 2014. — 320 с.
Ландеховский ЮД. Внешнее дыхание в послеродовом периоде и пос¬ле кесарева сечения // Акуш. и гин. — 2001. — № 1. — С. 53-58.
Ларсен Б. Микрофлора половых путей в норме. Репродуктивное здо¬ровье. Общие инфекции : пер. с англ. / под ред. Л.Г. Кейте и др. — М. : Медицина, 2008.
Мамонова Л.Г. Медико-биологическое обоснование, разработка и клиническая оценка новых специализированных продуктов для кормя¬щих матерей и новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук.
- М., 2003. - 50 с.
Мануйлова И.А. Современные контрацептивные средства // Между-народная ассоциация «Семья и здоровье». — М., 2013.
Метелица И.С., Метелица А.С., Барышников А.Ю. Особенности им-мунного статуса у женщин в послеродовом периоде // Иммунология. —
2010. -№4.-С. 47-50.
Морозов А.Н. Психотерапия в комплексе лечения вегетативной дис-функции : метод, рекомендации. — М., 2001.
Николаева Е.И. Роль диспансеризации беременных в снижении пе-ринатальной патологии : дис.... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 320 с.
Никонов А.Н. Послеродовой эндометрит как проявление раневой ин-фекции (патогенез, принципы диагностики и рациональной терапии) : дис.... д-ра мед. наук. — М., 2013. — 318 с.
Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. — М.: Практика, 2009. — 740 с.
Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан. — М., 2013.
Орлова В.С. Вопросы внутриматочной контрацепции в послеродо¬вом периоде : дис.... канд. мед. наук. — М., 2002. — 223 с.
Персианинов Л.С. Растяжения и разрывы сочленений таза // Руково¬дство по акушерству и гинекологии. — М., 2014. — Кн. 2. — С. 223-Персианинов Л.С., Молчанова Г Я. Особенности функционального
сос тояния матки у родильниц после физиологических родов и осложненных слабостью родовых сил // Вопр. охр. мат. — 2005. — Т. 20, № 12. — С. 50-54.

Персианинов Л.С., Федер З.М., Демидов В.Н. Гематологические пока-затели у здоровых женщин в конце беременности, в родах и раннем пос-леродовом периоде // Акуш. и гин. — 2014. — № 11. — С. 1-4.
Постановление Верховного Совета СССР от 10.04.90 г. «О неотлож¬ных мерах по улучшению положения женщин, охране материнства и детства, укреплению семьи». Ведомости ВС СССР, № 1а, 2010.
Прилепская В.Н., Яглов В.В. Принципы применения барьерных мето¬дов контрацепции у женщин после родов // Акуш. и гин. — 2007.
№ 1.-С. 49-52.
Репина М.А. Кровотечения в акушерской практике. М. : Медицина, 2006.
Репина М.А. Разрыв матки. — М.: Медицина, 2014.
Рывняк В.В. Механизмы резорбции коллагена при послеродовой ин-волюции матки // Арх. пат. — 2011. — Т. 63, № 1. — С. 32-35.
Рывняк В.В., Гудумак В.С., Рыбакова М.А. и др. Внеклеточная и внут-риклеточная резорбция коллагена гладкомышечными клетками при послеродовой инволюции матки // Бюл. экспер. биол. — 2009. — Т. 127, № 1.-С. 106-108.
Савельева Г.М. (ред.). Акушерство. — М., 2010.
Серов В.Н.у Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М. : Медицина, 2010.
Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве. — М.: Медиздат, 2013. — 792 с.
Серов В.Н., Стрижаков А.Н.у Маркин С.А. Практическое акушерство.
— М.: Медицина, 2007. — 512 с.
Серов В.Н., Жаров Е.В., Олуанде-Кодуоль Т.Г.А. Сравнительный ана¬лиз функционального состояния внешнего дыхания у здоровых жен¬щин у здоровых беременных и родильниц // Акуш. и гин. — 2011.
№ 8. - С. 45-48.
Сибуле А.у Бобо М., Каталан Ф. и др. Местная профилактика женс¬ких сексуально-трансмиссивных заболеваний: результаты, полученные при применении бензалькониума в форме таблеток «Фарматекс» // Контрацепция, плодовитость, сексуальность. — 2008. — Т. 16, № 5.
С. 403-411.
Сиделъникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М.: Триада-Х, 2014.
Сильвер Х., Смит Л. Послеродовой период // Акушерство. Справоч¬ник Калифорнийского университета. — М., 2009. — С. 598-615.
Смоленко Л.Ф. К особенностям клиники и нозологической класси-фикации психических расстройств, возникающих в послеродовом пе¬риоде : автореф. дис.... канд. мед. наук. — Краснодар, 2014.
Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Лебедев В.А., Асланов А.Г. Современные методы диагностики и принципы рациональной терапии различных форм послеродового эндометрита // Акуш. и гин. — 2011. — № 5. — С. 37-41.
Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Старкова Т.Г. и др. Физиология и патология послеродового периода. — М., 2014.

Стрижаков Л.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н. Современные мето¬ды контрацепции. — М., 2007. — 122 с.
Стругацкий В.М., Кочиева С.К., Короткова Н.А. Профилактика, ди-агностика и лечение трещин сосков у родильниц // Акуш. и гин. — 2008.-№9.- С. 8-10.
Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндок-ринной системы. — М., 2009. — 656 с.
Тимошенко Л.В.у Вдовиченко Ю.П. Роль иммунной системы в патоге¬незе и лечении гнойно-воспалительных заболеваний после операции кесарева сечения // Акуш. и гин. — 2010. — № 11. — С. 9-12
Травянко ТД.У Яковлев А.А., Новиков Н.П. Содержание некоторых гормонов в крови беременных, родильниц и в грудном молоке в первые дни лактации // Вопр. охр. мат. — 2008. — № 8. — С. 60-62.
Трусов Ю.В. Иммунный статус родильниц и коррекция его наруше¬ний при эндометритах после кесарева сечения : автореф. дис.... канд. мед. наук / Иркутский гос. ин-т усоверш. врачей. — Барнаул, 2007. — 23 с.
Фотиева Е.М., Царегородская Н.В. Грудное вскармливание и психи¬ческое единство «мать-дитя». — М., 2010. — С. 45-51.
Фролова О.Г. Проблема аборта и контрацепция у женщин группы со-циального риска // Планирование семьи. — 2005. — № 4. — С. 25-27.
Фромме Ф. Физиология и патология послеродового периода : пер. с нем.-СПб., 2011.-246 с.
Фурсова З.К., Никонов А.П., Лутфуллаева Н.А., Кучугурова Е.А. Зна-чение цитологического исследования лохий в оценке состояния матки в послеродовом периоде // Акуш. и гин. — 2011. — № И. — С. 45-49.
Чердынцева Г.А., Ширяева Е.К., Литвинова А.М. и др. Совместное пребывание недоношенного ребенка и матери в условиях перинатального центра //Там же. — 2008. — № 6. — С. 40-43.
Чернуха Е.А., Кочиева С.К., Короткова Н.А. Течение и ведение после-родового периода // Там же. — 2006. — № 6. — С. 8-11.
Чернуха Е.А., Соколова З.П., Тихонова И.С. и др. Особенности гормо-нальных соотношений в процессе становления менструального цикла у женщин после родов // Там же. — 2011. — № 7. — С. 18-20.
Чешем К., Радзинский В.Е., Фролов В.А. Лизосомы и их роль в регу-ляции функции репродуктивной системы // Вестн. ассоц. акуш.-гин. —
2008. - № 4. - С. 44-48.
Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. — М.: Медицина, 2007.
Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Дискинезия толстой кишки у бе-ременных // Гинекология. — 2014. — Т. 5, № 6. — С. 265-267.
Яглов В.В. Особенность репродуктивного поведения и контрацепции у женщин после родов : дис.... канд. мед. наук. — М., 2010.

Adams M.M., Delaney K.M., Stupp P.W. et al. The relationship of inter-pregnancy interval to infant birthweight and length of gestation_among low risk women // Georgia Pediatr. Perinatal Epidemiol. — 2009. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 48-62.
Affandy BKarmadibrata S., Prihartono J. et al. Effect of Norplant on mothers and infants in the postpartum period // Adv. Contracept. — 2012(1 -Vol. 1, № 35. — P. 135-145.
Ahokas A., Kaukoranta J., Aito M. Effect of oestradiol on postpartum depression // Psychopharmacology. — 2014. — Vol. 146. — P. 108.
Allen R.H., Gurewitsch E.D., Shoukas A .A. Computer modeling of shoul der dvstocia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 190. — P. 1804.
Alran S., Sibony O., Oury J.F.F. et al. Differences in management and results in term-delivery in nine European referral hospitals: descriptive study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2012. — Vol. 103. — P. 1-3.
Alvarez M., Lockwood C.J., Gridini A. et al. Prophylactic and emergen! arterial catheterization for selective embolization in obstetric hemorrhage // Am. J. Perinatol. - 2012. - Vol. 9. - P. 441.
American Psychiatric Association DSM-IV Draft Criteria. Washington : ALA, 2013.
Ammini A.C., MathurS.K. Sheehan syndrome: An analysis of possible aet i ological factors//Aust.N.Z.J Obstet. Gynaecol. — 2014. — Vol. 34. — P. 534.
Andrews W.W., Shah S.R., Goldenberg R.L. et al. Association of post- cesarean delivery endometritis with colonisation by Ureaplasma ure aliticum // Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 85. — P. 509.
Appleby L., Gregoire A., Platz C. et al. Screening women for high risk of postnatal depression //J. Psvchosom. Res. — 2014. — Vol. 38. — P. 539-545.
Armstrong-Fisher S. et al. Evaluation of a panel of human monoclonal antibodies to D and exploration of the synergistic effects of blending IgGl and IgG3 antibodies on their in vitro biologic function // Transfusion.
2009. - Vol. 39, № 9. - P. 1005-1007.
Atrash H., Ftye A., Hogue C. Incidence of morbility and mortality with JUD in situ in the 1980s and 1990s // Contraception. — 2013. — Vol. 48.
P. 84-88.
Avery G.B., Fletcher A.B. Nitrition. Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn / ed. G.B. Avery. — Philadelphia, 2007.
Ballard C.G., Davis R., Cullen P.C. et al. Prevalence of postnatal psychi¬atric morbidity in mothers and fathers // Br. J. Psychiatry. — 2004. — Vol. 164. - P. 782-788.
Barber G. R., Swygert J.S. Necrotizing fascilitis due to photobacterium damsela in a man lashed By a stingray // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 342.-P. 824.
Barret G., Pendry T., Peacock J. et al. Women's sexual health after child¬birth // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 107. — P. 186.
Basso O., Olsen J., Knudsen L.B. et al. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. Vol. 178.-P. 259-263.

Beck C.T. A meta-analysis of predictors of postpartum depression // Nurs. Res. - 2006. - Vol. 45. - P. 297-303.
Bergant A.M., Heim K., Ulmer H. et al. Early postnatal depressive mood: Association with obstetric and psychosocial factors // 1. Psychosom. Res. — 2009. -Vol. 46.-P. 391.
Berstein P.S., Weiss N. Risk factors scoring for predicting venous throm-boembolism in obstetric patients // Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 95. — P. 11.
Bitto A., Gray R.H., Simpson J.L. Adverse outcome of planned and unplanned pregnancies among users of natural family planning: a prospec¬ti study // Am. J. Public Health. — 2007. — Vol. 87. — P. 338-343.
Bolaji /./., Tallon D.F., Meehan F.P. et al. The return of postpartum fertil¬ity monitored by enzyme-immunoassey for salivary progesterone // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 6, № 1. — P. 37-48.
Bounds W., Gnillebaund J., Dominik R. et al. The Diaphragm with and without spermicide. A randomized, comparative efficacy trial // J. Reprod. Med. - 2013. - Vol. 40. - P. 764.
Bowman J.M. The management of Rh-isoimmunization // Obstet. Gynecol. - 2014. - Vol. 1. - P. 52.
Brawn C.E., Lowe T.W., Cunningham F.G. et al. Puerperal pelvic throm-bophlebitis: impact on diagnosis and treatment using X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging // lb. — 2014. — Vol. 18, № 6. - P. 789-94.
Brawn C.E., Stettler R.W., Twickler D. et al. Puerperal pelvic throm-bophlebitis: incidence and response to heparin therapy // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol. 181, № 1. - P. 143-148.
Brawn U.J., Heaston D.K., Poulson A.M. et al. Uncontrollable postpartum bleeding: A new approach to hemostasis angiographic arterial embolization // Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol. 54. - P. 361-364.
Bfiggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation.
- 5th ed. — Baltimore : Williams and Wilkins, 2008.
Bryan T.L., Georgiopoulos A.M., Harms R.W. et al. Incidence of postpar¬tum depression in Olmsted County, Minnesota. A population-based, retro¬spective study //J. Reprod. Med. — 2009. — Vol. 44. — P. 352.
Campbell O.M.R., Gray R.H. Characteristics and determinants of post¬partum ovarion function in women in the USA // Am. J. Obstet. Gynecol.
- 2013. - Vol. 169. - P. 55-60.
Campbell S.B., CohnJ.F. Prevalence and correlated of postpartum depres¬sion in first-time mothers // J. Abnorm. Psychol. — 2011. — Vol. 100. — P. 594-599.
Capeless E.L., Clapp J.F. When do cardiovascular parameters return to their preconception values? // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 165.
- P. 883-886.
Chaudron L.H., Jefferson J.W. Mood stabilizers during breast-feeding. A review //J. Clin. Prychiatry. — 2010. — Vol. 61. — P. 79.
Chez R.A., Friedman A.K. Offering effective breastfeeding advice // Contemp. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 43. — P. 32.

Chi /., Farr G. Postpartum IUD contraception — a review of an interna¬tional experience // Adv. Contracept. — 2009. — Vol. 5. — P. 127-146.
Chi /., Robbins M., Balogh S. The progestin-only oral contraceptives: its place in Postpartum contraception // lb. — 2012. — Vol. 1, № 8. — P. 1-11.
Chin H.G., Scott D.R., Resnik R. et al. Angiographic embolization of intractable puerperal hematomas // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 160.-P. 434.
Churchill H. Caesarean Birth. Experience, Practice and History. - Cronwell Press, 2007.
Clark S.L., Hankins G.D.V., Dudley D.A. et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the National Registry // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 172.-P. 1159.
Clark S.L., PhelanJ.P., Yen S. et al. Hypogastric artery ligation for obstet¬ric hemorrhage // Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 66. — P. 353-356.
Clarke C.A.y Finn R. The protection afforded by FDJ — incompatibility against erythroblasstosis due to Rhesus-anti D // Int. Arch. Allergy. 2011. - Vol. 13. - P. 380.
Clenney T.L.y HigginsJ.C. Vasectomy techniques // Am. Fam. Physician.
- 2009.-Vol. 60.-P. 137.
Collins C.D.,JackronJ.E. Pelvic arterial embolization following hysterec¬tomy and bilateral internal iliac artery ligation for intractable primary post¬partum hemorrhage // Clin. Radiol. — 2005. — Vol. 50. — P. 710-714.
Conde-Agudelo A., Belizan J.M. Maternal morbidity and mortality asso¬ciated with interpregnancy interval: cross sectional study // B.M.L — 2010. -Vol. 321.-P. 1255-1259.
Cordonnier C., Ha-Vien D. E., Depret S. et al. Fetal growth restriction in the next pregnancy after uterine artery embolisation for postpartum haemmor- rage// Eur. J. Obstet. Gynecol. Repr. Biol. — 2012. — Vol. 103. — P. 183-184.
Crullon K.E., Grimes D.A. The safety of early postpartum discharge: a review and critique // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 90. — P. 860-865.
Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F. et al. Williams Obstetrics. -21st ed.-N.Y., 2011.
Das B.N., Biswas A.K. Ligation of internal iliac arteries in pelvic haemor- rage //J. Obstet. Gynecol. Res. - 2008. - Vol. 24, № 4. - P. 251-254.
Danforth D.N. Textbook of Obstetrics and Gynecology. —2011.
Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 338. — P. 409.
Demey H.E., Hautekeete Ml., Buytaert P. et al. Mastitis and toxic shock syndrome. A case report // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2009. — Vol. 68. -P. 87.
De Stefano V., Martinelli /., Mannucci P.M. et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carries of both factor V Leiden and G20210A protrombin mutation //N.E.J. Med. — 2011. — Vol. 341. — P. 801.
De Stefano F., Perlaman Peterson H.B. et al. Long-term risk of men¬strual disturbances after tubal sterilization // Am. J. Obstet. Gynecol. —2005. - Vol. 152. - P. 835.

De Swiet M. Maternal mortality: Confidential enquiries into maternal death in the United Kingdom // lb. — 2010. — Vol. 182. — P. 760.
Dewey K.G., Lovelaay C.A., Nommsen-Rivers L.A. et al. A randomized study of the effects of aerobic exercise by lactacing women on brest-milk volume and composition // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 330. — P. 449.
Didly G.A. Postpartum hemorrhage: new management options // Clin. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 45, № 2. — P. 330-344.
Diaz S.y Peralta 0.,Jues G. et al. Fertility regulation in nursing women: Short-Term influence of low-dose combined oral contraceptive upon lacta¬tion and infant growth // Contraception. — 2013. — Vol. 27. — P. 1-11.
Dordevic V., Rakicevic L., Spasic M. et al. Factor V Leiden, F II G 20210A, MTHFR C 677T mutations as risk factors for venous thromboses during pregnancy and puerperium // Vojnosanit. Pregl. — 2005. — Vol. 62, № 3. — P. 201-205.
Durik A.M., Hude J.S., Clark R. Sequelae of caesarean and vaginal deliv¬eries: psychosocial outcomes for mothers and infants // Dev. Psychol.
2010. - Vol. 36. - P. 251-260.
Drife J. Management of primary postpartum haemorrage // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2007. — Vol. 104, № 3. — P. 275-277.
Duff P., Gibbs R.S. Pelvic vein thrombophlebitis: Diagnostic dilemma and therapevtic challenge // Obstet. Gynecol. Surv. — 2013. — Vol. 35. — P. 365.
Duff W. Pathophysiology and management of post cesarean endomy¬ometritis // Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 67. — P. 269.
Edelman L., Margaritte C. et al. Obsaining a functional recombinant anti¬rhesus (D) antibody using the boculovirus-insect cell expression system // Immunology. — 2007. — Vol. 91, № 1. — P. 13-19.
El-Refaey H., O'Brien P. et al. Use of oral misoprostol: in the prevention of postpartum haemorrage // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 104, № 3. - P. 336-339.
Enns G.M., O'Brien W.E., Kobayashi K. et al. Postpartum «psychosis» in mild argininosuccinate synthetase deficiency // Obstet. Gynecol. — 2005.
- Vol. 105, № 5. - P. 1244-1246.
Fahmy K., El-Gazar A., Sammour M. et al. Postpartum colposcopy of the cervix: Injury and healing // Int. J. Obstet. Gynaecol. — 2012. — Vol. 34. - P. 133.
Faich G., Pearson K., Flemming D. et al. Toxic shock syndrome and the vaginal contraceptive sponge //JAMA. — 2006. — Vol. 255. — P. 216-218.
Farley T.M.M., Rosenberg M.J., Rowe P.J. et al. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: An international perspective // Lancet. -2011. -Vol. 339.-P. 785.
Faro S. Soft tissue infections // Infections in Pregnancy / eds L.C. Gilstrap, S. Faro. — N.Y.: Wiley-Liss, 2010. — P. 75.
Farr G., Rivera R. Interactions between intrauterine contraceptive device use and breast-feeding status at time of intrauterine contraceptive device insertion: analysis of T Cu-380A acceptors in developing countries // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 167. — P. 144-151.

Faser IS. Review of the use progestagen-only minipils for contraception during lactation // Reprod. Fertil. Dev. — 2011. — Vol. 3. — P. 245-254.
Filshie M. Laparoscopic sterilization // Semin. Laparosc. Surg. — 2009. -Vol. 2.-P. 112.
Finn R., Clarke C.A., Donohoe W. et al. Experimental studies on the pre-vention of Rh haemolitic disease // BMJ. — 2011. — Vol. 1. — P. 1486.
Fleming A.S., Klein E., Corter C. The effects of a social support group on depression, maternal attitudes and behavior in new mothers // J. Child Psychol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 33. — P. 685.
Foldspang A., Mommsen S., Lam G. W. et al. Parity as a correlate of adult female urinary incontinence prevalence // j. Epidemiol. Community Health. - 2014. - Vol. 46. - P. 595-600.
Forman D.N., Videbech P., Hedegaard M.D. et al. Posrpartum depression: identification of women risk // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2010. — Vol. 107.
- P. 1210-1217.
Freda V.J., GormanJ.G., Pollack W. et al. Prevention of Rh hemolytic dis¬ease: Ten years clinical experience with Rh immune globulin // N. Engl.). Med. - 2005. - Vol. 292. - P. 1014.
Frederiksen M.C., Walsh T.L., Nelson Al. et al. Breakage and acceptabili¬ty of a polyuretane condom: A randomized, controlled study // Fam. Plann. Perspect. - 2008. - Vol. 30. - P. 73.
French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis // Curr. Womens Health Rep. — 2013. — Vol. 3. — P. 274-279.
Gerhardt A, Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Protrombin and factor V mutation in women with a history of thrombosis during prcgnancy and the puerperium //N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 10. — P. 374.
Gherman R.B., Goodwin T.M. Obstetric implications of activated protein C resistance and factor V Leiden mutation // Obstet. Gynecol. Surv.
2008. -Vol. 55.-P. 117.
Gibbs R.S., Sweet R.L. Maternal and fetal infections clinical disorders // Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice. — 3rd ed. / eds R.K. Creasy, R. Resnik. — Philadelphia : W.B. Saunders, 2014. — P. 639-703.
Gilbert W.M., Danieben B. Amniotic fluid embolism: Decreased mortality in a population-based study // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 93. — P. 973.
Gilstrap L.C., Van Dorsten P.V., Cunningham F.G. Puerperal hematomas and genital tract lacerations // Operative Obstet. — 2nd ed. — N.Y., 2001.
Glazener CM., Abdulla M., Stroud P. et al. Postnatal maternal morbidity: Extent, causes, prevention and treatment // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1995.-Vol. 102. - P. 282.
Glazener C.M.A. Sexual function after childbirth: Women's experiences, persistent morbidity and lack of professional recognition // lb. — 1997. Vol. 104. - P. 330.
Goldaber K.G., Wendell P.J., Mclntire D.D. et al. Postpartum perineal morbidity after fourth degree
perineal repair // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. — Vol. 168. — P. 489.

