

A light gray silhouette of a woman in a long, flowing dress is centered on the page. The background is divided into three horizontal sections: a light gray top section, a teal middle section, and a light gray bottom section. The authors' names are in the top section, the title is in the teal section, and the editor's name is in the bottom section.

Н. А. Шешукова, П. В. Буданов,
К. Р. Бахтияров

Клиническая ГИНЕКОЛОГИЯ

Под редакцией С. А. Левакова

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Н. А. Шешукова
П. В. Буданов
К. Р. Бахтияров

КЛИНИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора С. А. Левакова

Чебоксары
Издательский дом «Среда»
2020

УДК 618.2(075.8)

ББК 57.1я73

Ш54

Авторы

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Н. А. Шешукова;

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

П. В. Буданов;

д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии
Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

К. Р. Бахтияров

Рецензенты

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»

Ю. Э. Доброхотова;

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А. И. Евдокимова»

И. Б. Манухин

Ш54 **Клиническая гинекология:** учебное пособие / Н. А. Шешукова,
П. В. Буданов, К. Р. Бахтияров; под ред. С. А. Левакова. – Чебоксары:
ИД «Среда», 2020. – 252 с.

ISBN 978-5-907313-63-7

В учебном пособии представлены клинические рекомендации по всем основным гинекологическим заболеваниям и синдромам, подробно изложены современные представления о диагностике, фармакотерапии, вариантах хирургического лечения и профилактике различных нозологических форм в гинекологии. Учебное пособие предназначено для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров в ординатуре по специальности 31.08.01 «Акушерство и гинекология», 31.08.54 «Общая врачебная практика (семейная медицина)».

DOI 10.31483/a-205

ISBN 978-5-907313-63-7

© Шешукова Н. А., Буданов П. В.,
Бахтияров К. Р., 2020

© ИД «Среда», оформление, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Варианты нарушения менструального цикла	9
1.1. Основы регуляции менструального цикла и репродуктивной функции	9
1.2. Обследование пациенток с нарушением менструальной функции	13
1.3. Аменорея	20
1.4. Синдром поликистозных яичников	32
1.5. Аномальные маточные кровотечения	38
1.6. Дисменорея	43
1.7. Предменструальный синдром	47
Глава 2. Доброкачественные заболевания органов репродуктивной системы	50
2.1. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки ..	50
2.2. Гиперпластические процессы эндометрия	71
2.3. Миома матки	81
Локализация	87
2.4. Эндометриоз	99
2.5. Доброкачественные новообразования яичников	111
2.6. Доброкачественная дисплазия молочной железы	126
Глава 3. Неотложные состояния в гинекологии	134
3.1. Острый живот в гинекологии	134
3.2. Эктопическая беременность	140
3.3. Интенсивная терапия массивной кровопотери и геморрагического шока	145

Глава 4. Воспалительные заболевания органов малого таза	151
4.1. Воспалительные заболевания органов малого таза.....	151
4.2. Вульвовагинальный кандидоз.....	162
4.3. Бактериальный вагиноз.....	164
4.4. Аэробный вагинит.....	166
4.5. Трихомонадная инфекция	168
4.6. Хламидийная инфекция.....	169
4.7. Микоплазменная инфекция.....	172
4.8. Герпетическая генитальная инфекция.....	174
4.9. Папилломавирусная инфекция.....	176
Глава 5. Бесплодие в браке	179
5.1. Клинические проблемы бесплодия в браке	179
5.2. Вспомогательные репродуктивные технологии.....	187
5.3. Синдром гиперстимуляции яичников	191
Глава 6. Планирование семьи	196
6.1. Варианты контрацепции.....	196
6.2. Методики прерывания беременности.....	201
Глава 7. Климактерий.....	203
Литература	207
Приложения	232
Тестовые задания	232
Ситуационные задачи	241

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ	агонисты гонадотропных релизинг-гормонов
АД	артериальное давление
АМГ	антимюллеровый гормон
АМК	аномальные маточные кровотечения
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АФП	альфафетопротеин
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК	внутриматочный контрацептив
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГнРГ	гонадотропный релизинг-фактор
ГПЭ	гиперпластические процессы эндометрия
ГЭК	гидроксиэтилированный крахмал
ДА	дофамин
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭА-С	дегидроэпиандростерон-сульфат
ЗТ	зона трансформации
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИКСИ	инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИР	индекс резистентности
ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ	колонеобразующие единицы
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МАНК	метод амплификации нуклеиновых кислот
МГТ	менопаузальная гормональная терапия
МКБ-10	Международная классификация болезней 10 пересмотра
МПЭ	многослойный плоский эпителий
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МЭ	метапластический эпителий
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОЦК	объем циркулирующей крови

ПМС	предменструальный синдром
ПЦР	прямая полимеразная реакция
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РДСВ	респираторный дистресс синдром взрослых
РКС	расширенная кольпоскопия
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЭА	раковый эмбриональный антиген
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СРЯ	синдром резистентных яичников
СТГ	соматотропный гормон
Т3	тироксин
Т4	трийодтиронин
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦВД	центральное венозное давление
ЦДК	цветовое доплеровское картирование
ЦНС	центральная нервная система
ЦЭ	цилиндрический эпителий
чМГ	человеческий менопаузальный гормон
ЧСС	частота сердечных сокращений
чХГ	человеческий хориальный гонадотропин
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
AFS	Американское общество по репродуктивной медицине
AGC	эпителий канала шейки матки с признаками атипии
AIS	злокачественные клетки цервикального канала
ASC	атипичные клетки плоского эпителия
ASC-H	атипичные клетки плоского эпителия, нельзя исключить изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности
ASCUS	неклассифицируемые атипичные клетки плоского эпителия
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
β-ХГЧ	бета-субъединица хорионического гонадотропина
CGIN	цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия
CIN	цервикальная интраэпителиальная неоплазия
CIN I	цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени
CIN II	цервикальная интраэпителиальная неоплазия средней степени
CIN III	цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени
CIL	плоскоклеточные интраэпителиальные поражения
CIS	карцинома in situ (преинвазивный рак)

Ig	иммуноглобулин
EH	эндометриальная гиперплазия
EIN	эндометриальная интраэпителиальная гиперплазия
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США
FIGO	Международная федерация акушеров и гинекологов
HSIL	изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis Group
LSIL	изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности
MRg-FUS	высокоинтенсивный ультразвук под контролем магнитно-резонансного томографа
SIL	плоскоклеточные интраэпителиальные поражения
TBS	классификационная система Bethesda
PGT-A	количественные хромосомные изменения
PGT-SP	структурные хромосомные перестройки
RMI	индекс риска малигнизации
17-OH	17 – оксипрогестерон

ВВЕДЕНИЕ

Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации (РФ) неразрывно связана с постоянным совершенствованием высшего и последипломного образования, их преемственности и непрерывности на всех его уровнях, повышения уровня и качества оказания высококвалифицированной медицинской помощи в соответствии с установленными требованиями и стандартами в сфере здравоохранения (в соответствии с Проектом приказа Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по акушерству и гинекологии» от 11.01.2016 г. и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Нормативно-правовую основу учебного пособия составляют также клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ (протоколы лечения), разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Безусловно, со временем тактика ведения пациенток с различными гинекологическими заболеваниями совершенствуется, дополняет и/или изменяет сложившиеся ранее представления, поэтому, сегодня есть необходимость не только в согласованных действиях врачей акушеров-гинекологов и профильных специалистов, но и унификации клинических подходов.

В настоящее учебное пособие включены нозологии в соответствии с определенными установленными критериями Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10, 2004), материал включает и собственный клинический опыт авторов. Представленная информация познакомит читателей с современными концепциями диагностики и лечения наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, особенностями маршрутизации пациенток в специализированные лечебные учреждения, что окажет помощь в повседневной работе врача акушера-гинеколога, значительно повысит эффективность лечения и улучшит прогноз заболевания. Кроме того, в учебном пособии рассматриваются актуальные вопросы по сохранению репродуктивного здоровья женщины в различные возрастные периоды.

ГЛАВА 1. ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

1.1. Основы регуляции менструального цикла и репродуктивной функции

Репродуктивная система человека – это комплекс органов и систем, которые обеспечивают процесс оплодотворения и способствуют продолжению биологического вида, т.е. воспроизведению человека. Согласно современным представлениям, нормальная функция репродуктивной системы у человека базируется на взаимодействии пяти основных уровней единой нейрогуморальной цепи: кора головного мозга, гипоталамус, гипофиз, яичники, периферические органы и ткани.

Первый и наиболее высокий уровень регуляции менструально-репродуктивной функции – *кора головного мозга*. Она воспринимает импульсы внешней среды (звуковые, эмоциональные, стрессовые, световые и т.д.), а также внутренних рецепторов и передает их в секреторные ядра гипоталамуса с помощью нейротрансмитеров – веществ-передатчиков. Спектр физиологически активных веществ, способных регулировать секрецию гипоталамических нейрогормонов, достаточно широк. К ним относятся: классические нейромедиаторы адренергической и холинергической природы (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин, дофамин), ряд аминокислот (гамма-аминомасляная кислота), а также вещества с морфиноподобным действием, способные связываться с опиодными рецепторами мозга (эндорфины, энкефалины, динорфины). Функциональная активность гипоталамических нейроэндокринных клеток опосредованно контролируется различными отделами головного мозга с помощью нервных импульсов, поступающих по различным афферентным путям. Адекватность восприятия центральной нервной системой (ЦНС) различных воздействий зависит от характера внешних раздражителей (силы, частоты, длительности их действия), а также от исходного состояния ЦНС, влияющего на ее устойчивость к стрессовым нагрузкам.

Второй уровень регуляции нейро-эндокринной системы представлен *гипоталамусом* (расположен выше и несколько кзади от гипофиза). Гипоталамус – важный компонент ЦНС, который участвует в регуляции полового поведения, осуществляет контроль за температурой тела, вегетативными и сосудистыми реакциями и рядом других жизненно важных функций организма. Гипоталамус – очень небольшое образование, на долю которого приходится лишь 1–2% всего вещества мозга. Гипоталамус разделяют на медиальный и латеральный. В медиальной области выделяют 3 больших группы ядер – переднюю, туберальную и заднюю. Латеральная область – это крупный проводящий путь, посредством которого

медиальные гипоталамические ядра связаны с остальными отделами мозга. Между различными ядрами и областями гипоталамуса существует внутригипоталамические связи. В то же время, ядра гипоталамуса тесно связаны со многими областями мозга.

Гипоталамус секретирует рилизинг – стимулирующие факторы (либерины) и ингибирующие факторы (статины), которые стимулируют или, соответственно, блокируют выработку гормонов гипофиза. Таким образом, статины и либерины осуществляют контроль за гипофизом. В настоящее время выделено и изучено пять таких факторов: тиреолиберин, кортиколиберин, соматолиберин, гонадолиберин и соматостатин.

Непосредственное отношение к регуляции менструальной и репродуктивной функции имеют гонадолиберин и люлиберин (однако, последний до конца еще не изучен) – эти пептинергические вещества обнаружены не только в гипоталамусе, но и во многих отделах головного и спинного мозга, в вегетативной нервной системе, в эндокринных железах, в желудочно-кишечном тракте, яичниках, плаценте. Значение этих факторов в регуляции репродуктивной функции может меняться на протяжении жизненного цикла женщины.

Большинство гормонов из гипоталамуса секретируются эпизодически (пульсирующий ритм – воспроизводят сигналы с частотой 1 импульс в час), некоторые имеют циркадный ритм (смена дня и ночи). Концентрации гонадолиберина, вводимые постоянно, а не в пульсирующем режиме, приводят к подавлению секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) (на этом основан механизм действия агонистов гонадолиберина).

Пики гонадотропного рилизинг-фактора (ГнРГ) точно коррелируют с пиками ЛГ. Частота пиков в первую фазу менструального цикла составляет около одного каждые 90 мин, в середине цикла частота немного увеличивается. Из-за эффекта обратной связи (действия прогестерона на гипоталамус) пики постепенно урежаются и доходят до одного каждые 4–6 часов в лютеиновую фазу.

Активность нейросекреции в гипоталамусе регулируется как половыми гормонами, которые поступают из кровотока, так и нейротрансмиттерами, образующимися в коре головного мозга.

Третий уровень регуляции репродуктивной и менструальной функции – *гипофиз*. Состоит гипофиз из трех долей: передней, задней и промежуточной. Непосредственное отношение к регуляции репродуктивной функции имеет передняя доля – аденогипофиз, который содержит несколько типов клеток, секретирующих свои собственные гормоны: тиреотропный гормон (ТТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), пролактин (ПРЛ), соматотропный гормон (СТГ), ЛГ и ФСГ. ТТГ стимулирует секрецию гормонов щитовидной железы, АКТГ – секрецию гормонов коры надпочечников, пролактин – стимулирует рост молочных желез

во время беременности и лактацию после родов, СТГ стимулирует рост, а также обладает анаболическим действием. Секретию половых гормонов регулируют ФСГ и ЛГ.

Особенностью секреции ГнРГ является его пульсирующий характер. Такой же пульсирующий ритм секреции гомонов гипофиза является прямым следствием сигналов, поступающих их гипоталамуса. Механизм действия Гн-РГ на секрецию гонадотропинов включает в себя связывание со специфическими рецепторами гонадотрофов аденогипофиза и последующим воздействием на плазматическую мембрану. Характер пульсирующего ритма Гн-РГ, ЛГ и ФСГ меняется в зависимости от фаз менструального цикла, что объясняется особенностями изменения концентрации стероидных гормонов в яичниках и их влиянием на различные уровни гипоталамо-гипофизарной области. Эстрадиол по механизму «обратной связи» снижает амплитуду «выбросов» гонадотропинов в кровь на уровне аденогипофиза, в то время как прогестерон снижает частоту «пульсации», воздействуя на аркуатные ядра гипоталамуса. Биологическое действие ФСГ и ЛГ в организме человека заключается в стимуляции функции яичников и регуляции в них стероидогенеза.

Следующий уровень регуляции репродуктивной функции – *яичники*. В каждом слое яичника имеются клетки, содержащие рецепторы к гонадотропным и стероидным гормонам. Корковый слой – основное место, где происходит взаимодействие клеток и гормонов в репродуктивном периоде. В яичниках вырабатываются эстрогены, секреция которых регулируется гормонами гипофиза. Прогестерон секретруется в яичниках в течение всего менструального цикла, но основное количество гормона образуется желтым телом в течение второй фазы цикла. Андрогены вырабатываются в яичниках в виде тестостерона и андротестостерона, причем оба эти гормона являются предшественниками эстрогенов. Ингибин – гормон, который вырабатывается клетками растущих фолликулов, снижает уровень ФСГ до такого уровня, при котором развивается только доминантный фолликул. Контроль за циклической функцией яичников обеспечивает гипоталамус посредством адекватного высвобождения ГнРГ. Гипофиз, будучи изолирован, по существу, не может функционировать, он зависит от гипоталамуса; продукция его гормонов определяется ГнРГ и механизмом обратной связи со стороны стероидных гормонов яичников и ингибина.

К пятому уровню регуляции репродуктивной функции относят *матку и другие периферические органы*. В матке, эндометрии, маточных трубах и во влагалище под воздействием гормонов (гипоталамус-гипофиз-яичники) происходят определенные циклические изменения.

Менструальный цикл – циклически повторяющиеся изменения в организме женщины, внешним проявлением которых служит менструация. Если оплодотворение не происходит, функциональный слой эндометрия

отторгается, начинается менструальное кровотечение, а в репродуктивной системе вновь и в той же последовательности происходят процессы, обеспечивающие созревание яйцеклетки. Биологическое значение этих изменений заключается в обеспечении репродуктивной функции на этапах созревания яйцеклетки, ее оплодотворения и имплантации зародыша в матке.

В первую фазу менструального цикла в яичниках происходит рост и созревание фолликулов (созревание фолликула происходит в три стадии). В процессе созревания фолликулов ФСГ стимулирует продукцию эстрогенов в гранулезных клетках. Наиболее развитый фолликул в середине фолликулярной фазы становится доминантным, а снижение уровня ФСГ способствует атрезии остальных фолликулов. В эндометрии отмечается пролиферация клеток железистого эпителия и стромы и формирование функционального слоя.

Овуляция – это разрыв доминантного фолликула и выход яйцеклетки вместе с яйценосным бугорком и фолликулярной жидкостью в брюшную полость. Овуляция определяется наличием антиапоптозных факторов (ФСГ, эстрадиол, яичниковые пептиды), которые препятствуют естественной тенденции ооцита к атрезии. Процесс овуляции завершается формированием желтого тела. В гранулезных клетках фолликула начинается лютеинизация, и они, вместе с тека клетками и сосудами, образуют желтое тело. Желтое тело – основной источник стероидных гормонов. Если беременность не наступает, то желтое тело регрессирует и превращается в белое тело. В случае наступления беременности желтое тело под влиянием хорионического гормона продолжает секретировать прогестерон и поддерживает беременность на ранних сроках.

Во вторую фазу менструального цикла в эндометрии происходят секреторные изменения, образование в железистом эпителии цитоплазматических вакуолей, содержащих гликоген, пептиды, иммуноглобулины и т.д., а также усиленное развитие артериол в железах. Эти изменения необходимы для подготовки эндометрия к имплантации. Менструация обусловлена значительным снижением уровня эстрогенов и прогестерона, что вызывает соответствующие изменения в эндометрии. Функциональный слой отторгается до базального, из сосудов начинается кровотечение. Регенерация функционального слоя эндометрия начинается уже на второй день менструального кровотечения. Нормальный менструальный зависит от функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Значение имеют как центральные регулирующие механизмы, так и яичниковые стероиды, осуществляющие воздействие на секрецию гонадотропных гормонов по механизму обратной связи.

Рецепторы к половым гормонам есть не только в структурах репродуктивной системы, но и в ЦНС, коже, жировой, костной ткани, молочной железе. Биологическое действие половых гормонов на нерепродуктивные

органы заключается в изменении секреции сальных желез, развитии костно-мышечной системы, распределении жировой ткани, влиянии на кожу, волосы, слизистые оболочки и т.д.

Самый главный закон, регулирующий продукцию половых гормонов в организме женщины – это закон отрицательной обратной связи (пример: ФСГ стимулирует яичники для выработки эстрогенов, в свою очередь повышающийся уровень эстрогенов подавляет продукцию ФСГ гипофизом). Однако, женская половая система является единственной эндокринной системой в организме, которая использует также и положительную обратную связь (пример: когда гипофиз воспринимает достаточно высокий уровень эстрогенов в течение длительного периода, он реагирует подъемом продукции гонадотропинов – ЛГ).

Регуляция репродуктивной функции в женском организме является как бы образцом кибернетической саморегулирующей системы. При этом биологическая надежность регуляции обусловлена не только генетически запрограммированными механизмами, но и индивидуальными особенностями женщины, сохранностью ее здоровья, наличием или отсутствием вредных привычек, особенностями образа жизни, наличием и характером соматических, нейроэндокринных и инфекционных заболеваний.

Синхронное воздействие системы гипоталамус-гипофиз-яичники-матка обеспечивает процессы созревания яйцеклетки, овуляцию, отбор и продвижение наиболее полноценных мужских половых клеток к яйцеклетке, оплодотворение и, далее, транспорт оплодотворенной яйцеклетки в матку, имплантацию в подготовленный эндометрий.

Таким образом, репродуктивная система, состоящая из совокупности конкретных структурных элементов, обеспечивает реализацию детородной функции. При этом компоненты репродуктивной системы за счет внутрисистемных связей позволяют ей функционировать в автономном режиме и быть существенно независимой от внешних факторов.

1.2. Обследование пациенток с нарушением менструальной функции

Для диагностики причин нарушений менструальной функции используются клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Обследование пациенток следует начинать с оценки жалоб тщательного *сбора анамнеза*, что позволяет поставить предварительный диагноз и определить последовательность применения методов диагностики.

При анализе жалоб следует обращать внимание на характер нарушения менструальной функции (редкие менструации или их отсутствие; ациклические кровотечения; кровянистые выделения до или после менструации); наличие болевого синдрома (уточнить причину и время начала – с периода

менархе, после перенесенных генитальных инфекций, аборт, самопроизвольных выкидышей, родов и др.); бесплодие; невынашивание беременности; выделения из молочных желез; усиленный рост волос на лице и теле; головная боль; снижение либидо; сердцебиение; потливость; утомляемость.

Сбор анамнеза включает:

– *анализ менструальной и репродуктивной функции*: время становления менархе; характер становления менструального цикла и его особенности до и при обращении к врачу; данные о беременностях (уточняется их количество, особенности течения беременности, особенности оперативных вмешательств и их осложнения);

– *изучение соматического анамнеза*: перенесенные детские инфекции; оперативные вмешательства; стрессовые ситуации; наличие хронических экстрагенитальных заболеваний (заболевания почек, печени, молочных желез);

– *эндокринные нарушения* – время начала нарушений; связь с другими заболеваниями, оперативными вмешательствами, стрессовыми ситуациями, началом половой жизни, приемом лекарственных препаратов;

– *наличие наследственной предрасположенности* к нарушению менструального цикла, бесплодию, развитию синдрома поликистозных яичников, доброкачественных и злокачественных опухолей, сахарного диабета, нарушению жирового обмена, сердечно-сосудистых заболеваний

– *получение информации о наличии гинекологических заболеваний* – уточняются все перенесенные гинекологические заболевания; оперативные вмешательства на половых органах; диагностические и лечебные процедуры;

– *изучение лекарственного анамнеза* – следует уточнить прием пациенткой лекарственных препаратов, влияющих на различные уровни нейроэндокринной системы (нейролептики, психотропные и гормональные препараты); отметить наличие аллергических и побочных эффектов на прием лекарственных средств.

Клиническое обследование включает оценку телосложения и размеров тела, характер распределения жировой ткани, состояние кожных покровов, характер оволосения, обследование молочных желез и гинекологическое обследование.

Наряду с нормальным *телосложением* принято выделять следующие его типы:

– *инфантильный* – небольшой рост; недоразвитие молочных желез; общеравномерносуженный таз; позднее менархе; нерегулярный менструальный цикл; дисменорея;

– *гиперстенический* - невысокий (средний) рост; длина ног по сравнению с длиной туловища незначительная; плечевой пояс узкий; подкожно-жировая клетчатка выражена хорошо; менструальный цикл нормальный;

– интерсексуальный – недостаточная дифференцировка пола, особенно вторичных половых признаков; сильно развит волосяной покров, нередко по мужскому типу; черты лица напоминают мужские; половые органы гипопластичные; менструальный цикл нормальный или нарушен;

– астенический – анатомическая и функциональная слабость всей мышечной и соединительнотканной системы; ослабление мышечного и соединительнотканного аппарата тазового дна и промежности; нарушение менструального цикла (обильные менструации, длительные).

Индекс массы тела (ИМТ) – показатель, который наиболее точно характеризует отклонение от нормальной массы тела (индекс *Body*). Индекс массы тела определяется как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат.

В норме ИМТ в репродуктивном периоде составляет 20-26. Снижение ИМТ (менее 20) указывает на наличие астенического синдрома. ИМТ=26-30 свидетельствует о малой вероятности возникновения метаболических нарушений, ИМТ выше 30 – о средней степени риска развития метаболических нарушений, ИМТ выше 40 – о высокой степени риска развития метаболических нарушений.

Корреляция ИМТ со степенью ожирения:

- ИМТ = 26–30 – I степень;
- ИМТ = 31–35 – II степень;
- ИМТ = 36–40 – III степень;
- ИМТ >40 – IV степень.

При *осмотре кожных покровов* отмечается сухость кожи, повышенная сальность, наличие акне, повышение пористости, наличие пигментации, кровоизлияний, стрий.

При изучении *характера оволосения* следует учитывать национальность и семейный анамнез:

- lanugo – нежное оволосение, пушковые волосы;
- hypertrichosis – выраженное оволосение на местах, характерных для женского организма;
- hirsutismus – усиленное оволосение по мужскому типу;
- virilismus – совокупность признаков, наблюдающихся у женщин и характеризующихся появлением мужских черт, вызванных действием андрогенов.

Для оценки степени оволосения – определяется гирсутное число на 11 областях тела женщины (верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, предплечье, бедро, голень) по шкале Ferriman и Galway, 1961 (приложение 2):

- нормальное оволосение для русской женщины – 1–7 баллов;
- оволосение между нормальным и избыточным – 8–12 баллов;
- гирсутизм – более 12 баллов.

Исследование молочных желез включает в себя оценку степени развития; наличие болезненности, асимметрии, уплотнений, выделений из соска, втянутости соска и/или кожи; обследование аксилярных зон с целью выявления увеличенных лимфатических узлов. Классификация галактореи представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация галактореи

<i>Степень галактореи</i>	<i>Описание галактореи</i>
I	Выделение молозива из сосков при пальпации
II	Выделение молозива из сосков струей при пальпации
III	Спонтанное выделение молозива

Определение степени развития молочных желез проводится по шкале Tanner, 1962 (таблица 2).

Таблица 2

Определение степени развития молочных желез

<i>Степень развития молочной железы</i>	<i>Описание молочной железы</i>
I	Возвышение соска над грудью
II	Сосок и ареола слегка приподняты
III	Ареола и железы слегка приподняты
IV	Ареола и сосок возвышаются над молочной железой
V	Ареола сливается с контуром железы, сосок возвышается над общим контуром железы и ареолы

Гинекологическое обследование включает осмотр наружных половых органов, стенок влагалища и шейки матки, а также проведение бимануального исследования (по показаниям – ректальное исследование).

Тесты функциональной диагностики проводятся с целью оценки гормональной функции яичников и позволяет судить о произошедшей овуляции и длительности фаз менструального цикла. Измерение базальной температуры проводится утром, не вставая с постели в течение 5–7 мин. Признаком овуляторного цикла является двухфазный характер температуры с западением в день овуляции на $0,2-0,3^{\circ}$ и последующим подъемом во II фазу более, чем на $0,5^{\circ}$ при длительности лютеиновой фазы не менее 12–14 дней. При отсутствии овуляции кривая базальной температуры ниже 37° и носит монофазный характер, для неполноценной лютеиновой фазы характерно укорочение второй фазы, а также медленный, «ступенчатый» подъем.

Глава 1. Варианты нарушения менструального цикла

Определение цервикального числа по Insler в баллах проводится для оценки эстрогенной насыщенности (эстрогены стимулируют секрецию большого количества слизи). Показатели цервикального числа от 0 до 8 баллов указывает на низкую эстрогенную насыщенность, от 9 до 11 баллов – на умеренную, а от 12 до 15 баллов – на высокую. Подсчет цервикального числа в баллах представлен в таблице 3.

Таблица 3

Подсчет цервикального числа по Insler

<i>Параметры цервикальной слизи</i>	<i>Баллы</i>	<i>Характеристика параметров</i>
Количество	0	0 мл
	1	0,1 мл
	2	0,2 мл
	3	0,3 мл
Вязкость	0	густая липкая
	1	вязкая
	2	маловязкая
	3	водянистая
Кристаллизация	0	нет
	1	атипичный рисунок
	2	первичные и вторичные ветви папоротника
	3	третичные и четвертичные ветви папоротника
Растяжимость	0	менее 1 см
	1	1–4 см
	2	5–8 см
	3	9 см и более
Клеточность	0	более 11 клеток
	1	6–10 клеток
	2	1–5 клеток
	3	отсутствуют

Гормональные методы позволяют проводить оценку гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем. Кровь берется натощак с 9.00 до 12.00 из локтевой вены (при регулярном менструальном цикле кровь берется на 2-5 день цикла, при нарушении цикла по типу аменореи или олигоменореи – в любой день цикла), перед забором крови не рекомендуется проводить гинекологическое исследование, осмотр и пальпацию молочных желез. Гормональное исследование включает определение уровня следующих гормонов: ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, 17-ОП, ДЭА-С, по показаниям – ТТГ, Т3, Т4. Для оценки овариального резерва используется гормональный и ультразвуковой методы исследования (таблица 4).

Оценка овариального резерва

<i>Показатель</i>	<i>Нормальный</i>	<i>Сниженный</i>
Возраст	<35 лет	>35 лет
ИМТ	20–25	>30
Уровень ФСГ	<10 МЕ/л	>10 МЕ/л
Уровень АМГ	>1,0 нг/мл	<0,9 нг/мл
Число фолликулов диаметром <10 мм	не менее 10	менее 5
Объем обоих яичников	не менее 10 см ³	менее 5 см ³
Ответ на стимуляцию овуляции	хороший	бедный

Гормональные пробы (прогестероновая и циклическая) проводятся у пациенток с аменореей. Прогестероновая проба позволяет оценить уровень эстрогенной насыщенности и адекватность ответной реакции эндометрия на введение прогестерона. В течение 10 дней назначают препараты прогестерона (дидрогестерон 10 мг, 1% раствор прогестерона 1 мл в/м): проба расценивается как положительная (через 3–7 дней отмечается менструальноподобная реакция) или отрицательная (менструальноподобной реакции нет).

При отрицательной прогестероновой пробе показано проведение циклической пробы – назначение комбинированных оральных контрацептивов по схеме в течение 21 дня: положительная проба – наличие эндометрия, чувствительного к стероидам; отрицательная проба свидетельствует о маточной форме аменореи.

Функциональные пробы позволяют:

- уточнить состояние, сохранность, резервные способности различных уровней нейроэндокринной системы;
- провести дифференциальный диагноз между функциональными и органическими нарушениями, а также первичной и вторичной гипопункции периферических эндокринных желез;
- определение гипоталамической и гипофизарный уровень поражения.

В зависимости от действия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую и надпочечниковую системы подразделяются на стимулирующие и подавляющие (таблица 5).

Функциональные пробы

Показание	Стимулирующие пробы	Подавляющие пробы
Оценка секреции пролактин (гиперпролактинемия)	проба с тиролиберином проба с метоклопрамидом	проба с парлоделом
Оценка секреции гонадотропинов (нерегулярный менструальный цикл, аменорея)	проба с гонадолиберином проба с климифеном	
Оценка функционального состояния надпочечников (уточнение генеза гиперандрогении)	проба с кортиколиберином	малая дексаметазоновая проба большая дексаметазоновая проба

Методики проведения функциональных проб и их оценка представлены в приложении 3.

Ультразвуковое исследование – неинвазивный инструментальный метод диагностики, позволяющий определить циклические процессы в эндометрии и в яичниках, происходящие под действием эстрогенов и прогестерона: толщину эндометрия, диаметр доминирующего фолликула, овуляторный характер менструального цикла, наличие желтого тела.

Рентгенологическое исследование у пациенток с нарушением менструального цикла:

- краниограмма в сагиттальной и фронтальной проекциях (диагностика опухоли гипофиза);
- компьютерная томография турецкого седла (диагностика микроаденомы гипофиза размерами менее 1 см в диаметре);
- гистеросальпингография (наличие внутриматочной патологии, проходимость маточных труб, спаечный процесс в малом тазу).