Goldenberg R.L., Klebanoff M.A., Nugent R. et al. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethic groups // lb. — 2006. — Vol. 174.-P. 1618.
Goepfert A.R., Guinn D.A., Andrews W.W. et al. Necrozing fasciitis after cesarean section // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 89. — P. 409.
Gorbea Chavez V., Velazquez Sanchez et al. Effect of pelvic floor exercise during pregnancy and puerperium on prevention of urinary stress inconti¬nence // Ginecol. Obstet. Mex. — 2014. — Vol. 72. — P. 628-636.
Green G.W., Smiciklas-Wright Scholl T.O. et al. Postpartum weight change: How much of the weight gained in pregnancy will be lost after delivery? // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 71. — P. 701.
Griffiths ELorentz R.P., BaxterS. et al. Acute neurohumoral response to electroconvulsive therapy during pregnancy. A case report //j- Reprod. Med. - 2009. - Vol. 34. - P. 907.
Guilleband J. Contraception after pregnancy // Br. J. Fam. Plann. — 2011.-Vol. 16. - P. 16-29.
Hankins G.D.V., Snyder R.R. Early repair of episiotomy dehiscence // Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 75. — P. 48.
Hannah P., Adams D., Lee A. et al. Links between early postpartum mood and post-natal depression // Br. J. Psychiatry. — 2012. — Vol. 160. — P. 777.
Hansen A., Jensen D.V., Larsen E.C. et al. Postpartum pelvic pain — the «pelvic joint syndrome»: a follow-up study with special reference to diag¬nostic methods // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — Vol. 84, № 2. — P. 170-176.
Hansen E., Chitkara U., McAlpine J. Pelvic arterial embolization for con¬trol of obstetric hemorrhage: a five-year experience // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol. 180, № 6. - P. 1454-1460.
Harlap S. Exposure to contraceptive hormones through breast milk-are there long-term health and behavioral conseqences? // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2007. - Vol. 25. - P. 47-55.
Harris B., Lovett L., Newcombe R.G. et al. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II // B.M.J.
- 2014. - Vol. 308. - P. 949.
Hatcher R.A., Trussel J., Stewart F. et al. Contraceptive Technology. — 17th ed. - N.Y.: Ardent Media, 2008. - P. 548.
Hendrick V., Altshuler L., Strause T., Grosser S. Postpartum and non pos- rpartum depression: difference in presentation and response to pharmaco¬logical treatment // Depress. Anxiety. — 2010. — Vol. 11. — P. 66-72.
Hendrix N.W., Chauhan S.P., Morrison J.C. Sterilisation and its conse-quences // Obstet. Gynecol. Surv. — 2009. — Vol. 54. — P. 766.
Hillan E.M. Caesarean section versus vaginal delivery: a comparison of outcomes //J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 10. — P. 144.
Horrigan T.J., Schroeder A.V., Schaffer R.M. The triad of substance abuse, violence and depression are interrelated in pregnancy // J. Subst. Abuse Treat. - 2010. - Vol. 18. - P. 55.
Howie P.W. Natural regulation of fertility // Br. Med. Bull. — 2013. — Vol. 49. - P. 182-199.

Hurst N.M. Lactation after augmentation mammoplasty // Obstet. Gynecol. - 2006. - Vol. 87. - P. 30.
Ismail M.A., Chandler A.E., Beет M.E. Chlamidial colonization of the cervix in pregnant adolescents //J. Reprod. Med. — 2005. — Vol. 30. — P. 549.
Karstrup S., Solvin J., Nolsoe C.P. et al. Acute puerperal breast abscesses. US-quided drainage // Radiology. — 2013. — Vol. 188. — P. 807.
Keller M.A.y Heiner D.C., Kidd R.M. et al. Local production of IgG4 in human colostrums // J. Immunol. — 2010. — Vol. 130. — P. 1654-1656.
Kennedy K.I., Visness C.M. Contraceptive efficacy of lactional amenorrea // Lancet. - 2009. - Vol. 339. - P. 227-230.
Klebanoff M.A. The interval between pregnancies and the outcome of subsequent birth // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 340. — P. 643-644.
Klerman I., Subramanian R. Interpregnancy intervals: the long and the short of it // ORGYN. - 2010. - Vol. XI. - P. 45-47.
Koldovsky O., Britton J., GrimesJ. et al. Milk-borne epidermal growth factor (EGF) and its processing in developing gastrointestinal tract // Endocr. Regul. - 2011. - Vol. 25. - P. 56.
Koonin L.M., Mac Kay A.P., Berg CJ. et al. Pregnancy-related mortality sur-veillance-United States 2007-2010 // MMWR. - 1997. - Vol. 46. - P. 17.
Krasomski G., KraewskiJ., Oszukowski P. Wound dehiscence after cesare¬an section-causes and therapeutic procedure // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2013.-Vol. 83, №3.-P. 112.
Kremer J.A.M., Rolland R., Heijden P.F.M. et al. Return of gonadotropic function in postpartum women during bromcriptine treatment // Fertil. Steril. - 2009. - Vol. 51. - P. 622-627.
Kroght V., Duffy L.C. et al. Posrpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants // Lab. Clin. Med.
- 2004. - Vol. 113. - P. 695-699.
Krohn M.A., Hillier S.L., Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization // J. Infect. Dis.
- 2012.-Vol. 179.-P. 1410.
Ladner H.E., Danielsen B., Gilbert W.M. Acute myocardial infarction in pregnancy and puerperium: a population-based study // Obstet. Gynecol. — 2005. - Vol. 105, № 3. - P. 480-484.
Lara R., Sanchez R.A., Aznar R. Application of intrauterine device through the incision of the cesarean section // Ginecol. Obstet. Mex. — 2008. - Vol. 57. - P. 23-27.
Lee S.H., Jones J.S. Postpartum tubal sterilisation //J. Reprod. Med. — 2011. - Vol. 36, № 10. - P. 703-706.
LindJ.E., Smith A.M., Me Kiver D.K. et al. Heath bern in pregnancy — a manometry study // C.M.A.J. — 2008. — Vol. 98. — P. 571-574.
Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. — 2009. — Vol. 54. — P. 754.
Lyndon-Rochell M., Holt V.L., Martin D.P. et al. Association between method of delivery and maternal rehospitalization // I.A.M.A. — 2000. — Vol. 283.- P. 2411.

Maberry M.C., Gilstrap L.C., Bawdon R.E. et al. Anaerobic coverage for intraamniotic infection: Maternal and perinatal impact // Am. J. Perinatol. -2011.- Vol. 8.-P. 338.
MacArtur C., Lewis M., Knox E.G. Health after childbirth // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2012. — Vol. 98. — P. 1193.
Maier R.C. Control of postpartum hemorrhage with uterine packing // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 169, № 2. — P. 317-321. Discussion 321-323.
Marcovici I., Scoccia B. Postpartum hemorrhage and intrauterine ballon tamponade. A report of three cases //J. Reprod. Med. — 2009. — Vol. 44, №2.-P. 122-126.
Matheson I., Aursnes I., Horgen M. et al. Bacteriological findings and clin¬ical symptoms in relation to clinical outcome in puerperal mastitis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2008. — Vol. 67. — P. 723.
Me Mahon MJ. et al. Comparison of a trial of labour an elective second cesarean section // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 335. — P. 689.
Me Neely S.G., Hendrix S.L., Bennet S.M. et al. Synthetic graft placement in the treatment of fascial dehiscence with necrosis and infection // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. - Vol. 179. - P. 1430.
McCleary M.J. Epidermal growth factor: An important constituent of human milk //j. Hum. Lact. — 2011. — Vol. 7. — P. 123.
Meier B., Huch R., Zimmermann R. et al. Does continuing oral magnesium supplementation until delivery affect labour and puerperium outcome? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 14.
Menta A, TalwalkarJ., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecol. Ther. — 2007. — Vol. 23. — P. 1-7.
Menta S.H., Bujold E., Blackwell S.C. et al. Is abnormal labour associated with shoulder dystocia in nuleiparous women // Am. J. Obstet. Gynecol.
- 2014. - Vol. 190. - P. 1604-1609.
Miller D.A, Paul R.H. Rupture of the unscarred uterus // lb. — 2006. — Vol. 174. - P. 345.
MillerJ.E. Birth intervals and perinatal health: an investigation of three hypotheses // Fam. Plann. Perspect. — 2011. — Vol. 23. — P. 62-70.
Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy // Hosp. Commun. Psychiatry. — 2014. — Vol. 45. — P. 444.
Mishell D.R., Sulak P.J. The JUD: Dispelling the myths and assessing the potential // Dialog. Contracept. — 2007. — Vol. 5. — P. 1.
Moore L.L., Valuck R., Me Dougell C., Fink W. A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesterone acetate, lev¬onorgestrel implants and oral contraceptive // Contraception. — 2005. — Vol. 52.-P. 215.
Morgans D. Bromcriptine and postpartum lactation suppression // Br. J. Obstet. Gvnaecol. - 2007. - Vol. 102. - P. 851.
Mortola J.F. The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation // Psychiatr. Clin. North Am. — 2009. — Vol. 12. — P. 69.

Murrau L.y Sinclai D., Cooper P. et al. The socioemotional development of 5-years old children of postnatally depressed mothers //J. Child Psychol. Psychiatry. - 2009. - Vol. 40. - P. 1259-1271.
Nagaya K.y Fetters M.D., Ishikawa M. et al. Cause of maternal mortality in Japan //JAMA. - 2010. - Vol. 283. - P. 2661.
Nduati R.yJohn G., Mbori-Hgacha D et al. Effect of breastfeeding and for¬mula feeding on transmission of HIV-1: A randomized clinical trial // lb. - P. 1167.
Neville M.C., Allen J.C., Watters C. The mechanisms of milk secretion // Lactation Physiology of Nutrition and Breast-Feeding. — N.Y., 2013. — P. 49-102.
Newburg D.S. et al. Role of human-milk lactadgerin in protection against symptomatic rotavirus infection // Lancet. — 2008. — Vol. 351. — P. 1160.
Nielsen-Foiman D., Videbech P., Hedegaard M et al. Postpartum depres¬sion: Identification of women at risk // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2010. Vol. 107.- P. 1210.
Nilsson S., Nygren K., Johansson E.D. a-Norgestrel concentrations in maternal plasma milk, and child plasma during administration of oral con-traceptives to nursing women // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 1, № 120.- P. 178-184.
Oates M. Management of major mental illness in pregnancy and the puerperium // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 2009. — Vol. 3. — P. 905.
O'Hanley K., Huber D.H. Postpartum IUDs: keys for success // Contraception. — 2012. — Vol. 45. — P. 351-361.
O'Hara M.W., Swain AM. Rates and risk of postnatal depression — meta-analysis // Int. Rev. Psychiatry. — 2006. — Vol. 8. — P. 37-54.
Okamura T., Takenchi T., Nichi O. et al. Effects of low-calorie diet in puerperium on prolactin TSH, estradiol and milk secretion // Acta Obstet. Gynecol. Jap. - 2007. - Vol. 39, № 11. - P. 2059-2065.
O'Leary J A. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hem¬orrhage //J. Reprod. Med. — 2005. — Vol. 40. — P. 189-193.
Oppenheimer L.W., Sheriff E.JI., Goodman J.D.S. et al. The duration of Lochia // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 2006. — Vol. 93. — P. 754.
Owen J., Andrews W.W. Wound complications after cesarean section // Clin Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 27. — P. 842.
Owen J., Hauth J.C. Episiotomy infection and dehiscence // Infection in Pregnancy / eds L.C. Gilstrap III, S. Faro. - N.Y., 2010. — P. 61.
Paarlberg K.M., Vingerhoets A./., PasschierJ. et al. Psychosocial factors as predictors of low birth weight and preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2006. - Vol. 174. - P. 381.
Pabinger Grafehofer H., Kaider A. et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous trombosis //J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, № 5. — P. 949-954.
Paterson T., InnesJ. et al. Variation in IgGl heavy chain allotype does not con-tribute to differences is biological activity of two human anti-Rhesus (D) mono¬clonal antibodies // Immunotechnology. — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 37-47.

Pelage J.P., Le Dref O., Jacob D. et al. Selective arterial embolization of the uterine arteries in management of intractable post-partum hemorrhage // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2009. — Vol. 78. — P. 698.
Perez C.f Labbok M.H., Queenan J.T. Clinical study of the lactational amenorhea method for family planning // Lancet. — 2012. — Vol. 339. — P. 968-970.
Peterson H.B., Jeng G., Folger S.G. et al. Collaborative Review of Sterilisation Working Group: The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 343. — P. 1681.
Peterson H.B., Xia Z, WucoxL.S. et al. Pregnancy after tubal sterilization bipolar electrocoagulation. US Collaborative Review of Sterilisation Working Group// Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 94. — P. 163.
Pfuhlmann B., Franzek E., Beckmann H. et al. Long-term course and out¬come of severe postpartum psychiatric disorders // Psychopatology.
2011. - Vol. 32. - P. 191.
Piccinino L.J., Mosher W.D. Trends in contraceptive use in the United States: 1982-1995 // Fam. Plann. Perspect. — 2008. — Vol. 30. — P. 4.
Pietrantoni M., Goss S., Gall S.A. A prospective randomized clinical study to compare the clinical safety, effectiveness, and cost of oral ofloxacin/clin¬damycin vs intravenous clindamycin/gentamicin for the treatment of post¬partum endomyometritis // Prim. Care Update Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 5.- P. 146-147.
Polati F., Montrasiol M.G., Mandelli. Increased milk secretion in puer- perium by a dopaminergic blocker : Int. Cong. Endocrinol. — Torino, 2014.
- P. 41 (abst.).
Propst A.M., ThorpJ.M. Traumatic vulvar hematomas: Conservative ver¬sus surgical management // South. Med. J. — 2008. — Vol. 91. — P. 144.
Ractiagan S.P., Raman S., Balasundram G. et al. Rupture of the pregnant uterus-A 21-year review // Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 31.-P. 37.
Ramin S.M., Ramus R., Little B. et al. Early repair of episiotomy dehis¬cence associated with infection // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 167.-P. 1104.
Ridgway L.E. Puerperal emergency: Vaginal and vulvar hematomas // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2005. — Vol. 22. — P. 275.
Robson S.C., Boys R.J., HunterS. et al. Maternal hemodinamics after nor¬mal and delivery complicated by postpartum hemorrhage // Obstet. Gynecol. - 2009. - Vol. 74. - P. 234-239.
Robson S.C., Dunlop W., Hunter S. Hemodynamic changes during the early puerperium // BMJ. — 2007. — Vol. 294. — P. 1065.
Rojnik B.y Kosmely K., Andolsek-Jeras L. Initiation of contraception post-partum // Contraception. — 2010. — Vol. 51. — P. 75-81.
Romito P. Mothers experience of breast-feeding // J. Reprod. Infant. Psychol. Stud. - 2008. - Vol. 6, № 2. - P. 89-99.
Rosenfeld B.L., Taskin O. et al. Menstrual psychosexual psychological and somatic sequeloe following postpartum sterilization // J. Obstet. Gynaecol. - 2011. - Vol. 18. - P. 3.

Rotmensch S., Vishne T.H., Celentano C. et al. Maternal infections mor¬bidity following multiple courses of betametasone // J. Infect. — 2009. — Vol. 39. - P. 49.
Rousso D., Panidis D., Gkoutzionlis F. et al. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2012. - Vol. 105. - P. 4-6.
Ryding E.L., Wijma K., Wijma B. Psychological impact of emergency cae-sarean section in comparison with elective caesarean section, instrumental and normal vaginal delivery //J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. — 2008. — Vol. 19.-P. 135-144.
Schauberger C.W., Rooneu B.L., BrimerL.M. Factors that influence weight loss in the puerperium // Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 79. — P. 424.
Schmeelk K.H., Granger D.A., Susman EJ. et al. Maternal depression and risk for postpartum complications: Role of prenatal corticotropin — releas¬ing hormone and interleikin-1 receptor antagonist // Behav. Med. — 2009.
- Vol. 25. - P. 88.
Schrag S.J., Zywicki S., Farly M.M. et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. - P. 15.
Seguin L., Potvin L., Denis M. et al. Chronic stressors, social support and depression during pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 85. — P. 583.
Shaaban V.V., Odlind V., Salem H.T. et al. Levonorgestrel concentrations in maternal and infant serum during use of subdermal levonorgestrel contra¬ceptive implants, Norplant by nursing mothers //Contraception. — 2006. — Vol. 33. - P. 357-363.
Sherer D.M., Damico M.L., Warshal D.P. et al. Recurrent mild abruptio placenta occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 165. — P. 652.
Shikary Z.K., Betrabet S.S., Toddiwala V.S. et al. Pharmacodinamic effects of levonorgestrel (LNG) administered either orally or subdermally to early posrpartum lactacing mothers on urinary levels of follicle stimulationg hor¬mone (FSG), luteinizing hormone (LH) and testosterone (T) in their breastfed male infants // Contraception. — 2006. — Vol. 34. — P. 403-412.
Shy K.K., Eschenbach D.A. Fatal perineal cellulitis from an episiotomy site // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 52. — P. 293.
Soltesz S., Biedler A., Ohlmann P. et al. Puerperal sepsis due to infected episiotomy wound // Zentralbl. Gynakol. — 2011 — Vol 121. — P. 441.
Soper D.E., Brockwell WJ., Dalton H.P. The importance of wound infec¬tion in antibiotic failures in the therapy of postpartum endometritis // Surg. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 174. — P. 265.
Spitz A.M., Lee N.C., Peterson H.B. Treatment for lactation suppression: Little progress in one hundred years // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 179. - P. 1485.
Stein A., Gath D.N., Bucher J. et al. The relationship between postnatal depression and mother-child interaction // Br. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 158. - P. 46.

Steqman F.B. Infections and inflammations of the breast // Breast Disease for Gynecologist / ed. W.H. Hindle. — Norwalk : Appleton and Lange, 2010.-P. 151.
Tankeqoon M., Dusitsin N., Chalapati S. et al. Effects of hormonal contra-ceptives on milk volume and infant growth // Contraception. — 2014. — Vol. 30. - P. 505-522.
Thiery M., Van Kets Van der Pas H. Immediate postplacental IUD insertion: the expulsion problem // lb. — 2005. — Vol. 31. — P. 332-349.
Toddy walla V.S., Menta S., Saxena B.N. Transfer of contracept steroids from human breast milk to infants: effects of steroid on luteinezin hormone and testosterone levels and possible biologic activity // Long-Active Contraceptive Delivery Systems. — 2014. — P. 362-367.
Tran T.S.yJamulitrat S. et al. Risk factors for postcesarean surgical site infection // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 95. — P. 367.
TrusselJ., Kost K. Contraceptive failure in the United States: A critical review of the literature // Stud. Fam. Plann. — 2007. — Vol. 18. — P. 237.
TrusselJ., Levegue J.A., KoenigJ.D. et al. The economic value of contra¬ception: A comparison of 15 methods // Am. J. Public Health. — 2005. — Vol. 85. - P. 494.
Urschel f.D. Necrotizing soft tissue infections // Postgrad Med. J. — 2009. - Vol. 75. - P. 645.
Van Kets H., KleinhoutJ.y Osier M. Clinical experience with the GYNE — T 380 postpartum intrauterine device // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 55, №6.- P. 1144-1149.
Vedantham S., Goodwin S.C., Me Lucas B. et al. Uterine artery emboliza¬tion: An underused method of controlling pelvic hemorrhage // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 176. — P. 938-948.
Vikrup L.y Lose G., Rolfl M. et al. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas // Obstet. Gynecol. — 2012.
- Vol. 79. - P. 945-949.
Visness C. M., Kennedy KJ., Ramos R. The duration and character of postpartum bleeding among breast-feeding women // lb. — 2007. — Vol. 89.
- P. 159.
Walsh Г., Grimes D., Freziers R. et al. Randomized controlled trial of pro-phylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices // Lancet. -
2008. -Vol. 351.-P. 1005.
Walters B., Thompson M., Lee A. et al. Blood pressure in the puerperium // Clin. Sci. - 2006. - Vol. 71. - P. 586-594.
Weissman M.M., Olfson M. Depression in women: Implications for health care research // Science. — 2005. — Vol. 269. — P. 799.
Weiwen Y. Study of the diagnosis and management of amniotic embolism: 38 cases of analysis // Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 95. — P. 2000.
Wilson L.M., Reid A.J., Milder D.K., Biringer A. et al. Antenatal psychoso-cial risk factors associated with adverse postnatal family outcomes // Can. Med. Assoc. J. — 2006. — Vol. 154. — P. 785-799.

Winkvist A., Rasmussen K.M., Habicht J.P. A new definition of maternal depletion syndrome// Am. J. Public Health. — 2012. — Vol. 82. — P. 691-694.
Witlin A.G., Sibai B.M. Postpartum ovarian vein thrombosis after vaginal delivery: a report 11 causes // Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 85, № 5. — P. 775-80.
Xu J-X., Connel C., Chi I-C. Immediate postpartum intrauterine device incertion — a report on the Chinese experience // Adv. Contracept. — 2002. -Vol. 8.-P. 281-290.
Yagi Fukushima K., Satoh S. etal. Postpartum retroperitoneal fasciitis: a case report and review of literature // Am. J. Perinatol. — 2005. — Vol. 22, №2.-P. 109-113.
Zahn C.M., Yeomans E.R. Postpartum haemorrage: placenta accreta, uterine inversion and puerperal hematomas // Clin. Obstet. Gynecol. —
2010. - Vol. 33. - P. 422.
Zatuchni G.J., Shelton J.D., Goldsmith A. et al. Female transervical steril-ization // PARFR series on Fertility Regulation. — Philadelphia : Harper and Row, 2013.
Zhu B.P., Rolfs R.T., Naugle B.E. et al. Effect of the interval between pregnan-cies on perinatal outcome //N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 340. — P. 589-594.
Zimbelman J., Palmer A., ToddJ. Improved outcome of clindamycin com¬pared with beta-lactum antibiotic treatment for invasive streptococcus pyo¬genes infections // Pediatr. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 18. — P. 1096.
Zlotnik C.Jonson S.L., MillerI.W. et al. Postpartum depression in women receiving public assistance: pilot study of an interpersonal — therapy-ori¬ented group intervention // Am. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 158.
P. 638-640.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Эктопическая беременность

Учебное пособие для ординаторов

г. Грозный 2014

Печатается по разрешению
Ученого совета
Чеченского государственного университета
протокол №_ 2 от 26.02.2014 г.