Определение *минеральной плотности костной ткани* указывает на содержание кальция в 1 см² костной ткани и позволяет выявить степень резорбции костей (степень развития остеопороза): рентгенологический метод позволяет установить остеопороз при потере около 40% костной ткани; компьютерная томография, моно- и бифотонная абсорбциометрия позволяют диагностировать 1–2% потери костной ткани.

1.3. Аменорея

Аменорея – один из вариантов нарушения менструальной функции, является проявлением целого ряда заболеваний женского организма и свидетельствует о наличии функциональной и/или органической патологии в репродуктивной системе или сопряженных с ней системах и органах.

Код МКБ-10:

- N 91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации
Исключена: дисфункция яичников
- N 91.0 Первичная аменорея
Нарушение менструаций в пубертатном периоде
- N 91.1 Вторичная аменорея
Отсутствие менструаций у женщин, у которых раньше они были
- N 91.2 Аменорея неуточненная
Отсутствие менструаций БДУ
- E 28.3 Первичная яичниковая недостаточность
Низкое содержание эстрогенов
Преждевременная менопауза
Устойчивый овариальный синдром
Исключены: менопауза (N95.1)
чистый гонадный дисгенез (Q99.1)
синдром Тернера (Q96.-)
- Q96 Синдром Тернера
Исключен: синдром Нунан (Q87.1)
- Q96.0 Кариотип 45,X
- Q96.1 Кариотип 46,X iso (Xq)
- Q96.2 Кариотип 46,X с аномальной половой хромосомой, за исключением iso (Xq)
- Q96.3 Мозаицизм 46,X/46,XX или XY
- Q96.4 Мозаицизм 46,X/другая клеточная линия (линии) с аномальной половой хромосомой
- Q96.5 Другие варианты синдрома Тернера
- Q96.6 Синдром Тернера неуточненный
- Q97 Другие аномалии половых хромосом, женский фенотип, не классифицируемые в других рубриках
- Q98 Другие аномалии половых хромосом, мужской фенотип, не классифицируемые в других рубриках
- Q99 Другие аномалии хромосом, не классифицируемые в других рубриках

Классификации.

Первичная аменорея – отсутствие самостоятельных менструаций. Первичную аменорею классифицируют в зависимости от наличия или отсутствия развития вторичных половых признаков. Аменорея считается патологической у девушек к 14 годам без признаков полового созревания или к 16 годам при наличии вторичных половых признаков.

Вторичная аменорея – отсутствие менструаций в течение 6 месяцев и более у женщин, которые с менархе имели регулярный или нерегулярный ритм менструаций (олигоменорея).

Физиологическая аменорея – отсутствие менструаций, обусловленное физиологическими периодами жизни женщины (до наступления менархе, во время беременности, лактации и в постменопаузе).

Патологическая аменорея – отсутствие менструаций в результате функциональных или органических нарушений в регуляции репродуктивной системы женщины.

Классификация в зависимости от уровня гонадотропных гормонов:

– нормогонадотропная: врожденные или приобретенные аномалии матки и половых путей, заболевания, сопровождающиеся высоким уровнем андрогенов;

– гипогонадотропная: нарушение синтеза гонадотропных гормонов;

– гипергонадотропная: гонадные, хромосомные или генетические дефекты, нарушающие механизм обратной связи, необходимой для подавления гонадотропных гормонов.

Причинами первичной аменореи при нормальном развитии половых признаков являются:

– задержка физического развития;

– синдром резистентных яичников;

– беременность;

– отсутствие чувствительности к андрогенам (генотип ХУ, тестикулярная феминизация);

– нарушение развития половых органов (нарушение проходимости девственной плевы, поперечная перегородка влагалища, отсутствие влагалища и матки).

Причины первичной аменореи при отсутствии признаков развития половых органов (учитывается оценка роста):

– при нормальном росте: гиперпролактинемия, дисфункция гипоталамуса, гормональные нарушения, синдром истощения яичников, нарушение закладки половых органов;

– при низком росте: синдром пустого турецкого седла, синдром Тернера, гидроцефалия, травма, опухоли.

Варианты вторичной аменореи:

– физиологическая: беременность, лактация, постменопауза;

- гипоталамическая: потеря массы тела, физическая нагрузка, психологические потрясения, идиопатическая;
- гипофизарная: гиперпролактинемия, синдром Шихана, гипопитуитаризм;
- поражение на уровне гипофиз / гипоталамус: травмы и опухоли головы, туберкулез, саркоидоз, лучевая терапия на область черепа;
- маточная: синдром Ашермана;
- яичниковая: синдром истощенных яичников, синдром резистентных яичников;
- при наличии системных заболеваний: гипотиреоз, гипертиреоз;
- ятрогенная: прием комбинированных оральных контрацептивов и инъекционных прогестагенов, химиотерапия, лучевая терапия;
- избыточная продукция андрогенов: синдром поликистозных яичников, стертая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников.

Первичная аменорея. Наиболее частые причины первичной аменореи: задержка физического развития, пороки развития гонад, нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, анатомические причины.

Задержка физического развития происходит в результате преждевременного однократного высвобождения гонадотропин-рилизинг гормона, который становится активным. У таких девочек часто наблюдается семейный анамнез задержки менархе или полового созревания.

Дисгенезия гонад является врожденной патологией, при которой отсутствует функционально активная гормонопродуцирующая ткань яичников. В результате дефицита эстрогенов по принципу обратной связи увеличивается синтез и выделение гонадотропинов. В ходе мейотического деления половых клеток возможно возникновение аномального набора половых хромосом, что нарушает нормальное развитие гонады. Хромосомные дефекты могут быть количественными и структурными. К основным клиническим формам дисгенезии гонад относят: классическую, смешанную, чистую и стертую.

Классическая форма дисгенезии гонад (типичная форма, синдром Шерешевского-Гернера) вызвана хромосомными нарушениями, проявляющимися либо полным отсутствием, либо частичным повреждением одной из двух X-хромосом. *Клиническая картина* пациенток с классической формой дисгенезией гонад: низкий рост (не более 150 см); диспластическое телосложение (короткая шея со складками, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов, широкая грудная клетка, широкий угол между плечом и предплечьем, низкорасположенные ушные раковины, высокое небо); половой инфантилизм (рудименты матки и маточных труб, яичники в виде соединительнотканых тяжей); аменорея; отсутствие или гипоплазия молочных желез; аномалии прикуса, мочевыводящих путей, косоглазие, пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Диагноз синдрома Тернера ставится на основании:

- наличия характерных клинических признаков (типичный внешний вид);
- генетического обследования - наличие кариотипа 45-X и отсутствие полового хроматина;
- данных гормонального метода обследования – повышение уровня ФСГ (выше нормы в 10 и более раз), низкий уровень эстрадиола;
- ультразвукового исследования, по показаниям – диагностической лапароскопии.

Лечение – заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени или пожизненно: этинилэстрадиол и прогестерон (задачи терапии: развитие вторичных половых признаков, снижение активности гонадотропинов, циклические изменения в эндометрии с менструальноподобной реакцией, профилактика эстроген-дефицитных состояний). Наступление беременности возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий путем экстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклеток.

Чистая форма дисгенезии гонад – наиболее редкая форма дисгенезии гонад. *Клиническая картина* имеет свои особенности: морфотип евнухоидный или интерсексуальный (с увеличенными размерами грудной клетки и ног и уменьшенными размерами таза), половой инфантилизм (недоразвитие наружных половых органов и матки, гонады в виде соединительнотканых тяжей), аменорея, гипоплазия молочных желез, костный возраст отстает от календарного на 3–4 года.

Диагностика включает:

- данные клинической картины и объективного осмотра (типичный внешний вид, при синдроме Свайера – умеренно выраженный гирсутизм);
- гинекологическое исследование (признаки инфантилизма);
- ультразвуковое исследование (тяжи на месте матки и яичников);
- генетическое исследование – кариотип 46XX с нормальным или сниженным содержанием полового хроматина; при синдроме Свайера – кариотип 46XY, половой хроматин отсутствует или снижен;
- диагностическая лапароскопия при кариотипе 46XX (визуализируют матку, маточные трубы, белесоватые образования вместо яичников, иногда с несколькими примордиальными фолликулами).

Лечение. При выявлении кариотипа 46XY показано оперативное удаление гонад. После операции или при отсутствии в кариотипе Y-хромосомы – заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени или пожизненно: этинилэстрадиол и прогестерон. Наступление беременности возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий путем экстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклеток.

Стертая форма дисгенезии гонад характеризуется вариабельностью клинических проявлений и зависит от процентного соотношения нормального и абберантного клона клеток. Чем выше процент клона клеток с кариотипом 45X, тем в большей степени пациентки по внешнему виду и клинической картине похожи на пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера. При превалировании нормального клона с кариотипом 46XX у пациенток имеет место нормальный морфотип, спонтанное развитие вторичных половых признаков, спорадические самостоятельные менструации.

Диагноз стертой формы дисгенезии гонад ставится на основании:

- данных клинической картины и объективного осмотра (типичный внешний вид);
- гинекологического обследования (признаки полового инфантилизма);
- ультразвукового обследования (признаки дисгенетических гонад);
- гормонального исследования – высокий уровень ФСГ, низкий уровень эстрадиола;
- генетического исследования – кариотип 45X/46XX;
- диагностическая лапароскопия по показаниям.

Лечение – заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени или пожизненно: этинилэстрадиол и прогестерон. Наступление беременности возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий путем экстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклеток.

При **смешанной форме дисгенезии гонад** клиническая картина достаточно вариабельна и зависит от преобладания того или иного клона клеток: интерсексуальный морфотип, умеренно выраженный гирсутизм, соматические дисплазии, половой инфантилизм, отсутствие или гипоплазия молочных желез, развитие гормональноактивной опухоли яичника (опухоль гонад комбинированного строения с элементами стромы полового тяжа и половых клеток типа гонадобластомы, эмбриональной карциномы).

Диагностическими критериями смешанной формы дисгенезии гонад являются:

- характерная клиническая картина (типичный внешний вид);
- данные гинекологического обследования (вторичные половые признаки не развиты, вирилизация наружных половых признаков);
- данные ультразвукового обследования (гипоплазия матки, увеличенная гонада с одной стороны, с другой - яичник в виде соединительнотканного тяжа);
- данные гормонального метода исследования – высокий уровень ФСГ, тестостерона; минимальный уровень эстрогенов, прогестерона;
- данные генетического обследования – кариотип 45X/46XY, половой хроматин отсутствует;
- результаты биопсии гонад, взятой при проведении диагностической лапароскопии, – в гонадах выявляются элементы тестикулярной ткани

типа клеток Лейдига и Сертоли, а также гоноциты (недифференцированные половые клетки).

Лечение. Показано оперативное лечение – двустороннее удаление рудиментарных придатков. После операции при отсутствии признаков злокачественности – заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени или пожизненно: этинилэстрадиол и прогестерон. Наступление беременности возможно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий путем экстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклеток.

Синдром тестикулярной феминизации формируется на фоне врожденного дефекта андрогенных рецепторов, отсутствия фермента 5 α -редуктазы и рецепторов андрогенов в органах-мишенях (дефектный ген расположен в X-хромосоме). В ходе эмбрионального развития формируются тестикулы, секретирующие тестостерон, к которому ткани не чувствительны (с 8-ой недели эмбрионального развития) и АМГ, вызывающий регресс мюллеровых протоков. *Клиническая картина:* половое и подмышечное оволощение отсутствует, гипоплазия молочных желез, соски и околососковые поля не пигментированы, матка и верхняя треть влагалища отсутствуют, имеют место признаки вирилизации наружных половых органов, аменорея.

Диагноз синдрома тестикулярной феминизации ставится на основании:

- данных клинической картины и объективного осмотра (типичный внешний вид);
- гинекологического обследования (признаки полового инфантилизма, вирилизация наружных половых органов);
- ультразвукового обследования (признаки дисгенетических гонад);
- генетического исследования – кариотип 46XY, половой хроматин отсутствует или снижен;
- диагностическая лапароскопия (отсутствие матки и маточных труб, определение локализации гонад).

Лечение. Показано оперативное лечение – удаление неполноценных тестикул (в возрасте после 16 лет), кольцопоз. После операции при отсутствии признаков злокачественности – заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени или пожизненно: этинилэстрадиол и прогестерон.

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарной системы. При данной форме аменореи патологический процесс развивается на уровне гипоталамо-гипофизарной области, а нарушение циклической секреции гонадотропных гомонов является вторичным. *Причины* формирования гипоталамо-гипофизарной недостаточности:

- функциональные: стрессовые воздействия, травмы, недостаток питания, резкое снижение массы тела, интоксикации, инфекционные заболевания и другие;
- органические: опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

Для *клинической картины* характерны: гипоплазия наружных и внутренних половых органов, гипоплазия молочных желез, диспропорция телосложения, аменорея; первичная аменорея в сочетании с аносмией (синдром Каллмана). При постановке *диагноза* следует учитывать:

- клинические признаки;
- данные гинекологического обследования (признаки полового инфантилизма);
- данные ультразвукового обследования (наличие фолликулярного аппарата, ановуляция);
- результаты гормонального обследования – снижение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона; пролактин в норме или повышен; ановуляция по данным тестов функциональной диагностики;
- результаты проведения гормональных проб (прогестерон, кломифен, люлиберин) – определение уровня поражения;
- данные диагностической лапароскопии (наличие фолликулярного аппарата).

Лечебная тактика зависит от уровня поражения (гипофиз или гипоталамус) и степени гипоталамо-гипофизарной недостаточности:

- поражение на уровне гипоталамуса – стимуляция овуляции чМГ/чХГ (при заинтересованности в беременности);
- гипофизарная недостаточность - заместительная гормональная терапия на протяжении длительного времени: этинилэстрадиол и прогестерон; стимуляция овуляции чМГ/чХГ (при заинтересованности в беременности); по показаниям – аналоги допамина, тиреоидные гормоны;
- восстановление репродуктивной функции – применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Анатомическими причинами первичной аменореи являются пороки развития матки и влагалища, в основе большинства из них лежит нарушение процессов эмбриогенеза на различных этапах. Нередко пороки развития половых органов сочетаются с пороками развития мочевой системы и желудочно-кишечного тракта.

Атрезия гимена – полное отсутствие отверстия в гимене. Возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела уrogenитального синуса в период внутриутробного развития. Основные клинические симптомы – ежемесячная боль внизу живота, ощущение «распирания» в области малого таза (вследствие нарушения оттока менструальной крови и формирования гематокольпоса). Диагноз устанавливается при гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании органов малого таза. Лечение – хирургическое: рассечение гимена.

Аплазия влагалища – отсутствие части влагалища. Основные жалобы: ложная аменорея и болевой синдром (гематокольпос). Для диагностики используют осмотр и ультразвуковое исследование органов малого таза

(гематокольпос, гематометра, гематосальпинкс). Лечение – оперативное: рассечение влагалища с последующей его пластикой.

Синдром Рокитанского-Кюстнера-Хаузера – частичное или полное отсутствие влагалища при отсутствии матки. Основные жалобы: отсутствие менструаций, невозможность половых контактов, циклические тянущие боли внизу живота, нагрубание молочных желез, викарные менструации (носовые кровотечения, кровоизлияния под конъюнктиву глаз). По данным УЗИ органов малого таза – правильно развитые яичники с достаточным числом фолликулов. Кариотип – 46XX, гормональные показатели в пределах нормы. Лечение – хирургическое: кольпопоз из тазовой брюшины или сигмовидной кишки. Выполнение генеративной функции возможно с использованием суррогатного материнства.

Вторичная аменорея.

Наиболее частыми причинами вторичной аменореи являются: нарушение функции яичников, гипоталамо-гипофизарные функциональные и органические нарушения, гиперпролактинемия, патология матки.

Наиболее частыми причинами *функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы* являются: потеря массы тела, стрессовое воздействие, прием ряда лекарственных препаратов.

Развитие *аменореи на фоне потери массы тела* обусловлено нарушением нейромедиаторного обмена ЦНС с уменьшением выделения ГнРГ. Быстрая потеря 10–15% жировой ткани в пубертатном и постпубертатном периодах приводит к резкому прекращению менструаций (лептин, содержащийся в апудоцитах и четко коррелирующий с количеством жировой ткани, подавляет секрецию эстрадиола в гранулезных клетках фолликулов).

Лечение: высококалорийная диета, назначение седативных и психогенных препаратов, витаминотерапия, по показаниям – консультация психиатра (упорный отказ от пищи может быть симптомом юношеской шизофрении). Возможно самостоятельное восстановление менструаций. Гормональная (циклическая или заместительная) терапия проводится после нормализации массы тела и прекращения приема психотропных препаратов.

Психогенная аменорея является следствием психоэмоциональных нарушений. Увеличение синтеза эндорфинов и активизация коры надпочечников (увеличение уровня АКГГ) приводят к торможению синтеза ГнРГ и, опосредованно – синтеза гонадотропинов и стероидных гормонов в яичниках. *Диагноз* ставится на основании данных анамнеза, клинической картины и гормонального исследования (снижение гонадотропных и стероидных гормонов до базальных значений). Специального *лечения* не требуется, при нормализации психоэмоционального состояния пациентки – функция гипоталамо-гипофизарной системы восстанавливается.

Атрогенная аменорея (синдром гиперторможения яичников) вызвана приемом ряда лекарственных препаратов, действие которых подавляет гонадотропную функцию. К таким лекарственным средствам относятся:

комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, пролонгированного действия, аГнРГ, психогенных препараты и другие. Данная форма аменореи чаще развивается у женщин с признаками гипофункции яичников (позднее менархе, скудные и/или нерегулярные менструации). *Диагноз* ятрогенной аменореи устанавливается на основании анамнестических данных, результатов гормонального обследования (низкий уровень ФСГ и ЛГ, в ряде случаев повышение уровня пролактина), данных ультразвукового исследования (размеры матки и яичников в пределах нормы, толщина эндометрия не более 6 мм, фолликулярный аппарат представлен антральными фолликулами до 8–10 мм в диаметре). После отмены лекарственных средств менструальный цикл, как правило, восстанавливается в течение 3 месяцев, по показаниям назначают агонисты допамина и препараты, стимулирующие овуляцию.

Причинами *органических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы* являются: пролактинома, а также опухоли, секретирующие соматотропный или адренокортикотропный гормоны.

Вследствие некротических изменений в гипофизе на фоне спазма или кровоизлияния в переднюю долю гипофиза после массивных послеродовых кровотечений развивается *послеродовый гипопитуитаризм* (синдром Шихана). Диагноз устанавливается на основании данных анамнеза, а также результатов гормонального обследования (снижение уровня гонадотропинов, пролактина, АКТГ, ТТГ, тироксина, трийодтиронина, эстрадиола, кортизола в крови). Лечение включает назначение гормональной (циклической или заместительной) терапии, по показаниям – тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов.

Частые беременности, патологические роды, некроз и кровоизлияния в гипофиз становятся причиной развития *синдрома «пустого» турецкого седла*. Клиническим симптомом данной патологии может быть только аменорея без других признаков заболевания.

Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышенным содержанием пролактина. Синдром персистирующей галактореи-аменореи у женщин – это сочетание гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, галактореей и бесплодием. Основные виды гиперпролактинемии: физиологическая, фармакологическая и патологическая.

Фармакологическая (лекарственная) гиперпролактинемия может быть обусловлена: приемом ингибиторов рецепторов допамина; лекарственными средствами, подавляющими запасы допамина; ингибиторами синтеза допамина; препаратами, тормозящими метаболизм допамина и его секрецию; трициклическими антидепрессантами; эстрогенами, эстрогенсодержащими оральными контрацептивами, ципротероном ацетатом; антагонистами кальция.

Патологическая пролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса:

– первичная: заболевания гипоталамуса и гипофиза (аденомы гипофиза, псевдоопухоль мозга, интраселлярная киста гипофиза, интраселлярная менингиома, поражение ножки гипофиза, краниофарингиома, «пустое турецкое седло»);

– вторичная: первичный гипотериоз, синдром поликистозный яичников, эстрогенсекретирующие опухоли яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, цирроз печени, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.;

– гиперпролактинемия, связанная с эктопическим увеличением секреции пролактина.

Клинические симптомы:

– галакторея различной степени (за несколько лет до нарушения менструального цикла или одновременно с нарушением цикла);

– нарушение менструального цикла по типу первичной или вторичной аменореи, олигоменореи, преимущественно на фоне хронической ановуляции (реже на фоне недостаточности лютеиновой фазы);

– бесплодие.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз заболевания ставится после определения повышенного уровня ПРЛ в плазме крови. Забор крови рекомендуется проводить натощак, с 8 до 11 часов утра. При получении первого результата, указывающего на повышение концентрации ПРЛ более 550 мЕ/л (или более 25 нг/мл), гормональное исследование повторяют: у пациенток с сохраненным ритмом менструаций или олигоменореей на 5–7 день следующего менструального цикла, при аменорее – через 10–14 дней. Повышенный уровень ПРЛ в двух образцах крови является основанием для постановки диагноза гиперпролактинемии.

Для *диагностики* гиперпролактинемии используются:

– анализ анамнестических данных;

– клиническое обследование (умеренная гиперплазия молочных желез);

– гинекологическое обследование (инволютивные процессы в органах репродуктивной системы, низкое цервикальное число, гипоплазия матки);

– гормональный скрининг, кроме определения уровня ПРЛ, включает оценку содержания ТТГ, Т4св., гонадотропных гормонов, эстрадиола, тестостерона, кортизола, ДЭА-С, 17-ОП;

– рентгенологические методы обследования черепа и турецкого седла: рентгенография черепа (краниограмма), компьютерная или магнитно-резонансная томография;

– исследование глазного дна и полей зрения (проводят всем больным с гиперпролактинемией с целью уточнения состояния оптико-хиазмальной области).

Функциональная (идиопатическая) гиперпролактинемия характеризуется умеренным повышением уровня пролактина, нередко неуточненной этиологии. Диагноз функциональной гиперпролактинемии, ставится после исключения органической патологии гипофиза. Для клинической картины заболевания характерно: галакторея (у 30% пациенток); нарушение менструального цикла по типу олигоменореи на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы или наличием регулярного ритма менструаций в сочетании с недостаточностью лютеиновой фазы.

Причины органической гиперпролактинемии - различные органические изменения со стороны гипоталамо-гипофизарной области и турецкого седла. Рентгенологические методы обследования черепа подтверждают наличие микро- и макроаденом гипофиза различных размеров, кисты гипофиза или «пустое турецкое седло». Базальный уровень пролактина повышен в 4–10 и более раз по сравнению с нормой. В клинической картине заболевания преобладает нарушение менструальной функции по типу вторичной аменореи, а также головная боль различной интенсивности (ее происхождение связывают с раздражением нервных окончаний вследствие растяжения диафрагмы турецкого седла).

Лечение гиперпролактинемии:

– оперативное – нейрохирургическое вмешательство при макроаденомах (возможные осложнения: нарушение полей зрения, паралич глазодвигательных мышц, развитие пангипопитуитаризма);

– лучевое воздействие – при макроаденомах (возможные осложнения: нарушение полей зрения, паралич глазодвигательных мышц, развитие пангипопитуитаризма);

– медикаментозное – агонисты дофамина, бромкриптин и его аналоги (длительность лечения 6 месяцев); при микропролактиномах и макропролактиномах – пролонгированные препараты берголака и достинекса.

Динамическое наблюдение:

– при наличии микроаденомы – рентгенологический контроль (МРТ или КТ) проводят 1 раз в год;

– при наличии макропролактиномы – рентгенологический контроль (МРТ или КТ) проводят через 3–6 месяцев, затем ежегодно;

– контроль за уровнем пролактина в плазме крови при его нормализации осуществляют при микро- и макроаденомах гипофиза через 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно (увеличение уровня ПРЛ в плазме крови не всегда свидетельствует об увеличении микроаденомы);

– в качестве скринингового метода возможно использовать краниографию 1 раз в год, а обследование с использованием МРТ и КТ проводить тем пациенткам, у которых отмечены изменения на краниограмме, увеличение уровня пролактина в плазме крови, появление головных болей и/или проблем со зрением.

Причинами *маточной формы аменореи* являются атрезия цервикального канала и внутриматочные синехии. Восстановление проходимости цервикального канала возможно при зондировании. Лечение внутриматочных синехий – хирургическое, рассечение спаек при гистерорезектоскопии с последующей заместительной или циклической гормональной терапией.

Основными вариантами *яичниковых нарушений, приводящих к развитию вторичной аменореи*, являются: синдром резистентных яичников, синдром истощенных яичников и синдром поликистозных яичников.

Причины развития *синдрома резистентных яичников*: неполноценное развитие и дефекты рецепторного аппарата фолликулов; аутоиммунные процессы; действие повреждающих факторов (лучевая терапия, химиотерапия). Основной клинический симптом – нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (менархе своевременное). Начало заболевания чаще связано с перенесенными вирусными инфекциями или сильными стрессовыми ситуациями. Для диагностики применяют следующие методы обследования: гормональный (высокий уровень ФСГ, ЛГ; низкий уровень эстрадиола; пролактин в норме; циклическая проба всегда положительная); ультразвуковой (матка и яичники нормальных размеров, эндометрий тонкий, яичники с множеством фолликулов диаметром до 5–6 мм); МРТ или КТ гипофиза (исключить опухоль гипофиза). Окончательно подтвердить диагноз синдрома резистентных яичников позволяет морфологическая верификация биоптатов яичников. Лечение – назначение циклической или заместительной гормональной терапии (эстрогены и прогестерон). Реализация генеративной функции возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий – донация яйцеклетки.

Синдром истощения яичников развивается вследствие следующих возможных причин: хромосомные аномалии (наличие трех X-хромосом), действие неблагоприятных факторов в ante- и постнатальном периодах (повреждение гонад и их замещение соединительной тканью). Клиника: своевременное менархе, менструальная и генеративная функции не нарушены длительное время, атрофические изменения половых органов и молочных желез, вегетативно-сосудистые нарушения. Диагноз ставится на основании анамнестических данных, клинической картины, гормонального метода исследования (высокий уровень ФСГ, низкий уровень эстрадиола; пробы с кломифеном всегда отрицательная), ультразвукового исследования органов малого таза (матки и яичники меньше нормы, эндометрий линейный, фолликулы в яичниках отсутствуют). Лечение – назначение циклической или заместительной гормональной терапии (эстрогены и прогестерон). Реализация генеративной функции возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий – донация яйцеклетки.

В приложении 4 представлены дифференциально-диагностические критерии вторичной аменореи. Лабораторные показатели при наиболее частых причинах вторичной аменореи отражены в приложении 5.

1.4. Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное нарушение, ведущими клиническими признаками которого являются ановуляция, гиперандрогения и поликистозные изменения яичников.

Код МКБ-10:

Е 28 Дисфункция яичников

Исключены: изолированная гонадотропная недостаточность
Недостаточность яичников, возникшая после медицинских процедур (E89.4)

Е 28.2 Синдром поликистозных яичников

Склерокистозный овариальный синдром
Синдром Штейна-Левенталя

Причины развития СПКЯ:

- Нарушение нейроэндокринного контроля секреции гонадотропных гормонов: при СПКЯ имеет место увеличение базального уровня секреции ЛГ с выраженным нарушением пульсирующего ритма секреции обоих гонадотропных гормонов; гиперстимуляция ЛГ нарушает фолликулогенез в яичниках, формируется кистозная атрезия фолликулов с гиперплазией тека клеток, стромы и увеличением синтеза андрогенов; в результате относительного дефицита ФСГ (необходим для синтеза цитохрома P450-арома, активирующего ферменты для метаболизма андрогенов с эстрогены) происходит накопление андрогенов и дефицит эстрадиола; по механизму обратной связи уменьшение уровня эстрадиола стимулирует синтез ЛГ, что приводит к повышению базального уровня ЛГ, т.е. хронической гиперсекреции ЛГ.

- Избыточный уровень андрогенов: избыточное количество надпочечниковых андрогенов в периферических тканях превращается в эстрон, который по механизму прямой связи стимулирует секрецию ЛГ, а по механизму обратной связи подавляет секрецию ФСГ; ЛГ, в свою очередь, стимулирует гиперпродукцию андрогенов в яичниках, которые превращаются в периферических тканях в эстрон, стимулирующий ЛГ.

- Дефект ферментативных систем яичников: повышение активности 17 α -гидрогеназы (превращает 17-гидроксипрегненолон в ДЭА и 17-оксипрогестерон в андростендион), 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (блокирует превращение андростендиона в тестостерон и эстрогена в эстадиол), недостаточность 19-гидроксилазы (блокирует превращение андростендиона и тестостерона в эстрогены).

- Нарушение жирового обмена: большая часть превращений андрогенов в эстрогены происходит в жировой ткани (этот процесс автономный и не зависит от гонадотропной стимуляции), между уровнем тестостерона в крови и ИМТ имеет место четкая корреляция; нарушение нейроэндокринного контроля гипоталамических центров, ответственных за пищевое

поведение, приводит к активации стероидогенной функции коры надпочечников; в результате повышается продукция андрогенов и кортизола, которые, в свою очередь, усугубляют имеющиеся метаболические нарушения.

- **Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность:** инсулин является мощным стимулятором синтеза ЛГ аденогипофизом и андрогенов – яичниками.

- **Первичный гипотиреоз:** снижение уровня тиреоидных гормонов приводит к повышению уровня тиротриптерина, стимулирующего не только синтез ТТГ, но и α -субъединиц ФСГ и ЛГ; в результате синхронно повышается синтез β -субъединиц и, соответственно, уровень ЛГ.

Клиническая картина СПКЯ отличается многообразием и вариабельностью симптомов, среди которых нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (при нерегулярном и/или регулярном цикле) и аменореи, гиперандрогения, ожирение, ановуляторное бесплодие, гирсутизм. Начало заболевания по времени чаще совпадает с менархе, но может также встречаться и в любом возрасте.

В настоящее время для *диагностики* СПКЯ используются критерии Национального института здоровья США (NIH, 1990), пересмотренные в 2012 году; согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме, 2003 и критерии Общества по гиперандрогении и СПКЯ (AE-PCOS Society, 2006).

Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами представлены в таблице 6.

Таблица 6

Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами

ESHRE\ASRM, 2003	Гиперандрогения клиническая или биохимическая; олигоменорея, ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ	Два из трех критериев при исключении другой патологии
AE-PCOS, 2006	Гиперандрогения клиническая или биохимическая; овариальная дисфункция (олигоменорея, ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ)	Два из двух критериев при исключении другой патологии
NIH, 2012	Гиперандрогения клиническая или биохимическая; олигоменорея, ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ	Два из трех критериев при исключении другой патологии со спецификацией клинических фенотипов СПКЯ

Критерии диагностики клинических симптомов СПКЯ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Критерии диагностики клинических симптомов СПКЯ

<i>Клинические симптомы СПКЯ</i>	<i>Диагностические критерии</i>
Гиперандрогения	– оценка гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея; – повышение в сыворотке крови уровней общего и свободного тестостерона; – повышение уровня ДЭАС и андростендиона – вспомогательные маркеры
Поликистозная морфология яичников	– ASRM/ESHRE: УЗИ органов малого таза (трансвагинальный доступ): наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм; увеличение овариального объема более 10 мл (более информативный критерий); – AE-PCOS Society: УЗИ органов малого таза (трансвагинальный доступ): наличие 25 и более фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в яичнике и/или объем яичника более 10 см ³
Ожирение	– вычисление ИМТ (приложение 6); – исследование уровня глюкозы натощак (первый этап), затем – пероральный глюкозотолерантный тест, определение гликолизированного гемоглобина; – диагностика инсулинорезистентности: эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии; – методы непрямой оценки инсулинорезистентности – определение индексов НОМА и QUIСКИ (приложение 6); – диагностика метаболического синдрома (IDF, 2009: наличие 3 из 5 критериев): увеличение объема талии; ТГ > 1,7 ммоль/л или прием препаратов для лечения данного нарушения; ЛПВП < 1,3 ммоль/л; АД САД > 130 мм рт ст или ДАД > 85 мм рт ст или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; глюкоза натощак >5,6 ммоль/л
Олигоановуляция	– нарушение менструального цикла; – снижение уровня прогестерона ниже 3-4 нг/мл в двух циклах из трех (20–24 день цикла)

<i>Клинические симптомы СПКЯ</i>	<i>Диагностические критерии</i>
Сердечно-сосудистые заболевания	– высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: СПКЯ в сочетании с метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, клиническим атеросклерозом и/или патологией почек, синдромом обструктивного апноэ – к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относят женщин с наличием хотя бы одного из следующих факторов: ожирение, курение, гипертензия, дислипидемия, субклинический атеросклероз, нарушение толерантности к глюкозе, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям

Гормональные параметры СПКЯ: повышенный индекс ЛГ/ФСГ, высокий уровень ЛГ, повышение уровня андрогенов (тестостерон, андростендион), снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, высокий уровень инсулина, эстрадиола, эстрогена, пролактина.

Лапароскопические признаки СПКЯ: двустороннее увеличение яичников; гладкая, блестящая, плотная или утолщенная оболочка; выраженный сосудистый рисунок на поверхности оболочки яичника; множественные фолликулы, просвечивающиеся через оболочку и хорошо определяющиеся на разрезе яичника; отсутствие перитонеальной жидкости в позадиафрагмальном пространстве.

Морфологические и морфометрические критерии СПКЯ: увеличение количества примордиальных, зреющих и кистозно-атрезизирующихся фолликулов в 2–5 раз; отсутствие желтых и белых тел; склероз и утолщение капилляров; утолщение белочной оболочки в два раза и более.

Дифференциальная диагностика СПКЯ:

– заболевания щитовидной железы (гипотиреоз – повышение уровня ТТГ, снижение концентраций свободной фракции тироксина; гипертиреоз – снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы);

– гиперпролактинемия – повышение уровня пролактина;

– врожденная гиперплазия коры надпочечников (стертая форма) – повышение уровня 17-ОН-прогестерона (при пограничных значениях проводится стимулирующая проба с АКТГ, по показаниям – генетическое исследование);

– гипоталамическая аменорея – снижение в сыворотке крови уровня ФСГ и ЛГ, эстрадиола;

– преждевременная овариальная недостаточность – повышение в сыворотке крови уровня ФСГ, снижение эстрадиола;

- андрогенпродуцирующие опухоли – значительное повышение в сыворотке крови уровня тестостерона и ДЭАС;
- синдром Иценко-Кушинга – повышение в сыворотке крови уровня свободного кортизола, супрессивный тест с дексаметазоном;
- акромегалия – повышение в сыворотке крови уровня инсулиноподобного фактора роста 1.

Варианты формулировки диагноза «Синдрома поликистозных яичников» представлены в таблице 8.

Таблица 8

Варианты формулировки диагноза «СПКЯ»

Варианты формулировки диагноза
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция
СПКЯ: гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гиперандрогенемия, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ

Лечение СПКЯ.

Цели лечения – устранение проявлений андрогензависимой дермопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПКЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний прочих факторов.

Принципы лечения СПКЯ:

– первая линия терапии нарушения менструального цикла, гирсутизма и акне – назначение комбинированных гормональных лекарственных средств; вторая линия терапии СПКЯ при нарушении менструального цикла – метформин;

– для лечения гирсутизма рекомендуется использовать низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием; при неэффективности монотерапии – комбинированные гормональные контрацептивы в комбинации с антиандрогенами;

– монотерапия антиандрогенами (ципротерон ацетат в циклическом или непрерывном режиме) применяется только при наличии противопоказаний к применению комбинированных гормональных контрацептивов или при их переносимости;

– при акне эффективным является назначение комбинированной гормональной терапии, системных антибактериальных препаратов (тетрациклины и макролиды) и препаратов, обладающих системным дерматотропным действием (изотретиноин);

– методы коррекции метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: терапевтическая модификация образа жизни (физические упражнения, диета); фармакотерапия (сибутрамин, орлистат) при следующих показаниях: ИМТ $> 30 \text{ г/м}^2$ или ИМТ $> 27 \text{ кг/м}^2$ при наличии хотя бы одного из следующих осложнений (гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа);

– при ИМТ более 40 кг/м^2 или 35 кг/м^2 при наличии осложнений, связанных с ожирением показано применение бариатрической хирургии;

– в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия используют кломифен цитрат (индукции овуляции должно предшествовать лечение ожирения) по 50–150 мг в день, в течение 5 дней, начиная со 2–5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла (не более 6 циклов);

– предикторами неэффективного применения кломифена цитрата являются повышенный индекс свободного тестостерона, ИМТ, аменорея, увеличенный объем яичников;

– дополнительное назначение ХГЧ в середине цикла не повышает вероятность наступления беременности;

– в качестве второй линии терапии (при неэффективности кломифена цитрата) проводится стимуляция овуляции гонадотропинами – препарат ФСГ с постепенным увеличением дозировки гонадотропина (Step-up режим), стартовая доза ФСГ 37,5–50 МЕ в день, при отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50% (не более 6 циклов); рекомендуется мониторировать овариальный ответ;

– показания к лапароскопии: резистентность к кломифенцитрату, высокий уровень ЛГ, другие причины бесплодия (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор), невозможность проведения мониторинга при использовании гонадотропинов;

– эффективность лапароскопического дреллинга и применение гонадотропинов сопоставима;

– монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью;

– для достижения эффекта при СПКЯ достаточно 4-х пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности.

Показания к применению ВРТ у женщин с СПКЯ и бесплодием: неэффективность стимуляции овуляции и лапароскопии; сочетанный фактор бесплодия; необходимость преимплантационной диагностики. При применении ВРТ высок риск гиперстимуляции яичников, поэтому чаще всего применяют длинный протокол с антагонистами ГнРГ и рекомбинантным ФСГ; рекомендуется перенос одного эмбриона.

1.5. Аномальные маточные кровотечения

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – кровотечения, не отвечающие хотя бы одну параметру нормального менструального цикла (цикличность, продолжительность, количество теряемой крови).

Код МКБ-10:

- № 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации
Исключено: кровотечение после менопаузы
- № 92.0 Обильные и частые менструации при регулярном цикле
Периодически обильные менструации БДУ
Меноррагия БДУ
Полименорея
- № 92.1 Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле
Нерегулярные кровотечения в межменструальном периоде
Нерегулярные, укороченные интервалы между менструальными кровотечениями
Менометроррагия
Метроррагия
- № 92.2 Обильные менструации в пубертатном периоде
Обильные кровотечения в начале менструального периода
Пубертатная меноррагия
Пубертатные кровотечения
- № 92.3 Овуляторные кровотечения
Регулярные менструальные кровотечения
- № 92.4 Обильные кровотечения в предменопаузном периоде
Меноррагия или метроррагия:
климактерическая
в менопаузе
предклимактерическая
в предменопаузе
- № 92.5 Другие уточненные формы нерегулярных менструаций
- № 92.6 Нерегулярные менструации неуточненные
Нерегулярные:
кровотечения БДУ
менструальные циклы БДУ

Исключены: нерегулярные менструации на фоне:
удлиненных интервалов или скудных кровотечений (N91.3-5)
укороченных интервалов или обильных кровотечений (N92.1)

N 93.8 Другие уточненные аномальные кровотечения из матки и влагалища
Дисфункциональные или функциональные маточные или влагалищные кровотечения БДУ

N 93.9 Аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное

Классификация АМК.

В 2011 г. международной экспертной группой под эгидой FIGO была создана система номенклатуры маточных кровотечений – PALM-COEIN, позволяющая выделить 9 категорий АМК: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация и гиперплазия, коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушение функции эндометрия, ятрогенная категория и еще не классифицированное АМК (рис.).

Данная система отражает одну причину АМК или их совокупность. Наличие любой категории обозначается цифрой 1, а отсутствие – 0.



ЛАДОНЬ (визуальные подсказки для запоминания групп) **МОНЕТА**

Рис. 1

Первые 4 категории, объединенные в группу PALM, отражают наличие *структурных* изменений, которые могут быть диагностированы методами визуализации и/или гистопатологии. Категория лейомиома (АМК-L) разделена на 2: субмукозная (LSM) и другие формы миомы, не деформирующие полость матки (LO).

Группа COEIN состоит из 4 категорий *неорганических* причин АМК, не поддающихся объективизации, и одной категории, куда отнесены еще не классифицированные нарушения.

Полип (АМК-P). Полипы эндометрия – преимущественно доброкачественные локализованные экзофитные образования, состоящие из сосудистого, железистого, фиброзно-мышечного и соединительно-тканного

компонентов. Полипы могут быть одиночными или множественными, чаще имеют ножку.

Факторы риска развития полипов: возраст, избыточная секреция эстрогенов, недостаточность прогестерона, артериальная гипертензия, нарушение жирового обмена, эндокринные нарушения (сахарный диабет), хирургические вмешательства.

Морфологическая классификация полипов эндометрия:

- железистый полип функционального типа (отвечает на нормальную и патологическую гормональную стимуляцию, чаще встречается в возрасте 30–40 лет) – состоит преимущественно из железистых клеток;
- железистый полип базального типа (состоит из незрелого эндометрия, гормонально малоактивен, чаще встречается в возрасте 40–50 лет) – состоит преимущественно из железистых клеток;
- пролиферирующий железистый полип;
- фиброзный полип – состоит из соединительной ткани и нефункционирующих железистых клеток;
- железисто-фиброзный полип – смешанный вид, состоящий из соединительной ткани и железистых клеток;
- аденоматозный полип, полип с очаговым аденоматозом – состоит преимущественно из железистых клеток с признаками атипии;
- плацентарный полип – патологическое разрастание, образующееся из оставшихся в полости матки частей плаценты.

Наиболее частый *клинический симптом* полипов эндометрия – маточные кровотечения, однако большинство полипов протекают бессимптомно и являются диагностической находкой.

Диагностика.

– ультразвуковое исследование в сочетании с цветовым доплерографическим картированием (ЦДК): эндометриальные полипы лоцируются как гиперэхогенные массы эндометриальной ткани с четкими контурами, заполняющими полностью или частично полость матки, в составе образования могут визуализироваться кистозные полости и кровеносный сосуд, питающий полип;

– гидросонография с внутриматочным введением физиологического раствора хлористого натрия (повышает диагностические возможности УЗИ);

– гистеросальпингография - визуализация матки и маточных труб при помощи контрастирования и флюороскопии;

– гистероскопия с прицельной биопсией – позволяет судить о размерах, количестве, сосудистой характеристике патологического образования, а также является вариантом лечения полипов;

– гистологическое исследование позволяет окончательно верифицировать диагноз полипа и определить его морфологический вариант.

Лечение – хирургическое (полипэктомия). Варианты проведения полипэктомии: монополярная коагуляция, биполярная коагуляция, аргоноплазменная коагуляция, использование микрощипцов и гистероскопических дефрагментаторов.

Аденомиоз (АМК-А). Аденомиоз – доброкачественный патологический процесс, характеризующийся появлением в миометрии эпителиальных (железистых) и стромальных элементов эндометриального происхождения. Клиническая картина, диагностика аденомиоза и тактика ведения описаны в главе 3.4.

Лейомиома (АМК-Л). Миома матки – доброкачественная моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Классификационная система отражает только наличие (L1) или отсутствие лейомиомы (L0) независимо от расположения, числа и размера узлов. Дополнительная классификация позволяет дифференцировать лейомиому, деформирующую полость матки (субмукозная – SM), которая вызывает АМК, от других форм (другие - O). Клиническая картина, диагностика и тактика ведения пациенток с миомой матки описаны в главе 3.3.

Малигнизация и гиперплазия (АМК-М). Гиперплазия и рак эндометрия являются частыми причинами АМК. Для диагностики типа гиперплазии используют классификацию WHO [2014], для диагностики стадии рака эндометрия – классификацию FIGO [2018]. Диагностика и врачебная тактика при гиперплазии эндометрия описаны в главе 3.2.

Коагулопатия (АМК-С). Около 10% женщин репродуктивного возраста и 20% подростков с менструальными кровотечениями имеют различные коагулопатические нарушения (болезнь Виллебранда, тромбоцитопению и другие), которые могут быть причиной АМК. Причиной АМК может быть прием антикоагулянтов, тогда кровотечения можно считать ятрогенными. Однако, предлагается такие АМК классифицировать, как коагулопатические (АМК-С), так как антикоагулянты часто назначаются при нарушениях системы гемостаза.

Овуляторная дисфункция (АМК-О) может быть связана с нарушением функции желтого тела. Нередко кровотечения обусловлены эндокринопатиями и нарушениями ЦНС (СПКЯ, гипотиреоз, ожирение аноксия, гиперпролактинемия, психические или физические перегрузки).

Для *овуляторных АМК* характерно:

– укорочение пролиферативной фазы менструального цикла (секреторная фаза цикла – полноценная; эндометрий – морфологически нормальный; нарушение менструального цикла по типу меноррагии и/или метроррагии);

– удлинение пролиферативной фазы менструального цикла (секреторная фаза цикла – полноценная; эндометрий – морфологически нормальный; нарушение менструального цикла по типу меноррагии или олигоменореи);

– межменструальные кровянистые выделения после овуляции в результате резкого спада уровня эстрогенов (эндометрий – морфологически нормальный; кровотечение не интенсивное, в дни периюляторного периода, длительностью 2–5 дней);

– недостаточность и удлинение лютеиновой фазы менструального цикла (пролиферативная фаза – полноценная; эндометрий – неравномерный или неполноценный секретирующий; нарушения менструального цикла по типу меноррагии или олигоменореи).

Причины ановуляторных АМК:

– персистенция зрелого фолликула (удлиненный менструальный цикл; эндометрий – пролиферативный или гиперпластический; нарушение менструального цикла по типу олигоменореи);

– атрофия незрелого фолликула (укороченный менструальный цикл; эндометрий – пролиферативный или атрофический; нарушение менструального цикла по типу метроррагии и полименореи).

Нарушения функции эндометрия (АМК-Е). АМК могут быть вызваны нарушениями рецепции, ангиогенеза, увеличением локального синтеза простагландина E₂, простаглицлина, эндотелина, а также ускоренным лизисом во время менструации сгустков крови из-за избыточной продукции активатора плазминогена. Тестов для диагностики этих нарушений нет. АМК могут быть вызваны воспалительной реакцией (хламидийная инфекция). Диагностируется АМК-Е после исключения других объективно существующих нарушений.

Ятрогенная категория (АМК-І). АМК могут быть вызваны приемом лекарственных средств или использование внутриматочных устройств, воздействующих на эндометрий и процессы коагуляции, а также на механизмы овуляции (комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, антибиотики, антидепрессанты, кортикостероиды, тамоксифен и др.).

Неклассифицированное АМК (АМК-N). Существуют нарушения, выявляемые лишь специфическими биохимическими или молекулярно-биологическими методами, – «неклассифицированным». С получением новых данных эти причины АМК могут быть выделены в новую категорию или определены в уже существующие.

Лабораторное обследование пациенток с маточным кровотечением (для интерпретации показателей гемостаза показана консультация гематолога):

– начальное обследование: общий анализ крови, определение группы крови, тест на беременность;

– начальная оценка нарушений гемостаза: АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген;

– начальная оценка болезни Виллебранта: антиген кофактора Виллебранта, кофактор ристоцетина, фактор VIII;

– другие тесты (по показаниям): ТТГ, уровень железа в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови,

уровень ферритина, печеночные функциональные тесты, ПЦП (*Chlamydia trachomatis*).

Лечение АМК проводится дифференцированно, в соответствии с выявленной патологией. Врачебная тактика вырабатывается с учетом понимания причины АМК и ановуляции; пожеланий пациентки (наступление беременности, контроль менструального цикла), а также наличия сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Следует не забывать об онкологической настороженности, так как АМК может быть клиническим симптомом злокачественных заболеваний матки и придатков.

При АМК, не связанных с органической патологией, назначается медикаментозная терапия:

- транексамовая кислота – синтетическое антифибринолитическое средство, ингибитор активации пламиногена (оптимальная суточная доза – 4 г, длительность приема 5 дней, FDA); при применении транексамовой кислоты отмечается снижение кровопотери на 40–60%;

- нестероидные противовоспалительные средства – ингибируют ферменты синтеза простагландинов, снижают уровень простагландинов в эндометрии (снижение кровопотери на 20–40%);

- препараты прогестерона: показания - репродуктивный период и перименопауза; коррекция менструального цикла; планирование беременности; лечение дисменореи;

- комбинированные оральные контрацептивы: показания – репродуктивный период; коррекция менструального цикла; гормональный гемостаз; необходимость контрацепции;

- антианемическая терапия препаратами железа;

- коррекция выявленных обменно-эндокринных нарушений;

- психотерапия (транквилизаторы, седативные препараты).

Показаниями к хирургическому гемостазу являются: кровотечение, угрожающее жизни; наличие органической патологии матки; продолжение кровотечения на фоне симптоматического или гормонального гемостаза.

1.6. Дисменорея

Дисменорея – нарушение менструального цикла, проявляющееся болезненными менструациями. Термин «дисменорея» отражает нейро-вегетативные, обменно-эндокринные и психо-эмоциональные отклонения, проявляющиеся во время менструаций.

Код МКБ-10:

N 94 Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом

N 94.4 Первичная дисменорея

N 94.5 Вторичная дисменорея

N 94.6 Дисменорея неуточненная

№ 94.8 Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом

№ 94.9 Состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом неуточненные

Классификация дисменореи:

– первичная – органические изменения в органах малого таза отсутствуют;

– вторичная – наличие органических изменений в органах малого таза.

В зависимости от клинических проявлений:

– компенсированная – выраженность и характер болей в дни менструаций с течением времени не изменяются;

– некомпенсированная – интенсивность болей с каждым годом нарастает.

Первичная дисменорея – болезненное менструальное кровотечение со схваткообразной болью, чаще появляющейся в начале менструации. Боль возникает через 6–12 месяцев после менархе при наличии овуляции и отсутствии заболеваний органов малого таза. Боли, как правило, не постоянные и со временем проходят, не приводя к серьезным нарушениям репродуктивной системы.

Факторы риска развития первичной дисменореи: продолжительные менструации; ранее менархе; курение; ожирение; потребление алкоголя; сильный стресс; депрессия; беспокойство; нарушение социальных взаимоотношений и др.

Этиопатогенетические факторы развития первичной дисменореи:

– увеличение в крови вазопрессина, что вызывает гиперактивное сокращение матки, повышение уровня простагландинов, сужение сосудов, ишемию и болевой синдром;

– повышение уровня простагландинов F2 α и E2 и/или увеличение их соотношения в менструальном эндометрии (простагландины являются мощным стимулятором сократительной деятельности эндометрия);

– относительная гиперэстрогения и/или недостаток прогестерона способствуют повышению уровня простагландинов и сократительной активности гладкой мускулатуры матки и других органов (эстрогены стимулируют синтез простагландинов, особенно в лютеиновой фазе);

– дефицит внутриклеточного магния (выраженный и длительно существующий);

– психогенные факторы - важную роль в реакции женщины на усиление спастических сокращений матки играет восприимчивость к боли (интенсивность болевого ощущения зависит от: типа вегетативной нервной деятельности; психологического настроения; эмоционального фона; обстановки, в которой она находится и др.).

Причины, предшествующие развитию первичной дисменореи: стрессы; физическое и психическое перенапряжение; переохлаждение и воспали-

тельные заболевания гениталий; начало половой жизни; оперативные вмешательства («апендикулярно-генитальный синдром»). Развитию дисменореи больше всего подвержены девочки с тревожным, педантичным и истеричным типами проявления характера.

Клиническая картина:

– острые периодические спазмы, ноющая боль в надлобковой области, иррадиирующая в поясницу, прямую кишку, мочевой пузырь, придатки матки (боль обычно начинается за 12 часов до или в первый день менструации и продолжается на протяжении 1–2 дней, реже – в течение всей менструации);

– эмоционально-психические нарушения: раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница и др.;

– вегетативные расстройства: тошнота, потливость, ощущение жара, гипертермия и др.;

– вегетативно-сосудистые симптомы: головная боль, головокружение, обморок, тахикардия или брадикардия и др.;

– обменно-эндокринные симптомы: зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и др.

Диагностика:

– данные анамнеза, клиническое обследование (при гинекологическом исследовании может отмечаться умеренно выраженная гипоплазия матки, неправильное ее положение в малом тазу);

– подтвердить функциональный вариант дисменореи: УЗИ органов малого таза; электроэнцефалография (ЭЭГ) и реоэнцефалография (РЭГ); определение содержания магния, определение уровня эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу цикла;

– по показаниям – консультация терапевта, психолога.

Эффективная терапия первичной дисменореи первой линии:

– нестероидные противовоспалительные препараты: подавляют синтез простагландинов, вызывающих боль; применяются в случае отсутствия необходимости в контрацепции (важно – правильный прием препарата: начало приема перед началом менструации, в правильной дозе и с правильной частотой в первые 2–3 дня менструации);

– комбинированные оральные контрацептивы по схеме (показания: контрацепция при средней и тяжелой степени дисменореи; изменение соотношения стероидных гормонов в сторону гиперэстрогении; меноррагия; необходимость контрацепции);

– препараты прогестерона (дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки с 5-ого по 25-й день цикла).

Для лечение первичной аменореи используют также спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, физиотерапия, иглоукалывание, антиоксиданты.

Вторичная дисменорея является следствием органических повреждений органов малого таза женщины.

Причины вторичной дисменореи:

– маточные: аденомиоз, миома матки, наличие ВМК, стеноз шейки матки, полипы шейки матки;

– внематочные: наружный эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза и толстой кишки; спаечный процесс в малом тазу; функциональные кисты яичников; доброкачественные или злокачественные опухоли матки и придатков.

Клинические симптомы: боли в малом тазу (до и после менструации); боли в области поясницы; обильные длительные менструации со сгустками; диспареуния; дисхезия.

Диагностика вторичной дисменореи:

– анамнестические данные – оценка времени и причины начала болей, характера менструального цикла; наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств;

– гинекологическое обследование – наличие заболеваний матки и придатков;

– УЗИ органов малого таза – возможность диагностики миоматозных узлов и их локализации, аденомиоза, кист яичников (эндометриомы), патологии эндометрия, врожденной патологии матки, ВМК и др.;

– лапароскопия - диагностика наружных форм эндометриоза и степени выраженности опухолевого процесса, опухолевидных образований и опухолей яичников, миомы матки, спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости;

– гистероскопия – диагностика субмукозной миомы матки, аденомиоза, эндометрита и другой внутриматочной патологии.

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной дисменореи начинается с исключения последней, что определяет правильную тактику терапии (таблица 9).

Таблица 9

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной дисменореи

<i>Признаки</i>	<i>Первичная</i>	<i>Вторичная</i>
Дебют заболевания	подростковый период	25–29 лет
Акушерско-гинекологический анамнез	не отягощен	аборты, роды, хирургические вмешательства на органах малого таза, воспалительные заболевания половых органов, ВМК
Продолжительность боли	первые 2–3 дня менструации	более 3 дней менструации

Окончание таблицы 9

<i>Признаки</i>	<i>Первичная</i>	<i>Вторичная</i>
Боль вне менструации	нет	да
Другие виды боли	нет	диспареуния
Проба с ингибиторами простагландинов (проводится 3–4 цикла)	положительная	отрицательная

Лечение вторичной дисменореи направлено на устранение выявленной органической патологии:

- эндометриоз – гормональная терапия, НПВС, по показаниям – хирургическое вмешательство (удаление гетеротопий, резекция яичника в пределах здоровых тканей, иссечение ретроцервикального эндометриоза, гистерэктомия, комбинированные операции);

- субмукозная локализация миоматозного узла – оперативное лечение (гистерорезектоскопия);

- полип шейки матки – удаление полипа шейки матки, выскабливание цервикального канала;

- воспалительные заболевания органов малого таза – комплексная противовоспалительная терапия;

- неправильное положение ВМК – удаление ВМК.

1.7. Предменструальный синдром

Предменструальный синдром (ПМС) – совокупность симптомов, испытываемых перед началом менструации. Предменструальный синдром – диагноз, включенный в Международную классификацию болезней 10-ого пересмотра. Единственным условием для постановки данного диагноза является наличие не менее одного физического или психоэмоционального симптома, возникающего циклически.

Код МКБ-10:

N 94 Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом

N 94.3 Синдром предменструального напряжения

Этиологические факторы развития ПМС: психосоматические нарушения; дефицит прогестерона; гормональный дисбаланс; дефицит связывающего половые гормоны глобулина; задержка натрия и воды; избыток пролактина; дефицит пиридоксина; влияние эндорфинов и мелатонина; авитаминоз.

Основные теории развития ПМС:

- повышенная чувствительность к прогестерону у женщин с дефицитом серотонина (серотонин участвует в формировании настроения и ощущения агрессии, регуляции поведения, обусловленного половыми гормонами);

– нарушение регуляции выработки аллопрегнанолона и ГАМК-систем;

– изменение эндогенными опиоидами болевого порога и длительности времени переносимости боли;

– генетические факторы.

Группы *клинических симптомов* при ПМС:

– настроение: депрессия или чувство подавленности; неустойчивость или резкие колебания настроения; раздражительность; напряженность, тревога; ощущение одиночества, злоба; плаксивость, беспокойство; изменение аппетита; головная боль или мигрень; боль в спине, молочных железах, мышцах или во всем теле; кишечная колика;

– мышление и работоспособность: затруднение концентрации внимания; снижение работоспособности; растерянность; забывчивость; рассеянность; избегание общества; приступы гнева; повышенная активность;

– задержка жидкости: нагрубание и болезненность молочных желез; увеличение массы тела; вздутие живота; отеки конечностей;

– общесоматические симптомы: слабость и повышенная утомляемость; головокружение; тошнота; бессонница.

Клинические формы ПМС:

– нервно-психическая – преобладание таких симптомов, как раздражительность, депрессия, плаксивость, агрессивность, слабость;

– отечная – преобладание таких симптомов, как нагрубание и болезненность молочных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам, потливость;

– цефалгическая – преобладание таких симптомов, как головная боль, головокружение, тошнота, рвота, повышенная чувствительность к звукам и запахам, депрессия, боль в области сердца, онемение рук, отеки при положительном диурезе;

– кризовая – преобладание таких симптомов, как повышение артериального давления, чувство сдавления за грудиной, появление страха смерти, похолодание и онемение конечностей, сердцебиение при неизменной ЭКГ, обильное мочеиспускание (обычно возникают вечером или ночью и наблюдаются у женщин с не лечеными другим формами ПМС).

Диагностика ПМС. Специальных исследований для постановки диагноза ПМС нет. Основа диагноза – циклический характер появления патологических симптомов. Необходим тщательный сбор анамнеза, жалоб и осмотр (наличие основных симптомов заболевания, время появления симптомов и их соотношение с фазами менструального цикла, доминирующий клинический симптом, наличие симптомов, не связанных с менструальным циклом). У женщин, предъявляющих предменструальные жалобы, часто имеются сопутствующие психические, общеклинические и/или гинекологические заболевания.

Из дополнительных методов исследования при ПМС проводят УЗИ органов малого таза; при головных болях – ЭЭГ и РЭГ; магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), изучение глазного дна и периферических полей зрения, рентгенограмма черепа и турецкого седла, шейного отдела позвоночника. По показаниям – консультация невропатолога, окулиста, аллерголога, психиатра, терапевта.

Основные подходы к лечению ПМС:

- уменьшение тяжести клинических симптомов;
- советы по снижению воздействия стрессовых факторов путем изменения образа жизни (психотерапия, соблюдение принципов диеты);
- применение специфической терапии, обеспечивающей облегчение симптомов;
- при необходимости – остановить менструальные циклы путем воздействия на гормональный фон пациентки.

Препараты *первой линии терапии* умеренной и тяжелой формы ПМС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (назначаются только в лютеиновую фазу в прерывистом или постоянном режиме):

- облегчают общесоматические жалобы, улучшают настроение и качество жизни; высокоэффективны в лечении физических, функциональных и поведенческих нарушений - благоприятный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина развивается быстро;
- быстрое действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина дает возможность назначить прерывистые курсы терапии длительностью от середины цикла до начала менструации – альтернатива постоянному приему препарата;
- общесоматические симптомы хуже поддаются терапии при прерывистом курсе по сравнению с постоянным;
- побочные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – тошнота, снижение либидо, аноргазмия;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не вызывают привыкания;
- резкое прекращение препарата может приводить к развитию синдрома отмены (при прерывистом курсе – редко).

Для лечения ПМС также используются:

- препараты прогестерона (дидрогестерон, микронизированный прогестерон, медроксипрогестерона ацетат);
- нестероидные противовоспалительные препараты – подавляют синтез простагландинов, купирующих многие симптомы ПМС (начало приема – вторая фаза цикла);
- комбинированные оральные контрацептивы по схеме (показание – контрацепция при наличии симптомов ПМС).

Для лечения ПМС используют также психотропные средства, витаминотерапию, фитотерапию, физиотерапию.

ГЛАВА 2. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

2.1. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки

Доброкачественные заболевания шейки матки – это морфофункциональные изменения слизистой шейки матки преимущественно воспалительного, посттравматического и/или дисгормонального характера, при которых сохранена нормоплазия эпителия.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN) объединяет патологию, которая характеризуется атипизмом эпителия шейки матки при отсутствии инвазии и представляет собой изменения, при которых часть толщи эпителия замещена клетками с различной степенью атипии, утратой стратификации и полярности без изменения стромы.