Составитель: Л.Х. Хасханова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Рецензенты: Х.М. Батаев д.м.н., профессор**,** и.о. заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии, пропедевтики внутренних болезней курсами общего ухода терапевтического профиля Медицинского института ЧГУ:
Э.У. Лечиева. – к.м.н., главный врач Республиканского клинического Центра охраны здоровья матери и ребенка им. А.Н.Кадыровой

Чеченский Государственный Университет

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений…….3

Введение……4

Факторы риска эктопической плацентации……4

Современные представления об этиопатогенезе эктопической беременности……9

Современные медицинские технологии, применяемые в диагностике и лечении ЭБ…….13

Семиотика эктопической беременностей на современном этапе…….13

Методы диагностики эктопической беременности…….13

Лечебная тактика……16

Тестовые вопросы……21

Рекомендуемая литература…….26

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭБ — эктопическая беременность

ХГ(Ч) — хорионический гонадотропин (человека)

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

β-ХГ — β-субъединицы хорионического гонадотропина

УЗИ — ультразвуковое исследование

RCOG — Королевская коллегия акушеров и гинекологов

ACEP — Американская коллегия врачей отделений неотложных состояний

ВВЕДЕНИЕ

Эктопическая беременность (ЭБ) — это такое состояние, когда оплодотворенное яйцо прикрепляется и развивается в любом месте, кроме слизистой оболочки полости матки. ЭБ состояние уникальное для человека. Внематочная имплантация крайне редко встречается у животных, ее невозможно получить экспериментальным путем у других млекопитающих, включая нечеловекообразных обезьян. В настоящее время неизвестно почему эктопическая плацентация возможна только у человека.

ЭБ является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Это неотложное состояние, имеющее риск внутреннего кровотечения и летального исхода. До XIX века смертность от ЭБ достигала 50%. К концу XIX в., с введением оперативной тактики, этот показатель снизился до 5 %. Современные методы диагностики снизили показатель смертности до менее чем 5 :10000. Но аномальная плацентация все еще является ведущей причиной материнской смертности в первом триместре беременности и причиной сопутствующих заболеваний. В США она составляет 10,8% всей материнской смертности, по РФ — 5,7%. В развивающихся странах, показатели заболеваемости ЭБ сопоставимы с развитыми странами, но показатели смертности выше приблизительно в 10 раз.

Таким образом, показатель выживаемости значительно улучшился, но частота ЭБ растет. В литературе 40-х годов XX в. данные частоты аномальной плацентации составляли 1 на 30000 всех беременностей. По современным данным она составляет 1 на 60- 200 беременностей в США, 1 на 80-240 зарегистрированных беременностей в России.

Период значительного роста заболеваемости приходится на 70-90 годы XX века. Так, в странах северной Европы между 1976 и 1993 частота ЭБ увеличилась с 11,2 до 18,8 на 1000 беременностей. Такое положение дел, как полагают авторы, только частично связано с увеличением факторов риска, а более всего, с улучшением качества диагностики данного состояния. В последующие 10 лет был отмечен небольшой спад заболеваемости. В настоящее время отмечается дальнейшее снижение заболеваемости в группе использующей контрацепцию, и рост заболеваемости ЭБ, наступившей в отсутствии контрацепции.

ФАКТОРЫ РИСКА ЭКТОПИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАЦИИ

Интерес к изучению факторов риска ЭБ продиктован не только поиском непосредственной причины аномальной плацентации, но и возможностью скорейшей

диагностики данного состояния, и необходимостью разработки эффективной программы профилактики. В настоящее время наиболее изучены следующие предикторы аномальной плацентации.

Эктопическая беременность в анамнезе

Статистически достоверное отношение шансов при данном состоянии в среднем составляет 13,1. Для одной ЭБ в анамнезе увеличение риска составило 2,98, а для двух и более — 16,04. После второй ЭБ этот риск также выше и составляет приблизительно 30%

Butts S. etal. (2003) опубликовали свое исследование, посвященное изучению повторных случаев эктопической плацентации. Их интересовали факторы риска, особенности клиники данного состояния в сравнении с женщинами с первым случаем плацентации вне полости матки. Интересно, что повторные случаи ЭБ характеризовались менее выраженной клиникой заболевания, сопровождались более высокими титрами хорионического гонадотропина (ХГ) и, кроме того, для этих пациенток не характерна связь данного состояния с воспалительными процессами органов малого таза в анамнезе. Данное исследование позволяет предположить, что у некоторых женщин, возможно, существует исходная предрасположенность к эктопической плацентации.

Воспалительное заболевание органов малого таза в анамнезе

Инфекция в полости малого таза следующая ведущая причина ЭБ. Показатель отношения шансов по данным различных авторов составляет от 1,5 до 6,8.

Воспаление органов малого таза обычно вызвано инвазией Neisseriagonorrhoea или Chlamidiatrahomatis в слизистую цервикального канала и распространением инфекции вверх к матке и трубам. Особенно значительную роль в формировании патологических изменений отводят Chlamidiatrahomatis, иногда считая ЭБ маркером распространенности хламидийной инфекции в популяции. При исследовании содержимого маточных труб у 45-80% женщин с внематочной беременностью обнаруживаются антихламидийные антитела и антитела к гонококкам.

Не только ретроспективные исследования указывают на большую роль инфекционного процесса в формировании предрасположенности к внематочной плацентации. Проспективное исследование, посвященное изучению отдаленных исходов воспалительных заболеваний органов малого таза у сексуально-активных подростков, показало, что в этой группе также значительно выше показатели ЭБ, трубного бесплодия,

тубо- овариальных абсцессов и хронической тазовой боли. С целью профилактики данных состояний авторы предлагают в комплексе мер проводить скрининг групп риска на инфицированность Chlamidiatrahomatis, так как считается, что рано начатая и агрессивная терапия воспалительного заболевания минимизирует повреждение маточных труб и сохраняет фертильность. Tenore J. L. (2000) также сообщает об исследовании с участием 745 женщин с одним или более эпизодами воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе, предпринявших попытку забеременеть, которое показало, что 16% из них имели трубное бесплодие. Из тех, что смогли забеременеть, 6,4% имели ЭБ, что приблизительно в 6 раз выше, чем среднепопуляционные показатели.

Особенности полового поведения

Считается, что наличие двух и более половых партнеров с высокой степенью достоверности увеличивает риск эктопической плацентации приблизительно в 3 раза. Также фактором риска является ранний дебют половой жизни, в то время как для позднего дебюта этот показатель имеет обратную зависимость.

Возраст

По данным проведенногоBakken I. J. и Skjeldestad F. E. (2006) исследования в Норвегии за период с 1970 по 2004 гг., на протяжении всего этого времени преобладали пациентки в возрасте от 25 до 34 лет. Что соответствует данным и других авторов из развитых стран. Ряд исследователей считает, что женщины в возрасте старше 30-35 лет составляют группу риска по неблагоприятным исходам беременности, в том числе и по эктопической плацентации. В развивающихся странах, таких как Нигерия, средний возраст пациенток с ЭБ несколько отличается и составляет 20-25 лет. Что, скорее всего, обусловлено более ранним дебютом половой жизни, меньшей защищенностью от генитальных инфекций и отсутствием адекватного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Курение на момент зачатия

Все исследования, учитывавшие этот показатель, определили статистически значимую связь для данного фактора риска. Следует отметить, что обнаруженная связь является дозозависимой и проявляется при выкуривании более 15-20 сигарет в день.

Предшествующие операции на маточных трубах или матке

Еще некоторое время назад считалось, что фактором риска для ЭБ являются любые оперативные вмешательства на органах малого таза.

Но данные исследований последних лет показывают, что наибольший риск для эктопической плацентации представляют консервативные операции по поводу трубной беременности и микрохирургическая реконструкция маточных труб. Менее достоверна связь с предшествующей тубэктомией по поводу ЭБ и резекцией яичника по поводу кисты. Аппендэктомия и миомэктомия не увеличивают риск, также как и лечение эндометриоза, перитонит в анамнезе.

Бесплодие

В последнее время роль этого предиктора ЭБ также пересматривается. С одной стороны, многими исследователями установлена связь между предшествующим бесплодием и ЭБ, так, авторы исследований в Турции и Таиланде сообщают об увеличении риска в 2,5 раза. С другой, процент женщин с ЭБ и бесплодием в анамнезе не превышает 16-18%. Так, по материалам Чернецкой О. С. (1999), вторичное бесплодие у пациенток с ЭБ наблюдается в 12 % случаев, гораздо реже встречается первичное бесплодие, приблизительно в 4%. В то время, как абсолютное большинство (не менее 69-70%) пациенток с ЭБ фертильны и имеют 2 и более родов в анамнезе. При этом необходимо отметить, что бесплодие это показание для применения вспомогательных репродуктивных технологий, которые сами по себе значительно увеличивают риск аномальной плацентации. Например, ЭКО увеличивает этот риск от 3,4 до 6 раз. Существует мнение, что скачок заболеваемости ЭБ в 1970- 1990-х годах был, в том числе, обусловлен широким применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследовательские работы последних лет все чаще отмечают, что бесплодие следует рассматривать как комплексный показатель, сочетающий факторы, общие с факторами риска ЭБ (предшествующие воспалительные заболевания органов малого таза, оперативные вмешательства на придатках матки, полигамное поведение) и вспомогательные репродуктивные технологии.

Аборты в анамнезе

Данные современной литературы по данному вопросу свидетельствуют, что доля пациенток с ЭБ и историей аборта велика и составляет не менее 65-80%. Из них самопроизвольные аборты отмечены у 15% женщин. При расчете отношения шансов

различными исследователями были получены противоречивые результаты, так Bouyer J. etal. (2003) получили увеличение риска для медикаментозного и самопроизвольного абортов, при отсутствии риска после инструментального аборта. В то время как исследование, проведенное Barnhart К. Т. etal. (2006), получило обратную зависимость.

Эта ситуация скорее всего объясняется наличием высокого паритета у пациенток с ЭБ. В то время как особенности исходов предыдущих беременностей не имеют определяющего значения, и разногласия по этому вопросу обусловлены выбором группы сравнения в различных исследованиях.

Внутриматочная контрацепция

Наиболее распространенной считается точка зрения предполагающая, что приблизительно 50% беременностей у женщин, использующих внутриматочный контрацептив, внематочные. Объясняя это тем, что данный метод был создан для предохранения именно от маточной беременности. В то же время, число женщин, забеременевших на фоне внутриматочной контрацепции крайне мало.

Оральные контрацептивы

Применение оральных контрацептивов считается одним из наиболее надежных методов контрацепции. Отмечается снижение заболеваемости в группах женщин, использующих оральные контрацептивы.

Однако в литературе встречаются сообщения о том, что женщины, забеременевшие, несмотря на прием оральных контрацептивов, имели в 5 раз более высокий риск ЭБ.

Анализируя случаи беременностей наступивших на фоне применения прогестерон-высвобождающих внутриматочных контрацептивов Abu J. I. etal (2002) и Sivin 1.(2003) сообщают, что женщины, забеременевшие на фоне применения прогестерон-высвобождающих внутриматочных контрацептивов, также имели более высокий риск ЭБ. Частота аномальной плацентации в данных исследованиях была в 3 раза выше, чем у женщин, использовавших обычные внутриматочные контрацептивы.

Важно отметить, что риск представлен только для того небольшого количества женщин, которые забеременели в процессе использования вышеназванных методов, и не имеет отношения к риску для последующих беременностей у женщин, которые когда-либо ранее использовали данные методы.

Беременность после хирургической стерилизации (трубной лигации)

14-летнее исследование Национального института здоровья, США законченное в 1997 г. представило следующие данные: 47 женщин из

10685, которым была проведена операция хирургической стерилизации, в последующем лечились по поводу ЭБ.

Частота развития внематочной плацентации зависит от вида хирургической стерилизации. Самый высокий риск был зарегистрирован после биполярной коагуляции участка маточных труб (36/1000), самый низкий после парциальной сальпингэктомии при кесаревом сечении (1/1000). Риск эктопической плацентации после хирургической стерилизации может достигать 60% (по отношению ко всем возникшим беременностям). Риск увеличивается в 2 раза, если возраст женщины на момент проведения операции был больше 30 лет.

Барьерные методы контрацепции

Расчет отношения шансов для данного показателя выявил его протективное влияние в отношении внематочной плацентации, т. к. его значение не выходит за пределы 0,35-0,4. Объяснение этого факта, скорее всего, лежит в плоскости профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза.

Таким образом, наиболее важным фактором риска ЭБ являются перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. Поэтому резерв профилактических мероприятий по уменьшению частоты ЭБ многие исследователи видят в своевременной, адекватной и этиологичной терапии воспалительных процессов в полости малого таза.

Некоторые другие значимые факторы, ассоциированные с аномальной плацентацией, такие как предшествующая ЭБ, полигамное поведение, предшествующие оперативные вмешательства на маточных трубах, могут рассматриваться как смешивающие факторы воспаления и наличия патологии маточных труб. Как факторы, оказывающие влияние на функциональную активность маточных труб, рассматриваются курение на момент зачатия и вспомогательные репродуктивные технологии.

Тем не менее, перечисленные выше факторы риска не являются специфичными именно для ЭБ. Эти состояния являются общими для развития вторичного бесплодия, любых осложнений беременности и родов, хронической тазовой боли. Вышеперечисленные факторы риска, скорее всего, следует рассматривать как этапы формирования

неблагоприятной ситуации для плацентации оплодотворенной яйцеклетки в полости матки.

При этом необходимо отметить, что фактором риска ЭБ также является возраст женщины 24-35 лет, соответствующий возрасту выполнения генеративной функции. Этот факт на фоне увеличивающейся частоты данной патологии выводит проблему ЭБ на социальный уровень.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Непосредственная причина аномальной плацентации в настоящее время неизвестна. Основными направлениями поиска являются трубный фактор, включающий анатомические и функциональные особенности миосальпинкса, особенности функционирования эндосальпинкса, а также плодный — свойства самого плодного яйца.

Известно, что соотношение маточной и эктопической беременностей у человека составляет приблизительно 1:100, при этом ЭБ крайне редко наблюдается у других млекопитающих. Весьма важно распределение по локализации ЭБ у животных, так как это в подавляющем большинстве абдоминальные беременности. А трубная беременность была описана только трижды и только у человекообразных обезьян: гамадрила, макаки резус, и верветки. Попытки моделирования трубной беременности чаще приводят к гибели зародышей и последующей их резорбции в полости яйцевода, реже наблюдается остановка в развитии эмбриона, а при его переносе в полость матки дальнейшее нормальное развитие. Из вышеизложенного можно сделать два вывода:

1) сам факт нарушения переноса эмбриона в полость матки не дает оснований для инициации процесса адгезии бластоцисты и дальнейшего ее развития — необходимо еще какое-то условие или условия;

2) определение существенного отличия в функционировании маточных труб человека и животных, возможно, даст ответ на вопрос почему ЭБ возможна.

Решение первого вопроса искали в возможной атипии самого эмбриона. Тем не менее, кариотипирование эмбрионов импланти¬рованных в маточных трубах в 96 % случаев выявило нормальный кариотип, в 2% — трисомию по 16 паре, и еще в 2% — триплоидию — то есть антенатально вполне жизнеспособные плоды. Такое распределение считается соответствующим частоте хромосомных аномалий при маточной беременности.

В подтверждение того факта, что концептус при данном состоянии чаще является исходно

полноценным, свидетельствуют и редкие случаи доношенных ЭБ. Дети, антенатально развивавшиеся в условиях внематочной плацентации не имели врожденных пороков развития, а при дальнейшем наблюдении (1-2 года) в их развитии не было выявлено каких-либо отклонений.

Поиск существенных отличий функционирования яйцеводов человека и других млекопитающих ведется. Так, группа JunNakayama (2003) выделила уникальный для человека комплекс протеинов, медиирующий адгезию трофобласта и апикальных клеток эндометрия, состоящий из trophinin, tastin и bystin. Этот комплекс обнаружен как в клетках эндометрия, так и в клетках эндосальпинкса. Кроме того, важно, что его активность инициируется высокой концентрацией хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), продуцируемого бластоцистой. Исследователи полагают, что при нарушении транспорта нормально развивающегося эмбриона по маточной трубе, возможно локальное увеличение концентрации ХГЧ, которое в свою очередь активизирует опосредованную trophinin адгезию бластоцисты. Конечно, обнаружение подобного протеинового комплекса не отвечает на все вопросы атипичной плацентации. Но эти данные, как и другие изложенные выше, свидетельствуют о том, что ЭБ это результат взаимодействия нормального продукта зачатия и маточной трубы, при особенностях ее функционирования.

В решении последней задачи в зоне особого интереса находится период первой недели от зачатия. Известно, что в норме человеческий эмбрион попадает в полость матки на 4-й день после овуляции. Имплантация бластоцисты происходит приблизительно на 7й день после овуляции. В течение этого периода только что сформировавшееся желтое тело повышает сывороточные уровни прогестерона и пептидных гормонов. В ответ на эти изменения эндометрий становится рецептивным к адгезии бластоцисты. Этот промежуток времени называется имплантационным окном. В настоящее время доказано, что имплантационное окно в маточной трубе совпадает по времени с имплантационным окном в матке.

Основной функцией маточной трубы является транзит гамет и зародыша. Теперь очевидно, что это гораздо более сложно организованный процесс, чем полагали ранее. Как показывают данные многочисленных исследований, он включает в себя обеспечение капацитации сперматозоидов, оплодотворение яйцеклетки, жизнедеятельность эмбриона на ранних стадиях развития. Поэтому эффективный транспорт яйцеклетки, сперматозоидов и эмбриона — это определяющий компонент успешной спонтанной

беременности. Считается, что продвижение гамет и эмбриона достигается путем комплексного взаимодействия между мышечными сокращениями, цилиарной активностью и током трубного секрета.

Но остается немало нерешенных вопросов касающихся механизма этого процесса. Считаем интересным, рассмотреть подробнее каждый из выше-перечисленных компонентов трубного транспорта.

Известно, что слизистая оболочка маточной трубы образована однослойным призматическим эпителием, в котором различают мерцательные и секреторные клетки. Под действием половых гормонов мерцательные и секреторные клетки могут превращаться друг в друга. Секреторные клетки вырабатывают слизь, гликопротеины, электролиты, простагландины, факторы роста. Компоненты трубного секрета определяют выбор сперматозоидов путем их ранней активизации, контролируют процесс оплодотворения, а затем и развития зародыша в наилучших условиях.

Реснитчатый эпителий фаллопиевой трубы представляет собой огромный аппарат, с плотностью ресничек на поверхности до 1 млрд на 1 см2. Его главной функцией является создание тока жидкости около поверхности клетки, со скоростью 70-100 мкм/с. Выверенные по времени, синхронные движения ресничек позволяют гаметам двигаться с противоположных сторон и в противоположных направлениях, взаимодействовать друг с другом, развиваться и в дальнейшем переместиться в полость матки в подходящее для этого время.

И цилиогенез, и двигательная активность ресничек являются гормоно-зависимыми процессами и определяются числом рецепторов к половым стероидам в эпителиоцитах. Количество, длина, а также частота ударов ресничек эпителиоцитов зависят, как от фазы менструального цикла, так и от их локализации. Так, наибольшее количество и наибольшая частота ударов приходятся на ампулярный отдел маточной трубы. При этом в отношении любого из отделов максимальное количество ресничек наблюдается в поздней фолликулиновой фазе, а в предимплантационной они дегенерируют. Такая же закономерность прослеживается в отношении частоты ударов ресничек.

Особенности функциональной активности цилиарного аппарата подтверждены в опытах invitro: высокие концентрации прогестерона обратимо ингибируют подвижность ресничек, причем восстанавливает их активность увеличение концентрации эстрадиола. Этот момент не до конца понятен в настоящее время. Возможно, этот механизм регулирует процесс на тот момент времени, когда гаметы уже находятся в полости

маточной трубы и им предстоит подготовка и оплодотворение. Возможно, так регулируется процесс направления сперматозоидов преимущественно в ипсилатеральную по отношению к стороне доминантного фолликула трубу. Кроме того, в связи с этим существует мнение, что назначение препаратов прогестерона в ранние сроки беременности может усугубить эту ситуацию и привести к ЭБ.

Как было представлено выше, воспалительные процессы в полости маточной трубы являются одним из важнейших факторов риска ЭБ. В опытах invitro показано, что воспалительный процесс, вызванный бактериями, передающимися половым путем, оказывает деструктивное действие на эпителиоциты и реснитчатый аппарат маточной трубы. Но сам этот факт не может объяснить нарушение транспортной функции эндосальпинкса после выздоровления, т. к. слизистая маточной трубы в большинстве случаев способна к регенерации. Это согласуется с данными общегистологических методов исследования маточных труб, резецированных по поводу трубной беременности, показавших, что в большинстве случаев изменения в маточной трубе имеются на относительно небольшом ее протяжении и носят реактивный характер, при этом доля маточных труб, имевших признаки хронического воспаления, составляет 8-16%.

Современные исследователи все больше внимания уделяют не морфологическим изменениям, а участию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что именно они в период острого воспаления определяют процесс слипания ресничек, гибели и десквамации эпителиоцитов. И, что не менее важно, делают клетки, подвергшиеся в прошлом воспалению, более чувствительными к стероидным гормонам. Что приобретает особое значение в свете знаний, о непосредственном контроле стероидными гормонами процессов оплодотворения, миграции и адгезии зародыша, а также контроле трубного транспорта и маточных сокращений.