Код МКБ-10:

- № 72 Воспалительная болезнь шейки матки
С наличием или без эрозии или эктропиона:
цервицит
эндоцервицит
экзоцервицит
При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B-97)
Исключены: эрозия и эктропион шейки матки без цервицита (N86)
- № 84.1 Полип шейки матки
Полип слизистой оболочки шейки матки
- № 86 Эрозия и эктропион шейки матки
Декубитальная (трофическая) язва шейки матки
Выворот шейки матки
Исключены: с цервицитом (N72)
- № 87 Дисплазия шейки матки
Исключена: карцинома *in situ* шейки матки (D06.-)
- № 87.0 Слабовыраженная дисплазия шейки матки
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени
- № 87.1 Умеренная дисплазия шейки матки
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени
- № 87.2 Резко выраженная дисплазия шейки матки, не классифицируемая в других рубриках
Резко выраженная дисплазия БДУ
Исключена: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени с упоминанием (или без него) о резко выраженной дисплазии (D06.-)

- № 87.9 Дисплазия шейки матки неуточненная
- № 88 Другие невоспалительные болезни шейки матки
- № 88.0 Лейкоплакия шейки матки
- № 88.1 Старые разрывы шейки матки
Спайки шейки матки
Исключена: текущая акушерская травма (O71.3)
- № 88.2 Стриктура и стеноз шейки матки
Исключены: как осложнение родов (O65.5)
- № 88.3 Недостаточность шейки матки
Обследование и помощь при (предполагаемой) истмико-цервикальной недостаточности
Исключены: осложняющая беременность (O34.3)
осложняющая беременность и новорожденного (P01.0)
- № 88.4 Гипертрофическое удлинение шейки матки
- № 88.8 Другие уточненные невоспалительные болезни шейки матки
Исключена: текущая акушерская травма (O71.3)
- № 88.9 Невоспалительная болезнь шейки матки неуточненная
Факторы риска развития доброкачественных, предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Длительно персистирующая инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска – самый значимый фактор канцерогенеза. В процессе формирования CIN ВПЧ высокого канцерогенного риска поражает стволовые клетки, располагающиеся не под плоским эпителием, а в переходной зоне, под цилиндрическим эпителием зоны трансформации и эндоцервикальных крипт. Вирус использует для размножения процессы плоскоклеточной метаплазии, в том числе запуская ее в эндоцервикальных криптах. ВПЧ инициирует здесь пролиферацию незрелых плоскоэпителиальных клеток с последующим возможным нарастанием в них генетических нарушений и усугублением степени повреждения.

Наличие сопутствующей вирусной инфекции, прежде всего – *вируса простого герпеса 2 серотипа (ВПГ-2)*, является одним из кофакторов активации ВПЧ-инфекции. Геномы ВПГ и ВПЧ интергируются в проонкогене С-тус, который принимает участие в процессах клеточной пролиферации, инициации CIN, а при его абберантной экспрессии – в канцерогенезе и дальнейшей прогрессии опухоли. Хламидийная инфекция, трихомоноз и ряд других инфекционных агентов также обладают катализирующим влиянием на ВПЧ, обуславливая прогрессирование диспластических изменений.

Курение сигарет – отмечается корреляция между курением сигарет и риском развития CIN и рака шейки матки. Причиной негативного влияния курения может быть нарушение иммунных механизмов или местные канцерогенные механизмы. Курение также усиливает канцерогенные свойства ВПЧ. У курящих женщин риск развития рака шейки матки в 2 раза выше,

причем вероятность его развития выше у тех, кто курит давно и часто. В настоящее время нет доказательных данных о взаимосвязи курения и повышенного риска развития аденокарциномы шейки матки.

Раннее начало половой жизни – один из факторов риска развития заболеваний шейки матки. В пубертантном периоде многослойный плоский эпителий, покрывающий влагалищную часть шейки матки, еще не полноценный, как морфологически, так и функционально и поэтому легко подвергается действию различных повреждающих факторов.

Прием комбинированных оральных контрацептивов может влиять на развитие рака шейки матки в сочетании с другими факторами. Имеет значение длительность приема контрацептивных гормональных таблеток, однако причинная связь определяется наличием одновременно других факторов, например, сексуальное поведение.

Дисбаланс половых гормонов. Высокий уровень андрогенов и прогестерона нарушает процессы дифференцировки многослойного плоского эпителия шейки матки. Гиперэстрогения приводит к усиленной пролиферации всех слоев эпителия шейки матки, утолщению эпителиального покрова и усиленному его ороговению.

Травматические повреждения шейки матки вследствие различных диагностических или лечебных манипуляций приводят к нарушению межклеточных взаимодействий, метаболических процессов, трофики тканей шейки матки и создают благоприятные условия для действия других повреждающих факторов.

Плохое питание – есть неубедительные данные, основанные на нескольких противоречивых исследованиях, в которых указано на то, что употребление в пищу фруктов и овощей, а также находящихся в них микроэлементов (бета-каротина, витамина С и фолатов) защищает от развития плоскоклеточного рака.

Низкий социально-экономический статус часто служит причиной многих других взаимосвязанных факторов; однако показано, что у женщин с низким социально-экономическим статусом риск развития рака шейки матки в 3 раза выше без учета других факторов риска.

Классификации заболеваний шейки матки.

Клиническая классификация заболеваний шейки матки.

- Неспецифические изменения шейки матки: эктопия шейки матки, эндометриоз, полип шейки матки, атрофия, гиперкератоз (кератоз) без атипии.
- Изменения шейки матки воспалительного характера: цервицит, кондиломы.
- Посттравматические изменения: истинная эрозия, эктропион, рубцовая деформация, посткоагуляционный синдром.
- Предраковые заболевания шейки матки: CIN I-III, гиперкератоз с атипией.

Для постановки цитологического диагноза используется *цитологическая классификация заболеваний шейки матки (Bethesda, TBS с дополнением 2015 г.)*: доброкачественные изменения шейки матки; атипия клеток многослойного плоского эпителия; атипия эндоцервикального эпителия; другое. Критерии цитологической оценки образца в соответствии с терминологической системой Bethesda представлены в приложении 7.

Соотношение классификаций предраковых заболеваний шейки матки представлено в таблице 10.

Таблица 10

Соотношение классификаций предраковых заболеваний шейки матки

<i>Система Пана-николау</i>	<i>Описательная система ВОЗ</i>	<i>CIN</i>	<i>TBS</i>
Класс 1 (норма)	Отсутствие злокачественных клеток	Отсутствие неопластических изменений	Норма
Класс 2 (метаплазия эпителия, воспалительный тип)	Атипия, связанная с воспалением		реактивные изменения клеток ASC: ASC-US, ASC-H
Класс 3 (дискариоз)	Слабая дисплазия	CIN I Койлоцитоз	LSIL
	Умеренная дисплазия	CIN II	HSIL
	Тяжелая дисплазия	CIN III	
Класс 4 (клетки, подозрительные на рак или карцинома in situ)			
Класс 5 (рак)	Инвазивная карцинома	Карцинома	Карцинома

В классификации Bethesda вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкие и тяжелые цервикальные интраэпителиальные повреждения. Диспластические изменения различных степеней тяжести и преинвазивная карцинома шейки матки, в отношении которых используется наименование CIN, объединены термином *плоскоклеточные интраэпителиальные поражения* (squamous intraepithelial lesions - SIL). Нарушение дифференцировки плоского эпителия с утратой полярности и стратификации на уровень до 1/3 эпителиального пласта от базальной мембраны - это интраэпителиальные поражения легкой степени (LSIL). К LSIL отнесены легкая дисплазия, соответствующая CIN I, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки. К интраэпителиальным поражениям тяжелой степени (HSIL)

отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, CIN III, соответствующая тяжелой дисплазии и преинвазивный рак CIS (сr in situ).

Кольпоскопическая классификация, рекомендованная Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии на 14 конгрессе в Рио де Жанейро в 2011 году, явилась попыткой сопоставления данных визуального осмотра шейки матки с цитологической оценкой:

- Нормальная кольпоскопическая картина: плоский эпителий; цилиндрический эпителий; переходная зона, зона трансформации; зоны плоскоклеточной метаплазии.
- Ненормальная кольпоскопическая картина: изменения I степени тяжести, изменения II степени тяжести.
- Кольпоскопические подозрения на инвазивный рак.
- Неудовлетворительная кольпоскопия.
- Разные результаты.

Наиболее полно патологические процессы шейки матки представлены в *гистологической классификации* опухолей женской половой системы (2014), основанной на гистогенетическом подходе при определении типа опухолевидных процессов и опухолей шейки матки.

Эпителиальные опухоли и их предикторы (Squamous cell tumors and precursors): начальные эпителиальные поражения, BSCL (эпителиальная метаплазия, кондилома, плоскоклеточная папилома переходная метаплазия); плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, SIL: низкая степень интраэпителиального поражения (LSIL) и высокая степень интраэпителиального поражения (HSIL); плоскоклеточная карцинома (ороговевающая, неороговевающая, папиллярная, переходная, базилоидная и др.); другие эпителиальные опухоли (аденоплоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома и др.).

Железистые опухоли и их предикторы (Glandular tumours and precursors): начальные железистые изменения и опухолеподобные состояния (эндоцервикальный полип, наботовы кисты, эндометриоз, папиллома, микрожелезистая гиперплазия, эндоцервикальная гиперплазия) аденокарцинома in situ, аденокарцинома (эндоцервикальная, муцинозная, мезонефроидная); нейроэндокринные опухоли.

Мезенхимальные опухоли и опухолеподобные изменения: начальные (лейомиома, рабдомиома и др.); злокачественные (лейомиосаркома, рабдосаркома, ангиосаркома и др.).

Смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли (Mesenchymal tumours and tumour-like lesions): аденомиома, аденосаркома, карциносаркома.

Вторичные опухоли.

Методы диагностики заболеваний шейки матки.

Цитологический метод дает возможность на ранних этапах обследования выявить предраковые заболевания и рак шейки матки и является скрининговым исследованием в программах профилактики рака шейки

матки. Данный метод позволяет оценить клеточный состав эпителия шейки матки и выявить атипические клетки.

Для получения адекватного материала с экзо- и эндоцервикса используют комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или две отдельные щетки. Следует использовать специальные одноразовые инструменты, гарантирующие взятие материала со всех указанных зон и обеспечивающих информативность материала. Использование нестандартизированных инструментов недопустимо.

Материал с влагалищной части шейки матки берется в месте стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, с зоны трансформации, а также со всех подозрительных участков. Полноценный цервикальный образец должен быть получен из цервикального канала (на глубине не менее 2–3 см от наружного зева) и крипт эндоцервикса. *Рекомендуемая методика забора материала с экзоцервикса:* цитощетку прокрутить 5 раз по часовой стрелке на 360°, цитощетку с эндоцервикальным штифтом – проворачивают не менее трех раз на 360°. *Рекомендуемая методика забора материала с эндоцервикса:* эндоцервикальную щетку следует повернуть не менее трех раз против часовой стрелки на 360°. Эффективность цитологического метода определяется, прежде всего, правильным забором материала и своевременной фиксацией мазка.

Мазок не следует брать: во время менструации; в период лечения генитальных инфекций; после влагалищного исследования или после спринцевания; ранее, чем через 48 часов после полового акта, проведения расширенной кольпоскопии, использования тампонов, лубрикантов или спермицидов. *Адекватный мазок* должен быть максимально тонким, материал следует равномерно распределять вдоль обезжиренного стекла. После приготовления мазка его фиксируют (аэрозольный фиксатор, 95% этиловый спирт), если используется окраска по Романовскому-Гимзе, то специальные фиксаторы не применяются, препарат высушивается на воздухе. Все мазки должны быть промаркированы, необходимо также заполнить все пункты лицевой стороны бланка для цитологического исследования.

Заключение цитологического исследования должно содержать сведения об адекватности образца; давать общую оценку мазка и информацию о выявленной патологии в виде описательного диагноза. Особенности адекватной цитологической характеристики мазков представлены в приложении 8.

Согласно нормативным документам системы Бетесда (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 зоны трансформации (ЗТ)

должно 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);

- препарат забракован и не принят к исследованию по вине клинициста, берушего мазок (на стекле отсутствует маркировка или оно повреждено);

- препарат после обработки и исследования признан неудовлетворительным для оценки эпителиальной патологии (недостаточное количество числа хорошо визуализированных клеток плоского эпителия; артефакты при подсушивании мазков на воздухе и др.).

Ложноотрицательные ответы при проведении цитологического исследования могут быть результатом: ошибки при взятии образца, например, если очаг был слишком мал или труднодоступен; технической ошибкой при неправильном приготовлении мазка (слишком толстый или тонкий); неправильной техникой окрашивания; недостаточной профессиональной подготовки врача цитолога. *Ложноположительные результаты* могут быть следствием неправильной интерпретации из-за острого воспаления или выраженной атрофии.

При проведении *жидкостной цитологии* материал с шейки матки вместе с щеткой помещается в транспортную жидкость – стабилизирующий раствор. Жидкостная технология позволяет получить стандартизированные цитологические образцы высокого качества, распределить клетки в виде равномерного монослоя и отделить монослой эпителиальных клеток от других клеточных элементов. Преимуществами данного метода являются: уменьшение числа неадекватных мазков, возможность проведения ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка. Материал для жидкостной цитологии получают с помощью специальной щетки с экзо- и эндоцервикальным компонентом. Центральную часть щетки вводят в цервикальный канал, а длинные боковые щетинки распределяют по влажной части шейки матки. Слегка надавливая, поворачивают щетку по часовой стрелке 3-5 раз, съемную головку щетки с собранным материалом помещают в стабилизирующий раствор.

ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты рекомендуется в качестве скрининга у женщин в возрастной группе 30–49 лет (ВОЗ, 2014). В Российской Федерации обследование на ВПЧ предусмотрено для женщин с выявленными доброкачественными новообразованиями шейки матки приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Виды ВПЧ-тестов:

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – многократное копирование определенного участка вирусной ДНК типоспецифическими и видоспецифическими праймерами – качественное определение ВПЧ высокого канцерогенного риска с типированием вируса.

- Real-time PCR (RT) – ПЦР в реальном времени – оценивается вирусная нагрузка в логарифмах, дифференцируются клинически значимые количества ВПЧ с рисками присутствия неоплазии от малозначимых, соответствующих транзитной и разрешившейся ВПЧ-инфекции.

- Качественные ДНК ПЦР-тесты на 14 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска с частичным генотипированием особо «опасных» типов ВПЧ (16 и 18).

- Digene-тест- тест двойного гибридного захвата -основан на гибридизации участков ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска с РНК-зондами, улавливаемых антителами с флюоресцентной меткой.

- PreTest HPV-Proofer – аппликация мРНК Е6/Е7 пяти типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45).

- Aptima (Gen-Probe) основан на целевом захвате и гибридизации мРНК Е7 для выявления экспрессии мРНК 14 типов ВПЧ высокого риска с частичным генотипированием.

Показания к применению ВПЧ-теста: цервикальный скрининг, диагностика дисплазии шейки матки, определение тактики у пациенток с мазками типа ASCUS, оценка эффективности лечения и мониторинга пациенток после лечения, в том числе после эксцизионных методов лечения (HSIL, CIN II-III\CIS) и органосохраняющих методов лечения (микроинвазивный рак).

Расширенная кольпоскопия (РСК) является одним из наиболее распространенных, доступных и относительно недорогих методов обследования шейки матки. РКС – включает осмотр и оценку состояния слизистой оболочки шейки матки при увеличении микроскопа в 7–30 раз и применение ряда эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку 3% раствора Люголя и 3% раствора уксусной кислоты. Для детальной оценки сосудистой сети применяются различные фильтры.

Цель кольпоскопического исследования – выявить и конкретизировать повреждения эпителия шейки матки, трактовка которых затруднена при простом осмотре или цитологическом исследовании. К основной задаче такого осмотра можно отнести определение признаков поражения эпителия и их локализацию для последующего проведения морфологического исследования.

Показаниями к кольпоскопии являются:

- наличие пограничных ядерных аномалий (ASCUS) в трех исследованиях или единичные ASCUS и положительный тест на ВПЧ-инфекцию;
- выраженный дискариноз (HSIL); умеренный дискариноз (LCIL) и положительный тест на ВПЧ-инфекцию (если тест на ВПЧ провести невозможно, допустимо направлять женщину на исследование после 2 последовательных положительных результатов на LSIL);
- цитологическая картина, подозрительная на малигнизацию;
- железистая патология, независимо от степени выраженности;
- любая степень цитологической патологии или положительный тест на ВПЧ-инфекцию у женщин, которые ранее проходили лечение от дисплазии шейки матки;
- повторный (три раза подряд) неудовлетворительный результат цитологического исследования мазка с шейки матки;
- посткоитальные кровотечения у женщин старше 40 лет при подозрении на малигнизацию;
- необъяснимые или повторяющиеся кровотечения или кровомазания, а также или продолжительные влагалищные выделения при подозрении на малигнизацию;
- визуально измененная шейка матки (подозрительная в отношении неопластического процесса), независимо от результата цитологического исследования; измененная консистенция шейки матки, обнаруженная при бимануальном исследовании;
- наличие ВПЧ-инфекции;
- повторные воспалительные изменения, выявляемые при цитологическом исследовании.

Описание и трактовка кольпоскопической картины.

Оригинальный сквамозный эпителий – соответствует термину многослойный плоский эпителий (МПЭ). Плоский эпителий может быть нормальным и измененным. Нормальный МПЭ бледно-розового цвета, блестящий, выводные протоки отсутствуют, эпителий на всем протяжении прозрачен, реакция на уксусную кислоту отсутствует. При 12–20-кратном увеличении, сквозь прозрачный МПЭ могут определяться субэпителиальные сосуды соединительной ткани шейки матки в виде терминальных папиллярных петель или равномерно расположенные в виде сосудистой сетки. При проведении пробы с раствором Люголя МПЭ равномерно окрашивается в темно-коричневый цвет.

Цилиндрический эпителий (ЦЭ) – ярко-красного цвета, тонкий, бархатистый, контрастирует с розовым МПЭ. Каждая из ворсинок, придающих эпителию характерный вид, имеет центральное кровоснабжение. При кольпоскопии ворсинки имеют характерный мелкобугристый вид. При обработке уксусной кислотой эпителий становится белым, а ворсинки –

менее различимыми. Поскольку эпителий тонкий и сразу же под ним располагаются кровеносные сосуды, он может кровоточить при малейшем прикосновении и слабо окрашивается раствором Люголя.

Зона трансформации – измененный МПЭ, представлена элементами МПЭ, ЦЭ, метапластического эпителия, открытыми и закрытыми протоками желез, сосудами. Открытые протоки желез 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 (закрытый проток железы). ЗТ может быть различных размеров и формы, зависящих от формы наружного зева и его деформации. О границе зоны трансформации судят по наиболее дистально отдаленной цервикальной железе, которая является как бы ее маркером. Типы ЗТ:

– I тип – переходная зона и вся ЗТ полностью визуализируются на эктоцервиксе;

– II тип – переходная зона расположена в эндоцервиксе, видна только при инструментальной визуализации канала, ЗТ визуализируется полностью;

– III тип – переходная зона не видна даже при инструментальной визуализации цервикального канала, большая часть ЗТ расположена в эндоцервиксе.

Метапластический эпителий тонкий, незрелый, слабо окрашивается раствором Люголя. При кольпоскопии можно выявить различные переходные стадии между зрелым и незрелым эпителием. Метапластический процесс необратим и максимально выражен в периоды гиперэстрогении. Главным образом, это происходит во время полового созревания, приема КОК и первой беременности.

Важно уметь отличить незрелый метапластический процесс от патологического. На разных стадиях зрелости метапластический эпителий может слегка окрашиваться в белый цвет после нанесения уксусной кислоты и в коричневый цвет после пробы Шиллера. Кольпоскопические признаки, позволяющие предположить метаплазию: ровная гладкая поверхность с тонкими сосудами одинакового калибра; умеренно выраженные ацетобелые изменения; отрицательная или частично положительная проба Шиллера.

Ороговевающие железы – при замещении эндоцервикальных крипт незрелым, атипическим МПЭ вокруг устья выводного протока железы образуются толстые ободки ороговеания, возвышающиеся над поверхностью окружающих тканей, йоднегативные.

Выделяют три типа *сосудистого рисунка*:

1. Мозаика – является проявлением атипической васкуляризации МПЭ. Кольпоскопическая картина напоминает сеть бледно-красных линий, иногда грубых, – мозаику. Слабо выраженный мозаицизм говорит о поражении

низкой степени или метаплазии, а грубый, широкий, неправильный – о поражении высокой степени. Часто капилляры, проходящие параллельно поверхности, сравнивают с булыжной мостовой. При минимальных изменениях мелкокалиберные сосуды окружают маленькие участки одинаковой формы и размера. При выраженных изменениях мозаицизм выглядит более грубым, поверхность гиперемирована, проходящие поверхностно сосуды окружают неправильной формы области, что приводит к увеличению межкапиллярного расстояния. Мозаицизм часто сочетается с пунктацией.

2. Пунктация – также является проявлением атипической васкуляризации эпителия. При кольпоскопии визуализируются множественные мелкие или крупные рельефные красноватые точки, расположенные равномерно или нет. Слабо выраженная пунктация говорит о низкой степени поражения или метаплазии, а грубая – о высокой степени поражения. Базовый элемент пунктации – одиночный петлеобразный капилляр внутри сосочка стромы, идущий косо или перпендикулярно поверхности, выглядящий как точка. При минимальных изменениях пунктация слабо выражена, тесно расположенные мелкие капилляры образуют правильный рисунок. При более высокой степени поражения выявляют капилляры крупного калибра, неправильный рисунок, спирально скрученные сосуды.

3. Атипичные сосуды – неправильные сосуды с неровным и прерывистым ходом, похожие по форме на запятые, спирали, шпильки, шпоры и др. Атипические сосуды, очень вариабельны по калибру, ветвлению и расположению. Межкапиллярное расстояние значительно больше, чем в нормальном эпителии. У атипических сосудов 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 (повышенная ядерная плотность). Чем более длительно сохраняет ткань белый или серый цвет, тем более глубокие повреждения. Края ацетобелого эпителия, как правило, хорошо видны, но могут быть размытыми, ступеванными, особенно при поражении HPV. По размеру поражения можно уверенно предсказать выраженность гистологических предраковых изменений. Размер можно оценивать как по количеству квадрантов, покрываемых ацетобелыми изменениями, так и по площади поражения. Поражение считается большим, если его площадь превышает 1 см^2 . Несмотря на корреляцию между гистологической степенью CIN и размером поражения, иногда CIN III степени может занимать маленький участок, а CIN I степени – обширный.

Выраженные ацетобелые изменения в пределах цилиндрического эпителия могут свидетельствовать о заболевании желез. Ацетобелые изменения могут выявляться в следующих случаях: изменения, вызванные ВПЧ, ЦЭ, незрелая плоскоклеточная метаплазия; регенерирующий эпителий;

цервицит; CIN, аденокарцинома in situ или аденокарцинома: плоскоклеточный рак шейки матки.

Йод-негативный эпителий – это патологически измененный МПЭ, который не окрашивается раствором Люголя в коричневый цвет. Йод-негативные участки могут говорить о незрелой метаплазии, CIN или атрофии. Пятнистость в области слабых ацетобелых изменений может свидетельствовать о незрелой метаплазии или CIN низкой степени. Абсолютная йод-негативность, окрашивание в желтый цвет участков, которые оказались интенсивно ацетобелыми, как правило, говорят о CIN высокой степени.

Гиперкератоз – патологический процесс ороговения МПЭ, йоднегативный, требующий более углубленной диагностики – проведения биопсии шейки матки. Лейкоплакия хорошо видна даже невооруженным глазом без нанесения уксусной кислоты в виде белого участка утолщенного эпителия. Может иметь вид пятен, покрывающих значительную площадь шейки матки и иногда переходящих на влагалище. Участки лейкоплакии часто затрудняют визуализацию ЗТ.

Атипичский эпителий – наличие зоны трансформации и/или атипических сосудов, ороговевающих желез, грубой лейкоплакии, ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, йоднегативных участков.

Варианты нормальной кольпоскопической картины:

- многослойный плоский эпителий;
- эктопия, эктропион;
- метаплазированный эпителий (зона трансформации с открытыми и закрытыми устьями желез);
- децидуоз у беременных женщин.

Варианты аномальной кольпоскопической картины:

- слабовыраженные изменения (I степень тяжести);
- выраженные изменения (II степень тяжести);
- неспецифические изменения;
- подозрение на инвазию.

Кольпоскопические признаки, указывающие на низкую степень поражения (минимальные изменения): гладкая поверхность с неровным наружным краем; медленно появляющиеся и быстро исчезающие слабые ацетобелые изменения; слабо выраженная, обычно неоднородная, частичная йод-позитивность; тонкая пунктация и тонкая мозаика.

Кольпоскопические признаки, указывающие на высокую степень поражения (выраженные изменения): гладкая поверхность с ровным наружным краем; быстро появившиеся и длительно сохраняющиеся выраженные ацетобелые изменения; йод-негативность; желтая окраска ранее плотных ацетобелых участков; грубая пунктация и широкий неправильный мозаицизм различных размеров; выраженные ацетобелые изменения в пределах цилиндрического эпителия, указывающие на заболевание желез.

К неспецифическим аномальным картинам относят гиперкератоз, истинную эрозию шейки матки, любые ослабления окраски эпителия после проведения пробы Шиллера.

Кольпоскопические признаки инвазивного рака шейки матки: неровная поверхность, эрозии, изъязвления; выраженные ацетобелые изменения; грубая пунктация и широкий неправильный мозаицизм; атипичные сосуды.

Неудовлетворительная кольпоскопия – невозможность полноценной визуализации влажной части шейки матки и цервикального канала на всем протяжении. Как правило, такая ситуация возможна при наличии выраженного воспалительного процесса, атрофии, травматических повреждений шейки матки и ряде других состояний, затрудняющих адекватную кольпоскопическую оценку.

Разные результаты – дополнительно указываются следующие признаки: гиперкератоз или паракератоз, расширение зоны трансформации, остроконечные папилломы, полипы, стеноз канала, деформация шейки матки, эндометриоз.

Протокол кольпоскопического исследования представлен в приложении 9.

Гистологическое исследование является заключительным этапом в диагностике патологических изменений на шейке матки. Показанием к проведению морфологического исследования являются: расхождение результатов цитологического метода исследования и расширенной кольпоскопии; наличие аномальных и/или патологических изменений на шейке матки, выявленных на основании РКС и/или цитологического исследования, требующих более точной диагностики.

В качестве материала для исследования используют биоптат шейки матки (прицельная ножевая биопсия или расширенная) и соскобы из цервикального канала (по показаниям – и из полости матки). Образец ткани должен включать поверхностный эпителий, подлежащую строму, размер фокусного биоптата должен быть не менее 3 мм. Взятие материала допускается только с помощью электрорадиохирургических и радиоволновых аппаратов. Целесообразно выскабливание остатка цервикального канала в ходе петлевой эксцизии зоны трансформации или конизации для исключения распространения неоплазии выше изъятых конуса.

Гистологический метод дает возможность оценить состояние эпителия и его взаимосвязь с подлежащей стромой; определить распространенность патологического процесса, провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями.

Классическим морфологическим маркером ВПЧ-инфекции считается койлоцитоз. Патогномоничным признаком является нахождение в гистологических срезах койлоцитов или «воздушных клеток» (balloon cells) с ореолом вокруг ядра. При гистологическом исследовании койлоцитоз ча-

сто окружает очаги CIN I-II, однако, по мере прогрессирования CIN койлоцитоз наблюдается реже, поскольку ВПЧ не может распространяться в низкодифференцированных клетках.

Варианты доброкачественных заболеваний шейки матки.

Эктопия шейки матки, в том числе эпидермизирующаяся незрелым метапластическим эпителием, является вариантом нормального строения и не требует лечения. *Эктропион шейки матки* также лечения не требует.

Полипы шейки матки появляются вследствие очаговой пролиферации слизистой цервикального канала за счет увеличения ворсинок цилиндрического эпителия. Чаще обнаруживаются в репродуктивном и перименопаузальном периодах, обычно имеют доброкачественного течения. Как правило, пациентки с полипами цервикального канала предъявляют жалобы на кровянистые выделения (контактные, межменструальные). При осмотре в зеркалах визуализируется одно или несколько опухолевидных образований с гладкой или неровной поверхностью, розового, багрового, ярко-красного цвета. Чаще полипы одиночные, при перекруте ножки полипа отмечаются гиперемия, кровоизлияния и очаги некроза.

Полипы могут быть покрыты МПЭ, ЦЭ, метапластическим эпителием. На укусную кислоту и Люголь реагирует эпителиальный покров полипов. 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; могут отмечаться признаки плоскоклеточной метаплазии; при нарушении целостности полипа присоединяется воспаление.

Эндометриоз шейки матки – это разрастание ткани морфологически и функционально схожей с эндометрием в слизистые структуры шейки матки. Основная жалоба пациенток таких пациенток – нарушение менструального цикла по типу меноррагий, менометроррагий, мажущие кровянистые выделения до и после менструации. Субэпителиальный эндометриоз часто сочетается с другими локализациями данного заболевания.

При осмотре с помощью зеркал накануне или во время менструации видны кистозные включения различной величины красного или багрового цвета, из которых выделяется кровь. При проведении кольпоскопии очаги эндометриоза определяются в виде «пятен» или кистозных полостей, покрытых МПЭ.

Эндометриодные гетеротопии представлены скоплением клеток железистого эпителия эндометриального типа. При морфологическом исследовании определяются железы и стромальный компонент эндометрия, возможно отложение гемоседерина.

Атрофия слизистой шейки матки – морфо-функциональные изменения слизистой, которые развиваются на фоне недостаточного уровня эст-

рогенов. Основной клинический симптом – контактные кровянистые выделения. При осмотре с помощью зеркал отмечается истонченный МПЭ, часто с наличием кровоизлияний. При атрофических процессах эпителий шейки матки тонкий, бледный, тусклый, легко травмируется. Может быть выражен сосудистый рисунок, возможны вторичные воспалительные изменения; реактивные изменения парабазальных клеток; проба Шиллера – слабо положительная.

Экзоцервицит – дефекты МПЭ, вследствие развития инфекционно-воспалительного процесса. При поражении и внедрении микробов в цервикальный канал вследствие разрыхления экссудатом слизистой пробки наблюдается эндоцервицит. К микроорганизмам, обладающим выраженным тропизмом к клеткам МПЭ и ЦЭ и способным вызывать воспалительный процесс относят: *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis*, *M. genitalium*, гарднерелла, вирус простого герпеса. Выделяют также неинфекционные факторы, способствующие возникновению цервицитов, – это спринцевание, воздействие на шейку матки химическими раздражителями, наличие длительно существующей эктопии.

Основными клиническими симптомами цервицитов являются наличие патологических выделений из половых путей различной интенсивности и характера (слизистые, гнойные). В ряде случаев отмечаются контактные кровотечения или лейкорея. При воспалительном процессе шейка матки отечная, гиперемированная, возможно наличие кровоизлияний и изъязвлений, истончение и дефекты МПЭ; в редких случаях шейка матки может быть визуально не изменена. При проведении кольпоскопии визуализируются диффузные или очаговые дефекты МПЭ, усиление сосудистого рисунка, гиперемия слизистой. При обработке уксусной кислотой слизистая бледнеет, сосуды сокращаются; проба Шиллера – слабая окраска поврежденного эпителия. Может возникнуть затруднение при дифференциации воспалительных изменений от CIN или онкологического заболевания. В сомнительных случаях необходимо выполнить биопсию.