Таким образом, данные современных исследований позволяют предположить, что, скорее всего, ЭБ не может предшествовать значительная патология железистых эпителиоцитов. Среда, создаваемая ими, способствует активизации гамет, процессу нормального оплодотворения и раннего эмбриогенеза — что и наблюдается при данной патологии. Во-вторых, патология реснитчатого компонента, также не способна привести к значительному нарушению транспорта зародыша, ввиду его минимальной активности в условиях прогестеронового фона. Кроме того, размер морулы слишком велик, чтобы ее транспорт осуществлялся только за счет силы потока и цилиарной активности.

В то же время вероятной, но пока недоказанной причиной может быть особое состояние

части эндосальпинкса, сопровождающееся его необычно высокой чувствительностью к присутствию бластоцисты и в ответ на это инициацией процесса адгезии.

Исходя из вышесказанного, перемещение зародыша по длиннику трубы наиболее вероятно за счет мышечных сокращений. Но этот компонент маточной трубы только недавно попал в зону внимания исследователей.

Научные работы последних лет выявили наличие сложного алгоритма мышечной активности различных участков миосальпинкса, исключив возможность перистальтических движений маточной трубы, как это полагалось ранее. Эти данные подтверждены особенностями архитектоники мышечных волокон при электронной микроскопии и регистрацией электрической активности различных участков маточной трубы. Кроме того, обнаруженные в последние годы интерстициальные клетки Кахаля в мышце маточной трубы также заставляют пересмотреть некоторые положения о функциональных возможностях миосальпинкса.

В связи с этим некоторые исследователи считают нарушение сократительной активности маточных труб одной из основных причин возникновения трубной беременности и бесплодия трубного генеза.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭБ

Семиотика эктопической беременности на современном этапе

В настоящее время в структуре ЭБ превалируют совершившийся или неполный трубный аборт, которые составляют не менее 60% всех случаев. Кроме того, известно, что от 68 до 77% ЭБ разрешаются без какого-либо вмешательства. И это нашло свое отражение в современной типичной клинической картине: как показывает практика, в большинстве случаев симптомы этого состояния неубедительны, а данные физикального обследования могут значительно варьировать, что обуславливает высокий процент пропущенных диагнозов при первом обращении.

Наиболее частыми жалобами пациенток с ЭБ являются: вагинальное кровотечение, задержка очередной менструации и боли внизу живота. В тоже время, по нашим данным, даже на момент поступления в стационар менее половины пациенток имеют сочетание всех типичных для этого состояния признаков.

При этом лидирующим симптомом являются кровяные выделения, у большинства пациенток скудные или умеренные. Для ранней диагностики данного состояния важно

отметить, что у 70% женщин кровотечение предшествует болевому синдрому.

Кроме того, при обследовании обычно можно обнаружить: симптомы раздражения брюшины у 31-41 % пациенток, боль при движении за шейку матки — у 30-32%, увеличение матки — у 33- 46 %, боль при пальпации придатков — у 50-70 %, объемное образование в области придатков — у 18-26% женщин. Помимо того, приблизительно у 3 % пациенток симптомы отсутствуют, а ЭБ является находкой при эхоскопическом исследовании.

Семиотика ЭБ представляет трудности для дифференциальной диагностики с целым рядом состояний, не всегда требующих госпитализации. Характерные симптомы могут сопровождать такие состояния как киста яичника, самопроизвольный аборт и нормальная беременность.

В настоящее время решающая роль в ранней диагностике аномальной плацентации отводится методам лабораторной диагностики и эхоскопическому исследованию.

Методы диагностики эктопической беременности

Лабораторные тесты. Установить диагноз беременности можно при помощи гормональных тестов. Наибольшее значение имеет

определение уровня β-субъединицы хорионического гонадотропина (β-ХГ). Для быстрого получения результатов возможно использование мочевых тестов. Современные тест-системы селективны в отношении β-субъединицы и имеют чувствительность 50 МЕ/л или даже 25 и 10 МЕ/л (Frautest HUMAN GmbH; BBtestLaboratoireInnotechInternational). При этом, для них все равно сохраняется вероятность ложноотрицательного результата до 19% всех случаев. В то время как для сывороточных тестов этот показатель составляет не более 2% (HCG(b) EIA 1911, ELISA, DRG InternationalInc.).

Поэтому основой диагностики ЭБ считают количественное определение β-ХГ в сыворотке крови. Так, в последних рекомендациях Королевской коллегии акушеров и гинекологов (RCOG), а также Американской коллегии врачей отделений неотложных состояний (ACEP) по ведению пациенток с подозрением на ЭБ фигурируют только уровни сывороточного β-ХГ.

Следует отметить, что для ЭБ определение в одной пробе имеет клиническое значение, только если попадает в дифференциальную зону (<1000-2000 мМЕ/мл), что, тем не менее, наблюдается более чем у половины пациенток с данным состоянием. В остальных случаях может потребоваться исследование данного показателя в динамике. При нормально

развивающейся беременности уровень

β-ХГ после первойпробы должен увеличиться, как минимум на 66 % за 48 часов, или удвоиться, по крайней мере, за 72 часа. В то время, как для ЭБ наиболее специфичный характер имеет стабилизация уровня β-ХГ на половинном или удвоившемся уровне.

При этом важно отметить, что до 64% ЭБ на самых ранних этапах гестации могут иметь нормальные удваивающиеся уровни β-ХГ. И, наоборот, при медленном приросте β-ХГ до 15% всех случаев составляют симптомные, но жизнеспособные беременности.

Поиск других маркеров ЭБ велся среди таких показателей как уровень прогестерона, эстрадиола, СА125, креатинфосфокиназы. И, хотя каждый из них имеет свою особенность динамики при ЭБ, они не оказались столь же высоко специфичными и не получили практического значения.

Возможность количественного определения β-ХГ, кроме всего прочего, расширила и возможности эхоскопии. Так, по данным RCOG (2003), диагноз ЭБ уже может быть установлен при ультразвуковом исследовании (УЗИ) вагинальным датчиком при уровне β-ХГ 1000 ммоль/л. При этом специалист, проводящий исследование, должен быть осведомлен о симптомах пациентки и уровне ее сывороточного β-ХГ. В противном случае, уровень β-ХГ, при котором беременность наиболее вероятно локализовать эхоскопически, возрастает до 1500 или 2000 ммоль/л.

При уровне β-ХГ 2000 ммоль/л и выше и отсутствии плодного яйца в полости матки при УЗИ вагинальным датчиком беременность следует расценивать как эктопическую.

Считается, что на сроке 5,5-6 недель (или уровне β-ХГ >6500 ммоль/мл) любая нормальная беременность видна при абдоминальном УЗИ. Но, тем не менее, эхоскопический диагноз ЭБ тоже достаточно труден.

Только у 22,7% пациенток с ЭБ при УЗИ наблюдается плодное яйцо с четко визуализирующимся эмбрионом. А наиболее типичная эхоскопическая картина аномальной плацентации представлена шаровидным придатковым образованием, не связанным с яичником (63,5%). Другими частыми, и иногда единственными, находками при данной патологии являютсягематосальпинкс небольшого диаметра (13,8 %) и в 7,5 % случаев клинически значимое (свыше 10 мл) количество жидкости в углублениях малого таза. При чем, более чем у половины пациенток при проведенииприцельногокульдоцентеза в данном исследовании, была получена серозная жидкость.

Следовательно, оптимальным объемом обследования пациенток с подозрением на ЭБ

является комбинация исследований — определение сывороточного β-ХГ и УЗИ влагалищным датчиком. Что позволяет наиболее рано установить диагноз беременности, и провести дифференциальную диагностику между маточной и ЭБ.

Другие методы диагностики.

- Диагностическая лапароскопия, в настоящее время считается эталонным методом. Кроме того, это наиболее часто предше¬ствующая оперативному лечению по поводу ЭБ манипуляция.
- Кульдоцентез. Применение данного метода ограничено случаями нарушенной ЭБ и оправдано у пациенток с выраженной клиникой внутреннего кровотечения с целью экономии времени на предоперационном этапе.
- Диагностическое выскабливание полости матки или биопсия эндометрия. Применение с целью диагностики ЭБ должно быть взвешенным. Соскоб из полости матки может быть использован для проведения пробы с физиологическим раствором или для срочного гистологического исследования.

Вышеизложенные факты, позволяют сделать следующее заключение, что с целью ранней и дифференциальной диагностики ЭБ все женщины, обратившиеся с жалобами на вагинальное кровотечение, должны быть подвергнуты обязательному двухкомпонентному обследованию, включающему количественное определение ХГ в крови и последующее УЗИ органов малого таза вагинальным датчиком.

Важно отметить, что при высокой диагностической эффективности данные исследования имеют неинвазивный характер. Кроме того, при использовании мочевых тест-систем для установления факта беременности необходимо помнить, что при данной патологии характерен высокий процент отрицательных и сомнительных результатов.

Лечебная тактика

Тактика лечения определяется клинической ситуацией.

При шоке и остром животе показано экстренное хирургическое вмешательство. В отсутствие разрыва маточной трубы и/или массивного кровотечения диагностические и лечебные мероприятия направлены на профилактику осложнений и сохранение фертильности. В этом случае есть возможность выбора одной из трех тактик: наблюдения, медикаментозного или оперативного лечения .

Появление новых диагностических методов не только повысило вероятность выявления ЭБ в более ранние сроки, но также позволило применять выжидательную тактику при данном состоянии. В настоящее время такой метод лечения вошел в учебники по

акушерству и гинекологии, в избранных случаях рекомендован коллегиями акушеров и гинекологов.

Доля пациенток, успешно пролеченных с использованием этого метода, значительно варьирует: от 1,7 % в госпитале Университета Нью-Мехико, США до 13% в госпитале Университета Генуи, Италия, 19% — в госпитале Университета Умео, Норвегия, и даже 41,9% в госпитале Королевской Коллегии, Великобритания.

Условиями для использования данного метода являются низкий (не более 1000 МЕ/л) и не увеличивающийся уровень β-ХГ в сыво¬ротке крови и отсутствие признаков гемоперитонеума. Как показало исследование, проведенное Elson J. etal. (2004), 59,8% пациенток с ЭБ имели показатели, приемлемые для применения выжидательной тактики, и в 70% случаев она оказалась успешной. Кроме того, в плане определения прогноза успешного исхода данного метода, удалось выделить ряд характерных показателей: молодой возраст матери, низкие уровни β-ХГ и прогестерона. Наиболее значимым из которых явился начальный уровень β-ХГ.

Анализ последующей фертильности данных пациенток не выявил существенных отличий по сравнению с пациентками, получившими медикаментозное или хирургическое лечение.

Медикаментозное лечение. Медикаментозная терапия имеет ряд очевидных преимуществ по сравнению с оперативным лечением: меньший риск, сохранение целости маточной трубы, отсутствие дополнительной травмы окружающих тканей и более низкая стоимость. Кроме того, в случае шеечной беременности медикаментозная терапия — это единственный способ избежать удаления матки.

Опыт применения консервативной терапии ЭБ имеет длительную историю. Для этой цели исследовались различные химические агенты — гиперосмолярный раствор глюкозы, мочевина, цитостатики (метотрексат и актиномицин), простагландины и мифепристон.

Но с целью лечения ЭБ наилучшим образом зарекомендовал себя метотрексат. Первое сообщение о его использовании было опубликовано в 1985 г. Именно этот препарат в настоящее время рекомендован для лечения ЭБ обществами акушеров и гинекологов ACOG (2004) и RCOG (2003).

Однако существует ряд факторов, ограничивающих возможности использования этого метода у всех пациенток с ЭБ, в отсутствии симптомов разрыва трубы или внутреннего кровотечения.

Во-первых, это связано с общим цитотоксическим эффектом метотрексата на организм в целом. Известно, что метотрексат индуцирует перекисное повреждение внутренних

органов и процессы апоптоза лейкоцитов. При этом побочные эффекты метотрексата являются дозозависимыми и режимозависимыми. Как показали Chen Y. X. etal. (2003), при однократном введении метотрексата внутривенно, симптомы гепатотоксичности наблюдались ими у 8,7% и 10,3% пациенток с ЭБ, получивших 75 и 100 мг соответственно, и у 31 % — при внутримышечном введении 75 мг. Процент побочных эффектов в данном исследовании увеличился до 64,3-69,1 % при назначении метотрексата в дозе 20 мг в течение 5 дней.Во-вторых, цитотоксическое действие метотрексата распространяется и на маточные трубы, что было установлено в ряде экспериментов на крысах albinoWistar. Так, в дозах, превышающих 1 мг/кг, при электронной микроскопии выявлена значительная утрата ресничек трубным эпителием, дезориентация клеточных ядер, повреждение межклеточных контактов, нарушение структуры базальной мембраны. Внутриклеточные поражения представлены кристолизисом митохондрий, вакуолизацией цитоплазмы. Кроме того, наблюдается инфильтрация подлежащих эпителию соединительных тканей преимущественно эозинофилами. Авторы высказывают предположение о возможности неблагоприятного влияния высоких доз метотрексата (более 1 мг/кг) на последующую фертильность и вероятность повторной ЭБ.

Поиск вариантов адъювантной терапии, способной минимизировать неблагоприятные эффекты метотрексата продолжается. Есть сообщения о положительных результатах применения в опытах на животных L-карнитина, таурина, фолиевой кислоты.

Тем не менее, как показывает практика, применение фолиевой кислоты совместно с метотрексатом при лечении ЭБ может снизить эффективность терапии. Так, в пилотном исследовании Takacs P. etal. (2004) учитывали исходный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови до начала лечения одной дозой метотрексата. За высокий уровень фолиевой кислоты принимали 20,7 нг/мл, при этом процент неудач составил 4,4%, против 0% в контрольной группе с исходно более низкими показателями .

Попытки использовать фолиевую кислоту совместно с метотрексатом при лечении трофобластической неоплазии низкого риска, также показали меньший процент эффективного лечения после первого курса химиотерапии по сравнению с пациентками, получавшими только метотрексат (30% против 68,6%).

В-третьих, к недостаткам медикаментозного лечения ЭБ относят возможность персистенции трофобласта, прогрессирование ЭБ.

Тем не менее, во многих странах к настоящему моменту накоплен более чем десятилетний опыт использования метотрексата с целью лечения данного патологического состояния.

Анализ полученных результатов применения этого метода свидетельствует о его высокой эффективности. Процент успеха общей медикаментозной терапии по данным разных авторов составляет от 77-79% до 85-99,9%. Эти показатели могут достигать 100% при использовании метода локальной инъекции метотрексата под сонографическим контролем.

Следует отметить, что показатели эффективности медикаментозной терапии напрямую зависят от критериев отбора пациенток. В предыдущих рекомендациях обществ акушеров и гинекологов в качестве критериев предлагалось использовать такие ультразвуковые показатели как наибольший диаметр плодного яйца (3-4 см), отсутствие кардиальной активности плода. Также допускалось использование метотрексата приуровне β-ХГ<5000. В настоящее время данная ситуация пересмотрена и критерии отбора пациенток стали более жесткими. Так, например, рекомендации Королевской коллегии акушеров и гинекологов (2003) гласят: терапия метотрексатом наиболее показана женщинам, чей уровень β-ХГ менее 3000 МЕ/л и клинические симптомы минимальны. При использовании такого подхода эффективность медикаментозной терапии составляет 90,5%, против 78,1 % если ориентироваться на размеры плодного яйца.

Таким образом, строгий отбор пациенток для проведения медикаментозной терапии (β-ХГ <3000 МЕ/л и минимальные клинические симптомы), в настоящее время наиболее эффективный способ получения положительного результата уже после первой дозы препарата, что также позволит минимизировать побочные эффекты метотрексата, в том числе и его повреждающее действие на маточные трубы.

Хирургическое лечение эктопической беременности. Считается, что полный объем вмешательства при любой локализации ЭБ может быть проведен лапароскопически.

У гемодинамически стабильных пациенток эндоскопический доступ предпочтительнее открытого доступа. Королевская коллегия в данном случае ссылается на три рандомизированных контролируемых исследования, характеризующих лапароскопическое вмешательство меньшей длительностью операции, меньшей интраоперационной кровопотерей, более коротким периодом пребывания в стационаре и меньшим расходом анальгетиков.

В случае гемодинамической нестабильности пациентки должен быть использован наиболее практически целесообразный метод. Опытные хирурги могут успешно оперировать лапароскопически женщин даже с выраженным гемоперитонеумом. Но

хирургическим вмешательством, предполагающим наиболее быстрое предупреждение дальнейшей кровопотери, в большинстве случаев будет лапаротомия.

Выбор объема вмешательства определяется степенью поражения трубы. В тех случаях, когда возможность выполнить органосохраняющую операцию есть, большинство исследователей считает, что сальпинготомия предпочтительнее сальпингэктомии, так как ассоциирована с равным или более высоким процентом последующих маточных беременностей. При этом объем операции не влияет на процент повторных ЭБ.

Однако также считается, что последующую фертильность в большей степени определяет не выбор оперативного вмешательства, а патология контралатеральной трубы или предшествующее бесплодие. Королевская коллегия акушеров и гинекологов в случае наличия патологии контралатеральной маточной трубы и желании сохранить фертильность при лечении трубной беременности методом выбора считает лапароскопическую сальпинготомию.

Фертильность после лечения. Частота маточной беременности после туботомии сопоставима с терапией метотрексатом и по данным разных авторов составляет от 50 до 88 %. Аналогичный показатель для тубэктомии равен 56-70%. Как уже было сказано выше, частота рецидива не зависит от метода лечения и варьирует от 4 до 27% .

При этом средний временной промежуток до последующей беременности по данным Jourdain O. etal. (2001) составляет 11,5 месяцев. После 18 месяцев шансы спонтанной беременности уменьшаются, а через 24 месяца увеличивается риск повторной ЭБ. Так, по данным Gervaise A. etal. (2004) частота повторной внематочной беременности через год составила 15,4%, а через два года —23,7% .

Таким образом, при лечении пациенток с ЭБ в настоящее время могут применяться консервативные методы терапии — метод наблюдения и медикаментозного лечения. Они являются эффективными в избранных случаях и если доступны адекватные методы мониторинга. Кроме того, применение консервативных методик позволяет избежать риска оперативного вмешательства, сохранить целость маточной трубы, характеризуется более низкой стоимостью. К сожалению, в нашей стране отсутствуют алгоритмы обследования и протоколы консервативного лечения женщин с ЭБ.

В тех случаях, когда необходимо хирургическое лечение, методом выбора является лапароскопия. Лапаротомия является методом выбора при наличии значительного гемоперитонеума. При этом необходимо отметить, что выбор объема оперативного вмешательства должен определяться клинической ситуацией и репродуктивными

установками пациентки. Так как удаление пораженной маточной трубы, не во всех случаях устраняет сложившуюся патологическую ситуацию, сохраняя риск повторной ЭБ как после органосохраняющей, так и после органоуносящей операции.

Тестовые вопросы

1. Внематочная беременность может локализоваться во всех перечисленных ниже органах, кроме

- Шейки матки

-Рудиментарного рога матки

-Яичника, брюшной полости

* Влагалища

2.Наиболее частой причиной возникновения внематочной беременности является

-Генитальный инфантилизм

-Наружный генитальный эндометриоз

-Подслизистая миома матки

*Хронический сальпингит

3. Диагноз «Подозрение на внематочную беременность» является показанием для проведения следующих мероприятий, кроме

*****Диспансерного наблюдения за больной

-Срочной госпитализации

-Определения хорионического гонадотропина в моче

-Ультразвукового исследования

4. Наиболее характерные изменения эндометрия при внематочной беременности

-Пролиферация

-Железисто- кистозная гиперплазия

*Децидуальная трансформация

-Эндометриальный полип

5.Основные клинические симптомы прогрессирующей внематочной беременности

-Приступообразные боли внизу живота

-«Мажущиеся» кровянистые выделения из половых путей

-Слабоположительные симптомы раздражения брюшины

*Ничего из перечисленного

6. Для трубной беременности характерно все, кроме

- Может возникать в результате врожденных аномалий развития маточных труб

- Этиологически может быть связана с методом контрацепции

-Обычно прерывается при сроке беременности 4- 8 недель

*Прерывается в сроке беременности 10-12 недель

7.Трубная беременность

-Не имеет специфических объективных признаков и не диагностируется до начала ее прерывания

- Через трубный аборт обычно разрешается самопроизвольным излечением

-Никогда не встречается в сочетании с беременностью другой локализации

* Может иметь этиологические связи с искусственным абортом

8. Прерывание трубной беременности

-Всегда сопровождается большой кровопотерей

-Может развиваться постепенно и длительно

-Является показанием к удалению придатков матки

* Может быть подтверждено пункцией брюшной полости через задний свод влагалища

9.Трубный аборт

- Обычно не представляет сложностей в дифференциальной диагностике

- Может завершиться изгнанием плодного яйца в полость матки

-Чаще встречается в интерстициальном отделе

* Может быть заподозрен при гистологическом исследовании эндометрия

10. Среди способов лечения трубной беременности

*****Известно применение внутримышечных инъекций 2,5% раствора прогестерона

-Описано применение цитостатиков

-Использование консервативно-пластических операций ограничено рядом условий

-Применяется лапароскопическая методика

11. Условием для консервативно-пластической операции при трубной беременности является все, кроме

-Удовлетворительное состояние больной

-Незначительная кровопотеря

-Поражение единственной маточной трубы

* Срок беременности до 12 недель

12. Консервативно-пластические операции при трубной беременности производятся во всех случаях, кроме

*****Только в случаях прогрессирующей беременности

-В виде стоматопластики

-В виде резекции трубы

-В два этапа

13. Разрыв трубы

-Часто может быть диагностирован без использования дополнительных методов

исследования

* Чаще возникает при локализации плодного яйца в ампулярном отделе

-Проявляется тотальным напряжением мышц передней брюшной стенки

-Является показанием к операции сальпингостомии

14.Для шеечной беременности характерно все, кроме

-Сопровождается деструкцией мышечной стенки шейки матки

-Обычно сопровождается характерными изменениями влагалищной части шейки матки

* Диагностируется при лапароскопии

-Является показанием для экстирпации матки

15. Трубная беременность

-Не имеет специфических объективных признаков и не диагностируется до начала ее прерывания

-Через трубный аборт обычно разрешается самопроизвольным излечением

-Никогда не встречается в сочетании с беременностью другой локализации

* В истмическом отделе чаще прерывается по типу разрыва труб

16. К часто встречающимся формам внематочной беременности относится

* Трубная беременность

-Яичниковая беременность

- Брюшная беременность

- Беременность в рудиментарном роге

17.Трубная беременность

-Может возникать в результате врожденных аномалий развития маточных труб

-Обычно прерывается при сроке беременности 4-8 недель

-Может сочетаться с маточной беременностью

* Все утверждения правильные

18. Шеечная беременность

-Является наиболее частым вариантом эктопической беременности

-Прерывается из-за отслойки слизистой цервикального канала

- Обычно прерывается при сроке 10-12 недель

* Диагностируется при осмотре шейки в зеркалах

19 Среди различных форм внематочной беременности трубная беременность составляет

-Около 48 %

-Около 68 %

-Около 88 %

* Около 98 %

20.Прогрессирующая трубная беременность может быть достоверно диагностирована с помощью

* Ультразвукового исследования

- Выскабливания полости матки

-Пункции брюшной полости через задний свод влагалища

-Серологической реакции на беременность

21.В дифференциальной диагностике трубной беременности

-Обнаружение при гистологическом исследовании эндометрия феномена Ариас-Стеллы является бесспорным доказательством

- Положительная серологическая реакция на беременность является достоверным признаком

* Ведущая роль принадлежит лапароскопии и ультразвуковому исследованию

-При любых условиях пункция заднего свода имеет решающее значение

22. Трубная беременность

-Обычно нарушается вследствие механическогоперерастяжения стенки трубы

-Не сопровождается превращением эндометрия в децидуальную оболочку

* Может быть следствием необычной миграции яйцеклетки

-Редко наблюдается при инфантилизме

23. Трубная беременность

*Может возникать вследствие аномалий развития трубы

-Чаще встречается в интерстициальном отделе

-Обычно прерывается при сроке беременности 12-14 недель

- Диагностируется только при появлении симптомов, связанных с ее прерыванием

24 Диагноз "Нарушенная трубная беременность" является показанием

*Для экстренной лапаротомии

-Для лапароскопии

-Для ультразвукового исследования

-Для пункции брюшной полости через задний свод влагалища

Правильные ответы отмечены звездочкой*

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородое, С.М. Цилиарная дискенезия в патогенезе трубного бесплодия / С.М. Белобородое//Проблемы репродукции. — 2001. — №2. — С. 39-45.