При проведении цитологического и морфологического исследований выявляются дегенеративные изменения клеток (цитоллиз, кариолизис, кариорексис, кариопикноз, нарушение структуры хроматина, увеличение размеров ядра). Появляются клеточные элементы воспаления (нейтрофильные гранулоциты, эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, макрофаги, лимфоидные и призматические клетки), отмечается инфильтрация стромы лейкоцитами, лимфоцитами, плазматитами, часть клеток проникает между эпителиальными клетками в просвет шеечных желез. В ряде случаев возможно выявление различных условно-патогенных или патогенных микроорганизмов, койлоцитоз. В случае начала репарации отмечаются клетки с крупным ядром в скоплениях, без наслоения, фибробласты, эндотелиоциты.

Гиперкератоз (паракератоз) – это морфо-функциональные нарушения слизистой шейки матки, характеризующиеся потерей способности гликогенообразованию и склонностью к ороговению. Клиническая симптоматика, как правило, отсутствует. К факторам риска развития гиперкератоза относят: гормональные нарушения (дисфункция яичников, олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы); медикаментозное и физическое воздействие на шейку матки.

При осмотре шейки матки при помощи зеркал определяется тонкая белесоватая пленка с четкими границами, не возвышающаяся над окружающими тканями. Гиперкератоз без атипии представляет собой скопление клеток плоского эпителия и утолщение эпителиального пласта с явлениями паракератоза, гиперкератоза и аканоза. Кератоз – очаговый кольпоскопический признак, представляющий собой участок ороговения в виде приподнятой белой бляшки. Присутствует до нанесения уксусной кислоты. Может затруднить адекватную визуализацию подлежащей ЗТ. Очаги гипер- и паракератоза, имеющие в основе патогенеза молекулярно-генетические аномалии стволовых клеток, отличаются упорным, рефрактерным к лечению течением. Предпринимаются попытки деструктивного лечения. Подлежат наблюдению, если под ороговевающим эпителием гистологически исключена CIN.

Кондиломы – эпителиальные выросты, возникающие в результате ВПЧ-инфекции. Образования кондилом связывают с воспалением соединительно-тканного сосочкового слоя, которое вызывается обильными разъедающими выделениями из шейки матки или из влагалища. Симптомы заболевания в период образования кондилом часто отсутствуют. Во время быстрого роста кондилом может отмечаться жжение, мокнутие, возможно изъязвление и вторичная инфекция крупных остроконечных кондилом. При этом возникают боль, зуд и неприятный запах усиление выделений из влагалища. В зависимости от проявлений ВПЧ-инфекции на гениталиях выделяют клиническую, субклиническую и латентную формы.

Кондиломы могут быть различной формы и размеров, одиночные или множественные; влагалищная часть шейки матки, как правило, с явлениями воспаления. При кольпоскопии внешний вид кондилом зависит от степени ороговения и от их размеров. Шейка матки отечная, гиперемированная, возможны кровоизлияния, часто визуализируются атипические сосуды и ороговевающие железы. Многие кондиломы после обработки уксусом приобретают жемчужный блеск, что позволяет их дифференцировать от ЦЭ. Кондиломы могут находиться как в ЗТ, так и за ее пределами, йоднегативны.

Основным диагностическим признаком кондилом является обнаружение койлоцитов – клеток поверхностного или промежуточного слоев,

имеющих выраженную зону просветления вокруг ядра и дискераниоцитов – эпителиальных клеток с различной степенью ороговения

Морфологически при ВПЧ-инфекции обнаруживает резко выраженный акантоз 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 амфофильной цитоплазмы.

Истинная эрозия представляет собой некробиоз и десквамацию МПЭ вследствие травматического повреждения. Может указывать на то, что поверхность эпителия не полноценна и, возможно, патологически изменена. Травматическое повреждение МПЭ возможно при наличии воспалительных заболеваний нижних отделов половой системы, при выпадении шейки матки, при проведении различных внутриматочных лечебно-диагностических манипуляций. Клинические симптомы отсутствуют.

При осмотре при помощи зеркал виден дефект МПЭ ярко-красного цвета, контактно кровоточащий. При проведении кольпоскопии определяется дефект МПЭ ярко-красного цвета, с четкими контурами, с завернутыми краями на фоне неизменной слизистой, на фоне очага воспаления или незаконченной ЗТ. Цитологически при истинной эрозии возможно наличие клеток всех слоев МПЭ (преимущественно базальных и парабазальных клеток); иногда встречаются резервные клетки, эритроциты. Истинная эрозия шейки матки подлежит патогенетическому лечению, соответствующему причине, вызвавшей десквамацию эпителия.

Рубцовая деформация шейки матки – нарушение кровообращения и питания слизистой шейки матки вследствие ее нарушения целостности и разрывов. Часто сочетается с гипертрофией шейки матки. Клинические симптомы отсутствуют. Кольпоскопия позволяет определить оригинальный сквамозный эпителий.

Посткоагуляционный синдром – морфологические изменения слизистой шейки матки вследствие действия физических методов лечения. Клинические симптомы отсутствуют. При осмотре с помощью зеркал видны полоски или пятна неправильной формы с белесоватыми тяжами, иногда контактно кровоточащие. При кольпоскопии определяются красные полоски с гладкой поверхностью, приподнимающиеся над окружающими тканями, участки кровоизлияния; йоднегативные.

Децидуоз – изменения, обнаруживаемые при беременности. Усиление кровоснабжения во время гестации приводит к синюшному оттенку шейки матки и ее гипертрофии за счет стромального отека и кровонаполняемости. Гормональные изменения при беременности способствуют выходу ЦЭ на

влагалищную часть шейки матки, иногда зона эктопии достаточно большая до 3–5 см.

Поверхность эктопированного эпителия очень неравномерная, бугристая с железами, продуцирующими слизь. Эта зона метаплазии быстро изменится под действием гормонального фона, а быстрое замещение МПЭ частично приводит к кератозу, что делает укусную пробу слабopоложительной, в виде нежного ацетобелого эпителия. Йодная проба показывает неоднородность, «пятнистость». Такие децидуальные изменения могут привести к гипердиагностике, подозрению на рак, особенно, если рельеф шейки матки сильно изменен за счет гиперплазии железистого эпителия и есть выраженные атипические сосуды, которые могут наблюдаться при банальной воспалительной реакции.

Предраковые заболевания шейки матки.

К клиническим симптомам начальных диспластических изменений могут быть отнесены контактные кровянистые выделения, водянистые выделения или клиническая картина эктопии, травмы, воспаления. Состояние шейки матки при помощи зеркал может быть переменным. Визуально шейка матки может быть не изменена, либо иметь неравномерную окраску слизистой шейки матки, диффузную или очаговую гиперемию, ретенционные кисты, эктопию, ацетобелый эпителий различной интенсивности, а также наличие плюсктани и экзофитных разрастаний (гиперплазия желез).

В большинстве случаев дисплазия возникает в зоне трансформации, прежде всего в области активной переходной зоны, передняя губа шейки матки поражается в 2 раза чаще.

При начальных диспластических изменениях кольпоскопия позволяет увидеть атипическую зону превращения и симптомакомплекс изменений I степени тяжести: наличие нежного прозрачного ацето-белого эпителия при «укусной пробе», неровные границы участков, изменивших цвет, участки нежной пунктации, нежной мозаики.

Указанные изменения чаще определяются в зоне незавершенной или завершенной метаплазии, когда имеются участки йоднегативного эпителия.

Цитологически для LSIL характерно наличие атипических клеток с признаками дискариоза, фрагментацией хроматина, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, патологические митозы. При сочетанной воспалительной патологии диагностируются койлоциты – клетки, зараженные вирусом ВПЧ, в которых происходит активная репродукция эписомальных компонентов ВПЧ.

К тяжелым диспластическим изменениям относят HSIL – поражение от половины до более 2/3 эпителиального пласта. Это 2 степень тяжести поражений. Для нее характерны: плотный ацето-белый эпителий с неровной поверхностью, неровная граница переходной зоны с недостаточной

визуализацией внутренней части (ЗТ – тип 2), грубая мозаика и/или грубая пунктация, открытые железы с гиперкератозом.

Цитологически и морфологически при таких изменениях отмечается атипия клеток, тотальная базальноклеточная гиперактивность с нарушением вертикальной анизоморфности и стратификации нижних слоев эпителия, увеличиваются митозы, отмечается паракератоз и гиперкератоз, нарушение стратификации и толщины слоев многоплостного эпителия ниже поверхностного слоя, в самых поверхностных рядах клеток МПЭ обнаруживаются признаки созревания и дифференцировки клеток.

Промежуток времени между появлением цитологических патологических изменений шейки матки и развитием плоскоклеточного рака может достигать 15–20 лет. Как правило, переход SIL в рак шейки матки – это медленный процесс, хотя в отдельных случаях он может протекать очень быстро.

В большинстве случаев начальные изменения эпителия шейки матки – это обратимые процессы, и многие диспластические изменения со временем регрессируют. Частота регрессии, наряду с прочими факторами в первую очередь зависит от степени SIL и возраста женщины.

Регрессия чаще наблюдается у женщин моложе 30 лет. При нормализации гормонального фона, отсутствии хронической воспалительной реакции стромы и при снижении вирусной активности LSIL регрессирует в большинстве наблюдений. При персистенции вируса и переходе его из эпизомального состояния в геном клетки развиваются HSIL.

Лечебная тактика при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях.

Хирургическое лечение.

Рекомендуется применение электрической, лазерной, радиоволновой и криохирургии, возможна ножевая конизация шейки матки. Для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий используют аблационные и эксцизионные методы.

Аблационные (деструктивные) технологии: криодеструкция, электродиатермокоагуляция, холодная коагуляция, углекислотная лазерная деструкция. Все эти методы основаны на использовании высоких или низких температур, воздействующих на шейку матки с целью разрушить патологические ткани, и могут проводиться в амбулаторных условиях под местной анестезией.

Необходимыми условиями для проведения аблационных методов лечения шейки матки являются:

- удовлетворительная кольпоскопия – ЗТ полностью визуализируется;
- поражения ограничены эктоцервиксом и полностью визуализируются (I тип ЗТ);

- эндоцервикс не вовлечен в патологический процесс, отсутствие изменений в соскобе из цервикального канала;
- результаты цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований не противоречат друг другу;
- исключены признаки онкопатологии и железистого заболевания – CGIN или инвазивной аденокарциномы;
- отсутствие в анамнезе хирургического лечения шейки матки.

Петлевая эксцизия шейки матки – LEEP- Loop Electrosurgical Excision procedure или LLETZ – Large Loop of Electrosurgical Excision of Transformation Zone – это иссечение аномальной ткани тонкими проволочными петлями различных размеров и форм с захватом части цервикального канала разной глубины.

Эксцизия проводится в следующих случаях:

- верифицированные цитологически или в биоптате HSIL;
- неудовлетворительная кольпоскопия при неоднократно выявленной цитологической патологии;
- неудовлетворительные данные цитологического исследования;
- поражения шейки матки, распространяющиеся в цервикальный канал;
- длительно существующие повреждения эпителия;
- несоответствие результатов цитологического, гистологического и кольпоскопического исследований;
- подозрение на микроинвазивный рак и железистое заболевание;
- рецидивирующая дисплазия и персистенция после лечения CIN.

Базовые принципы LLETZ: предварительное качественное кольпоскопическое исследование; полное удаление ЗТ (эксцизионный материал вокруг очага CIN должен содержать слой нормального эпителия), LLETZ должна оставлять минимальное количество повреждений на удаляемой ткани и на оставшейся части шейки матки.

При выполнении эксцизии обязательно иссекается все ЗТ с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. При ЗТ I типа глубина иссечения должна быть не менее 7 мм, при ЗТ II типа – до 10 мм, при ЗТ III типа – не менее 15 мм. Поражения большей площади предусматривают использование петли большего диаметра.

Врачебная тактика при LSIL:

– активное ведение пациенток с применением аблационных или эксцизионных методов лечения показано в следующих случаях: неудовлетворительные результаты кольпоскопии, обширное поражение, персистенция CIN больше 18 месяцев, возраст женщины старше 40 лет, отсутствие возможности регулярного наблюдения у врача;

– LSIL (цитологически) – ВПЧ-тестирование, при положительном ВПЧ-тесте - расширенная кольпоскопия, при аномальной кольпоскопической картине – биопсия шейки матки;

– LSIL (гистологически) и удовлетворительная кольпоскопия до 40 лет – предпочтительна выжидательная тактика с повторным цитологическим исследованием через 6, 12, 24 месяцев; при сохранении повреждений, соответствующих LSIL более 24 месяцев показано деструктивное или эксцизионное лечение, в зависимости от типа ЗТ.

При HSIL отмечается выраженная склонность к прогрессированию, которая значительно снижается при проведении лечения на данном этапе. При HSIL (гистологически) – показана петлевая эксцизия шейки матки различной глубины от 7 мм и более / конизация шейки матки (в зависимости от ЗТ).

У женщин с HSIL, прошедших курс терапии, даже при нормализации результатов цитологического исследования всегда остается высокий риск развития плоскоклеточного рака шейки матки по сравнению с общей популяцией без цитологических отклонений. У женщин с выявленной цитологической патологией, проходящих лечение от SIL, риск развития рака шейки матки превышает исходный показатель в большинстве случаев. У женщин с малыми патологическими изменениями (LSIL) имеется неустановленный низкий риск развития рака шейки матки.

Наблюдение пациенток с SIL: осмотр шейки матки при помощи зеркал; расширенная кольпоскопия; цитологическое исследование мазков с шейки матки (культы шейки матки) – LSIL – один раз в 6 месяцев, HSIL – один раз в 3 месяца.

Рекомендуемый подход к цервикальному скринингу:

– начало скрининга – 21 год окончание скрининга – 69 (при условии предыдущего адекватного скрининга и отсутствии в течение 20 лет HSIL);

– 21–29 лет – цитология / жидкостная цитология не реже 1 раза в три года;

– 30–69 лет – цитология / жидкостная цитология + ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет;

– при аномальных результатах мазков – обязательное ВПЧ-тестирование.

Первичная профилактика рака шейки матки - вакцинация против вируса папилломы человека:

– ориентирована на подростков в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни;

– вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных гинекологических осмотров для проведения вторичной профилактики, так как вакцина не защищает от всех заболеваний, вызванных разными типами ВПЧ.

Схемы вакцинации, ВОЗ, 2014:

– для девочек младше 15 лет показано двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев (интервал может быть увеличен до 12–15 месяцев);

– если интервал между первой и второй дозой меньше 5 месяцев, то

рекомендуется введение 3 дозы вакцины не позднее 6 месяцев от начала вакцинации;

– для девочек старше 15 лет рекомендовано трехкратное введение вакцины по схеме 0, 1, 6 месяцев.

2.2. Гиперпластические процессы эндометрия

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой гетерогенную группу преимущественно доброкачественных морфофункциональных изменений в слизистой тела матки. При появлении в ткани эндометрия разной степени выраженности клеточной атипии ГПЭ приобретают характер предракового заболевания. ГПЭ являются весьма частой патологией, которая может возникать во все возрастные периоды женщины, и представляет собой изменения эндометрия с различным риском неопластической трансформации, который зависит от степени клеточной атипии.

Код МКБ-10:

№ 85.0 Железистая гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия:

БДУ

кистозная

железисто-кистозная

полипоидная

№ 85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная)

Факторы риска развития ГПЭ:

– удлинение репродуктивного периода за счет раннего менархе и поздней менопаузы;

– отсутствие родов в анамнезе;

– наличие избыточной массы тела и ожирения;

– гиперлипидемия и наличие инсулинзависимого сахарного диабета;

– нарушение менструального цикла, обусловленное ановуляцией;

– эндокринное бесплодие;

– синдром поликистозных яичников;

– эстрогенсекретирующие опухоли яичников;

– длительная заместительная терапия эстрогенами в постменопаузе.

Классификации гиперпластических процессов эндометрия.

Морфологическая классификация патологии эндометрия (ВОЗ, 2014) основана на выделении двух категорий его изменений: эндометриальная гиперплазия (доброкачественной, без атипии, ЕН) и эндометриальной (эндометриальной) интраэпителиальной неоплазии/атипической гиперплазии (ЕИН).

Крайне важной с практической точки зрения остается *клинико-морфологическая классификация предраковых ГПЭ*, предложенная Савельевой Г.М. и Серовым В.Н. в 1980 году. По предлагаемой авторами классификации предраком эндометрия являются: 1) аденоматоз и аденоматозные полипы в любом возрасте; 2) железистая гиперплазия эндометрия в сочетании с гипоталамическими и нейрообменно-эндокринными нарушениями в любом возрасте; 3) рецидивирующая железистая гиперплазия эндометрия, особенно в пременопаузальном и постменопаузальном периодах.

Этиопатогенетические факторы развития ГПЭ.

Нарушение овуляции и гиперэстрогения. Одной из общепринятых теорий возникновения ГПЭ является длительное воздействие на ткань эндометрия повышенных концентраций эстрогенов. К *избыточной эстрогенной стимуляции* могут приводить следующие патологические состояния: функциональные и органические изменения в яичниках (персистенция и атрезия фолликулов, синдром поликистозных яичников, эстроген-секретирующие опухоли и другие), ожирение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз), нарушение функции печени, длительная терапия эстрогенами.

Стойкое *нарушение овуляции* – признак, свойственный большинству пациенток с ГПЭ. При этом независимо от причин развития ановуляции последовательность возникающих нарушений однотипна. Основным элементом этих нарушений – развитие персистенции фолликула или его атрезии, в результате которых не наступает овуляция и «выпадает» лютеиновая фаза цикла. При нарушении овуляции по типу атрезии фолликул или группа фолликулов растут, но, не достигнув зрелости, подвергаются регрессу, что сопровождается снижением секреции эстрогенов. В ответ на снижение секреции эстрогенов происходит стимуляция секреции гонадотропинов, обуславливающая рост новых фолликулов и новое повышение эстрогенов. Таким образом, при атрезии фолликулов имеет место волнообразная секреция эстрогенов, не достигающая высокого уровня, которая приводит к длительной эстрогенной стимуляции эндометрия. В условиях сниженного антиэстрогенного влияния прогестерона, который в норме вызывает секреторную трансформацию эндометрия, некроз и отторжение его функционального слоя, развивается гиперплазия слизистой мела матки. При этом может не возникать значительного повышения эстрогенов в крови, однако продолжительность их действия приводит к изменениям, свидетельствующим о повышенном эстрогенном эффекте. Таким образом, для развития выраженной пролиферации эндометрия наряду с другими факторами существенную роль играет «фактор времени» эстрогенного влияния.

Состояние хронической ановуляции свойственно пациенткам с гипотиреозом. Гиперэстрогения наблюдается у пациенток с циррозом печени

вследствие уменьшения связывания и нейтрализации эстрогенов печеночной тканью. Одной из причин экстраовариальной гиперэстрогении может быть гиперплазия или аденома коркового слоя надпочечников.

Значение *гиперэстрогении яичникового происхождения* в развитии ГПЭ подтверждает высокая частота сочетания гиперплазии и рака эндометрия с феминизирующими опухолями яичников и синдромом Штейна-Левенталя. При данных патологических состояниях гиперэстрогения обусловлена секрецией эстрогенов опухолью или вызвана нарушениями овуляции, стероидогенеза в яичниках и недостаточным влиянием прогестерона на эндометрий. В этих условиях наличие комплекса эндокринно-метаболических нарушений в виде ожирения, сниженной толерантности к глюкозе значительно увеличивает риск возникновения рака тела матки.

Существенное значение в развитии гиперэстрогении имеют такие факторы как возраст и ожирение. Нарушение овуляции в виду *возрастных изменений* в регуляции менструального цикла приводят в определенный возрастной период к прекращению менструальной функции и наступлению менопаузы. В этом же возрастном периоде отмечается значительное нарастание частоты ГПЭ. Одним из возможных объяснений такой зависимости может быть усиление функции яичников в этот период, приводящее к качественным изменениям в спектре секретируемых ими эстрогенов. Кроме того, в перименопаузальном периоде увеличивается частота возникновения гормональнозависимой заболеваемости.

Избыточная масса тела обуславливает повышенное превращение андростендиона в эстрон в жировой ткани и является примером того, как неспецифические для репродуктивной системы нарушения жирового обмена опосредованно, через измененный стероидогенез, приводят к гиперэстрогении и ГПЭ.

Отмеченная в эндометрии эстрогенстимулируемая пролиферация клеток свидетельствует о том, что эстрогены являются своеобразными регуляторами эстрогензависимых генов. Эстрогены по-разному действуют на клетки. Существует два генетически разных типа рецепторов к эстрогенам и разные кофакторы этих рецепторов, в связи с чем, на одних типах клеток эстрогены действуют как агонисты рецепторов, а на других – как антагонисты. В этой связи, клеточный ответ на эстрогены может моделироваться и определяется белковыми факторами, межклеточными и клеточно-матриксными взаимодействиями. Повторяющиеся циклы эстроген-индуцированных делений клеток в репродуктивном периоде создают предпосылки и своеобразную тенденцию к развитию опухолей – эстрогены могут стимулировать деление клеток эндометрия, которые имели какие-либо мутации в ДНК, либо их приобрели.

Гиперэстрогения сама по себе не может явиться непосредственной причиной возникновения рака эндометрия. Однако, высокие концентрации эстрогенов стимулируют пролиферативный потенциал клеток, регулируют

процессы ангиогенеза, снижают способность клеток к репарации ДНК и противоопухолевый иммунитет. Таким образом, при патологических состояниях, сопровождающихся гиперэстрогенией, создаются благоприятные условия и предпосылки для опухолевой трансформации эндометрия.

Факторы роста, маркеры пролиферации и апоптоза в патогенезе гиперплазий эндометрия.

Роль факторов роста в генезе гиперплазий эндометрия продолжает активно изучаться. Известно, что ангиогенез в опухоли происходит на фоне изменений в экстрацеллюлярном матриксе в условиях нарушений межклеточных и паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Группа опухолевых антигенных факторов представлена множеством факторов роста, среди которых наиболее изученными являются: инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и сосудисто-эндотелиальный фактор.

Факторы роста, подобно гормонам, обладают широким спектром биологического воздействия на клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку. В отличие от гормонов факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Эффекты, вызываемые факторами роста, разнообразны, они определяются сочетанием условий: концентрацией и длительностью воздействия фактора, особенностью экспрессии специфических рецепторов в клетках-мишенях, наличием ингибиторов и конкурирующих веществ.

Помимо гормонов и факторов роста, активаторами пролиферативной активности являются маркеры пролиферации и апоптоза. Во время менструального цикла в эндометрии выявляются циклические изменения экспрессии маркеров пролиферации, проапоптотических и противоапоптотических белков.

Апоптоз представляет собой биологический механизм поддержания клеточного гомеостаза, благодаря уничтожению ненужных, или избыточно пролиферирующих в физиологических условиях клеток, с последующей их элиминацией из организма. При апоптозе происходит гибель клеток, связанная с активацией внутриклеточной суицидальной программы. Это ведет к фрагментации клетки и ее устранению клетками, расположенными вблизи, или тканевыми макрофагами без возникновения воспалительной реакции. В разных типах клеток апоптоз вызывается разнообразными сигналами, однако, существует определенное число эволюционно-консервативных генов, регулирующих общий путь к клеточной гибели.

Пролиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу. Снижение экс-

прессии маркеров апоптоза тем значительнее, чем больше выражена степень гиперплазии. Резистентность клеток к апоптозу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия.

Другой не менее важный этиопатогенетический аспект развития ГПЭ заключается в следующем: в ответ на инфекцию или повреждение ткани эндометрия нарушаются метаболические процессы в ткани эндометрия, которые в дальнейшем приводят к развитию гипоксии, перенапряжению в антиоксидантной системе и активации провоспалительного каскада. Изменение синтеза и баланса цитокинов при наличии воспалительного процесса в слизистой матки не только прямо или опосредованно влияет на процессы пролиферации клеток и их запрограммированной гибели, но и может стать причиной нарушения рецептивности эндометрия и иммунопоза.

Кроме того, при ГПЭ могут иметь место нарушения функции иммунной системы, регулирующей процессы пролиферации клеток, которые являются либо наследственно обусловленными, либо развиваются при экспрессии или мутациях соответствующих генов в течение жизни. Имеется мнение, что характерной особенностью рецидивирующих ГПЭ является формирование иммунодефицитного состояния, которое определяет исход заболевания.

Таким образом, ГПЭ является не только эстроген-зависимым заболеванием. В развитии и прогрессировании данного патологического состояния вовлечены множество разнообразных факторов таких как аномальная экспрессия маркеров апоптоза, цитокинов, факторов роста и компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Основной *клинический симптом* ГПЭ – аномальные маточные кровотечения (меноррагия, ациклические кровотечения). Меноррагии – регулярные маточные кровотечения, превышающие нормальные менструации по длительности или по количеству теряемой крови. Могут встречаться при овуляторном цикле, гиполютеинизме. Метроррагии – ациклические маточные кровотечения, различные по длительности и обильности, при сохраненном или нарушенном ритме менструаций. Сочетание меноррагий и метроррагий обозначается термином менометрррагия.

В репродуктивном периоде чаще у пациенток отмечаются нарушения менструального цикла по типу меноррагий и менометроррагий. В этой возрастной группе клинические проявления ГПЭ определяются не выраженной степенью пролиферативных изменений, а наличием или отсутствием метаболических нарушений. При ожирении ведущими клиническими симптомами являются олигоменорея, чередующаяся с менометроррагиями, андрогенизация и первичное эндокринное бесплодие. В перименопаузальном периоде при ГПЭ характерны ациклические (ановуляторные) маточные кровотечения, возникающие после задержки менструации; в постменопаузе – скудные длительные кровянистые выделения.

Укороченный менструальный цикл может свидетельствовать об отсутствии овуляции или о неполноценной лютеиновой фазе цикла, когда желтое тело рано деградирует и эндометрий не успевает полностью подвергнуться секреторной трансформации. Это приводит к ациклическим маточным кровотечениям – менометроррагиям, перемежающиеся с периодами аменореи. В ряде случаев ГПЭ протекают с мало выраженными симптомами или бессимптомно.

Диагностика.

Эхографическое исследование. Распознавание патологических процессов эндометрия до появления клинической симптоматики возможно при эхографическом трансвагинальном сканировании в сочетании с цветовым доплеровским картированием. Имеется четкая взаимосвязь между толщиной эндометрия, измеряемой с помощью эхографического исследования, и наличием патологии эндометрия.

Трансвагинальное УЗИ позволяет дать точную оценку состоянию эндометрия и может проводиться при маточных кровотечениях у женщин в постменопаузе или при скудных, ациклических или массивных кровотечениях в перименопаузе. Точность исследования повышается в постменопаузальном периоде.

Эндометрий оценивается по результатам одного линейного измерения на 5–7 день менструального цикла – увеличение передне-заднего размера М-Эха (отражение от эндометрия и стенок полости матки) на всем протяжении или локально до 7–9 мм, расценивают как патологический процесс. Критериями гиперплазии эндометрия считается увеличение толщины М-Эха свыше 15–16 мм при измерении в конце II фазы цикла, неоднородная структура эндометрия и, в некоторых случаях, появление кистозно-расширенных желез, которые визуализируются как анэхогенные фокусы диаметром 0,5–1,5 см в его структуре, иногда с эффектом акустического усиления. Порог нормальной толщины эндометрия в постменопаузе равен 5 мм.

В некоторых случаях в постменопаузальном периоде эндометрий может утолщаться до 8 мм, но, тем не менее, оставаться нормальным: при массивном телосложении; при приеме комбинированной заместительной гормональной терапии; у клинически здоровых женщин, принимающих блокаторы кальциевых каналов по поводу артериальной гипертензии.

Точность выявления патологии эндометрия снижается, если не был определен истинный переднезадний размер, имеет место деформация полости матки, или если нельзя измерить толщину эндометрия.

При наличии гиперплазии эндометрия во всех артериях миометрия и эндометрия происходит снижение средних значения показателей сосудистого сопротивления по сравнению с данными, которые получены для неизмененного эндометрия. Изменение всех индексов носит однонаправленный характер. Сохранные формы полости матки, четкое определение наружных контуров эндометрия, равномерное распределение сосудов

эндометрия и миометрия свидетельствуют о доброкачественном процессе.

Снижение индексов гемодинамики в сосудах матки, неравномерное распределение сосудов эндометрия, нечеткие контуры эндометрия не исключают возможность наличия атипической гиперплазии.

Гистероскопия. Одним из интегрирующих методов диагностики патологии эндометрия является гистероскопия. Она позволяет визуально оценить состояние стенок матки, цвет, строение и толщину ткани эндометрия, а также дает возможность выявить сопутствующую внутриматочную патологию. Гистероскопическая картина зависит от формы патологического процесса, степени его распространенности, длительности маточного кровотечения.

При эндометриальной гиперплазии эндометрий неравномерно утолщен, имеет складчатое строение, основание складок широкое, вершина – тонкая, с неровными краями, оттенок от бледно-розового до ярко-красного цвета. Возможна визуализация волнообразных движений слизистой матки – признак «подводных растений». При отсутствии кровотечения высота слизистой может достигать 20 мм; в основном – 10–15 мм. Сосудистый рисунок резко выражен, выводные протоки желез визуализируются и расположены равномерно. Устья маточных труб, как правило, свободны, реже – не выявляются из-за отека.

Отличительной особенностью кистозной формы железистой гиперплазии является наличие множественных кистозных полостей, расположенных в проекции поверхностных сосудов слизистой, имеющих различную толщину. Диаметр кистозных структур не превышает 2–3 мм.

Полиповидная форма гиперплазии эндометрия характеризуется появлением множества полиповидных разрастаний 1,0–1,5 см бледно-розового или сине-багрового цвета, свисающих в просвет полости матки. Устья маточных труб обычно не идентифицируются.

Высокая эффективность *цитологического исследования*, его простота и доступность в условиях поликлинического диспансерного наблюдения позволяют использовать данный метод при скрининге для выявления различных патологических изменений эндометрия. Возможности цитологической диагностики поражений эндометрия определяется наличием в мазках тех или иных нормальных или типических клеточных элементов, характером взаимного расположения атипических клеток в тканевых обрываках, комплексах и пластах.

Аспират из эндометрия при железистой гиперплазии обычно бывает обильным, в мазках имеется большое число клеток и тканевых структур. Помимо пластов клеток эндометрия пролиферативного типа видны тканевые фрагменты, состоящие из эпителиальных и стромальных клеток, железистые трубочки значительной протяженности, кое-где с расширенным

просветом, железисто-альвеолярные и сосочковые структуры. В таких образованиях клетки расположены компактно, ядра их нагромождены, как бы перекрывают друг друга; много разрозненно расположенных клеток, среди которых иногда трудно различить клетки эпителия и стромы. Стромальные клетки расположены в виде рыхлых скоплений, в которых нередко видны капилляры.