2. Вафина, 3. Р. Сократительная активность маточных труб и некоторые аспекты ее регуляции / 3. Р. Вафина // Казанский медицинский журнал. — 2004. — Т.85, №2.-С.138-141.

3. Гинекология от пубертата до менопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 347-368.

4. Гинекология по Эмилю Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — С. 304-327.

5. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 г. // Здравоохранение России. — 2003. — №4. — С. 3-17.

6. Кириченко, А. К. Структурные особенности трубной беременности / А. К. Кириченко, А. П. Милованов // Архив патологии. — 2004. — №5. — С.27-30.

7. Некоторые аспекты клинической картины и ультразвуковой диагностики эктопической беременности / Н. Г. Истомина, А. Н. Баранов, А. И. Рогозин, А. В. Кирилова // Акушерство и гинекология — проблемы и решения: Материалы конференции / Под ред. проф. А. Н. Баранова. — Архангельск: Изд-во СГМУ, 2007, —С. 12-15.

8. Петрова, Е. В. Внематочная беременность в современных условиях / Е. В. Петрова //Акушерство и гинекология. — 2008. — №1. — С.31-33.

9. Пухов, Е. В.. Брюшная беременность, закончившаяся родоразрешением здоровым доношенным ребенком / Е. В. Пухов, В. Е. Онышко, В. И. Коровай // Вопросы охраны материнства и детства. — 1987. —Т.32, №2. — С.69-70.

10. Саидова, Р. А. Фертильность или бесплодие: вопросы и ответы // Русский медицинский журнал.—2002.—Том 10, №16. — С. 5-9.

11. Сандакова, Е. А., Случай доношенной внематочной беременности / Е. А.

Сандакова, А. И. Чемерик, О. М. Шумило // Вопросы охраны материнства и детства. — 1988,—Т. 33, №11. — С. 78.

12. СмирноваЛ. И., Доношенная трубная беременность, закончившаяся оперативным родоразрешением здоровым ребенком, с последующим наступлением маточной беременности / Л. И. Смирнова, О. И. Сусков, Г. М. Бурдули, Н. Н. Естифеев // Вопросы охраны материнства и детства — 1990. — Т. 35, №10. — С. 67-69.

13. Флоренсова, Е. В Диагностика трубной беременности на догоспитальном этапе / Е. В. Флоренсова, М. С.Апарцин, С. И. Кулинич // Гинекология. — 2003. —Т. 5. — №3 —С. 124—125.

14. Чернецкая, О. С. Клинико-диагностические аспекты и тактика ведения внематоч¬ной беременности / О. С. Чернецкая // Акушерство и гинекология. — 1999. — №5.— С. 44-46.

15. [Analysis of risk factors for ectopic pregnancy in own material in the years 1993-2002] [Article in Polish] / A. Brodowska, I. Szydlowska, A. Starczewski et al. // Pol MerkurLekarski. — 2005. — Vol. 18 (103). — P. 74-77.

16. [Effects of primary chemotherapy with single methotrexate on low-risk gestational trophoblastic neoplasia and influencing factors thereof] [Article in Chinese] / Y. X. Chen, Y. M. Shen, J. H. Qian, X. Xie // Zhonghua Yi XueZaZhi. — 2005. —Vol.85 (30). — P.2109-2112.

17. [Fertility after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 138 patients] [Article in French] / O. Jourdain, V. Hopirtean, H. Saint-Amand, D. Dallay II J. GynecolObstetBiolReprod (Paris). — 2001. — Vol. 30 (3). — P. 265-271.

18. Aboud, E. Nine year survey of 138 ectopic pregnancies / E. Aboud, C. Chaliha // Arch Gynecol Obstet. — 1998. — Vol. 261. — P. 83-87.

19. Abu, J. I. Ectopic pregnancy in the levonorgestrel releasing intrauterinesystem (LNG-IUS) user: atypical presentation / J.I. Abu, G. M. Wandless, J. O. Emembolu // J ObstetGynaecol. — 2002. — Vol. 22 (5). — P. 567-568.

20. American College of Emergency Physicians (ACEP) Clinical Policy: Critical Issues in the Initial Evaluation and Management of Patients Presenting to the Emergency Department in Early Pregnancy//Annals of emergency medicine. — 2003. — Vol. 1. — P. 123-133.

21. Anorlu, R. I. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria / R. I. Anorlu, A. Oluwole, O. O. Abudu , S. Adebajo // ActaObstetGynecol Scand. — 2005. — Vol. 84 (2). — P. 184-188.

22. Ansari, S. M. Twin ectopic pregnancy 10 years after permanent sterilization / S. M.

Ansari, L. Nessa, S. K. Saha//Australasian radiology. — 2000. — Vol.44 (1). — P. 107-108.

23. Bakken, I. J. Time trends in ectopic pregnancies in a Norwegian county 1970-2004 a population-based study / I. J. Bakken, F. E. Skjeldestad // Human Reproduction. — 2006.— Vol.21 (12).— P. 3132-3136.

24. Barnhart, K. T. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies / K. T. Barnhart, M. D. Sammel, C. R. Gracia, J. Chittams, A. C. Hummel, A. Shaunik // FertilSteril. — 2006. — Vol. 86(1). — P. 36-43.

25. Bjartling C. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic mark¬ers of Chlamydia trachomatis/C. Bjartling, S. Osser, K. Persson//ActaObstetGynecol Scand. — 2000. — Vol. 79 (2). — P. 123-128.

26. Block, W. A. Jr. Chromosomal abnormalities in ectopic pregnancy chorionic villi / W. A. Jr. Block, G. C. Wolf , R. G. Best // J. SocGynecolInvestig. — 1998. — Vol.5 (6).— P. 324— 326.

27. Bunyavejchevin, S. Risk factors of ectopic pregnancy IS. Bunyavejchevin, P. Havanond, W. Wisawasukmongchol // J. Med. Assoc. Thai. — 2003. — Vol.86, Suppl 2. — P.417-421.

28. Butts, S. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case con¬trol study / S. Butts, M. Sammel, A. Hummel, J. Chittams, K. Barnhart // FertilSteril. — 2003. — Vol.80 (6). — P. 1340-1344.

29. Chen, У. X. [Efficacy and side effects of methotrexate in the treatment of ectopic preg-nancy] [Article in Chinese] / Y. X. Chen , Y. Y. Mao, X. Xie // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. — 2003. — Vol. 38 (12). — P. 749-751.

30. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment / J. I. Olofs- son, I. S. Poromaa, U. Ottander, et al. // ActaObstetGynecol Scand. — 2001. — Vol.80 (8).— P.744-749.

31. Detection of chromosome abnormalities by quantitative fluorescent PCR in ectopic pregnancies / M. Goddijn, M. van Stralen, H. Schuring-Blom, et al. // GynecolObstet Invest. — 2005. — Vol.60 (3). — P. 139-144

32. Embryonic dormancy phenomenon in obstructed healthy mouse fallopian tubes / R. K. Lee, S. P.Lin, Y. J. Tsai, et al. // J. Assist. Reprod. Genet. — 2000. — Vol. 17 (9).— P. 540-545.

33. Examination of the rescue effects of folic Acid on derangement of the tubo-ovarian ul-trastructural architecture caused by methotrexate / M. Bayram, C. Ozogul, Z. S. Ercan, et al. // Advances In Therapy. — 2006. — Vol. 23 (5). — P. 772-777.

34. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome

using decision tree analysis / J. Elson , A. Tailor, S. Banerjee et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2004. — Vol. 23 (6). — P. 552-556.

35. Ferrero, S. Seventy-five ectopic pregnancies. Medical and surgical management / S. Ferrero, G. Bentivoglio // Minerva Ginecol. — 2002. — Vol. 54 (6). — P. 471-482.

36. Goyaux, N. Ectopic pregnancy in African developing countries / N. Goyaux, R. Leke, N. Keita, P.Thonneau // ActaObstetGynecol Scand. — 2003. — Vol.82 (4). — P.305-312.

37. Gray-Swain, M. R. Pelvic inflammatory disease in adolescents / M. R. Gray-Swain; J. F. Peipert//CurrOpinObstet Gynecol. — 2006. — Vol. 18 (5). — P. 503-510.

38. High progesterone levels and ciliary dysfunction — a possible cause of ectopic preg¬nancy / Y. Paltieli, I. Eibschitz, G. Ziskind, et al. // J Assist Reprod Genet. — 2000. — Vol. 17 (2). —P. 103-106.

39. Implantation-Dependent Expression of Trophinin by Maternal Fallopian Tube Epithelia during Tubal Pregnancies / J. Nakayama, D. Aoki, T. Suga et al. //American Journal of Pathology. — 2003. — Vol. 163. — P. 2211-2219.

40. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy / N. Bangsgaard, C. O. Lund , B. Ottesen, L. Nilas // BJOG. — 2003. — Vol. 110 (8). — P. 765-770.

41. Kamwendo Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease / F. Kamwendo, L. Forslin, L. Bodin, Danielsson D. // Sex Transm Infect. — 2000. — Vol. 76 (1). — P. 28-32.

42. Karaer, A. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study / A. Karaer, F. A. Avsar, S. Batioglu // Aust N Z J ObstetGynaecol. — 2006. — Vol.46 (6). — P. 521-527.

43. Lyons, R. A., The reproductive significance of human Fallopian tube cilia / R. A. Lyons, E. Sari- dogan, 0. Djahanbakhch // Hum Reprod Update. — 2006. — Vol. 12 (4). — P.363-372.

44. McCollum, J. S. Diagnostic curettage in the evaluation of ectopic pregnancy / J. S. Mc-Collum // Am. Fam. Physician. —2001, —Vol.63 (2). — P.220-225.

45. Medical vs. Surgical treatment of ectopic pregnancy. The University of New Mexico's six-year experience / C. Lewis-Bliehall, R. G. Rogers, D. N. Kammerer-Doak, et al. // J Reprod Med. — 2001. — Vol. 46 (11). — P. 983-988.

46. Morphology of human Fallopian tubes after infection with Mycoplasma genitalium and Mycoplasma hominis — in vitro organ culture study / A. Baczynska, P. Funch, J. Fedder et al. // Hum Reprod. — 2006. — Vol. 120 (1). — P. 142-146.

47. Mortality and morbidity associated with misdiagnosis of ectopic pregnancy in a de¬fined Nigerian population / E. O. Orji, O. B. Fasubaa, B. Adeyemi et al. // J. Obstet. Gynaecol. —

2002. — Vol. 22 (5). — P. 548-550.

48. Pisarska, M. D. Ectopic pregnancy / M. D. Pisarska, S. A. Carson, J. E. Buster // Lan¬cet. — 1998. — Vol.351. — P. 1115-1120.

49. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy / A. Natale, M. Candiani, M. Barbieri et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 117 (1). — P. 87-92.

50. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate ther¬apy / G. H. Lipscomb, V. A. Givens, N. L. Meyer, D. Bran // FertilSteril. — 2004. — Vol.81 (5).— P. 1221-1224.

51. Relationship of high pretreatment folic acid level and failure of methotrexate in ectopic pregnancy: a pilot study / P. Takacs, L. Rodriguez, V. Laibl et al. // J. Reprod. Med. — 2004. — Vol. 49 (9). — P. 713-716.

52. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies / A. Gervaise, L. Masson, R. de Tayrac et al. // FertilSteril. — 2004. — Vol.82 (2). —P.304-308.

53. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France / J. Bouyer, J. Coste, T. Shojaei et al. // Am. J. Epidemiol. — 2003. — Vol. 157 (3). — P. 185-194.

54. Rongieres, C. [Fertility after ectopic pregnancy and indications of ART][Article in French] / Rongieres C., Kattygnarath V. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 2003. — Vol.32, 7 Suppl. —P.83-92.

55. Sivin, 1. Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants /I. Sivin //Drug Saf. — 2003. — Vol.26 (5). — P.303-335.

56. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy / A. Ego, D. Subtil, M. Cosson et al. // FertilSteril. — 2001. — Vol. 75 (3). — P. 560-566.

57. Tahseen, S. A comparative case-controlled study of laparoscopic vs laparotomy management of ectopic pregnancy: an evaluation of reproductive performance after radi¬cal vs conservative treatment of tubal ectopic pregnancy / S. Tahseen, M. Wyldes // J. Obste. Gynaecol. — 2003. — Vol.23 (2). — P. 189-190.

58. Toy, J. I. Ectopic pregnancy/J. May, J. Moore, J.J. Walker//BMJ. — 2000. — Vol.320 (7239).— P. 916-919.

59. Tenore, J. L. Ectopic pregnancy / J. L. Tenore // American Family Physician. — 2000. — Vol.61 (4).— P. 1080-1088.

60. The management ot tubal pregnancy / Royal College of Obstetricians and

Gynecolo¬gists. — London (UK): RCOG, 2004. — 10 p.

61. The Risk of Ectopic Pregnancy after Tubal Sterilization / H. Peterson, Z. Xia, J. Hughes et al. //The New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol.336. — P.762-767.

62. Ultrasonographic appearance of cervical pregnancy following successful treatment with methotrexate / O. Api, O. Unal, M. Api et al. // Ultrasound In Obstetrics and Gyne¬cology. — 2006. — Vol. 28 (6). — P. 845-847.

63. Van Beek, J. J. [Fertility after treatment for ectopic pregnancy: evaluation of the switch from laparotomy to laparascopy][Article in Dutch] / J.J. Van Beeк, E. S. Vollaard // Ned TijdschrGeneeskd. — 2005. — Vol. 149 (8). — P. 407-412.

64 Zane, S. B. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States / S. B. Zane, B. A. Jr. Kieke, J. S. Kendrick, C. Bruce // Matern Child Health J. — 2002. — Vol. 6 (4). — P. 227-236.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧЕЧЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

Эндометриоз

Учебно- методическая разработка для ординаторов

Грозный 2013

Печатается по разрешению Ученого совета
Чеченского Государственного Университета
протокол № 7 от 31.10.2013 г.
и учебно-методической комиссии ЧГУ
протокол № 2 от 24.10.2013 г.

Составитель: Л.Х.Хасханова - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

М.С. Хациева к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ЧГУ

Научный редактор – Х.М.Батаев д.м.н., профессор зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом общего ухода за больными терапевтического профиля Медицинского института ЧГУ

Рецензент: М.Г. Сайдуллаева - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсами функциональной диагностики, лучевой диагностики и терапии, профессиональных болезней и фтизиопульмонологии Медицинского института ЧГУ

Эндометриоз—патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию.

Эндометриоз обладает способностью к инфильтративному росту в окружающие органы и ткани с их последующей деструкцией. Эндометриоз также способен распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам, то есть обладает способностью к метастазированию. Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире болеют примерно 176млн женщин в основном репродуктивного возраста (каждая десятая). Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что первые признаки заболевания появляются и становятся очевидными еще в подростковом периоде. Международная Ассоциация Эндометриоза, проведя опрос среди пациенток страдающих эндометриозом установила, что примерно у 50% участниц симптомы возникли в возрасте 24лет, у 21% -до 15 лет, у 17%-между 15- и 19 годами. На основании данных исследований эндометриоз называют «упущенным заболеванием», поскольку в среднем проходит 7-8 лет от момента появления первых симптомов до постановки диагноза. Неуклонный рост заболеваемости, наряду с высокой распространенностью, определяет актуальность проблемы эндометриоза. Кроме того, несмотря на большое число исследований, до настоящего времени нет ни единой классификации, ни единого мнения о критериях клинического диагноза, что влечет за собой появление самых разных подходов в тактике ведения пациенток (DonnezJ. etal., 2002; GarryR., 2006).

Этиология и патогенез эндометриоза

Происхождение эндометриоидных гетеротопий

Одной из первых появилась на свет имплантационная теория, рассматривающая возможность развития эндометриоза из жизнеспособных клеток эндометрия, смещенных в толщу стенки матки или перенесенных ретроградно, через маточные трубы, в брюшную полость во время менструации. Теория нашла подтверждение в таких клинических фактах, как повышение частоты эндометриоза при наличии затруднений оттока менструальной крови у женщин с пороками развития половых органов, а также более высокая (60%) частота левосторонних поражений яичников, обусловленная расположением мезентерия сигмовидной кишки и аккумуляцией ретроградно перенесенных клеток в левой половине таза. Однако, эндометриоз иногда обнаруживается до менархе и у девочек, имевших всего несколько

менструаций. Объяснить появление эндометриоидных гетеротопий с позиций имплантационной теории в этих случаях довольно сложно.

В качестве альтернативной гипотезы была выдвинута метапластическая теория. Она предполагает возможность трансформации мезотелия брюшины и плевры, эндотелия лимфатических сосудов, канальцев почек, других тканей в эндометриоидную ткань под действием гормональных нарушений, воспаления, механической травмы, других воздействий. Метапластическая теория объясняет возникновение эндометриоза в местах, значительно удаленных от брюшной полости, но, к настоящему времени, не будучи отвергнута, она не нашла уверенного экспериментального подтверждения. Метаплазии может подвергаться ткань остатков мюллерова протока, в том числе аномально расположенных зачатков. Эту теорию подтверждает частое сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями полового аппарата, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, хотя особое значение имеют аномалии развития, затрудняющие выход менструальной крови из матки во влагалище.

Была также выдвинута теория метастатического происхождения эндометриоза, объясняющая появление эндометриоидных имплантов из клеток, переместившихся из эндометрия по кровеносным или лимфатическим сосудам. Гематогенный путь диссеминации эндометриальных клеток позволяет объяснить таких богато кровоснабжаемых органов как легкие, кожа, мышцы.

Согласно эмбриональной теории, источником образования эндометриоидных гетеротопий могут быть элементы эмбрионального целомического эпителия, располагающиеся между клетками мезотелия, из которых в эмбриональном периоде формируются половые органы, в том числе эндометрий. В пользу данной теории свидетельствует не только развитие эндометриоза у детей и подростков 11-12 лет, но и частое сочетание эндометриоза с пороками развития половых органов.

Классические теории происхождения эндометриоза не в силах объяснить главную причину заболевания, а именно: почему эндометриальные клетки не погибают, а продолжают существовать и функционировать за пределами свойственной им среды обитания?

Развитие эндометриоидных гетеротопий

Очевидно, что для развития эндометриоза необходимы следующие условия: повышенная способность эктопических клеток к выживанию и, с другой стороны, неспособность тканей, подвергшихся инвазии, обеспечить уничтожение этих клеток.

В поиске причин, определяющих эти условия, родились теории, объясняющие разные стороны патогенеза эндометриоза. Исследования патогенеза эндометриоза в настоящее время ведутся в 5-ти основных областях:

- *гормональные факторы и стероидогенез*
- *генетика*
- *средовые факторы*
- *иммунология*
- *биология рака*

Эндометриоз считается заболеванием с наследственной предрасположенностью. Цитогенетические исследования обнаруживают структурные и количественные изменения нескольких хромосом в клетках эндометриоидных гетеротопий, отражающие геномную нестабильность, как характерную особенность заболевания. Хромосомный регион, связанный с развитием эндометриоза, является местом сосредоточения нескольких генов, ответственных за регуляцию митотического клеточного цикла. Так, тяжесть и распространенность эндометриоза коррелирует с уменьшением экспрессии TOB1 и исчезновением p53, генов-супрессоров опухолевого роста.

В целом, генетическая концепция рассматривает эндометриоз как результат аномального функционирования трех классов генов: генов, включенных в ксенобиотический метаболизм, генов, опосредующих воспалительные ответы, и генов, регулирующих действие стероидов.

Иммуннологическая теория объясняет происхождение эндометриоза дефицитом клеточного иммунного ответа, допускающим пролиферацию эктопической эндометриальной ткани. Изменения клеточного иммунитета выражаются в угнетении Т-клеточного иммунитета и активации поликлональных В-клеток. Макрофаги, скапливающиеся в перитонеальной жидкости больных эндометриозом, инициируют каскад реакций, в которые вовлечены хемокины, цитокины и факторы роста. Развития этих реакций выражается в увеличении активности провоспалительных цитокинов наряду со снижением цитотоксичности естественных киллеров и других, сходных по свойствам клеток, а также увеличением пролиферативных процессов. Вероятно, аномалии воспалительного и иммунного ответа детерминированы генетически.