При гиперплазии эндометрия без атипичных признаки повреждения эндометриальных клеток отсутствуют или выражены незначительно. Отмечаются признаки пролиферации эндометриальных клеток – увеличенное количество железистых клеток в мазке, равномерное умеренное увеличение ядер и цитоплазмы, многочисленные комплексы клеток в виде «пчелиных сот», «торцовой мостовой», железистоподобные структуры, в цитоплазме многих клеток мелкие мономорфные вакуоли.

К цитохимическим особенностям клеток при железистой гиперплазии без атипичии относят: умеренное содержание ДНК в ядрах железистых клеток; высокий уровень РНК в цитоплазме; высокая активность щелочной фосфатазы в клетках эндометрия; отсутствие гликогена и мукополисахаридов.

Цитологическая диагностика железистой гиперплазии эндометрия возможна лишь при учете гинекологических данных – характер нарушения менструального цикла. Описанные выше цитоморфологические особенности дают основание предполагать наличие железистой гиперплазии, если видны у женщин в постменопаузе, а также во второй половине цикла при отсутствии в эпителиальных клетках секреторных изменений. Подобная цитологическая картина возможна также в конце пролиферативной фазы цикла.

Цитологическая картина при атипической гиперплазии со структурной атипичией в большинстве случаев не имеет характерных особенностей и мало отличается от таковой при простой железистой гиперплазии. Иногда в эпителиальных пластах можно отметить наличие клеток с более крупными гипохромными ядрами и нечеткой структурой хроматина. Видны отдельные группы клеток и железисто-сосочковые комплексы с атипичией ядер, сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра, некоторые ядра грубовакуолизированы.

Имеет место признаки повреждения эндометриальных клеток – в конгломератах клеток эндометрия «смазанность» ядер, анизонуклеоз, умеренный цитолиз, встречаются голые ядра.

Среди цитохимических особенностей клеток при гиперплазии эндометрия с атипичией отмечают: высокое содержание ДНК в ядрах; в клетках железистых комплексах много РНК; в вакуолизированных клетках – низкое содержание РНК; щелочная фосфатаза распределена неравномерно; гликоген и мукополисахариды отсутствуют.

При оценке цитологических картин, прежде всего, необходимо определить *информативность цитологического материала*. Неинформативным считается материал в том случае, если в мазках обнаруживаются лишь элементы крови и почти полностью отсутствуют клетки эндометрия или если преобладают клетки многослойного плоского эпителия шейки матки, эндоцервикального эпителия и влагалища, а клеток эндометрия мало или они отсутствуют.

Гистологическое исследование соскобов эндометрия остается «золотым стандартом» диагностики нормальной и измененной слизистой тела матки. Важным слагаемым в диагностики ГПЭ остается высокая квалификация патоморфолога. Существуют различные варианты патологии эндометрия и их дифференциальный диагноз достаточно трудный.

Для эндометриальной гиперплазии характерно наличие неравномерно распределенных, многочисленных, часто кистозно расширенных или «ветвящихся» желез различной величины, «ветвящихся» желез с эпителием пролиферативного типа без клеточной атипии. Строма со слабо выраженной инфильтрацией лимфоцитами, лейкоцитами, единичными плазмócитами. Нередко наблюдаются разные варианты метаплазии эпителия желез (трубной, эозинофильной), выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции. В отдельных сосудах встречаются гиалиновые тромбы, выявляются обширные кровоизлияния с некрозами ткани эндометрия без выраженной воспалительной реакции.

Атипичная гиперплазия эндометрия отличаются выраженной в разной степени атипией клеток эпителия желез. Железы часто имеют причудливый вид, их эпителий формирует сосочковые выросты, митотическая активность была высокой. Отмечается утрата полярности эпителия желез, ядра клеток полиморфны, просветлённого вида с неравномерным распределением хроматина, нередко с ядрышками, выявляются патологические митозы. Часто наблюдаются очаговая папиллярная гиперплазия, эозинофильная, трубная или плоскоклеточная метаплазия эпителия желез. В отдельных наблюдениях это требует проведения дифференциальной диагностики с аденокарциномой, однако сохранение стромы, типичной для эндометрия, отсутствие признаков инвазивного роста и другие критерии позволяют диагностировать атипичскую гиперплазию.

В настоящее время для уточняющей диагностики гиперпластических изменений и предраковых состояний эндометрия все большее распространение получают компьютерная морфометрия и *иммуногистохимический метод*.

Лечение гиперпластических процессов эндометрия.

Выбор лечебной тактики при наличии ГПЭ должен осуществляться только после морфологической верификации диагноза, и зависит от возраста пациентки, наличия сопутствующей гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний.

Варианты гормональной терапии ГПЭ. Одним из компонентов терапевтического эффекта *прогестагенами* может быть индукция активности апоптоза, что объясняет выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении. Неактивный эндометрий образуется за счет потери железистых клеток, вызванной усилением клеточного апоптоза в раннем периоде воздействия прогестинов.

С позиции лечения наиболее значимыми являются два эффекта прогестагенов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции. Искусственные прогестагены активно связываются с рецепторами эстрогенов и прогестерона в тканях органов-мишеней, т.е. обладают прямым антиэстрогенным и антипрогестероновым действием.

Агонисты гонадолиберина вызывают полную блокаду синтеза ФСГ и ЛГ и, соответственно, половых стероидных гормонов. Агонисты гонадолиберина, воздействуя на систему гипофиз-яичники-эндометрий, вызывают аменорею («псевдоменопаузу»), которая носит временный и обратимый характер. Кроме того, препараты оказывают антипролиферативное действие на клетки эндометрия за счет связывания с высокоаффинными специфическими рецепторами к гонадотропин релизинг гормонам.

Лекарственные формы препаратов агонистов либерина:

- Интраназальные спреи (бусерелина ацетат, нафарелина ацетат) применяются ежедневно по 150 мг в каждый носовой ход 3 раза в сутки со 2-го дня менструального цикла.

- Депо-формы применяются 1 раз в 4 недели. Трипторелин (декапептил, диферелин) и лейпрорелин (люкрин) выпускаются в виде депо-суспензии для внутримышечного введения по 3,75 мг 1 раз в 28 суток.

- Гозерелина ацетат существует в форме депо-импланта для подкожного введения в переднюю брюшную стенку по 3,6 мг 1 раз в 28 суток.

Контроль за эффективностью гормональной терапии осуществляется с помощью УЗИ (через 1, 3 и 6 месяцев), цитологического исследования аспирата эндометрия (через 3–6 месяцев), проведения биопсии эндометрия.

При впервые выявленном ГПЭ в постменопаузе, а также при наличии простой и сложной гиперплазии эндометрия с атипией в любом возрасте, учитывая высокий риск малигнизации, тактика ведения должна быть активной – *оперативное лечение*.

Хирургическое лечение показано пациенткам с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, особенно развившейся на фоне нейро-эндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение), при сочетанной патологии органов малого таза (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников, заболевания шейки матки), отсутствии эффекта от гормонального лечения, при простой и сложной гиперплазии эндометрия с атипией. Возможно два вида хирургического лечения ГПЭ – абляция и гистерэктомия.

Абляция (удаление) эндометрия включает электродеструкцию эндометрия с помощью электродов с широким основанием и резекцию слизистой с помощью электропетли. Также применяются лазерная абляция, термическая баллонная абляция эндометрия, микроволновая и фотодинамическая терапия. Принимая во внимание возможность рецидива ГПЭ, а также имеющиеся случаи развития аденокарциномы после проведенной трансцервикальной абляции эндометрия, эту методику лучше рассматривать как альтернативу гистерэктомии, когда есть необходимость или желание женщины сохранить матку.

На сегодняшний день *гистерэктомия* считается окончательным методом лечения ГПЭ в пре- и постменопаузе. Выбор доступа (лапаротомия, лапароскопия, влагалищный) зависит от наличия сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, а также навыков хирурга.

Профилактика ГПЭ и их рецидивов заключается в проведении индивидуально подобранной гормональной терапии с учетом длительности заболевания и особенностей гинекологического анамнеза, своевременном комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза, использовании КОК в качестве реабилитации у женщин, перенесших воспалительные процессы внутренних половых органов, а также применении комбинированных эстроген-гестагенных препаратов после абORTОВ, выскабливаний матки по поводу неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша.

2.3. Миома матки

Миома матки – это доброкачественная моноклональная опухоль, развивающаяся из гладкомышечных клеток миометрия. Частота миомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет 20–40%, а в пременопаузальном периоде достигает 50–70%. Истинная распространенность опухоли неизвестна, что связано с бессимптомным течением заболевания у 25% женщин.

Код МКБ-10:

- D 25 Лейомиома матки
Включены: доброкачественные новообразования матки с морфологическим кодом M889 и кодом характера новообразования / 0 фиброма матки
- D 25.0 Подслизистая лейомиома матки
- D 25.2 Субсерозная лейомиома матки
- D 25.1 Интрамуральная лейомиома матки
- D 26 Другие доброкачественные новообразования матки
- D 25.9 Лейомиома матки неуточненная
- D 26.1 Доброкачественное новообразование тела матки
- D 26.7 Доброкачественное новообразование других частей матки
- D 26.9 Доброкачественные новообразования матки неуточненной локализации

Факторы, ассоциированные с риском развития миомы матки:

- Ранее менархе повышает число клеточных делений, которые миометрий претерпевает в течение репродуктивного периода, что увеличивает риск мутаций в генах, управляющих пролиферацией эндометрия.
- Отсутствие родов в анамнезе (причиной бесплодия может быть ановуляция, сопровождающаяся долгосрочным, непрерывным воздействием эстрогенов на миометрий).
- Поздний репродуктивный период (кумулятивное гормональное воздействие на миометрий).
- Ожирение (увеличение риска развития миомы матки обусловлено гормональными факторами, связанными с ожирением).
- Афроамериканская раса (возможная причина – этнические различия в циркулирующих уровнях эстрогенов).
- Прием тамоксифена (стимулирование роста миомы связано с совокупностью дополнительных факторов).
- Высокий паритет (наличие в анамнезе одной или нескольких беременностей снижает риск развития миомы матки; продолжительный интервал между родами увеличивает риск развития миомы).
- Менопауза (гормональные факторы, связанные с перименопаузой, являются важными модуляторами возникновения и роста миомы матки).
- Курение (антиэстрогенный эффект табакокурения, нарушение метаболизма стероидов – никотин ингибирует процесс ароматизации андростендиона в эстрон).
- Прием комбинированных оральных контрацептивов (данные о возможном риске развития миомы матки крайне противоречивы).
- Питание (диета с высоким содержанием пищевых волокон и с низким содержанием жиров уменьшает уровни эстрогенов в плазме).
- Физическая активность (снижение конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани).
- Наследственная предрасположенность.

Классификации.

Согласно анатомической классификации, учитывающей локализацию узлов миомы в различных отделах матки и рост опухоли по отношению к мышечному слою, выделяют следующие варианты миомы:

- корпоральная: интрамуральная, субмукозная, субсерозная;
- истмическая;
- цервикальная;
- редкие варианты: интралигаментраная, «паразитирующая».

Согласно рекомендациям *Европейского Общества Репродукции Человека (ESHRE)* выделяют:

- небольшую миому матки (диаметр узла до 5 см);
- большую миому матки (диаметр узла более 5 см).

Классификация Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (1995 год).

Предложенная классификация касается субмукозной локализации узлов и основана на определении типа узла (Т) в зависимости от его интрамурального компонента:

0. Субмукозные узлы на ножке без интрамурального компонента (Т:0).

1. Субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50% (Т:I).

2. Миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более (Т:II).

Классификация Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2011).

Согласно международной классификации FIGO, миому матки подразделяют на четыре основных варианта и восемь типов (таблица 11):

1. Интрамуральную миому (тип 3, 4, 5) – с локализацией в пределах мышечного слоя, а также частично субсерозно или доходя до слоя эндометрия.

2. Субмукозную миому (тип 0, 1, 2) – узлы исходят из мышечной ткани непосредственно над эндометрием.

3. Субсерозную миому (тип 6, 7) – узлы располагаются преимущественно субсерозно, или на широком основании, или интралигаментарно.

4. Цервикальную миому (тип 8) – узел располагается в шейке матки.

Таблица 11

Классификация Международной федерации акушеров-гинекологов – система PALM-COEN (FIGO, 2011)

Субмукозная миома	0	Полностью в полости матки
	1	≤50% интрамурально
	2	≥50% интрамурально
Другие варианты	3	Контакт с эндометрием, 100% интрамурально
	4	Интрамурально
	5	Субсерозно-интрамурально (≥50% интрамурально)
	6	Субсерозно (≤50% интрамурально)
	7	Субсерозно на ножке
	8	Цервикальная миома

На основании классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 1993) и Европейского общества гинекологов-эндоскопистов (ESGE, 1995) была предложена классификация подслизистых миом матки (классификация STEPW, 2005) с точки зрения возможной дальнейшей тактики оперативного лечения. При этом использованы четыре основных критерия: размер (S), топография (Т), ширина основания по отношению к стенке матки (Е) и степень пенетрации в миометрий (PW) – STEPW (таблица 12).

Предоперационная классификация субмукозных миом матки
(классификация STEPW, 2005)

Баллы	Размер (наибольший диаметр) миомы, см	Топография (расположение к стенке матки), треть	Ширина основания (по отношению к стенке матки)	Пенетрация (проникновение в миометрий)	Боковая стенка	Всего
0	<2	Нижняя	<1/3	0	+1 балл	
1	2–5	Средняя	<1/3–2/3	<50%		
2	>5	верхняя	>2/3	>50%		
Оценка в баллах						
Оценка (в баллах)		Группа	Сложность гистероскопического хирургического вмешательства			
0–4		I	Низкая сложность гистероскопической миомэктомии			
5–6		II	Высокая сложность гистероскопической миомэктомии Рассматривается использование аГнРГ Рассматривается двухэтапная гистероскопическая миомэктомия			
7–9		III	Рассматриваются альтернативы гистероскопической технике			

Гистологическая классификация гладкомышечных и смешанных (эпителиальных и мезенхимальных) опухолей матки (ВОЗ, 2014) с морфологическими кодами Международной классификации болезней в онкологии (МКБ-О, 2013).

1. Доброкачественные опухоли – лейомиома (простая, обычная) 8890/0; клеточная лейомиома 8892/0; лейомиома с причудливыми ядрами (причудливая) 8893/0; митотически активная лейомиома 8890/0; гидрорическая лейомиома (отечная) 8890/0; апоплексическая лейомиома (геморрагическая) 8890/0; лейомиома с липоматозом (липолейомиома, лейолипомиома) 8890/0; эпителиоидная лейомиома 8891/0; миксоидная лейомиома 8896/0; расслаивающая лейомиома (интралигаментарная) 8890/0.

2. Пограничные или с неясным прогнозом опухоли: диффузный лейомиоматоз 8890/1; интравенозный (внутривенозный) лейомиоматоз 8890/1; метастазирующая лейомиома 8898/14; гладкомышечная опухоль неясного злокачественного потенциала 8897/1.

3. Злокачественные опухоли – лейомиосаркома 8890/3; эпителиоидная лейомиосаркома 8891/3; миксоидная лейомиосаркома 8896/3.

4. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли (доброкачественные и злокачественные): аденомиома 8932/0; атипичная полипoidная аденомиома 8996/3; аденофиброма 9013/0; аденосаркома 8933/3; карциносаркома 8980/3.

В зависимости от характера роста миоматозных узлов выделяют: диффузный лейомиоматоз; расслаивающая лейомиома, интравенозный лейомиоматоз; метастазирующая лейомиома.

Простая (обычная) миома матки – диагностируется наиболее часто и макроскопически представлена четко отграниченным узлом плотной консистенции, окруженным псевдокапсулой. Обычная лейомиома – это зрелая доброкачественная опухоль. Источником развития могут быть гладкие мышцы матки и стенки сосудов – артерий, вен и капилляров. При микроскопии содержит сосуды с неизменным эндотелием, митозы практически в ядрах не обнаруживаются.

Клеточная миома матки характеризуется преобладанием паренхимы над стромой опухоли, наличием большого количества клеточных элементов по сравнению с соединительной тканью. Митотически активная, строма развита слабо, характерны очаги пролиферации миоцитов, преимущественно периваскулярные, атипия отсутствует.

Эпителиоидная лейомиома (лейомиобластома) – характерной составной частью опухолевой ткани являются сосуды, расположение и количество которых определяет группировку опухолевых клеток, которые относятся к гладкомышечным элементам или производным перicyтов сосудов. Митозов немного, в большинстве случаев они отсутствуют, характерно наличие множества гигантских ядер. Происхождение эпителиальной лейомиомы связано с элементами сосудистых стенок, поэтому их считают ангиолейомиомами.

Лейомиома с причудливыми ядрами (причудливая) характеризуются наличием мультицентрических очагов, в которых имеется атипия ядер и клеток, являющиеся результатом выраженных дистрофических изменений, митотическая активность низкая.

Липолейомиома (лейолипомиома, лейомиома с липоматозом) – крайне редкий вариант миомы матки, содержит помимо гладкомышечных клеток зрелую жировую ткань. Развитие данного вида опухоли связывают с атипичной метаплазией лейомиомы.

Геморрагическая лейомиома (апоплексическая) – характеризуется некротическими изменениями в узлах с формированием вторичной геморрагической инфильтрации. Наиболее часто, данный гистологический тип встречается во время беременности или после приема контрацептивных средств. Может быть причиной развития абдоминальных болей и интоксикации.

Внутрисосудистый лейомиоматоз или «метастазирующая» лейомиома – вид опухоли, при котором гистологически доброкачественная миома

матки проникает за пределы ее обычного месторасположения. Опухоль способна давать рецидивы и метастазы в сосудистые щели.

Митотически активная лейомиома – опухоль с наличием зон пролиферации, которые располагаются чаще по ее периферии, реже – в ее толще. Опухоль отличается повышенным числом митозов (5–15 на 10 полей зрения) без цитологических признаков атипии. Могут наблюдаться клетки с фигурами митозов (в том числе атипических), с признаками клеточной атипией и инфильтрирующим ростом. Относится к группе гладкомышечных опухолей с неясным злокачественным потенциалом.

Следует отметить, что нередко разные участки лейомиомы отличаются различным гистологическим строением. Поэтому практическую значимость имеет выделение двух *клинико-морфологических вариантов* или типов развития миомы: простой и пролиферирующей миомы матки (Сидорова И.С., 2000 год). В таблице 13 представлены дифференциально-диагностические морфологические признаки простой и пролиферирующей миомы матки.

Таблица 13

Дифференциально диагностические, клинико-морфологические признаки простой и пролиферирующей миомы матки

Основные признаки	Простая миома	Пролиферирующая миома
Преобладающий возраст	30-35 лет	18–25 лет или 35–45 лет
Наследственная отягощенность	частота – 5–7%	частота – 37%
Частота в возрастном аспекте		
Репродуктивный	5–7%	2–3%
Поздний репродуктивный	17–20%	10–15%
Пременопаузальный	20–33%	8–12%
Менопаузальный (первые 2 года постменопаузы)	2–3% (чаще регрессирует)	5–8%
Анамнез	Отягощен: аборт, воспаление матки и придатков, сочетание с эндометриозом, вторичное бесплодие	Отягощен: бесплодие, тяжелые стрессы, оперативные вмешательства, высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость
Репродуктивная функция	Чаще не нарушена	Чаще нарушена (первые роды в 35–40 лет)

Основные признаки	Простая миома	Проллиферирующая миома
Клинические проявления	Чаще бессимптомная	Симптомная миома (болевого синдром, патологические кровотечения, нарушение функции смежных органов, анемия)
Течение наступившей беременности	Как правило, без осложнений, но имеется риск развития вторичных изменений в миоме (отек, некроз), возможна также трансформации в пролиферирующую миому	Осложненное течение беременности и родов (самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, плацентарная недостаточность, маточные кровотечения). Быстрый рост, вторичные изменения: отек, некроз узлов
Характеристика миоматозных узлов		
Локализация	Преимущественно подбрюшинная и межмышечно-подбрюшинная	Преимущественно межмышечная, межмышечная с центрипитальным ростом, подслизистая
Расположение	Преимущественно дно и тело матки, редко – шейка матки	Преимущественно трубные углы, тело, ребра матки, шеечно-перешеечная область, между листками широких связок
Количество миоматозных узлов	Чаще единичные (1–4)	Чаще множественные (5 и более)
Размеры (наибольший диаметр, см)	Чаще небольшие (3–4 см) или средние (5–6 см)	Чаще большие (7 и более см)
Темпы роста	Медленный (годы)	Быстрый (месяцы) «скачок» роста (1–3 месяца)
Особенности роста миоматозных узлов	Увеличение размеров миоматозного узла происходит за счет роста соединительнотканного компонента (внеклеточного матрикса), его гиалиноза и склероза, а также за счет вторичных изменений в узлах опухоли (ишемического и дистрофического характера: отек, некроз, образование полостей)	Преобладает пролиферация мышечного компонента. Нарушены соотношения между процессами апоптоза и пролиферации (феномен относительной недостаточности апоптоза). Активный рост сосудов с низкорезистентным кровотоком. Вторичные изменения наблюдаются реже

Основные признаки	Простая миома	Пролиферирующая миома
Митотическая активность	Низкая (0–2 митоза на 1000 миоцитов), патологические митозы отсутствуют	Низкая (0–3 митоза на 1000 миоцитов), патологические митозы отсутствуют
Морфология миоматозного узла	Очаги пролиферации не выявляются. Преобладают миоциты средних размеров, их ядра мелкие, палочковидные или сморщенные. Коллагеновые волокна утолщены, выражен гиалиноз. Нередко преобладает соединительно-тканый компонент, сосудов мало. Сосуды синусоидного типа отсутствуют	Множество очагов пролиферации. Миоциты крупные, их ядра, больших размеров, содержат большое количество ДНК. Имеет место повышенная клеточность. Активный рост сосудов. Значительно реже наблюдаются вторичные изменения в узлах миомы, однако, пролиферативные изменения могут сочетаться с отеком и очаговым некрозом опухоли
<i>Обычные морфологические критерии для оценки пролиферативной активности миомы матки недостаточны</i>		
<i>Оценка функциональной активности ядер клеток миомы</i>		
Плоидность	Полиплоидия	Полиплоидия
Особенности пролиферативной активности миоцитов в миоме	Пролиферативная активность низкая	Пролиферативная активность высокая
Экспрессия белков и генов – маркеров процессов апоптоза и пролиферации	PCNA – отсутствует СегЬ-2 – отсутствует Bc1-2 – 3,42 балла Вах – 1,33 балла P 53 – резко положительная	PCNA – положительная СегЬ-2 – положительная в 40% Bc1-2 – 3,5 баллов Вах – 2,33 балла P-53 – положительный и слабо положительный
Состояние макроскопически неизменного миометрия	Склероз стромы	Гипертрофия миоцитов миометрия. Активация обменных процессов, повышение содержания рибонуклеотидов. Увеличение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы

Продолжение таблицы 13

Основные признаки	Простая миома	Пролиферирующая миома
Состояние яичников	Чаще кисты яичников (11–35%)	Кисты и доброкачественные опухоли яичников (50–57%)
Состояние эндометрия	Отражает возраст и гормональный баланс в организме (нередко, несбалансированную секрецию эстрогенов). Патология эндометрия - 20-25%.	В постменопаузе повышена частота железисто-кистозной гиперплазии (30-40%), атипической железистой гиперплазии (30-42%). Частота рака эндометрия -7-8%.
Состояние эндометрия является важным фактором, определяющим тактику лечения больных с миомой матки		
Клинические проявления миомы матки в возрастном аспекте	Начало заболевания чаще всего остается неизвестным. Пик первичного выявления миомы матки приходится на 30–35 лет	
Репродуктивный (18–34)	Чаще бессимптомное течение. Вторичное бесплодие. Недостаточность лютеиновой фазы цикла	Симптомная миома. Первичное бесплодие. Недостаточность лютеиновой фазы. Длительная ановуляция
Поздний репродуктивный (35–45 лет)	Случайно наступившая непланируемая беременность вызывает много проблем	
Пременопаузальный (45-52)	Небольшой гормонально-зависимый рост миомы матки; дисфункциональные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия	Быстрый рост миомы матки, менометроррагии, ациклические кровотечения. Анемия. Осложнения со стороны мочевыделительной системы
	Менопауза в 50-52 года	Позднее наступление менопаузы – 53–55 лет
Менопауза 53 и более лет. Повсеместная инволюция гормонально-зависимых клеток и тканей, в том числе эндо- и миометрия	В первые 2 года менопаузы – полная регрессия миом (за исключением плотных, небольших по размерам фибромиом с преобладанием фиброза и гиалиноза)	Регрессия большинства узлов происходит в первые 2–3 года менопаузы. В 18–20% случаев миомазные узлы не уменьшаются
	Наличие нерегрессирующей миомы матки в постменопаузе является маркером онкопатологии эндометрия, матки, яичников и т.д.	

Основные признаки	Простая миома	Проллиферирующая миома
Общая характеристика миомы матки	Истинная доброкачественная опухоль матки из миоцитов с соединительнотканной стромой	
	Неактивная, растет медленно, чаще за счет увеличения соединительнотканного компонента	Активная, множественная, быстрорастущая с повышенным пролиферативным потенциалом

Этиология и патогенез развития миомы матки.

Образование зачатков миомы матки может происходить как на этапе эмбриогенеза из недифференцированных клеток мезодермального происхождения (Мюллеров проток), так и постнатально в результате трансформации гладкомышечных клеток миометрия и мышечной оболочки сосудов матки.

Миома матки развивается в результате соматической мутации миоцитов. В морфогенезе развития миомы матки выделяют стадии: образование активного периваскулярного зачатка роста в миометрии; рост опухоли без признаков дифференцировки; рост опухоли с признаками дифференцировки и созреванием.

Активные зоны роста будущей миомы матки формируются в области кровеносных сосудов и характеризуются высокой метаболической активностью.

Миома матки расценивается как продукт очаговых нарушений генетически детерминированного гормонозависимого процесса гиперплазии и гипертрофии клеток миометрия. Патогенез ее развития напрямую связан с нарушениями в системе местной регуляции, включающей изменение гормональной чувствительности клеток, иннервации и кровоснабжения.

Миома матки представляет собой моноклональную опухоль, около 60% клеток которой имеют аномальный кариотип, включая трисомию 12, транслокации между хромосомами 12 и 14, удаления 7q, 3q и 1P и перегруппировок 6p, 10q и 13q. Эти кариотипические изменения, в свою очередь, приводят к нарушению регуляции отдельных генов на уровне или вблизи этих транслокаций. Кроме того, в исследованиях близнецов была доказана семейная предрасположенность к развитию лейомиомы.

Миома матки является гормонозависимой опухолью, в основе развития которой лежит дисбаланс между стероидными гормонами. Эстрогены и прогестерон являются стимуляторами роста миомы матки, эстрогены – за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, прогестерон – за счет их гипертрофии. По сравнению с неизменной тканью миометрия, в миоматозных узлах отмечена значительно большая экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону (изоформы А и В), к гонадотропин-рилизинг гормону, а также повышение активности ароматазы. Биологический эффекта

фермента ароматазы (закодирована геном CYP19) заключается в преобразовании андрогенов в эстрогены. Транскрипция CYP19 находится под контролем различных промоторов и повышена в клетках лейомиомы матки, что создает локальную гиперэстрогению.

Прогестерон ингибирует апоптоз, активируя экспрессию антиапоптотического гена Bcl2 через взаимодействие с его промотором. Однако, роль апоптоза в генезе развития миомы матки неоднозначна. Различные гистологические варианты миомы характеризуются особенностями процессов пролиферации и апоптоза. Простая миома отличается преобладанием процессов апоптоза над пролиферацией. Увеличение размеров такой опухоли происходит за счет гипертрофии клеток и увеличения продукции внеклеточного матрикса. Для клеточных лейомиом характерен примерно одинаковый уровень пролиферации и апоптоза, поэтому увеличение размеров опухоли связано как с гипертрофией, так и с гиперплазией клеток. Митотическая активность лейомиом отличается преобладанием процессов пролиферации над апоптозом, что является основным условием роста опухоли.

Представлены новые данные, позволяющие предположить, что ядерный рецептор NR4A, который не имеет лиганд, может играть ключевую роль в патогенезе миомы за счет бесконтрольного регулирования образования экстрацеллюлярного матрикса. Также, появляются доказательства того, что стволовые клетки могут играть ключевую регулируемую роль в биологии лейомиомы.

Большинство гормонов осуществляют свое действие на рост миомы матки посредством факторов роста. В тканях миомы отмечено более высокое содержание эндотелиального фактора роста и его рецепторов, инсулиноподобного-фактора роста 1, тумороподобного фактора роста и т.д.

Сосудистые факторы. Аномалии матки, кровеносных сосудов и воздействие ангиогенных факторов роста играют важную роль в патобиологии формирования миомы. В миоматозных матки увеличилось количество артериол и венул. Молекулярные изменения, ведущие к повышению емкости и количества сосудов, скорее всего, являются следствием продукции сосудисто-эндотелиальных факторов роста и их аутокринном воздействии. Ангиогенные факторы роста, фактор роста фибробластов-2 (FGF-2, также называемый основной фактор роста фибробластов) и их рецепторы в значительном количестве экспрессируются в тканях миомы матки.

Гипоксия клеток миометрия также способствует трансформации нормальных миоцитов в аномальные с дальнейшим развитием миомы. Эффект сосудистых факторов проявляется на молекулярном уровне.

Фиброзный фактор. Лейомиома может рассматриваться как фиброзный процесс с нарушением синтеза внеклеточного матрикса (экстрацеллюлярный матрикс). В ткани миомы матки снижается экспрессия коллаген-связывающего белка дерматопонтина и повышено содержание трансформирующего фактора роста-бета (TGF-beta) и гранулоцитарно-макрофагального

колониестимулирующего фактора (GM-CSF), которые участвуют в активности фиброзных процессов, стимулируя синтез коллагена типа I и III.

Клинические проявления миомы матки.

Миома матки длительное время может протекать бессимптомно. Клиническая картина миомы матки зависит от ряда факторов: локализации миоматозных узлов, размеров опухоли, наличия сопутствующих заболеваний эндометрия, шейки матки, яичников и молочных желез.

Основными клиническими признаками миомы матки являются:

- нарушение менструального цикла по типу меноррагий, менометроррагий, ациклических маточных кровотечений;
- болевой синдром внизу живота и пояснице (ощущение тяжести и давления внизу живота);
- нарушение функции смежных органов (запоры, дизурические явления).

Причинами нарушения менструальной функции при наличии миомы матки являются: увеличение размеров матки и соответственно площади эндометрия; снижение сократительной способности миоматозно измененного миометрия; увеличение количества венозных сплетений; изменение сосудистой сети миометрия и эндометрия (сосуды без мышечной оболочки синусоидного типа, множество артериоло-веноулярных анастомозов, повышенная проницаемость сосудистой стенки, увеличение массы капилляров в процессе неоангиогенеза, характерного для миом матки больших размеров).

При субсерозной локализации миомы на широком основании или на ножке, через которую проходят сосуды, питающие опухоль, клинические симптомы чаще всего отсутствуют, так как функциональная активность матки не изменяется. При расположении субсерозной миомы в области перешейка матки (истмическая миома) появляются боли внизу живота и дизурические явления (частое, затрудненное мочеиспускание, цистит). При шеечной миоме возможно развитие инфекционных осложнений, неприятных ощущений во влагалище, затруднений при опорожнении мочевого пузыря с неполным его опорожнением. Шеечная и перешеечная миомы матки вызывают деформацию шейки матки, могут являться причиной бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, а также симптомов сдавления смежных органов.

При расположении миоматозного узла по задней стенке тела матки самым частым клиническим симптомом являются ноющие боли в крестце и пояснице, при развитии миомы ретроцервикально опухоль заполняет малый таз, смещая матку кпереди, прижимая ее к симфизу, сдавливая прямую кишку (вызывая хронический колит, геморрой, частые позывы к дефекации, ощущение неполного опорожнения прямой кишки).

При интралигаментарном росте опухоли возникает сдавление мочеточников, нарушается отток мочи, нередко присоединяется хронический пиелонефрит. В тяжелых случаях – возникает гидроуретер и гидронефроз.

При перекруте ножки субсерозной миомы матки, а также при вторичных изменениях в миоматозных узлах (отек, некроз, дегенерация) возникает картина острого живота. Вторичные изменения могут иметь место при больших размерах миоматозного узла и при миомах любой локализации и расположения.

Межмышечная локализация миоматозных узлов может приводить к нарушению функциональной способности матки, снижать ее сократительную функцию и сопровождаться увеличением полости матки и площади эндометрия. При этом утолщается срединный слой миометрия, нарушается микроциркуляция и кровотоков в матке и соседних органах малого таза. Даже при сохранении соответствующей трансформации эндометрия в процессе менструального цикла, во время менструации у пациенток с межмышечной миомой матки могут иметь место длительные и обильные маточные кровотечения.

Для узлов с *подслизистой локализацией* характерны периодически возникающие схваткообразные боли внизу живота, аномальные маточные кровотечения по типу меноррагий, метроррагий и межменструальных кровотечений, пациентка может предъявлять жалобы на жидкие кровянистые выделения с ихорозным запахом. Миоматозные узлы, имеющие центрипетальный рост, расположены либо на широком основании, либо на тонкой ножке. Одним из осложнений субмукозной миомы матки на тонкой ножке является «рождающийся подслизистый миоматозный узел», требующий оперативного вмешательства.

Диагностика миомы матки.

При *бимануальном исследовании* определяют размеры матки, ее контуры, консистенцию, подвижность, количество и размеры миоматозных узлов. Субсерозные миоматозные узлы контурируются достаточно просто. Матка может быть ограничена в подвижности, особенно, если узел (узлы) имеет большие размеры и/или располагается интралигаментарно. При подслизистой локализации узла матка может быть обычных размеров с гладкой поверхностью, подвижная.

Основным методом скрининга и первичной инструментальной диагностики является *ультразвуковое исследование*. При проведении УЗИ необходимо использовать трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование, дополняя исследование цветовым доплеровским картированием (ЦДК) кровотока в сосудах. Достоверным ультразвуковым признаком миомы матки является обнаружение в миометрии сформированного гипозоногенного солидного образования. Для миоматозных узлов больших размеров характерна слоистость их внутреннего строения, с более экзогенной верхней частью узла. Некоторые сложности могут возникнуть в диагностике субмукозных узлов, зачастую имеющих изоэхогенное строение. Применение 3/4D-технологий позволяет безошибочно визуализировать

объемные образования в полости матки. Кроме того, использование *эхостерографии* (на фоне инсталлированной жидкости в полость матки) позволяет достоверно определить стенку матки, из которой исходит субмукозный узел.

Применение современной мультисрезовой *компьютерной томографии* с искусственным контрастированием позволяет с высоким разрешением определить не только наличие и локализацию миомы матки, но и провести ее дифференциальную диагностику. При КТ миома матки визуализируется как мягкотканное образование с выпячиванием за пределы наружного контура матки или деформирующего ее полость. Миомы имеют четко очерченную капсулу и однородную структуру с мягкотканной плотностью. Ограничением метода является лучевая нагрузка, в связи с чем метод противопоказан к применению в акушерстве и ограничен у женщин репродуктивного возраста.

Метод *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) исследует сосудистую систему организма или отдельного его органа в реальном времени. Во время исследования изображение формируется непрерывно и позволяет построить трехмерную компьютерную модель исследуемого органа и изучить ее. МСКТ оценивает оптимальное наполнение аорты брюшного отдела контрастным веществом и начинает сканирование автоматически, как только контрастное наполнение достигнет необходимой нормы. Уровень накопления контраста в исследуемом органе помогает в диагностике опухолей и состояния сосудов. **МСКТ-исследование при наличии миомы матки дает возможность выявлять:** размер зоны поражения миоматозными узлами и их локализацию; сосудистый рисунок новообразования; распространенность опухоли на близлежащие органы; позволяет предположить характер опухолевого роста. Разрешающая способность выше, чем при проведении обычной компьютерной томографии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить вид миомы, количество ее узлов, их вторичные изменения и локализацию. МРТ сканирует матку в трех проекциях (**сагитальной, фронтальной и поперечной**), что четко показывает контуры матки и наличие их деформации. **Характерной МРТ-картиной при миоме матки является** изменение маточного контура и резкое (капсульное) отделение узлов от обычного миометрия.

При МРТ органов малого таза независимо от фазы менструального цикла, выделяют 5 типов миоматозных узлов:

- с однородным гипоинтенсивным МР-сигналом (аналогичным скелетным мышцам);
- с неоднородной преимущественно гипоинтенсивной структурой, но с участками гиперинтенсивных включений (за счет дегенерации с формированием отека и гиалиноза);

- с изоинтенсивным МР-сигналом, аналогичным ткани миометрия, за счет малого содержания коллагена;
- с высоким МР-сигналом, за счет кистозной дегенерации;
- с варьирующим МР-сигналом.

Гистероскопия – инвазивный метод диагностики субмукозных миоматозных узлов и межмышечных узлов с центрипетальным ростом.

Лечение миомы матки.

Тактика ведения пациенток с миомой матки зависит от локализации миоматозных узлов, их размеров, темпа и характера роста, клинико-морфологического варианта опухоли, возраста пациентки, состояния ее репродуктивной системы, гормонального статуса и ряда других факторов. Лечебная тактика включает динамическое наблюдение и мониторинг, различные методы хирургического воздействия, медикаментозную терапию.

Показания к хирургическому лечению:

- Обильные маточные кровотечения, приводящие к анемии.
- Субмукозная локализация миоматозного узла.
- Большой размер опухоли матки (более 12-недельного срока гестации).
- Быстрый рост миомы матки.
- Рост опухоли матки в постменопаузе.
- Шеечная, перешеечная и межсвязочная локализация миоматозных узлов.
- Нарушение функции соседних органов (сдавление мочеоточника, мочевого пузыря, прямой кишки).
- Выраженные вторичные изменения ишемического или дегенеративного характера при наличии клинических проявлений (перекрут ножки узла, некроз, образование полостей в миоме).
- Сочетание миомы матки с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, аденомиозом, опухолью яичника.

Варианты хирургического лечения.

Пациентки с миомой матки, которым показано оперативное лечение, должны иметь полную информацию о преимуществах и недостатках радикального и органосохраняющего объема хирургического вмешательства. Окончательное решение об объеме и оперативном доступе принимают пациентка совместно с хирургом, подписывая информированное согласие на операцию и осведомление о возможных последствиях.

Наличие миомы матки являются наиболее частым показанием для проведения *гистерэктомии*. Только радикальная гистерэктомия (экстирпация матки) приводит к полному излечению пациентки. Субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки) не является полностью радикальным вмешательством. Хотя рецидивы миомы матки в культе шейки матки развиваются не часто, согласно рекомендациям Американского конгресса акушеров-гинекологов (2007 год) методом выбора должно

являться тотальное оперативное вмешательство. В настоящее время отсутствуют достоверные сведения о различиях в частоте развития диспареунии и дизурических явлений у пациенток после субтотальной или тотальной гистерэктомии.

Доступ оперативного вмешательства:

- Влагалищный – наилучший оперативный доступ (меньшая продолжительность, кровопотеря и частота интра- и послеоперационных осложнений). Необходимые условия для выполнения операции – достаточная емкость влагалища и подвижность матки; размеры опухоли до 14 недель; отсутствие выраженного спаечного процесса в малом тазу и необходимости проведения операций на придатках матки.

- Лапароскопический (при отсутствии условий для выполнения влагалищной гистерэктомии).

- Лапаротомный (при наличии опухоли матки больших размеров, более 24 недель, при отсутствии технических возможностей и условий для проведения эндоскопической операции).

Миомэктомия – это метод выбора хирургического лечения для пациенток, желающих сохранить менструальную и/или репродуктивную функцию. Следует информировать пациентку о возможном рецидиве миомы, так как сохраняется высокий риск роста миоматозных узлов из новых клонов аномальных миоцитов.

Выбор доступа оперативного вмешательства зависит от размеров опухоли, ее локализации, опыта хирурга, наличие необходимой эндоскопической техники. Подслизистые миоматозные узлы (0–II типа) не превышающие в диаметре 5–6 см удаляют путем гистерорезектоскопии с помощью моно- или биполярного резектоскопа или внутриматочного морцеллятора.

Межмышечные и субсерозные миоматозные узлы могут быть удалены лапароскопическим или лапаротомическим доступом. Во всех случаях раны на матке зашивают послойно, обеспечив полноценное сопоставление краев раны. При множественных межмышечных миоматозных узлах, а также при центрпитальном росте узла предпочтение отдается лапаротомному доступу. Миомэктомия, выполненная лапароскопическим доступом, относится к высокотехнологичным операциям. Для уменьшения интраоперационной кровопотери используют сосудосуживающие агенты и/или механическую окклюзию сосудов, кровоснабжающих матку. Наиболее успешным способом профилактики спаек после миомэктомии является применение противоспаечных барьеров (мембраны, сетки, гели, растворы).

При наличии единичных субсерозных и межмышечных миоматозных узлов, локализующихся в дне или по задней стенке матки, допустимо выполнение миомэктомии влагалищным доступом (используя технику фрагментации узлов). Влагалищный доступ является наиболее подходящим при наличии узлов, локализующихся во влагалищной части шейки

матки, а также во всех случаях рождающихся или родившихся подслизистых миоматозных узлов.

Эмболизация маточных артерий – альтернатива хирургическому лечению – является минимально инвазивным методом терапии при симптомном течении миомы у женщин, желающих сохранить репродуктивную и/или менструальную функцию. Сосудистая окклюзия проводится путем введения суспензионного искусственного эмболизирующего вещества в просвет сосуда при селективной и суперселективной катетеризации. Перед эмболизацией следует выполнить обзорную тазовую ангиографию, селективную ангиографию маточных артерий для определения ангиоархитектоники кровоснабжения миоматозного узла, возможности проведения данной процедуры и значимости коллатерального кровотока.

Противопоказаниями к проведению эмболизации маточных артерий являются: воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, артериовенозные пороки развития, беременность, недифференцированное опухолевое образование в малом тазу, подозрение на саркому, аллергическая реакция на контрастное вещество.

Наблюдаемые изменения миоматозных узлов после эмболизации маточных артерий: уменьшение их объема на 50–60%, миграция, размягчение, экспульсия. Эмболизация маточных артерий малоэффективна при шеечно-перешеечном расположении узла, сочетании миомы матки с диффузной формой аденомиоза, «бедном» кровоснабжении миомы ($IP > 0,6$).

Бальная оценка выраженности постэмболизационного синдрома представлена в таблице 14.

Таблица 14

Балльная оценка выраженности постэмболизационного синдрома

Симптомы	Степень выраженности в баллах			
	0	1	2	3
Боли (по визуально-оценочной шкале)	нет	Незначительные до 3-х баллов	Умеренные 4–7 баллов	Сильные 8–10 баллов
Выделения из половых путей (объем, продолжительность)	нет	Скудные до 1 недели	Умеренные до 2 недель	Обильные 3–4 недели
Гипертермия	$\leq 37,0^{\circ}\text{C}$	$37,1\text{--}37,5^{\circ}\text{C}$	$37,6\text{--}38,0^{\circ}\text{C}$	$\geq 38,1^{\circ}\text{C}$
Лейкоцитоз	$\leq 9 \times 10^9$	$9\text{--}11 \times 10^9$	$11\text{--}14 \times 10^9$	$\geq 14 \times 10^9$
Гиперфибриногенемия	нет	$\geq 4\text{г/л}$	Нет	$\geq 4\text{г/л}$
АЧТВ	не изменено	не изменено	$\leq 20\text{с}$	$\leq 20\text{с}$
Дизурия	нет	чувство тяжести в области мочевого пузыря	нарушение мочеиспускания в течение 1 суток	задержка мочи ≥ 1 суток

Симптомы	Степень выраженности в баллах			
	0	1	2	3
Нарушения со стороны ЖКТ	нет	вздутие живота	вздутие живота, тошнота	парез кишечника, рвота
Тахикардия	нет	90-100 уд/мин	100-110 уд/мин	≥110 уд/мин

После проведенной эмболизации маточных артерий развивается пост-эмболизационный синдром различной степени выраженности, требующий назначения медикаментозной терапии:

– I степень – анальгетики, спазмолитики, неспецифические нестероидные противовоспалительные препараты;

– II степень – опиоидные ненаркотические анальгетики, инфузионная терапия кристаллоидами, антибактериальная терапия, нормализация функции желудочно-кишечного тракта, при задержке мочеиспускания – катетеризация мочевого пузыря;

– III степень – наркотические анальгетики, инфузионная дезинтоксикационная терапия, внутривенное введение антибактериальных препаратов, нормализация функции желудочно-кишечного тракта, катетеризация мочевого пузыря.

Неинвазивная деструкция тканей высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансного томографа (MRg-FUS). Условиями, необходимыми для эффективного проведения MRgFUS терапии, являются: отсутствие противопоказаний к органосохраняющему лечению, отсутствие противопоказаний к проведению МРТ, способность миомы адекватно поглощать энергию FUS, достаточные размеры лечебного акустического окна, наличие типичной миомы матки без признаков отека, количество узлов миомы менее трех, размеры узлов от 80 мм до 20 см в диаметре, интерстициальный компонент узла более 30%, доступность всех отделов миомы для луча FUS.

Возможные осложнения MRgFUS терапии миомы матки: локальный ожог и локальный термический отек передней брюшной стенки; нейропатия седалищных нервов; термическое повреждение органов малого таза; свищ между миоматозным узлом и полостью матки.

Медикаментозная терапия.

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) являются наиболее эффективными лекарственными средствами в терапии миомы матки (препараты первой линии), подавляют гипофизарно-яичниковую функцию и индуцируют выраженное гипоэстрогенное состояние. аГн-РГ используются как средство предоперационного лечения пациенток с миомой матки

и анемией, для уменьшения в размерах узлов миомы и облегчения выполнения оперативного вмешательства. Длительность предоперационного лечения – 3 месяца.

Эффективность применения *антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона* (Гн-РГ) связана с конкурированием их с эндогенным гонадотропин-рилизинг гормоном с сайтами связывания в гипофизе. Преимущество антагонистов над агонистами заключается в более быстром наступлении клинического эффекта без характерного первоначального всплеска гормональной активности. Однако эти препараты на рынке представлены преимущественно в дозах, используемых для индукции овуляции и пролонгированных препаратов нет, что требует ежедневного инъекционного введения лекарства.

Антагонисты прогестерона относятся к модуляторам рецепторов прогестерона, блокируют рецепторы прогестерона и глюкокортикоидов, обладают антипролиферативным и проапоптотическим эффектом. После прекращения терапии, отмечается медленный и незначительный рост миомы.

Согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA) *левоноргестрел-рилизинг система* зарегистрирована в качестве средства для терапии менометроррагий на фоне миомы матки. Прогестагены не оказывают влияния на стабилизацию или уменьшение роста миоматозных узлов, но их можно использовать в качестве лекарственных средств для уменьшения объема аномальных маточных кровотечений и повышения уровня гемоглобина, а также – профилактики гиперпластических процессов. При подслизистой миоме матки терапия прогестагенами нецелесообразна.

2.4. Эндометриоз

Эндометриоз – патологический процесс, при котором отмечается разрастание ткани, морфологически и функционально идентичной эндометрию, вне полости матки.

Выделяют генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз подразделяют на внутренний (аденомиоз) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечного углубления). В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречаются эндометриоидные поражения тела матки и яичников.

Код МКБ-10:

- N 80 Эндометриоз
- N 80.1 Эндометриоз матки
 - Аденомиоз
- N 80.2 Эндометриоз яичников
- N 80.3 Эндометриоз тазовой брюшины
- N 80.4 Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища

№ 80.5 Эндометриоз кишечника

№ 80.6 Эндометриоз кожного рубца

№ 80.8 Другой эндометриоз

№ 80.9 Эндометриоз неуточненный

Клинико-анатомические классификации.

Внутренний эндометриоз тела матки диффузной формы подразделяется на следующие стадии:

– I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

– II – патологический процесс переходит на мышечные слои;

– III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

– IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Эндометриоидные кисты яичников классифицируются на 4 стадии:

– I стадия – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

– II стадия – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза; незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

– III стадия – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого); эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза; выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

– IV стадия – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку; распространенный спаечный процесс.

Клиническая классификация *эндометриоза ретроцервикальной локализации*, определяющая объем вмешательства и тактику лечения:

– I стадия - эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;

– II стадия – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;

– III стадия – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;

– IV стадия – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямоки-

шечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия, вовлекая дистальные отделы мочевыделительной системы (мочеточники, мочевой пузырь).

Классификация, основанная на подсчете *общей площади и глубины эндометриодных гетеротопий*, выраженная в баллах (Американское общество по репродуктивной медицине, 1996):

- I стадия – минимальный эндометриоз (1–5 баллов);
- II стадия – легкий эндометриоз (6–15 баллов);
- III стадия – умеренный эндометриоз (16–40 баллов);
- IV стадия – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов).

Факторы, предрасполагающие к развитию эндометриоза:

- ретроградный заброс значительного объема крови во время менструации;
- метапластические изменения брюшины (целомический эпителий под воздействием соответствующего индуцирующего агента может давать начало росту эндометриальных клеток);
- нарушение молекулярно-биологического потенциала ткани эндометрия (низкий уровень апоптоза в сочетании с высокой пролиферативной, инвазивной и ангиогенной активностью);
- воспалительные заболевания матки и придатков, гиперпластические процессы эндометрия, миома матки;
- ятрогенная диссеминация клеток эндометрия в брюшную полость во время оперативных вмешательств на матке;
- гормональные и иммунологические нарушения;
- наследственная предрасположенность.

Клинические симптомы.

Эндометриоз чаще диагностируется в репродуктивном периоде и характеризуется широким разнообразием клинических проявлений, склонностью к инфильтративному росту с последующей их деструкцией и вовлечением в патологический процесс смежных органов – кишечника, мочевого пузыря, мочеточника и т.д.

Наиболее важный и частый клинический симптом эндометриоза – *боль*. Постоянные и/или циклические боли в пояснице или связанные с менструальным циклом (дисменорея, боль в середине менструального цикла или накануне менструации), а также диспареурия, дизурия и дисхезия нередко приводят к снижению качества жизни пациенток с эндометриозом и даже инвалидизации. На ранних стадиях заболевания боль может иметь периодический характер, при распространенных формах эндометриоза – чаще постоянный. Боль (умеренная или интенсивная) обусловлена циклическими расстройствами, сходными с происходящими в эндометрии, а также сопутствующими воспалительными нарушениями, изменениями в нервных сплетениях и нервных окончаниях, а также со-

путствующим спаечным процессом, в который вовлекаются нижние отделы кишечника. Выраженность болевого синдрома при эндометриозе зависит от: локализации эндометриoidных гетеротопий, степени распространения процесса, поражения смежных органов, длительности заболевания и индивидуальных особенностей пациенток. Эндометриоз яичников может сопровождаться симптомами «острого живота», которые появляются вследствие раздражения брюшины содержимым эндометриoidных кист при их перфорации. При прорастании эндометриоза в мочево́й пузырь или прямую кишку может появляться кровь в стуле или моче.

Другим клиническим симптомом эндометриоза является *нарушение менструального цикла* по типу меноррагий и/или менометроррагий, и как следствие снижение уровня гемоглобина в крови. В основном такие нарушения характерны для распространенных форм аденомиоза (III–IV ст.).

Эндометриоз – одна из частых причин *бесплодия* и применения высоких репродуктивных технологий. Одной из доказательных причин бесплодия при наружном эндометриозе является развитие выраженного спаечного процесса в малом тазу, что препятствует выходу яйцеклетки и ее дальнейшему продвижению в полость матки.

Другой причиной бесплодия может быть нарушение процессов имплантации. У пациенток с эндометриозом имеет место низкая экспрессия молекул клеточной адгезии (α и β -интегринов), инсулиноподобного фактора роста, снижены уровни ферментов, вовлеченных в синтез эндометриальных лигандов белков, покрывающих трофобласт. При наличии эндометриоза в ткани эндометрия отмечен высокий уровень ICAM белка, высокая продукция эстрадиола и простагландинов E₂, а также нарушение рецептивности слизистой матки к стероидным гормонам. Определенную роль в формировании бесплодия могут играть воспалительные процессы в эндометрии, нарушение васкуляризации слизистой матки и сопутствующие данной патологии гиперпластические процессы эндометрия.

Относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность или неспособность эндогенного прогестерона адекватно регулировать экспрессию генов при дифференцировке эндометрия также считается предположительно важным фактором не только развития эндометриоза, но и его прогрессирования на поздних стадиях, например, пролонгируя пролиферативную фазу эктопических тканей из-за относительного преобладания эстрогенов. У женщин с эндометриозом часто встречается недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула.

Ключевую роль при эндометриозе играет воспаление. Перитонеальные макрофаги в больших количествах вырабатывают провоспалительные цитокины, такие, как фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 6, которые поддерживают ощущение боли, усиливают процессы ангиогенеза и могут оказывать эмбриотоксические эффекты. Среди других возможных

причин снижения фертильности при эндометриозе следует отметить генетический и иммунный факторы, нарушения свойств перитонеальной жидкости, изменения в эндосальпинксе маточных труб и ряд других.

У пациенток с эндометриозом тяжелой формы, у которых беременность наступила с использованием процедур ВРТ, отмечаются высокие акушерские риски: преждевременные роды, преэклампсия, замедление внутриутробного развития плода, предлежание плаценты.

В ряде случаев эндометриоз может протекать бессимптомно и быть диагностической находкой во время оперативного вмешательства, не связанного с эндометриозом.

Диагностика эндометриоза.

После тщательного анализа жалоб пациентки один из наиболее важных методов диагностики эндометриоза на начальном этапе – это проведение *бимануального гинекологического обследования*, которое позволяет выявить наличие новообразования в области придатков матки, увеличение и ограничение подвижности матки, уплотнение или объемное образование в ретроцервикальной области, болезненность при пальпации крестцово-маточных связок и стенок малого таза. При осмотре влагалищной части шейки матки можно визуализировать субэндотелиальный эндометриоз.

Исследование крови на *биохимические маркеры*. При эндометриозе отмечается повышение в сыворотке крови уровня ряда биохимических маркеров – СА-125, СА-19,9, РЭА. Высокий уровень онкомаркеров – важный прогностический признак рецидива эндометриоза, а контроль уровня СА-125 может являться одним из критериев оценки эффективности проводимого комбинированного лечения. Тем не менее, отсутствие повышения уровня СА-125 не может свидетельствовать об отсутствии генитального эндометриоза.

Ультразвуковое исследование является наиболее информативным методом диагностики аденомиоза и эндометриодных кист. При подозрении на внутренний эндометриоз ультразвуковое исследование выполняют до и после менструации, используя влагалищный датчик. Для диагностики начальных проявлений особое внимание следует уделять состоянию базального слоя эндометрия. Наибольшие трудности возникают при сочетании аденомиоза с межмышечно расположенными миоматозными узлами. Трансректальное ультразвуковое исследование проводят при подозрении на инфилтративные формы эндометриоза с поражением стенки прямой кишки, сопровождающимся специфической симптоматикой.

Ультразвуковые признаки *аденомиоза I степени*: наличие анэхогенных трубчатых структур диаметром до 1 мм, идущих от эндометрия к миометрию; появление в области базального слоя эндометрия небольших гипо- и анэхогенных включений круглой или овальной формы диаметром около 1–2 мм; неравномерность толщины, зазубренность базального слоя;

появление в миометрии отдельных участков повышенной эхогенности толщиной до 3 мм.

Характерными ультразвуковыми признаками *аденомиоза II степени* являются: увеличение толщины стенок матки; утолщение одной стенки матки по сравнению с другой на 0,4 см и более; появление в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности различной толщины; появление в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2–5 мм, а также жидкостных полостей разной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь.

Для *III степени аденомиоза* характерно: увеличение матки в основном переднезаднем размере; преимущественное увеличение толщины одной из стенок матки; появление в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки; появление в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2–5 мм, а также жидкостных полостей разной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь; появление в области патологического образования множественных близко расположенных полос средней и низкой эхогенности, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования.

Для *узловой и очаговой форм аденомиоза* характерным является: появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности – круглой или овальной с ровными или неровными контурами; наличие небольших анэхогенных включений или кистозных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь; повышенная эхогенность около переднего фронта образования и пониженная – около дальнего; появление в области патологического образования множественных близко расположенных полос средней и низкой эхогенности, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования; деформация срединного М-эхо при подслизистом расположении узла.

Результаты *цветового доплеровского картирования и импульсной доплерометрии* зависят от клинической активности аденомиоза. При клинически неактивном эндометриозе тела матки при ЦДК и ИД в участках миометрия, пораженного аденомиозом, регистрируется минимальная васкуляризация, единичные сосуды со средне- и высокорезистентным кровотоком. При клинически активном аденомиозе имеет место выраженная васкуляризация, большое число беспорядочно рассеянных цветовых сигналов, высокорезистентный кровоток. Чем выше активность аденомиоза, тем более выражены рубцово-инфильтративные процессы и, соответственно, выше уровень резистентности сосудов.

При проведении *цветовой доплеровской гидросонографии* хорошо визуализируются не только полость матки и эндометрий, но и область «переходной зоны», что особенно важно при диагностике начальных форм аденомиоза.

Эндометриоидные кисты имеют следующие характерные ультразвуковые признаки: диаметр кисты в основном не более 7 см; расположение кисты сзади и сбоку от матки; средняя и повышенная экзогенность несмещаемой мелкодисперстной взвеси; двойной контур образования. При цветовом доплеровском картировании в эндометриоидных кистах регистрируется кровоток различной степени выраженности преимущественно по периферии, в ряде случаев встречаются «аваскулярные» кисты.

Для *ретроцервикального эндометриоза* наиболее характерно наличие плотного образования, расположенного в ректовагинальной клетчатке непосредственно под шейкой матки или эксцентрично по отношению к ней, различной экзогенности, с неровными контурами, нечеткими границами; наличие эконегативной зоны полулунной или удлинненно-овальной формы в месте расположения очагов ретроцервикального эндометриоза в стенке кишки. При ультразвуковом исследовании невозможно установить диагноз эндометриоза крестцово-маточных связок, однако, отсутствие эхографических признаков ретроцервикального эндометриоза при наличии болезненности при надавливании влажными датчиком на область крестцово-маточных связок, может служить косвенным признаком данной патологии.

Спиральная компьютерная томография не является основным методом диагностики аденомиоза. При выполнении компьютерной томографии обращает на себя внимание неравномерное накопление контрастного вещества, неоднородность структуры миометрия из-за наличия мелких очагов разной формы и низкой плотности, не имеющих границ с нормальной тканью миометрия. Узлы при аденомиозе не имеют псевдокапсулы, четких границ и сосудистых ветвей. Эндометриоидные кисты при проведении компьютерной томографии визуализируются как однокамерные образования с жидкостным содержимым, толщина стенки образования неодинакова (зависит от длительности существования патологического процесса и выраженности пристеночных тромботических масс и сгустков крови).

Магнитно-резонансная томография – информативный метод диагностики эндометриоза. Изученные особенности МР-проявлений разных форм аденомиоза позволяют диагностировать не только сам патологический процесс, но и его распространенность.

Специфические признаки, характерные для *аденомиоза I степени*, по данным МРТ: неравномерное утолщение переходно-соединительной зоны более чем на 0,5–0,6 см; появление трубчатых структур размером до 0,2 см, тянущихся к миометрию; неровные контуры переходно-соединительной зоны; появление в переходно-соединительной зоне мелких гетерогенных и кистозных включений, расположенных одиночно или группами; выявление в миометрии единичных мелких неравномерно распо-

женных очагов или зон неоднородной структуры, мелких кист, прилежащих к переходной зоне, без четких контуров, аналогичных эндометриодной ткани.

При *II степени аденомиоза*, помимо всех признаков, характерных для аденомиоза I степени, отмечаются также: увеличение суммарного размера матки за счет передне-заднего размера; ассимметричное утолщение одной стенки матки более чем на 0,5 см по сравнению с другой; утолщение переходно-соединительной зоны вследствие пенетрации базального слоя эндометрия на половину и более толщины стенки матки; повышение степени неоднородности структуры переходно-соединительной зоны с увеличением количества и размеров гетерогенных и кистозных включений; увеличение количества и протяженности очагов и кистозных полостей в миометрии в области переходно-соединительной зоны с гетерогенным МР-сигналом, по МР-характеристикам аналогичным ткани базального слоя; увеличение количества и размеров гетерогенных образований в миометрии и в зоне измененного МР-сигнала с формированием кистозных полостей размером 0,2 см и более; снижение дифференциации маточной стенки.

При *III степени аденомиоза* к вышеописанным признакам добавляются следующие: суммарное увеличение размеров матки; пенетрация эндометрия практически на всю толщу миометрия с образованием в нем патологических гетерогенных зон и очагов разного размера и формы; в зоне эндометриодных гетеротопий миометрия отмечается усиление гетерогенности структуры с очагами и участками неоднородного МР-сигнала, формированием множественных мелких кистозных включений и полостей разного диаметра с геморрагическим компонентом или признаками обызвествления сгустков крови.