При наружном эндометриозе имеют место значительные изменения в активности протеаз и ингибиторов протеаз в перитонеальной жидкости. Следствием этого становится и изменение апоптоза при снижении активности катепсинов и

повышении активности их ингибиторов, и увеличение инвазивного потенциала самого эндометрия благодаря повышению активности плазмина, одного из основных дезинтеграторов межклеточного матрикса. В результате, эндометриальные клетки, попадая в перитонеальную жидкость с измененными свойствами, не подвергаются апоптозу и внедряются в брюшинный покров. Установлено, что при эндометриозе в перитонеальной жидкости повышается содержание комплемента, эотаксина, гликоделина, интерлейкинов-1,6,8, трансформирующего фактора роста 3 (ТФР-Р), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), фактора, некротизирующего опухоль а (ФНО-а), в то время как концентрация эндотелиального фактора роста (ЭФР), фактора роста фибробластов (ФРФ), интерферона-у, интерлейкинов-2,4,12 уменьшается. Цитокины служат посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях. Интерлейкин-1 индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, то есть процессы, которые способствуют фиброзу и образованию спаек, характерных для эндометриоза.

В повышении синтеза простагландинов, помимо цитокинов, участвуют макрофаги. Избыточная концентрация простагландинов в тканях и в системном кровотоке ответственна, наряду с цитокинами, за клиническую симптоматику эндометриоза — боль, бесплодие, менструальную дисфункцию. Факторы роста, содержание которых при эндометриозе меняется как в перитонеальной жидкости, так и в тканях, не только отражают активацию макрофагов, но и оказывают мощное воздействие на баланс процессов клеточной пролиферации и апоптоза. Описано более 40 факторов роста, многие из которых играют важную роль в развитии эндометриоза**.** Помимо СЭФР и ТФР-Р, в очагах эндометриоза обнаруживается повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), при том, что концентрация связывающих протеинов в эндометриоидных гетеротопиях оказывается сниженной по сравнению с нормальным эндометрием. Вместе с тем, пролиферация поддерживается протоонкогенами, например, онкопротеином С-тус, высокая экспрессия которого обнаружена в эндометриоидных гетеротопиях. Высокая пролиферативная активность как эутопического, так и эктопического эндометрия у больных эндометриозом подтверждается увеличенной экспрессией Ki-67. Наряду с повышением пролиферативной активности в эндометриоидных клетках ослабевают процессы апоптоза, что, в совокупности с особенностями иммунного ответа

(ослаблением Т-клеточного иммунитета), создает предпосылки для выживания имплантов вне слизистой оболочки матки.

Апоптоз в эндометрии регулируется ***стероидными гормонами*** и контролируется экспрессией нескольких регуляторных генов. Протоонкоген В-клеточной лимфомы /лейкемии-2 (BcI-2) блокирует апоптоз, в то время как протеин Bax, наоборот, стимулирует этот процесс. Соотношение Bcl-2/Bax определяет чувствительность клеток к индукторам апоптоза. У пациенток с эндометриозом в нормальных эпителиальных и стромальных клетках эндометрия наблюдается угнетение процессов апоптоза из-за аномально высокой активности Bcl-2, определяется прямая корреляция соотношения Bcl-2/Bax и распространенности эндометриоза.

Кроме повышенной жизнеспособности, клетки эндометриоидных гетеротопий обладают высокой инвазивной способностью. Вероятно, эта способность к инвазии, свойственная и нормальным эндометриальным клеткам, обусловлена повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ (МПП). Матриксные металлопротеиназы стимулируют ангиогенез, то есть служат дополнительным фактором неоваскуляризации эндометриоидных имплантов вместе с ФРФ, интерлейкином-6, интерлейкином-8 и СЭРФ.

Все описанные выше процессы, опосредуемые цитокинами, факторами роста, другими биологически активными веществами, зависят от концентрации и циклических колебаний стероидных гормонов. Именно эта зависимость лежит в основе патогенеза эндометриоза.

Гормонозависимость эндометриоза не следует понимать примитивно, как стандартную реакцию на избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. Надо учитывать, что в числе генетических детерминант заболевания есть и измененная реакция на стероидые гормоны. Эндометриоидные гетеротопии в меньшей степени чувствительны к гормонам, чем нормальный эндометрий, это подтверждается снижением экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона, прямо зависимой от степени удаленности очага поражения от матки. Более того, при эндометриозе наблюдаются аномалии рецептора прогестерона, обусловленные генетически. При снижении чувствительности к прогестерону эндометриоидные гетеротопии обладают способностью локального синтеза эстрогенов, в пользу которого свидетельствует наличие повышенной экспрессии ароматазы и других ферментов стероидогенеза. Так при эндометриозе создается прецедент не системного, а тканевого гормонального дисбаланса, со смещением акцента в сторону пролиферативных эстрогеновых влияний.

Средовые факторы в развитии эндометриоза изучаются с позиций возможного риска развития заболевания при участии различных внешних воздействий, создающих дополнительные условия для развития эндометриоидных гетеротопий у предрасположенных женщин. К внешним факторам риска эндометриоза относят курение, стресс, неблагоприятную экологическую обстановку, а также многократные внутриматочные вмешательства, приводящие к разрушению гистологического барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием. Таким образом, эндометриоз является генетически обусловленным заболеванием, в основе которого лежат аномалии внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия, создающие условия для выживания и развития эндометриальных клеток за пределами матки.

Классификация эндометриоза

Гистологически эндометриоз характеризуют как доброкачественную пролиферацию железистого эндометриоподобного эпителия, напоминающего функционирующие железы, и цитогенной стромы эндометрия; соотношение железистого и стромального компонентов в очагах эндометриоза может быть различным.

Генитальный эндометриоз подразделяют на наружный и внутренний. В зарубежной литературе термином эндометриоз принято называть наружный генитальный эндометриоз, а поражение матки обозначается исключительно как аденомиоз.

Наружный генитальный эндометриоз характеризуется наличием эндометриоидных гетеротопий за пределами матки и включает поражения наружных половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки, яичников, маточных труб, брюшины малого таза, ретроцервикальной области. Наиболее частой локализацией эндометриоза являются яичники и крестцово-маточные связки, которые поражаются в 50-60% всех случаев наружного генитального эндометриоза.

Внутренний эндометриоз (аденомиоз) — характеризуется поражением тела и перешейка матки, интерстициальных отделов маточных труб.

Экстрагенитальный эндометриоз может обнаруживаться в мочевом пузыре, кишечнике, почках, легких, пупке, головном мозге, глазах, послеоперационных рубцах. Применительно к наружному генитальному эндометриозу различают степени тяжести процесса, а также используют классификации, оценивающие распространение и тяжесть поражения в баллах**.**

Степень распространенности эндометриоза, согласно данной классификации, оценивают в баллах: I степень распространения — 1-5 баллов; II — 6-14 баллов; III степень — 16-30 баллов; IV — свыше 40 баллов.

Согласно классификации Acosta (1973) выделяют малые, средние и тяжелые формы эндометриоза.

Малые формы — единичные гетеротопии на брюшине без рубцов и спаек; редкие импланты на поверхности яичника без рубцов и спаек; отсутствие перитубарных спаек.

Средние формы — включение в процесс одного или обоих яичников с несколькими поверхностными поражениями, рубцовой ретракцией и образованием кист; с минимальными периовариальными и перитубарными спайками; поверхностные импланты на брюшине с рубцеванием и ретракцией, но без инвазии в соседние органы.

Тяжелые формы — вовлечение в процесс одного или обоих яичников с формированием кист более 2 х 2 см; поражение яичников с выраженным периовариальным и перитубарным спаечным процессом; поражение одной или обеих маточных труб с деформацией, рубцеванием, нарушением их проходимости; поражение тазовой брюшины с облитерацией прямокишечно-маточного углубления; поражение маточно-крестцовых связок и прямокишечно-маточного углубления с облитерацией; вовлечение в процесс кишечника и/или мочевых путей.

Внутренний эндометриоз (аденомиоз)

Согласно Б.И. Железнову и А.Н. Стрижакову (1985) выделяют 3 стадии внутреннего эндометриоза:

I стадия — эндометриоидные гетеротопии обнаруживают в непосредственной близости от полости матки;

II стадия — в патологический процесс вовлечено до половины толщины стенки матки;

III стадия — поражена большая часть стенки матки вплоть до серозного покрова.

Клинические проявления и диагностика генитального эндометриоза

В клинической картине эндометриоза наиболее характерны боль, бесплодие, нарушения менструального цикла.

Одна из загадок эндометриоза — это отсутствие связи между распространенностью процесса и клиническими проявлениями. Симптомов эндометриоза немного, но каждый из них отличается разнообразием. При поражении экстрагенитальных

органов симптоматика эндометриоза еще больше расширяется. В клинической картине могут присутствовать и психоневрологические нарушения, обязанные своим появлением длительному существованию основных симптомов эндометриоза. Наконец, опять-таки вне зависимости от степени распространения патологического процесса, встречается бессимптомное течение эндометриоза, представляющее особенные сложности в выборе оптимальной тактики ведения больных.

Тазовая боль

Боль в нижних отделах живота — наиболее частая жалоба пациенток с эндометриозом. Происхождение боли связывают с повышенной продукцией простагландинов, а также с отеком и выделением крови из эндометриоидных имплантов. Тазовая боль при эндометриозе отличается разнообразием, в большей мере зависящим от локализации процесса, чем от степени его распространения. Например, диспареуния характерна для ретроцервикального эндометриоза и поражения крестцово-маточных связок. Обезболивающие препараты, такие как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), могут уменьшить, но не купируют полностью боль. Предменструальное /менструальное/ усиление боли — характерный, но не строго обязательный признак эндометриоза. Менструальную боль обозначают термином дисменорея и считают связанной с отеком и экстравазацией в ткани, окружающие эндометриоидные гетеротопии. Боль при эндометриозе может появляться в середине цикла, а затем во время менструации, может быть вовсе лишена цикличности. Боль может быть четко локализована, может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Оценка степени выраженности боли всегда субъективна, но, тем не менее, именно субъективное представление о тяжелой, умеренной или легкой боли ложится в основу выбора тактики ведения пациентки. Объективизация выраженности болевого симптома имеет ценность в процессе наблюдения за эффектом терапии, при этом рекомендуется использовать визуально-аналоговые шкалы. Безусловно, само наличие боли не предопределяет диагноза эндометриоза. Жалобы на боль в нижних отделах живота требуют клинического осмысления и дифференциальной диагностики с учетом всех возможных причин их появления

Нарушения менструального цикла

Нарушения менструального цикла у больных эндометриозом представлены различными вариантами аномальных маточных кровотечений (АМК) — метроррагиями, меноррагиями, менометроррагиями, которые наблюдаются у 15-20% больных. Хотя по значимости, с позиций нарушения качества жизни, АМК при эн-

дометриозе ус-тупают боли, нередко именно они становятся главным поводом для обращения к врачу, особенно при развитии анемии у больных с меноррагиями. Аномальные маточные кровотечения обычно являются признаком аденомиоза и возникают из-за нарушений сократительной активности матки и изменений местной воспалительной реакции, ассоциированной с синтезом различных биологически активных веществ (в том числе, простагландинов), способных вмешаться в локальный гемостаз.

Бесплодие

Бесплодие сопровождает эндометриоз приблизительно в половине всех наблюдений. Связь эндометриоза с бесплодием описывается многими исследователями, однако причинно-следственные взаимоотношения между ними до сих пор не установлены. Само существование и функционирование эндометриоидных гетеротопий может обусловливать бесплодие, приводя к развитию спаечного процесса в малом тазу, вторичному расстройству овуляторной функции яичников, что особенно реально при длительной тазовой боли, декомпенсирующей центральные механизмы регуляции менструального цикла. Все эти возможные причины снижения фертильности, диагностируемые при эндометриозе, с той же частотой встречаются и в популяции бесплодных женщин, не имеющих эндометриоза, следовательно, не являются специфичными для рассматриваемого заболевания. Но патофизиологические особенности эндометриоза могут оказаться значимыми не только в развитии заболевания и болевого симптома, но и в нарушениях процессов оплодотворения, транспорта и имплантации плодного яйца. В таком случае уместно говорить о том, что бесплодие формируется параллельно с эндометриозом. Одним из факторов патогенеза бесплодия можно считать значительные электролитные сдвиги в перитонеальной жидкости, наблюдаемые при эндометриозе, так как они приводят к нарушению процессов миграции мужских гамет по половому тракту женщины, уменьшая подвижность сперматозоидов. Вероятной причиной бесплодия считается также изменение местной иммунной реакции. Что бы ни лежало в основе бесплодия, приходиться констатировать, что, как и при тазовой боли, никакой связи между выраженностью процесса и нарушением фертильности не прослеживается.

Другие симптомы эндометриоза связаны с поражением соседних органов или вторичными расстройствами. Запоры, диарея, затруднения дефекации, тенезмы, ректальные кровотечения свидетельствуют о вероятном поражении прямой кишки. Дизурические явления, гематурия встречаются при вовлечении в процесс мочевых путей. В запущенных случаях возможна обструкция мочеточника с образованием

гидронефроза и последующим нарушением функции почки. У женщин, постоянно теряющих кровь во время обильных менструаций, часть симптомов обусловливается присоединением анемии.

При длительном существовании эндометриоза возможно формирование психоневрологических расстройств, что крайне затрудняет диагностику и контроль эффективности последующего лечения. Обычно развитие психоневрологической симптоматики ассоциировано с болевым симптомом. Известно, что вне зависимости от происхождения боли люди, длительно ее испытывающие, жалуются на бессонницу, раздражительность, депрессию, нередко испытывают трудности в принятии самых простых решений. Длительные болевые ощущения способны вызвать необратимые патологические изменения в работе мозга в результате постоянного перевозбуждения ответственных отделов коры больших полушарий. В результате даже после ликвидации источника боли сохраняется болевой синдром, причины персистенции которого трудно определить и устранить, так как болевой синдром в подобных случаях может с равной степенью вероятности обусловливаться и эндометриозом, и нарушениями деятельности центральной нервной системы.

Диагностика эндометриоза

Гинекологическое исследование имеет ценность в диагностике как аденомиоза, так и наружного генитального эндометриоза. Доступные для визуализации эндометриоидные гетеротопии обнаруживаются при осмотре влагалища и шейки матки при помощи зеркал. При аденомиозе оценивается величина матки (размеры могут достигать 8-9 недель беременности), ее консистенция (часто уплотненная), форма (характерна шарообразность), поверхность (бугристая поверхность встречается при узловой форме аденомиоза). Подвижность матки у больной эндометриозом может быть снижена из-за спаечного процесса, часто матка отклонена кзади и фиксирована в этом положении. При влагалищно-абдоминальном исследовании можно обнаружить напряженные, болезненные уплотнения в позадишеечной области, области крестцово-маточных связок. При поражении яичников могут пальпироваться образования разных размеров (кисты). Ультразвуковое исследование, цветовое допплеровское картирование позволяет диагностировать объемные образования (эндометриомы) в малом тазу, в отношении более мелких очагов эндометриоза ценность этого метода исследования невелика. При ретроцервикальном эндометриозе на сканограммах можно увидеть образования различных размеров, неоднородной структуры, гипоэхогенные, обычно с четким наружным и нечетким внутренним контуром. Прорастание эндометриоидных очагов

в прямую кишку визуализируется в виде зон низкой эхогенности различных размеров овальной формы. Для диагностики ретроцервикального эндометриоза предпочтительно проводить трансректальное исследование.

При аденомиозе сонограмма характеризуется следующими признаками в зависимости от степени распространения.

I стадия аденомиоза:

-гипохогенные или анэхогенные структуры округлой или овальной формы диаметром 0,1-0,2 см;

-эхонегативные трубчатые структуры, идущие от эндометрия в толщу миометрия до о,1 см в диаметре;

-неравномерность толщины базалъного слоя эндометрия, появление в миометрии отдельных участков пониженной эхогенности до 0,3 *см.*

II-III стадия аденомиоза:

-преимущественное увеличение переднезаднего размера матки; асимметрия толщины стенок матки;

-появление в миометрии зоны повышенной эхогенности различной толщины; появление в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений 0,2-0,6 см или жидкостных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;

-появление в месте патологического образования множественных близко расположенных полос низкой и средней эхогенности, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования;

выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности, анэхогенной зоны в области дальнего фронта.

Очаговая форма внутреннего эндометриоза:

-появление в одном из участков эндометрия зоны повышенной эхогенности с нечеткими и неровными контурами;

-преимущественное увеличение одной из стенок матки по отношению к другой, наличие внутри этой зоны отдельных округлой или овальной формы кистозных включений диаметром 0,2-0,6 см и кистозных полостей диметром 0,7-1,5 см.

Узловая форма аденомиоза:

-появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности округлой или овальной формы с наличием в ней небольших анэхогенных включений или кистозных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;

-ровные и не всегда четкие контуры образования;

-повышенная эхогенность переднего контура образования и пониженная возле дальнего контура;
-выявление в патологическом очаге средней и низкой эхогенности близко расположенных полос перпендикулярно к плоскости сканирования.

По данным допплерометрии сосудистая сопротивляемость в маточной артерии и ее яичниковой ветви достоверно выше у женщин с выраженными клиническими признаками эндометриоза.
К сожалению, ни один метод неинвазивного визуального подтверждения эндометриоза не может претендовать на окончательное диагностическое заключение. Магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) неспособны определить мелкие эндометриоидные повреждения. Интерпретируя данные неинвазивных методов, надо принимать во внимание совокупность их результатов с результатами опроса и гинекологического исследования .
В диагностике эндометриоза иногда применяют биохимический метод: определение в крови опухолевых маркеров, например, онкоантигена СА-125. Биохимический маркер перитонеального воспаления СА-125 синтезируется производными целомического эпителия. В сыворотке крови здоровых лиц концентрация СА-125 составляет, в среднем, 8,3 ЕД/мл. При эндометриозе этот показатель поднимается, в среднем, до 27,2 ЕД/мл. Злокачественное новообразование яичников обычно ассоциировано со значительным повышением уровня СА-125, превосходящим верхнюю границу нормы (35 ЕД/мл). Маркер СА-125 не применяется в качестве скрининга эндометриоза ввиду высокой частоты ложноположительных ответов, но по его уровню можно судить о некоторых особенностях течения заболевания. Хотя СА-125 не коррелирует ни с тяжестью, ни с распространенностью эндометриоза, вероятно, он отражает активность патологического процесса. Доказана взаимосвязь между уровнем СА-125 и толщиной капсулы, а также стенки эндометриоидной кисты, включая окружающий фиброз. Поэтому считается, что по уровню СА-125 возможно предсказать потерю фолликулов перед оперативным лечением эндометрием яичников, обусловленную фиброзом, возникающим вокруг кисты.
В качестве возможных маркеров эндометриоза рассматриваются и другие биохимические показатели, например, остеопонтин, экспрессия которого в тканях эндометриоидных имплантов, эутопического эндометрия и плазме крови больных

эндометриозом существенно повышена по сравнению со здоровыми женщинами и, к тому же, прямо коррелирует с уровнем СА-125 .

Для подтверждения эндометриоза может использоваться эмпирическая терапия агонистами ГнРГ и КОК. Этот метод рекомендуется при хронической тазовой боли и клинического подозрения на эндометриоз. Если 3-хмесячный курс лечения приводит к значительному уменьшению выраженности боли, диагноз эндометриоза может быть установлен без хирургического вмешательства, а терапия продолжена. При персистенции болевого симптома для уточнения диагноза рекомендуется проведение лапароскопии. Агонисты ГнРГ обычно выбирают для эмпирической терапии у женщин репродуктивного возраста при умеренной тазовой боли. Для подростков больше подходят КОК из-за нежелательного эффекта агонистов ГнРГ в отношении накопления пиковой костной массы, в репродуктивном возрасте этот вид эмпирической терапии обычно выбирают при легкой тазовой боли. Следует иметь в виду, что КОК для эмпирической терапии эндометриоза следует назначать в непрерывном режиме в течение всех 3-х месяцев.

Хирургический диагноз эндометриоза обычно ставится при проведении лапароскопии. Показанием для лапароскопии является клиническое подозрение на эндометриоз в следующих ситуациях:

- бесплодие и хроническая тазовая боль

-бесплодие при исключении других причин снижения фертильности тяжелая хроническая тазовая боль

-отсутствие эффекта эмпирической гормональной терапии хронической тазовой боли в течение 3-х месяцев.

Достаточным для установления диагноза считается визуализация эндометриоидных имплантов, морфологическая верификация желательна, но не обязательна.

Лечение эндометриоза

Единственно радикальным способом лечения эндометриоза можно считать удаление не только эндометриоидных гетеротопии, но и самого эндометрия, как потенциального «поставщика» рецидивов Все остальные методы лечения, оперативные и консервативные, могут претендовать только на временный эффект и поэтому требуют индивидуального выбора, который в качестве главной отправной точки должен иметь особенности клинических симптомов заболевания.

Задачи лечения эндометриоза состоят в следующем:

- *Удаление очага эндометриоза*
- *Уменьшение интенсивности болей*
- *Лечения бесплодия*
- *Предотвращения прогрессирования*
- *Профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин*

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство-основной этап в лечении эндометриоза. Показание к выполнению оперативного вмешательства должны служить три его основных симптома: хроническая тазовая боль, эндометриомы, бесплодие. Операцию нужно выполнять на 5-12-й день менструального цикла , в результате в 2 раза снижается риск развития рецедива. При выявлении поражения смежных органов малого таза целесообразнее привлечение к операции хирургов или урологов, владеющих навыками проведения оперативных вмешательств на этих органах. Несмотря на ограниченную эффективность, именно органосохраняющая хирургическая тактика признана сегодня ведущим методом лечения эндометриоза. Золотым стандартом лечения наружного эндометриоза признана лапароскопическая эксцизия, отчасти и по причине возможности гистологической верификации диагноза.

Суть хирургического метода лечения заключается в ликвидации очагов эндометриоза в пределах неизмененных тканей. Проводя оперативное лечение эндометриоза, необходимо придерживаться разумного подхода, предполагающего внимание к репродуктивной функции больной, то есть у молодых женщин допустимо нерадикальное удаление очагов эндометриоза с целью сохранения репродуктивной функции. Особую осторожность следует соблюдать в отношении яичников, поскольку удаление эндометриоидных поражений, захватывающее окружающие здоровые ткани, может привести к преждевременному истощению функции яичников и ухудшает прогноз лечения бесплодия при использовании стимуляции и гиперстимуляции яичников.

Хирургическое лечение эндометриоза может выполняться в радикальном объеме (экстирпация матки с придатками и удаление экстрагенитального эндометриоза в пределах неизмененных тканей). В случае предполагаемого большого объема операции при распространенных и сочетанных формах эндометриоза с поражением и нарушением функций соседних органов рекомендуется лапаротомия.

Для удаления очагов ретроцервикального эндометриоза применяют влагалищный доступ. Комплексный подход к решению проблем пациентки предусматривает участие и оперативного, и супрессивного гормонального лечения.

Гормональная терапия эндометриоза

В настоящее время гормонотерапия эндометриоза включает антигонадотропины (даназол), агонисты гонадолиберина (ГнРГ), прогестагены и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и рассчитана на временное угнетение циклической функции яичников и уменьшение секреции эстрадиола.

Препараты, используемые для лечения эндометриоза, не приводят к снижению количества эндометриоидных клеток. При восстановлении овуляции и достижении физиологического уровня эстрадиола как эктопические, так и нормальные клетки эндометрия снова начинают функционировать. Следовательно, медикаментозное лечение эндометриоза носит временный характер, и для достижения длительной ремиссии необходимы длительные курсы терапии.

Антигонадотропины

К этой группе препаратов относят производные 17-этинилтестостерона. Даназол подавляет выброс гонадотропных гормонов гипофиза, блокирует рецепторы эстрадиола в яичниках, взаимодействует с рецепторами андрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов, а также с глобулином, связывающим кортикостероиды, ингибирует стероидогенез в яичниках и надпочечниках, повышает уровень свободного тестостерона в крови, индуцируя, таким образом, гипоэстрогенное и гиперандрогенное состояние, что приводит к торможению роста эндометриоидных гетеротопий. Даназол способен напрямую влиять на эндометриоидную ткань, ингибируя синтез ДНК и индуцируя апоптоз. Даназол назначается орально по 400-600 мг/сутки в течение 6-ти и более месяцев. В некоторых странах, зарегистрирована внутриматочная система, содержащая 400 мг даназола для 6-ти месячного курса лечения, вагинальное кольцо, содержащее 1500 мг даназола и вагинальный гель, дозированный по 100 мг/сутки. Значительное уменьшение клинических проявлений эндометриоза наступает у 43-73% больных уже с первого месяца приема даназола. Рецидив клинических проявлений заболевания отмечается в 10-60% случаев.

К антигонадотропным препаратам относится также производное нортестостерона *Неместран*, обладающий андрогенным, прогестагенным и антиэстрогенным

действием. Препарат назначается по 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6-ти и более месяцев. Выраженность болевого симптома уменьшается уже ко второму месяцу лечения у 55 - 60% больных эндометриозом, а после 4-х месяцев лечения — у 75-100% пациенток.

Агонисты (аналоги) ГнРГ изначально создавались как лекарственные средства, обладающие большей активностью и длительностью действия по сравнению с эндогенным ГнРГ, что достигалось заменой того или иного аминокислотного остатка в молекуле природного рилизинга. Полученные синтетические аналоги характеризовались повышенным сродством к рецепторам гонадолиберина и увеличением продолжительности периода полураспада. Однако оказалось, что длительное непрерывное введение агонистов ГнРГ обеспечивает лишь кратковременное повышение уровня гонадотропинов, а затем синтез и секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) снижаются. Этот парадоксальный эффект, получивший название десенситизации и вызывающий блокаду секреции гонадотропинов с последующим прекращением стероидогенеза в яичниках, оказался полезным в лечении многих гормонозависимых гинекологических заболеваний. В результате выключения функции яичников на фоне снижения содержания всех фракций стероидных гормонов в организме формируется состояние «псевдоменопаузы». Слизистая оболочка тела матки закономерно реагирует на значительное уменьшение эстрогенных влияний прекращением пролиферативных процессов. Состояние эндометрия на фоне применения агонистов ГнРГ характеризуется атрофией либо резко выраженной гипоплазией с отсутствием пролиферативной активности желез, сходные процессы протекают в эндометриоидных имплантах. Выраженность атрофических процессов в гетеротопическом эндометрии может отличаться, и зависит она не только от уровня эстрогенов, но и от событий, происходящих на локальном уровне.

Агонисты ГнРГ по праву считаются одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения эндометриоза. В клинической практике используются следующие препараты: синарел, золадекс, диферелин, декапептил-депо, бусерелин, и люкрин. Для лечения эндометриоза применяют депо-провераа ГнРГ, внутримышечные иньекции, подкожные имплантанты, которые вводят один раз в 28 дней со 2-4го дня цикла, а также возможно терапия с ежедневным использованием интраназальных спреев.

Агонисты ГнРГ назначаются перед оперативным лечением для подавления роста эндометриоидных имплантатов, что позволяет выполнять щадящие хирургические

вмешательства и сохранять детородную функцию. У женщин, перенесших нерадикальное хирургическое вмешательство, агонисты ГнРГ используют после операции для профилактики рецидива заболевания. Комбинированное хирургическое и гормональное лечение имеет лучшие исходы по сравнению с исключительно хирургическим (удаление или лазерная коагуляция эндометриоидных имплантов) лечением тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Агонисты ГнРГ могут рекомендоваться для эмпирического применения при хронической тазовой боли женщинам с подозрением на эндометриоз. В течение первых 3-х месяцев лечения положительный эффект в отношении болевых симптомов достигается в 80-100% случаев.

В лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, агонисты ГнРГ также демонстрируют эффективность: частота наступления беременности после комбинированного (хирургического и гормонального) лечения составляет 24-52%.

Агонисты ГнРГ являются безальтернативным и высокоэффективным (85%) способом терапии сочетанной патологии (миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия), когда ни одно из заболеваний не имеет достаточных показаний к оперативному лечению. Частота рецидивов симптомов эндометриоза через 4-12 месяцев после окончания терапии агонистами ГнРГ колеблется в пределах 15-20%. Длительность назначения агонистов ГнРГ зависит от преследуемой цели. В случае предоперационной подготовки обычно назначается 3 инъекции препарата. При проведении эмпирической терапии тазовой боли эффект оценивается через 3 месяца, и если эффект оценивается положительно, то терапия продолжается до 6-12-ти месяцев. В случае послеоперационного назначения агонистов ГнРГ рекомендуется 6-ти- месячный или более длительный курс. Гипоэстрогения, индуцируемая приемом агонистов ГнРГ, становится основой возникновения ряда побочных эффектов, таких как приливы жара, головная боль, повышенная утомляемость, бессонница, депрессия, потливость, сухость влагалища, ослабление либидо, а при назначении агонистов более 10-12 мес. — снижение минеральной плотности костной ткани, ведущее к остеопении и остеопорозу. Решение проблемы лежит в поиске эффективных и безопасных методов так называемой «add-back» терапии, или терапии «прикрытия», позволяющей нивелировать побочные реакции при использовании агонистов ГнРГ и, по крайней мере, не снижающей их лечебного действия. Для терапии прикрытия целесообразно назначать низкодозированные (1 мг эстрадиола) комбинированные монофазные препараты, например, Фемостон® 1/5, в состав которого входит 1 мг 17|3-

эстрадиола, а в качестве гестагенного компонента — 5 мг дидрогестерона. Существует положительный опыт применения этой группы препаратов у женщин перименопаузального возраста с миомой матки, аденомиозом, гиперплазией эндометрия (в том числе, сочетанными формами заболеваний) после 6-9-ти месячного курса терапии агонистами ГнРГ. При наличии противопоказаний к эстроген-содержащим лекарственным средствам терапия прикрытия проводится с помощью альтернативных, негормональных методов.

Наиболее популярным природным ингридиентом, применяемым для лечения вазомоторных симптомов, являются изофлавоноиды сои, которые можно отнести к классу селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (selectiveestrogenreceptor-modulators, SERM). В условиях наличия собственных эстрогенов SERM снижает вероятность взаимодействия эстрогена со своим рецептором, «занимая» его место, но оказывая меньший по выраженности эффект, таким образом, обладая антиэстрогенными свойствами в присутствии эстрогенов и слабыми эстрогенными в их отсутствии. Второй по популярности альтернативой ЗГТ является цимицифуга, содержащая тритерпеноиды, цимицифугозиды, коричную кислоту, ее производные, а также изофлавоноиды, бета-каротин, аскорбиновую кислоту, кальций, цинк, тиамин, хром, селен, салициловую кислоту. Цимицифуга снижает выраженность симптомов эстрогенного дефицита, а совместно с экстрактом зверобоя уменьшает депрессивные проявления на фоне менопаузы.

Прогестагены

Более 40 лет в клинической практике лечения эндометриоза используются прогестагены. В настоящее время для лечения эндометриоза применяют пероральные прогестагены: Дидрогестерон (Дюфастон), мегестрола ацетат (Мегейс), медроксипрогестерона ацетат (МПА), норэтистерона ацетат (НЭТА), диеногест (Визанна), а также парентеральные формы прогестагенов: МПА, Депо-Провера, и внутриматочная левоноргестрел - высвобождающая система (Мирена). Постоянное введение прогестагена приводит к уменьшению пролиферации эндометрия и эндометриоподобной ткани, повышает апоптоз в строме эндометрия и эндометриоидных имплантах. Очевидно, локальное действие прогестагенов более важно, чем системное, связанное с подавлением яичниковой функции влияние, что наглядно демонстрирует эффективность ЛНГ-ВМС, системное влияние которой крайне мало.

Механизм действия прогестагенов: прогестагены оказывают центральное действие, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и тем самым уменьшая секрецию эстрогенов яичниками. Также, они оказывают влияние на эндометриоидные очаги, вызывая дифференциацию стромальных клеток и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что в конечном счете приводит к его атрофии при использовании прогестагенов в непрерывном режиме. Прогестагены активируют фермент 17 β – гидростероид - дегидрогеназу типа 2 (17β-ГСД-2) преобразующий эстрадиол в менее активный эстрон, также, оказывают ингибирующее влияние на синтез простагландинов Е2 **(**ПГЕ2), способствующего повышению синтеза эстрогенов за счет модулирующего влияния на экспрессию фермента ароматазы.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

Комбинированные оральные контрацептивы широко назначаются в профилактике и терапии гиперпластических процессов репродуктивной системы и имеют самую длительную историю применения в практике лечения эндометриоза среди всех групп современных препаратов. Длительное использование комбинированных эстроген-прогестагенных лекарственных средств подавляет рост эндометриоидных имплантов, облегчает боль и улучшает качество жизни, поэтому может рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению. Лечебная эффективность КОК при эндометриозе определяется гестагенным компонентом в составе препаратов, поэтому при выборе лекарственного средства следует ориентироваться на наличие в препарате прогестагена, способного оказать выраженное антипролиферативное воздействие. Все прогестины, используемые для лечения эндометриоза в составе КОК, являются производными 19-нортестостерона и характеризуются наличием (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден) или отсутствием (диеногест) С17 этинильной группы

Прогестины — производные 19 - нортестостерона обладают выраженным прогестагенным действием. Выбор того или иного прогестагена из ряда 19-норстероидов в составе КОК для конкретной пациентки определяется его дополнительными свойствами. Прогестагены в составе КОК снижают клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз в эндометриоидных гетеротопиях, а также препятствуют имплантации и росту гетеротопий, избыточной пролиферации миометрия и эндометрия путем подавления экспрессии матриксных металлопротеиназ и угнетения ангиогенеза. Под действием КОК снижается пролиферативная активность клеток эндометрия.

Основным и несомненным преимуществом КОК перед другими видами гормональной терапии является возможность длительного, многолетнего использования, что очень актуально при эндометриозе.

Адъювантные методы терапии эндометриоза

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Данная группа препаратов оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Препараты назначаются орально или в виде ректальных свечей. Используются ибупрофен, диклофенак, напросин в средних терапевтических дозах 2-3 раза в сутки при болях. Максимальная продолжительность одного курса приема - 10 дней.

Тканевая антипролиферативная терапия проводится с помощью лекарственных препаратов или биологически активных добавок (БАД), способных вмешиваться в процессы пролиферации и апоптоза на уровне клетки. К таким препаратам относятся Индинол и Эпигаллат, которые назначаются 6-тимесячным курсом по 2 капсулы каждого препарата 2 раза в сутки. Действие индинола и эпигаллата реализуется через изменение метаболизма эстрадиола, ингибирование пролиферации, опосредованной факторами роста, неоангиогенеза, инвазивных свойств эндометрия, связанных с повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ, уменьшение выражен-ности воспалительной реакции и т.д. Индинол и Эпигаллат, может назначаться в комплексе с гармонотерапией, а также в виде монолечения, когда гармональные препараты противопоказаны.

Неспецифическая адаптационная терапия

Эндометриоз, особенно связанный с хронической тазовой болью, сопровождается множественными нарушениями самочувствия, обусловленными срывом адаптационных механизмов. Лечение и профилактика этих нарушений становится одной из задач по улучшению качества жизни пациентки.

Психоэмоциональные расстройства, такие как раздражительность, нарушение сна, угнетенное настроение, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности могут стать показанием для назначения транквилизаторов или антидепрессантов, в зависимости от характера нарушений. Для адекватного выбора психотропного средства желательна консультация специалиста. Фитопрепараты (настойка валерианы, пустырника, ново-пассит, персен) можно назначать без предварительной оценки психоэмоционального статуса, так как они положительно влияют на мягкие проявления и тревожности, и депрессии.

Включение в терапию витаминных комплексов, таких как витамины Е,А,С, витаминов группы В стимулирует неспицифическую резистентность и реактивность

организма. Среди преформированных физических факторов в лечении эндометриоза используются радоновые, йодобромные ванны, электрофорез йода, ультразвук в импульсном режиме, постоянное магнитное поле, низкоэнергетическая лазерная терапия.

Выбор тактики лечения больной эндометриозом

Аденомиоз. При желании женщины сохранить матку методом первого выбора являются агонисты ГнРГ. Вариант выбора - Люкрин-депо® в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц внутримышечно или подкожно в течение 6-ти месяцев. При длительном (более 6-ти месяцев) приеме агонистов ГнРГ развиваются эстрогендефицитные состояния, которые купируются с помощью add-back терапии. В качестве терапии прикрытия могут назначаться КОК, используемые для профилактики и лечения эндометриоза (Линдинет, Новинет). Терапия прикрытия назначается при появлении симптомов эстрогендефицита, обычно со 2-3-го месяца лечения. В случае сочетания адено-

миоза с миомой матки перед назначением терапии прикрытия следует дождаться уменьшения размеров миоматозных узлов до 1,5-2,5 см. После окончания лечебного курса агонистами ГнРГ терапия прикрытия становится основной терапией, направленной на предотвращение рецидива, и продолжается столько, сколько сохраняется необходимость в лечении симптомов аденомиоза или контрацепции.

Для дополнительного купирования боли во время и перед менструацией у больных, получающих КОК, назначаются НПВС длительностью каждого курсового приема в пределах 10-ти дней.

При необходимости осуществлять долговременную контрацепцию и наличии условий для введения внутриматочного средства методом выбора лечения аденомиоза может стать **ЛНГ**-ВМС.

В ситуациях, когда в клинической картине аденомиоза преобладает не боль, а нарушения менструального цикла, прием препаратов, приводящих к дополнительным проблемам с менструальным циклом (аменорея, кровотечения прорыва), негативно воспринимаются пациентками. В подобных ситуациях оптимальным методом лечения, направленного, в первую очередь, на восстановление регулярного ритма менструаций и уменьшение кровопотери, является прием КОК.

Эндометриоидные кисты яичника практически всегда являются показанием для оперативного лечения. Дискуссии ведутся по поводу возможности консервативной (гормональной) терапии при размерах эндометриоидных кист до 2,5 см у женщин, не

предъявляющих жалобы на бесплодие. Преимущественно назначаемый вид гормональной терапии эндометриоидных кист яичника в качестве послеоперационного ведения или альтернативы хирургическому лечению - агонисты ГнРГ. Длительность терапии должна составлять не менее 6-ти месяцев. При персистенции кисты или ее рецидиве рекомендуется оперативное лечение.

Эндометриоз и бесплодие. Эффективность восстановления фертильности даже с помощью вспомогательных репродуктивных технологий при нелеченном эндометриозе сомнительна, поэтому, по единому мнению, женщинам, имеющим сочетание эндометриоза и бесплодия, показано оперативное лечение. Очевидно, гетеротопически расположенная ткань эндометрия оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность перитонеальных макрофагов, что влечет за собой нарушение зачатия, имплантации и течения беременности. Это определяет целесообразность оперативного лечения, которая подтверждается повышением частоты спонтанного зачатия на 20%. Если вопрос о восстановлении фертильности ставится сразу после хирургического лечения и предполагается спонтанное наступление беременности, для поддержки лютеиновой фазы назначается дидрогестерон (20 мг/сутки) в циклическом режиме с 11-го по 25-й день менструального цикла. Преимущества дидрогестерона заключаются в отсутствии подавления роста эндометрия, ингибирования овуляции и моделировании секреторных превращений слизистой тела матки. Это означает, что на фоне терапии дидрогестероном женщина сохраняет возможность забеременеть, одновременно получая профилактический курс лечения эндометриоза, пусть даже и не самый эффективный . При отсутствии наступления беременности на фоне 3-6-ти месяцев лечения следует поменять тактику восстановления фертильности.

Эндометриоз и тазовая боль. Бесспорным показанием к операции является тяжелая хроническая тазовая боль. Послеоперационная гормонотерапия в таких ситуациях необходима не только по причине профилактики рецидивов, но и ввиду наличия у нее собственного обезболивающего потенциала. Тяжелая боль обычно связана с глубоким инвазивным эндометриозом. При тяжелой тазовой боли выбор обычно делают между агонистами ГнРГ, прогестинами, используемыми в непрерывном режиме и адекватной дозе (например, медросипрогестерона ацетат 50 мг в сутки), даназолом. В послеоперационном ведении больных с умеренной тазовой болью целесообразно использовать прогестины, схемы и дозы которых могут варьировать, или КОК, в состав которых входит прогестин — производное 19-нортестостерона.

Гормональную терапию можно дополнять нестероидными противовоспалительными средствами, иммуномодуляторами, индинолом и эпигаллатом, физиотерапевтическими методами, психотропными препаратами.

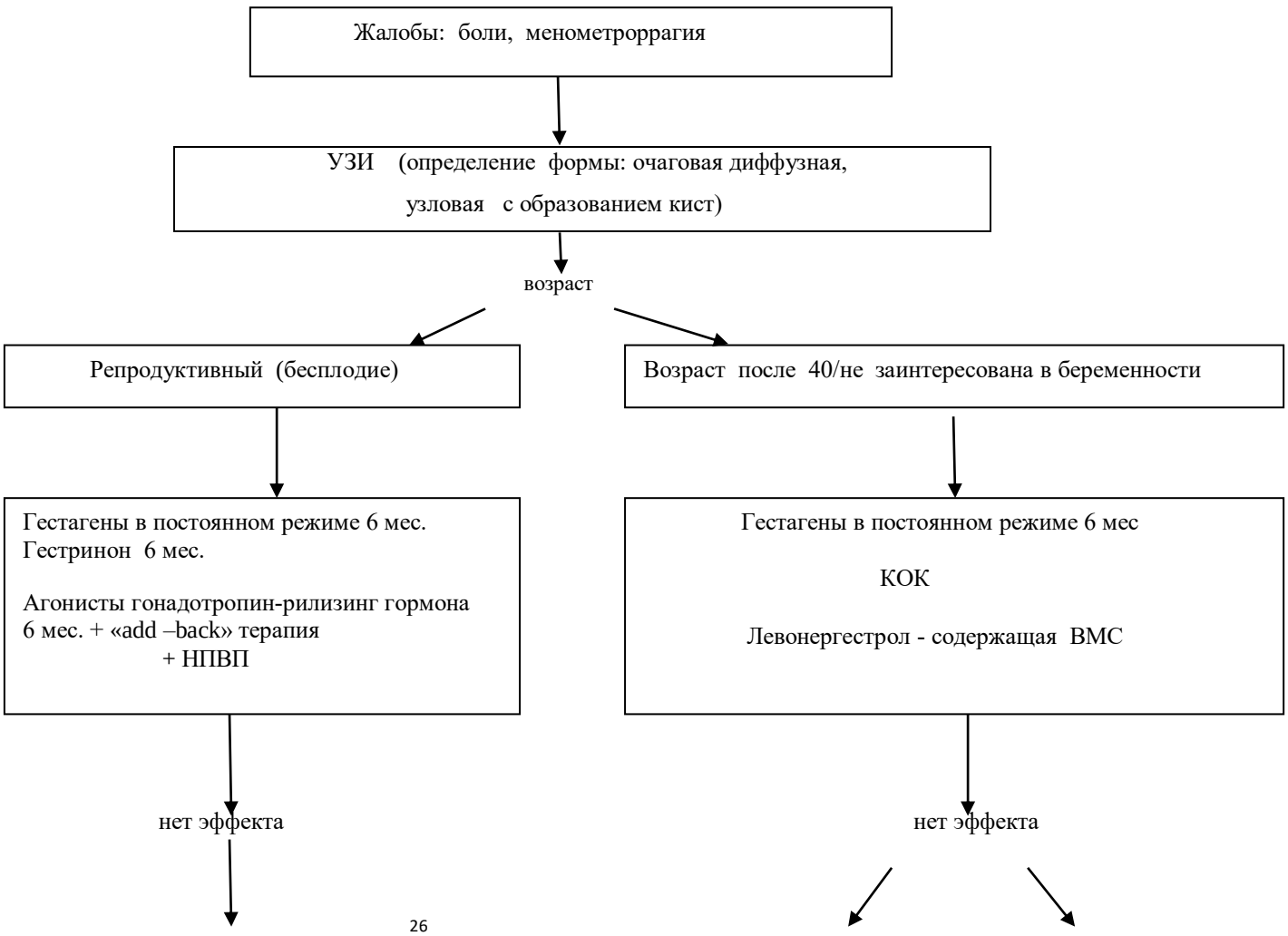
Наличие умеренной тазовой боли допускает возможность воздержаться от хирургического лечения. Легкая тазовая боль, так же как и менструальная дисфункция не могут расцениваться как показания к оперативному вмешательству в отсутствии бесплодия. На первом этапе лечения таким больным рекомендуется гормональная терапия, которую также можно сочетать с другими методами лечения. Препаратами первого выбора при легкой/умеренной тазовой боли или менструальной дисфункции являются КОК, при наличии противопоказаний к их использованию или эстроген зависимых побочных эффектах целесообразно назначение прогестинов.

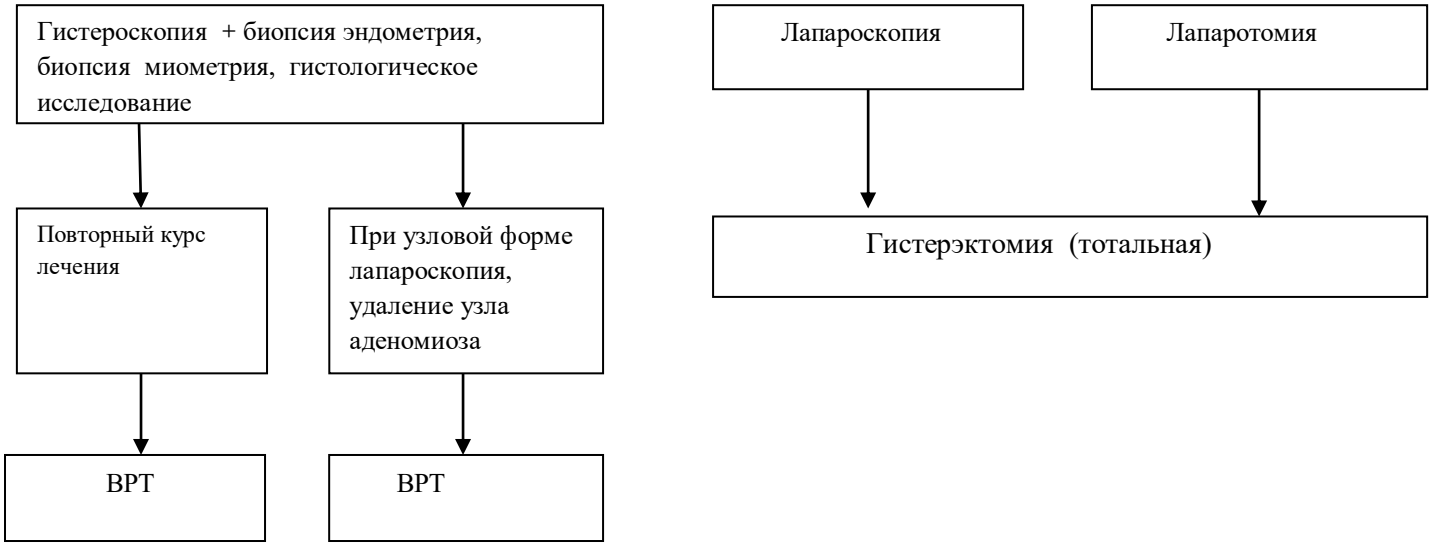
Наибольшее количество дискуссий относится к бессимптомному эндометриозу. Речь идет о случайных находках, например, при проведении ревизии брюшной полости во время оперативного вмешательства по любому, не относящемуся к эндометриозу поводу. Такая случайная диагностика не оправдывает назначение гормональной терапии пациенткам, не имеющим жалоб. Противоположная точка зрения базируется на представлении об эндометриозе, как о прогрессирующем заболевании и полагает супрессивную терапию необходимой.

На самом деле, предсказать течение эндометриоза сложно. Но компромисс между этими полярными позициями легко достижим, если женщина репродуктивного возраста нуждается в контрацепции, тогда наличие бессимптомного эндометриоза станет дополнительным основанием для назначения КОК.

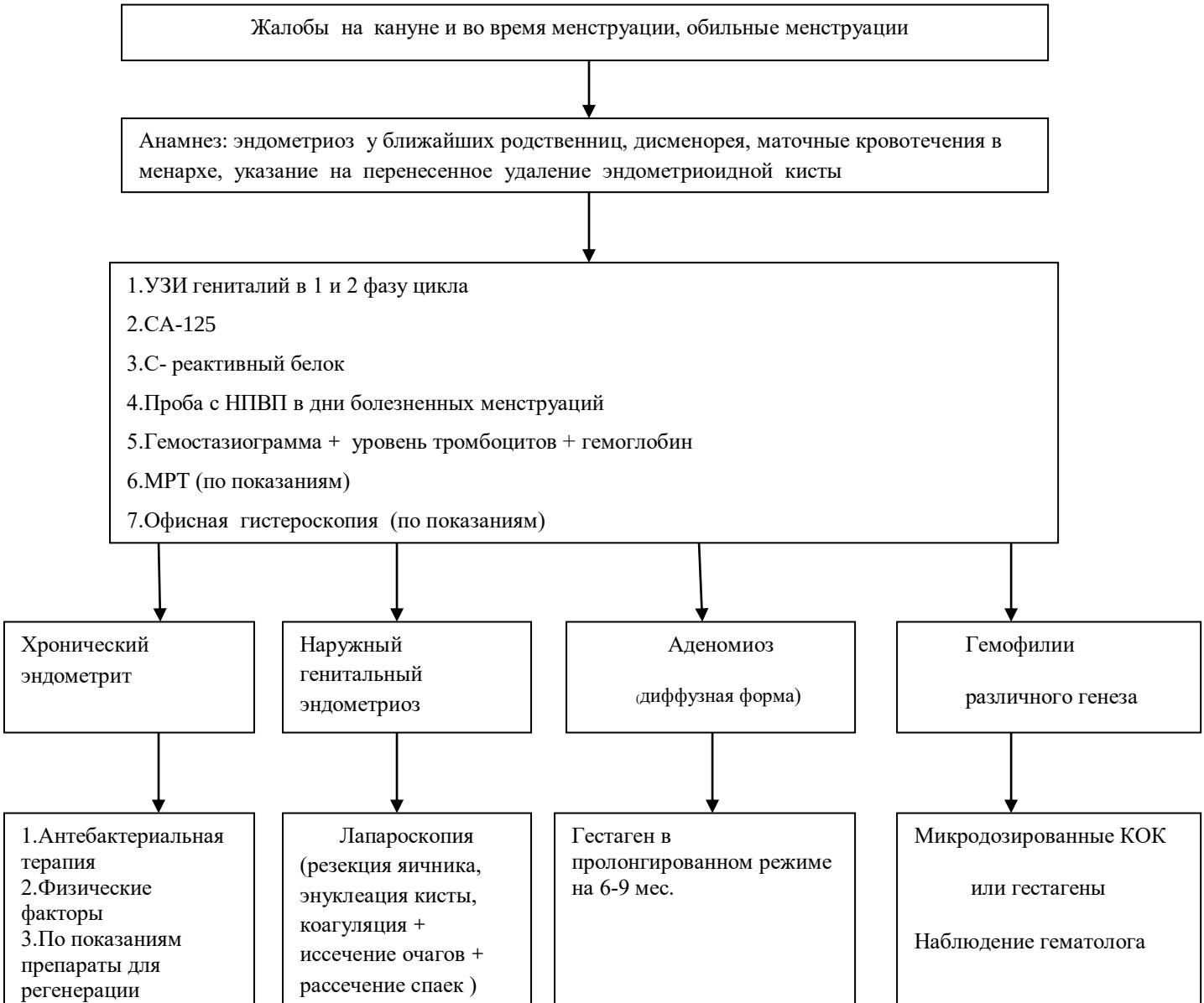
В заключении следует отметить, что в настоящее время нет однозначного подхода к выбору лечебной тактики при эндометриозе. Проблема далека от разрешения. Но оперативные технологии совершенствуются, а возможности фармацевтического рынка расширяются, и это дает надежду на успех в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала больных эндометриозом.

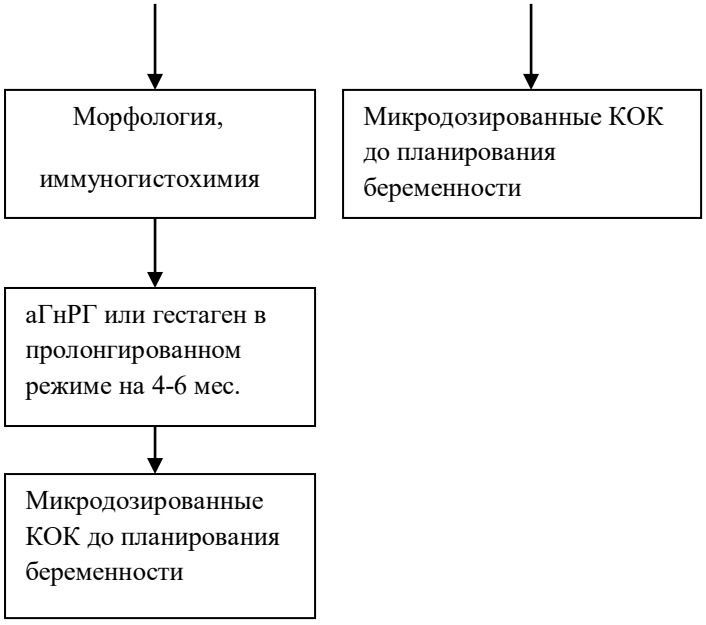
Алгоритм ведения больных при аденомиозе





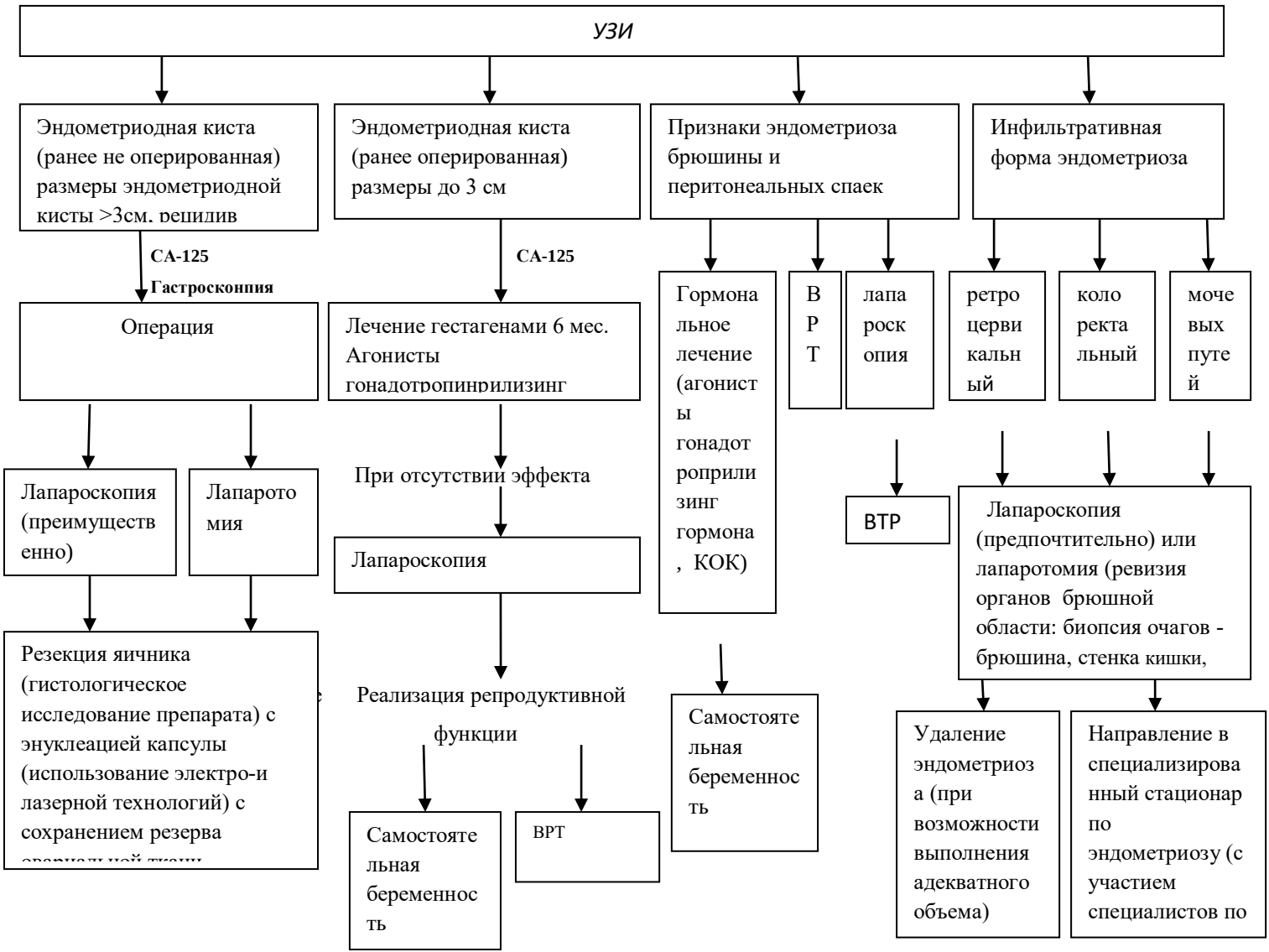
Алгоритм ведения девочек-подростков с эндометриозом

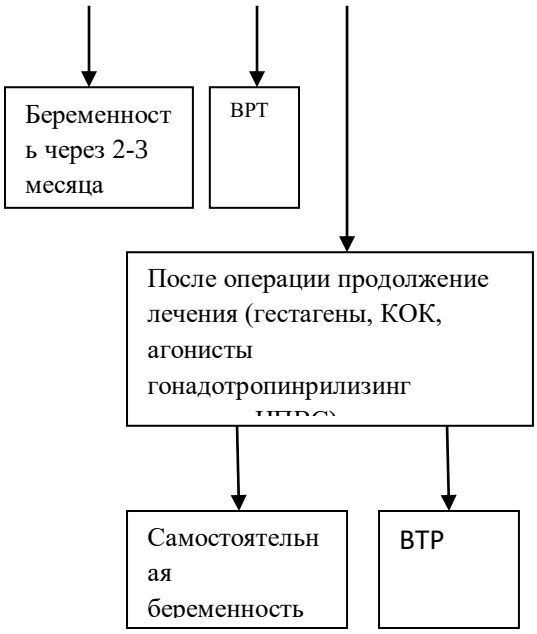


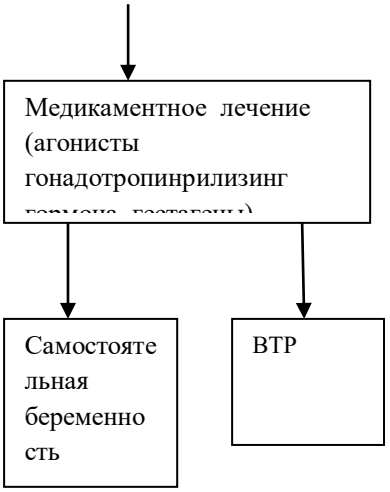


Алгоритм ведения больных эндометриозом при бесплодии

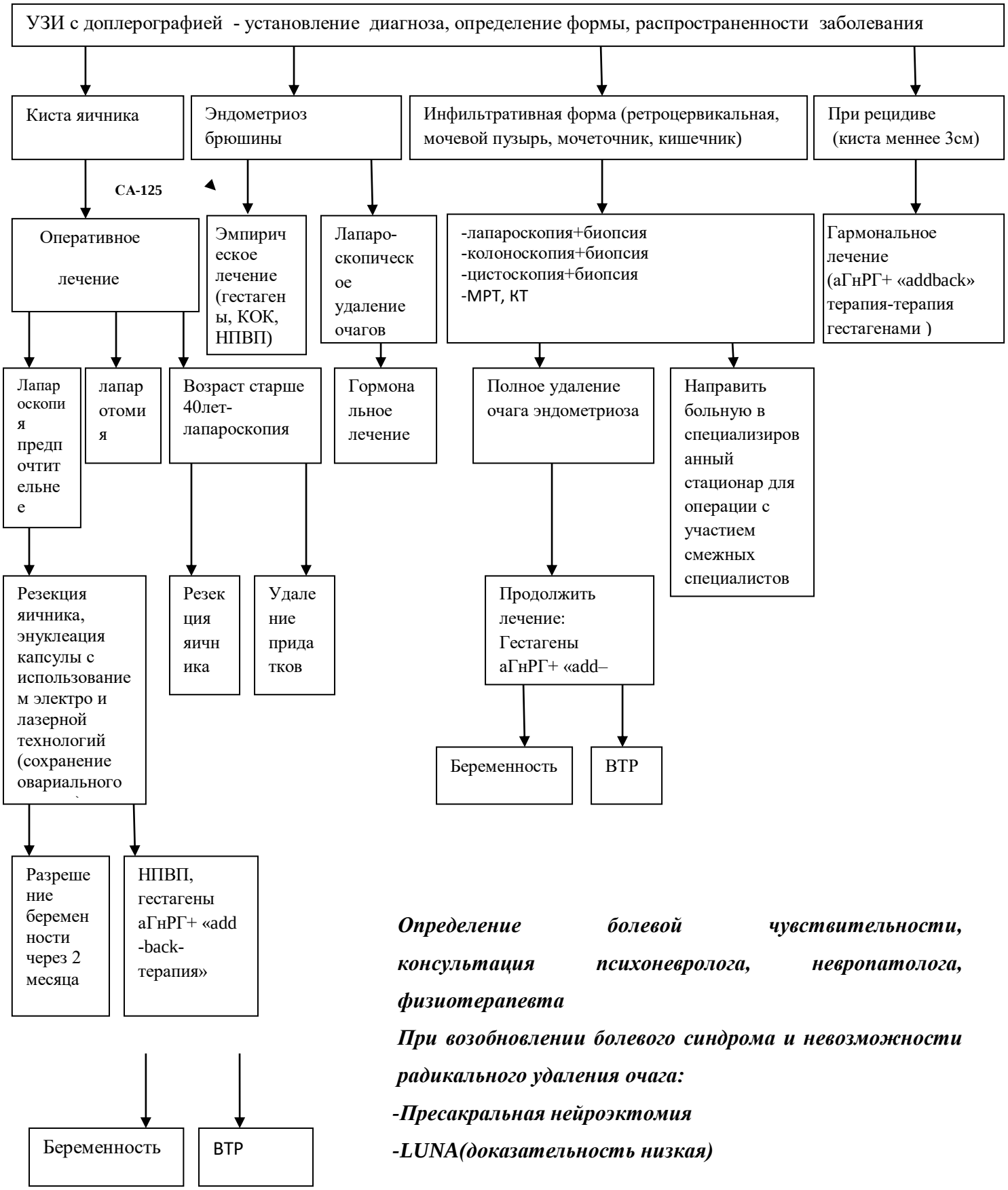
Анамнез, наличие боли, состояние функции соседних органов, обследование мужа (спермограмма), оценка уровня половых гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ, ТТГ, пролактин)




Беременность через 2-3 месяца
ВРТ
После операции продолжение лечения (гестагены, КОК, агонисты гонадотропинрилизинг
Самостоятельная беременность
ВТР


Медикаментное лечение (агонисты гонадотропинрилизинг
Самостоятельная беременность
ВТР

Жалобы болевой синдром(хроническая тазовая боль)



Определение болевой чувствительности, консультация психоневролога, невропатолога, физиотерапевта

При возобновлении болевого синдрома и невозможности радикального удаления очага:

-Пресакральная нейроэктомия

-LUNA(доказательность низкая)

Литература

1. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Осипова А.А., и др. Роль пролиферации и апоптоза в патогенезе генитального эндометриоза. Спец. Выпуск.-3-й Междун. науч. конгр. « Новые технологии в акушерстве и гинекологии» 2007: 123-124.

2. Гасанова С.Х., Минасян Л.С., Зайдиева Я.З., Гус А.И. Низкодозированная непрерывная гармонотерапия : характеристика эндометрия и профиль кровотечений.

Акушерство и гинекология 2007; 4: 19-24.

3. Калугина А.С., Каменецкий Б.А., Чежина М.В. Применение программ ВТР у пациенток с эндометриозом. Спец.выпуск. 3-й Междун.науч.конгр. «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» 2007: 64-65.

4. Назарова А.О., Валькова А.В., Шарабанова И.Ю. и др. Состояние клеточных компонентов перитонеального микроокружения у крыс с экспериментальным эндометриозом и эффективность хирургического лечения. Проблема репродукции 2004; 3: 12-15.

5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.2006, т.5, №1, С.82-87.

6. Адамян Л.В.(проект).Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. //Клинические рекомендации по ведению больных. Москва, 2013.

7. Ушакова Е.Л. Применение Люкрина депо при эндометриозе, миоме матке и других заболеваниях ./Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, С 30-37.

8. Attar E., Bulun S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translation aspects. Human Reprod Update 2006; 12: 49-56.

9. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. Front Biosci 2002; 7: 91-115.

10. Davis C.J., McMillan L. Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15: 507-512.

11. Cheong Y., Tay P., Luk F., et al. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to reoperate? J Obstet Gynecol 2008; 28: 82-85.

12.Campbell I., Thomas E. Endometriosis: Candidate genes. Human Reprod Update 2001; 7: 15-20.

13. Cramer D.W., Missmer S.A. The epideomiology of endometriosis. Ann NY Asad Sci 2002; 955: 11-22; discussion 34-36, 396,-406.

14. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et.al. ESHRE guidline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Repord 2005; 20: 2698-2704.

15. Marsden D.E., Hacker N.F., Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Practice-Reaserch Clin Obst - Gyn 2001; 15(3): 393-405.

16. Osteen K., Bruner –Tran K., On D. et.al. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: Potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. Ann N Y Asad Sci 2002; 955: 139-146.

17. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S. et.al. Randomized clinical trial of a levonor

gestrelreleasing intrauterine system and a depot GnRG analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 1993-1998.