Для *внутреннего эндометриоза IV степени* характерным является вовлечение в патологический процесс париетальной брюшины малого таза и соседних органов, а также формирование выраженного спаечного процесса. На МРТ визуализируют матку с неровными бугристыми контурами, имеет место деформация матки вследствие локально расположенных гетеротопий по ее поверхности, представленных гипоинтенсивными неоднородными МР-сигналами, кистозными полостями с повышенным МР-сигналом и/или полостями разного диаметра и неоднородной структуры с геморрагическим компонентом.

Особенностью *эндометриодных кист яичников при МРТ* является инверсия МР-сигнала на T1 и T2 взвешенных изображениях, гомогенный характер повышения или понижения сигнала с эффектом его равномерного «затенения», с кольцом гемосидерина по периферии. Эндометриодные кисты имеют неровные стенки, растут, как правило, экзофитно по отношению к яичнику, располагаются сзади и сбоку от матки, вызывают формирование спаечного процесса.

Для эндометриоза *ретроцервикальной области* характерными *MPT признаками* являются: патологические ткани в ректовагинальном пространстве неоднородной структуры, аналогичные ткани эндометрия без четких контуров, соединяющие заднюю стенку шейки матки и переднюю стенку прилежащей кишки; отсутствие четких границ между этими патологическими тканями, передней стенкой прямой кишки и задней стенкой шейки и тела матки с возможным распространением патологического процесса на связочный аппарат матки и в подкожную жировую клетчатку заднего параметрия.

Гистеросальпингография с использованием водорастворимых контрастов (урографин, кардиограф) проводится на 5–7 день менструального цикла. Рентгенологическая картина характеризуется наличием законтурных теней.

Визуальный осмотр малого таза и брюшной полости, возможный при выполнении *лапароскопии*, является «золотым стандартом» в диагностике и/или лечении эндометриоза. При лапароскопии могут быть обнаружены очаги эндометриоза на брюшине малого таза и яичниках, эндометриоидные кисты яичников, эндометриоз ректовагинальной перегородки (в том числе распространяющийся на стенки прямой или сигмовидной кишки), эндометриоз мочевого пузыря, эндометриоз аппендикса, а также спаечный процесс. Лапароскопия также позволяет выявить характерные для внутреннего эндометриоза признаки: «мраморный» рисунок и бледность наружного покрова матки, равномерное увеличение размеров матки при диффузной форме аденомиоза, значительное утолщение передней или задней стенки матки, деформацию стенки матки узлами аденомиоза при очаговых и узловых формах.

Окончательный диагноз эндометриоза может быть установлен на основании данных, полученных при непосредственном визуальном осмотре (при проведении лапароскопии), подтвержденных результатами *гистологического исследования*. Морфологический анализ при эндометриозе обычно включает следующие параметры: локализация, распространение, зрелость имплантатов, активность очагов, глубина поражения, форма, соотношение эпителиального и стромального компонентов и другие характеристики.

Информативность применения *гистероскопии* для диагностики аденомиоза не высокая. С целью исключения прорастания эндометриоза в мочевой пузырь и просвет желудочно-кишечного тракта используют цистоскопию и ректороманоскопию (ирригоскопию) соответственно.

Лечение.

Принимая во внимание системный характер эндометриоза, лечебная тактика вырабатывается индивидуально, с учетом возраста пациентки, статуса фертильности, приоритетов (желание выполнить репродуктивную функцию, сохранить менструальную функцию, контролировать менструальный цикл), характера симптомов заболевания и их тяжести, наличия

сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, исключения других возможных причин бесплодия, риска побочных эффектов от предполагаемой терапии и т.д. В большинстве случаев наиболее эффективным является комплексное лечение эндометриоза, состоящее из хирургического компонента и гормонального лечения.

Основными целями терапии являются удаление эндометриoidных очагов, купирование болевого синдрома, сохранение фертильности или оптимизации условий для успешного применения ВРТ, сохранение качества жизни.

Оперативное вмешательство – основной этап в лечении эндометриоза. Хирургический метод лечения включает эксцизию морфологических субстратов эндометриоза (эндометриoidные кисты, гетеротопии на брюшине малого таза, крестцово-маточных связках и др.) с помощью энергий разных видов: механическая, лазерная, электрическая, крио-, ультразвуковая, плазменная. В ходе оперативного вмешательства удаляются видимые и доступные очаги эндометриоза, а микроскопические и атипически расположенные поражения могут остаться незамеченными и длительно персистировать.

Показаниями для хирургического лечения при эндометриозе являются:

- эндометриoidные кисты;
- бесплодие;
- хроническая тазовая боль;
- сдавление или поражение соседних органов, нарушение их функции.

Основные принципы оперативного вмешательства по поводу эндометриоза:

– адекватное предоперационное обследование позволяет определить оптимальную хирургическую тактику, доступ, рациональный объем операции, целесообразность привлечения смежных профильных специалистов;

– операцию по поводу эндометриоза следует выполнять на 5–12 день менструального цикла;

– предпочтительным хирургическим доступом при лечении эндометриоза независимо от тяжести и степени распространения патологического процесса вследствие лучшей визуализации очагов благодаря оптическому увеличению, минимальной травматизации тканей и быстрой реабилитации женщин;

– лечебно-диагностическая лапароскопия с удалением очагов эндометриоза обеспечивает более значительное уменьшение интенсивности ассоциированных с эндометриозом болей по сравнению с диагностической лапароскопией;

– при наличии эндометриoidных кист яичников важно рассмотреть желание пациентки сохранить фертильность, удаление эндометриoidных кист целесообразно выполнять лапароскопическим доступом с соблюдением всех особенностей щадящего воздействия инструментов, режимов

энергии на ткань яичника для максимального сохранения овариального резерва (следует использовать постоянное промывание тканей, кондиционирование брюшной полости, при обширном спаечном процессе – противоспаечные барьеры), принципиально важно полностью удалить капсулу кисты;

– очаги инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки могут быть удалены лапароскопическим или комбинированным лапароскопически-влагалищным доступом, при необходимости в сочетании с одновременной резекцией пораженного участка стенки прямой кишки или в едином блоке с маткой (показаниями к резекции кишки являются: размеры очага поражения более 2–3 см, степень вовлечения окружности кишки более 1/3, глубина инвазии в мышечный слой 5 мм и более);

– хирургическое лечение инфильтративных форм эндометриоза с вовлечением толстой кишки, мочевого пузыря и мочеточников необходимо проводить исключительно в специализированных экспертных лечебных центрах с применением мультидисциплинарного подхода;

– радикальным методом лечения аденомиоза можно считать тотальную гистерэктомию, которая может быть выполнена лапароскопическим доступом;

– абляция крестцово-маточного нерва незначительно повышает степень разрешения тазовой боли;

– при отказе пациентки от радикального оперативного лечения и отсутствии эффекта от выполнения органосохраняющих операций, можно выполнить пресакральную нейрэктомию;

– проведение повторных операций с целью восстановления естественной фертильности нецелесообразно;

– оперативное вмешательство на яичниках с доказанным гистологическим диагнозом в анамнезе может служить основанием для назначения гормональной терапии без повторного хирургического вмешательства (при небольших размерах кист).

Медикаментозная терапия целесообразна как адьювантный метод лечения эндометриоза после проведенного оперативного вмешательства при распространенных стадиях, что позволяет избежать рецидивов заболевания и повторных операций. В некоторых случаях медикаментозная терапия может рассматриваться в качестве метода эмпирического лечения. Основные рекомендации при применении **медикаментозных методов лечения эндометриоза:**

– медикаментозная терапия эндометриоза не является специфической, нацелена прежде всего на уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания;

– при лечении эндометриоза любые методы медикаментозной терапии нужно использовать в течение 3 месяцев при отсутствии противопоказаний и побочных эффектов, после чего оценивают ее эффективность;

– при выборе типа гормональной терапии следует руководствоваться конкретной клинической ситуацией;

– использование гормональных препаратов должно быть направлено на подавление секреции эстрадиола яичниками;

– агонисты ГнРГ (депо-формы) наиболее эффективны при лечении тяжелых и инфилтративных форм эндометриоза (в среднем длительность лечения 4–6 месяцев);

– антигонадотропины: при I–II стадии заболевания 400 мг/сутки, при III–IV стадии – 600–800 мг/сутки (применение антигонадотропинов ограничено в связи с высокой частотой развития побочных эффектов);

– пероральные и параентеральные прогестагены (дидрогестерон, дианогест, депо медроксипрогестерона ацетат);

– монотерапию пероральными прогестагенами в непрерывном режиме следует рассматривать в качестве первого этапа лечения при подозрении на наружный генитальный эндометриоз, отсутствии кистозных форм и аденомиозе;

– для лечения дисменореи, связанной с эндометриозом, могут быть использованы нестероидные противовоспалительные средства;

– ингибиторы ароматаз могут быть использованы в комплексной терапии стойких рецидивирующих форм эндометриоза;

Факторы, повышающие эффективность реализации программы ЭКО и переноса эмбриона у пациенток с наружным генитальным эндометриозом:

– двухэтапное комбинированное лечение заболевания до проведения программы ЭКО при III–IV стадии распространения;

– отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО и переноса эмбриона непосредственно после завершения лечения женщинам с агрессивным рецидивирующим течением заболевания в возрасте 35 лет, со сниженными функциональными резервными возможностями яичников и при сочетании наружного генитального эндометриоза с аденомиозом.

Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом.

I этап. Обследование женщин с подозрением на эндометриоз в условиях женской консультации включает подробное изучение анамнеза с уточнением вредных условий работы и места проживания, консультацию смежных специалистов по показаниям (терапевт, проктолог, уролог); общепринятые лабораторные и инструментальные методы обследования; исследование концентрации опухолевых маркеров СА-125, СА-19,9, РЭА с помощью иммуноферментного анализа; оценку гинекологического статуса; бактериоскопическое исследование мазков; онкоцитологическое исследование мазков с шейки матки; расширенную кольпоскопию; УЗИ малого таза. По показаниям проводят отдельное диагностическое выскабливание матки, биопсию шейки матки с последующим гистологическим исследованием и устанавливают предварительный клинический диагноз. При выявлении кистозных форм эндометриоза пациентку направляют на

оперативное лечение. При подозрении на эндометриоз мочевых путей или кишечника пациентка направляется на консультацию к смежным специалистам.

II этап. При наличии признаков наружного генитального эндометриоза или аденомиоза пациентку направляют в гинекологический стационар для подтверждения диагноза – проводят эндоскопические методы исследования: гистероскопию, лечебно-диагностическую лапароскопию с последующей обязательной морфологической верификации диагноза.

III этап. После проведенного обследования выставляют клинический диагноз в соответствии с классификацией AFS и клинической классификацией аденомиоза / эндометриоидных кист / ретроцервикального эндометриоза. На основании дополнительного комплексного клинико-морфологического и молекулярно-биологического методов дообследования определяют тактику лечения с индивидуальной программой реабилитации и прогноз развития рецидивирования, эффект от планируемой терапии и выбор методов профилактики с формированием групп риска и лечебной тактики.

IV этап. Диспансерное наблюдение проводят с обязательным УЗИ-контролем и исследованием уровня онкомаркера СА-125 каждые 6 месяцев в течение 2-х лет. После выполнения радикальных оперативных вмешательств противорецидивная гормональная терапия не показана. При распространенном эндометриозе и тяжелом течении целесообразно комплексное лечение с хирургическим этапом и последующей индивидуально подобранной реабилитацией.

2.5. Доброкачественные новообразования яичников

Опухолоподобные поражения яичников.

В соответствие с гистологической классификацией опухолей яичников (ВОЗ, 2014) к опухолоподобным поражениям яичников относятся: фолликулярная киста, киста желтого тела, крупная солитарная лютеинизирующая фолликулярная киста, гиперреактивная лютеинизация, лютеома беременности, стромальная гиперплазия, стромальный гипертекоз, фиброматоз, массивный отек, гиперплазия клеток Лейдига и другие. Опухоловидные новообразования до 85–90% наблюдаются у женщин в репродуктивном возрасте. Развитие их происходит в результате задержки избыточной жидкости в преформированных полостях из фолликула, желтого тела, параовария, остатков мезонефрального протока и др. В основном это односторонние, однокамерные, тонкостенные образования с прозрачным содержимым, имеющие очень низкий пролиферативный потенциал.

Код МКБ-10:

- № 83 Невоспалительные поражения яичника, маточной трубы и широкой связки матки
- № 83.0 Фолликулярная кисты яичника
 - Киста граафова фолликула
 - Геморрагическая киста желтого тела
- № 83.1 Киста желтого тела
 - Геморрагическая киста желтого тела
- № 83.2 Другие и неуточненные кисты яичника
 - Ретенционная киста яичника
 - Простая киста яичника
 - Исключены:* киста яичника:
 - связанная с аномалией развития (Q50.1)
 - неопластическая (D27)
 - синдром поликистозного яичника (E28.2)
- № 83.9 Невоспалительная болезнь яичника, маточной трубы и широкой связки матки неуточненная

Функциональные кисты – наиболее часто встречающиеся новообразования неопухолового происхождения, связанные с овуляцией. При нарушении процесса фолликулогенеза и отсутствии овуляции могут формироваться *фолликулярные кисты* диаметром от 30 мм до 10 см. Макроскопически фолликулярная киста представляет собой жидкостное образование округлой или овальной формы, фиброзная капсула тонкая (до 1–2 мм), гладкая. Микроскопически капсула состоит из тека-ткани фолликула, выстилка представлена гранулезными клетками, которые продуцируют секрет в виде светлой жидкости. Как правило, такие кисты самостоятельно регрессируют в срок от нескольких дней до двух недель. За это время слой гранулезных клеток уменьшается и подвергается атрофии. Клинически при наличии фолликулярной кисты возможны незначительные боли внизу живота, нарушение менструального цикла (задержка менструации), чаще диагностируется во второй половине менструального цикла.

Развитие *кисты желтого тела* всегда связано с овуляцией, после которой полость фолликула не спадается и не заполняется целиком клетками желтого тела, как это бывает в норме, а остается существовать, наполняясь кровью и растягиваясь. Стенки такой кисты толстые, внутренняя поверхность складчатая, размеры редко превышают 4–5 см в диаметре. По строению киста желтого тела похожа на само желтое тело и отличается от него только размерами. Макроскопически клетки желтого тела располагаются в стенках кисты в виде пласта или скопления лютеиновых и текалютеиновых клеток. Микроскопически во многих случаях можно определить стадию развития желтого тела. Специфических клинических проявлений нет, некоторые пациентки предъявляют жалобы на боли внизу живота.

Параовариальная киста (киста из надъяичникового придатка) возникает вследствие задержки секрета в просвете канальцев придатка, расположенного между яичником и маточной трубой в широкой связке матки. Ввиду внутрисвязочного расположения имеет две капсулы: одну собственную, другую в виде листков широкой маточной связки с перекрещивающимся сосудистым рисунком. Микроскопически стенка кисты образована волокнистой фиброзной тканью, покрыта изнутри цилиндрическим, кубическим и плоским однорядным эпителием.

Лютеома беременности – солидное неопухоловое образование часто большого размера, появляющиеся в яичнике во время беременности. Лютеома беременности – это гормонозависимая неопухоловая гиперплазия ткани яичника, образующаяся под воздействием хорионического гормона и регрессирующая после родов.

Текалютеиновые кисты возникают на месте лопнувшего фолликула, представляют собой конгломерат, состоящий из атрезированных фолликулов с лютеинизированными тека-клетками. Часто диагностируются у пациенток после гиперстимуляции яичников хорионическим гонадотропином и кломифеном, при пузырьном заносе и хориокарциноме. Гистологическая картина представлена выраженной лютеинизацией стромы вокруг фолликула. При нормальной беременности текалютеиновые кисты встречаются редко. Макроскопически при текалютеиновых кистах имеет место полное замещение нормальной ткани гладкими дольчатыми тонкостенными кистозными образованиями, напряженная структура, полупрозрачная оболочка. Как правило, это двусторонние образования различного размера. Такие кисты спонтанно регрессируют после снижения уровня β -ХГЧ.

Основными осложнениями функциональных кист являются перекрут ножки кисты, разрыв ее капсулы и/или нагноение. В таких случаях требуется оперативное вмешательство. В остальных случаях возможно динамическое наблюдение, контроль ультразвукового исследования. Назначение комбинированных оральных контрацептивов не ускоряет регресс функциональных кист яичников.

Стромальная гиперплазия яичников – неопухоловое разрастание ткани яичника за счет очаговой или диффузной гиперплазии клеток стромы коркового вещества, преимущественно встречается у женщин в постменопаузе. Макроскопически яичник не увеличен, на разрезе с неравномерной желтой окраской. Часто стромальной гиперплазии яичников сопутствуют ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, аденокарцинома эндометрия, гиперандрогения.

Гипертекоз яичников – наличие мелкоочаговой гиперплазии и лютеинизации стромы. Макроскопически яичник не увеличен, на разрезе желтого цвета (представлен крупными лютеинизированными клетками, цитоплазма которых содержит большое количество липидов). Поражение, как

правило, одностороннее, диагностируются преимущественно у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструальной функции, признаками гирсутизма и вирилизации.

Причиной *массивного отека яичника* является частичный перекрут мезовария с закупоркой венозных и лимфатических сосудов. Яичник увеличен в размерах, на разрезе с неравномерной желтой окраской. В мозговом слое расширенные лимфатические сосуды и вены, петехии, гемосидерин, лютеинизированные стромальные клетки. Чаще встречается в репродуктивном возрасте у женщин с признаками вирилизма.

Доброкачественные опухоли яичников.

Опухоли яичников занимают второе место среди всех опухолей женских половых органов, доброкачественные формы встречаются в 75–80% случаев. Все опухоли яичников могут быть разделены на эпителиальные и неэпителиальные. Эпителиальные опухоли состоят из одного или нескольких типов эпителия стромы в различных комбинациях. В основном развиваются их поверхностного эпителия яичника, но могут происходить и из мерцательного эпителия маточных труб. Неэпителиальные опухоли развиваются из стромы полового тяжа, остатков недифференцированных гонад и клеток ворот яичников, встречаются в 25% наблюдений среди всех новообразований яичников.

К доброкачественным новообразованиям яичников относят опухоли с минимальной пролиферацией эпителиальных клеток, при которых происходит разрастание эпителия без признаков атипии и разрушения базальной мембраны. Пограничные новообразования яичников по своим морфологическим и биологическим характеристикам занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными. Гистологическими критериями пограничных опухолей являются: стратификация эпителия папиллярных разрастаний, полиморфизм эпителия, атипия, высокая митотическая активность, отсутствие инвазии в строму др. Эти новообразования яичников являются подтипом эпителиальных опухолей и составляют около 4–14%.

Код МКБ-10:

D 27 Доброкачественное новообразование яичника

Факторы риска и группы риска по развитию рака яичников.

Интегральные факторы, повышающие риск злокачественных новообразований яичников: возраст, менопаузальный статус (пременопауза, постменопауза); указание на злокачественное новообразование любой локализации в анамнезе; установленные предрасполагающие мутации BRCA1, BRCA2, P53, STK11, генов репарации ДНК, RAD51C, DICER и др.; отягощенный генетический анамнез по раку молочных желез, яичников, эндометрия, толстой кишки, желудка, почек, легких.

Дополнительные факторы, повышающие риск злокачественных новообразований яичников: бесплодие - отсутствие беременностей в анамнезе;

предшествующие стимуляции овуляции; раннее менархе и поздняя менопауза (для опухолей I типа по R.J.Kurman); позднее менархе и ранняя менопауза (для опухолей II типа по R.J.Kurman); эндометриоидное поражение яичников; односторонняя овариоэктомия в анамнезе; хронический сальпингоофорит; сахарный диабет II типа; ожирение; диета с высоким содержанием жиров и легко усвояемых углеводов.

Факторы, снижающие риск злокачественных новообразований яичников: перенесенная гистерэктомия; прием комбинированных оральных контрацептивов; двусторонняя тубэктомия или аднекэктомия; многодетность.

Группа высокого риска по развитию рака яичников:

1. Установленное носительство мутаций, предрасполагающих к наследственному раку яичников: BRCA1, BRCA2, P53, STK11 (синдром Пейтц-Егерса), генов репарации ДНК (синдром Линча), RAD51C.

2. Отягощенный семейный онкологический анамнез по раку яичников, толстой кишки и молочных желез.

3. Ультразвуковые признаки злокачественности в соответствии с рекомендациями IOTA.

4. Значение RMI 250 и более.

5. Значение индекса ROMA 7,39% и более в пременопаузе, 25,29% – в постменопаузе.

Группа умеренного риска:

1. Злокачественное новообразование экстраовариальной локализации в анамнезе.

2. Объемное образование яичников кистозного строения в постменопаузе.

3. Сочетание двух и более дополнительных факторов риска.

Группа низкого риска: общая популяция, отсутствие основных и дополнительных факторов риска.

Классификация опухолей яичников.

В 2014 году ВОЗ принята гистологическая классификация опухолей яичников с учетом современных представлений о патогенезе опухолей яичника, а также их молекулярно-генетических и биологических особенностей. Опухоли яичников классифицируются на эпителиальные, мезенхимальные, смешанные, эпителиально-мезенхимальные, опухоли стромы полового тяжа и стромы, зародышевоклеточные, смешанные зародышевоклеточные и полового тяжа и стромы, мезотелиальные. В каждой из групп опухолей яичников выделяют доброкачественные и злокачественные варианты. Среди эпителиальных опухолей яичника также выделяют пограничные опухоли.

В соответствии с классификацией ВОЗ (2014), основные нозологические группы сформированы по категориям: эпителиальные опухоли, стромальные опухоли, мезенхимальные опухоли, опухоли стромы полового

тяжа, герминогенные опухоли, смешанные, лимфопролиферативные заболевания, вторичные опухоли (приложение 10).

В зависимости от морфологических признаков атипии клеток и наличия инвазии опухоли яичников подразделены на:

0 – доброкачественная опухоль;

1 – неопределенный потенциал злокачественности или пограничная опухоль;

2 – карцинома *in situ* или интраэпителиальная неоплазия III степени;

3 – злокачественная инвазивная опухоль.

Основные морфологические варианты доброкачественных новообразований яичников.

Эпителиальные доброкачественные опухоли яичников. Серозные эпителиальные опухоли преимущественно встречаются в возрасте 35–50 лет. Серозная цистаденома – самая распространенная опухоль, которая образуется вследствие погружения поверхностного эпителия яичника в подлежащую строму. Внутреннюю поверхность образования выстилает реснитчатый эпителий, напоминающий трубный. Доброкачественные цистаденомы – овоидные однокамерные тонкостенные новообразования диаметром 5–20 см, их содержимое – светлая прозрачная жидкость, характер которой аналогичен секрету маточных труб.

Типичный макроскопический признак папиллярной цистаденомы – папиллярные разрастания на поверхности, напоминающие «цветную капусту», а также внутренние перегородки, образующиеся в результате пролиферации эпителия внутренней поверхности опухоли. При микроскопическом исследовании часто находят псаммомные тельца, представляющие собой конечный продукт распада сосочковых имплантантов. При сопутствующем фиброзе образуется цистаденофиброма, консистенция такой опухоли – плотная, на разрезе прослеживается волокнистое строение, размеры новообразования, как правило, до 10 см.

Простая цистаденома имеет низкий риск малигнизации, озлокачествление наблюдается в 5% случаев. Папиллярная цистаденома имеет высокий пролиферативный индекс и риск малигнизации в 10 раз выше.

Муцинозные опухоли встречаются в любом возрасте, но чаще – в постменопаузе. Образуются в результате простой метаплазии зародышевого эпителия, в редких случаях – в результате муцинозной трансформации эпителия опухоли Бреннера или из тератомы. Поверхность муцинозной цистаденомы покрыта низким цилиндрическим эпителием, подлежащая строма образована высоким цилиндрическим эпителием со светлой цитоплазмой. Муцинозные новообразования чаще односторонние, могут достигать гигантских размеров (до 50 см) и огромной массы (до 120 кг). Стенки опухоли обычно гладкие, внутри – множество перегородок различной толщины, разделяющих опухоль на камеры, заполненные прозрачной вязкой жидкостью – муцином, состоящим из гликопротеидов и

гетерокликанов. Неравномерный рост нередко приводит к разрыву отдельных ячеек и излитию содержимого в брюшную полость, что сопровождается развитием псевдомиксомы брюшины. Мезотелий брюшины трансформируется в муцинсекретирующий эпителий и после оперативного удаления муцинозных масс происходит повторное их накопление.

При папиллярных муцинозных цистаденомах нередко встречается асцит. Муцинозная аденофиброма и цистаденофиброма встречаются крайне редко, имеют похожее строение с серозной аденофибромой, а также полости, заполненные муцином.

Эндометриоидная цистаденома и эндометриоидная цистаденома с плоскоклеточной метаплазией яичников – опухоли, имеющие морфологические критерии типичных форм эндометриальных опухолей. Еще в 1957 г. Р.Е. Hughesdon продемонстрировал на серийных гисторазрезах яичников, содержащих эндометриоидные образования, что 90% типичных эндометриодных цистаденом формируются путем инвагинации коркового слоя яичников в результате метаплазии инвагинированного мезотелия. В таких очагах выявляется слизистый эпителий, цилиндрический эпителий, корковый слой яичника с ооцитами или без них, примордиальные фолликулы, фиброреактивные ткани с макрофагами и гемоседирином. Если в таких опухолях нет стромы, то патологический процесс в яичниках расценивается как эндометриоз. С другой стороны, железистый эпителий эндометрия лишен таких специфических черт, которые позволили бы его идентифицировать без цитогенной стромы.

При всех вариантах доброкачественных эндометриоидных опухолях могут быть признаки плоскоклеточной дифференцировки. Выделяют четыре типа эндометриоидных гетеротопий в яичниках: изолированные железы с переменным количеством стромы, группы желез с различными вариантами стромы, гетеротопии как кистозно-измененные железы и эндометриоидные кисты. Не исключается возможность влияния количества стромы на характер морфофункциональных изменений и гормональную активность эндометриоидных очагов.

Опухоль Бреннера – редкое новообразование яичника, состоит из соединительной ткани яичника и расположенных в ней эпителиальных клеток. Впервые описана Францием Бреннером в 1907 году. Источниками образования являются - поверхностный эпителий, сеть и строма яичника. Обычно поражается один яичник (чаще левый), размеры опухоли – от микроскопических до 10 см, контуры четкие, могут быть бугристыми и неровными, строение – солидное в виде плотного узла с кистозными включениями, на разрезе – серого, белого или желтого цвета. При микроскопическом исследовании отмечается значительная гиперплазия фиброзного матрикса с очаговыми вкраплениями эпителиоидных клеток, в которых нередко происходит кистозная дегенерация, что придает им сходство с фолликулом. Опухоль Бреннера чаще имеет доброкачественный характер и

не обладает эндокринной активностью. Злокачественная трансформация опухоли встречается редко,

Светлоклеточная опухоль (мезонефроидная) остается одной из самых малоизученных морфологических форм, составляет не более 1,5–3% всех эпителиальных новообразований яичников. Источником образования является эпителий мюллеровых протоков, гистологически имеет сходство с почечно-клеточным раком. Обычно светлоклеточные опухоли одностронние, небольших размеров (до 10 см), гладкостенные, солидного строения. Часто сочетаются с эндометриозом и другими эпителиальными опухолями яичников.

Смешанные эпителиальные опухоли яичников представляют собой клинический вариант всех опухолей, встречаются до 10% от всех эпителиальных опухолей яичников. Чаще преобладают двухкомпонентные формы, однако встречаются также и опухоли, содержащие три и более гистологических типов. В подавляющем большинстве имеет место сочетание серозных и муцинозных структур, реже – серозных и эндометриодных, еще реже – светлоклеточных, серозных и эндометриодных.

Неэпителиальные опухоли яичников. Зрелая тератома яичника относится к группе герминогенных опухолей. Зрелая тератома – небольшое, нередко двустороннее новообразование яичника, содержащее зрелые ткани, не имеющие отношение к половым органам. Микроскопически в зрелой тератоме выявляют все типы зрелой эктодермы, мезодермы и такие элементы эндодермы, как слизистую оболочку и кишечника. Содержимое опухоли – волосы, кости, хрящи, волосяные фолликулы, сальные и потовые железы, элементы нервной и дыхательной систем и практически все ткани плода. Источником образования зрелой тератомы являются первичные половые клетки, мигрирующие из желточного мешка в половые тяжи. Среди зрелых форм тератом отдельно выделяют фетиформную зрелую тератому (возникает вследствие нарушения эмбрионального развития зародыша, имеет сложное строение с высококодифференцированной организацией тканей, похожих на плод) и монодермальную опухоль – струму яичника (возникает при наличии тиреоидной ткани и не имеет жировых включений).

Текома относится к группе опухолей стромы полового тяжа (чисто стромальная опухоль), состоит из клеток, напоминающих тека-клетки внутренней оболочки фолликулов, способных продуцировать гормоны. Имеет солидное строение, собственную капсулу, содержит различное количество липидов, на разрезе – желтого или оранжевого цвета различной интенсивности, нередко обнаруживаются очаги некроза и кровоизлияний. Текомы практически всегда ограничены одним яичником. Иногда опухоль включает скопление лютеиновых клеток – лютеинизированная текома.

Фиброма (чисто стромальная опухоль) – самая частая опухоль стромы полового тяжа, в основном встречающаяся в постменопаузе. Макроскопически опухоль имеет плотно-волокнистое строение, перламутрового

цвета, с очагами обызвествления и кальцинатами, не обладает гормональной активностью. Источник образования фибромы – строма яичника, опухоль представлена фибробластами, продуцирующими коллаген (веретенообразные клетки расположены слоями или пучками, перемежаются толстыми слоями коллагена). В ряде случаев фиброма – это небольшие узелки в корковом слое яичника, в других случаях – выполняют весь малый таз. На разрезе опухоль серовато-белого цвета, часто отмечают гиалиноз, особенно в больших опухольях, а при окрашивании на жир – примесь текоцитов. При фибромах могут наблюдаться полисерозиты – асцит, гидроторакс (синдром Мейгса).

Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига представлены одноименными клетками с различной степенью дифференцировки, составляют менее 0,5% всех опухолей яичников. Некоторые опухоли не обладают эндокринной активностью, другие – сопровождаются эстрогенным влиянием. Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига чаще односторонние, ограниченные яичником, встречаются у молодых женщин (20–30 лет) с признаками вирилизации. Как правило, это прогрессирующая маскулинизация, предвестником которой является гирсутизм, височное облысение, снижение тембра голоса, увеличение клитора. В других случаях – вторичная аменорея, атрофия молочных желез, повышение либидо.

Гранулезоклеточная опухоль относится к группе опухолей стромы полового тяжа (чистая опухоль из клеток полового тяжа). Выделяют два типа гранулезоклеточных новообразований: взрослый и ювенильный. Опухоли взрослого типа как правило, односторонние, встречаются в 95% случаев, чаще в менопаузе, продуцируют эстрогены, реже – андрогены. Для таких новообразований характерным является медленный рост и низкая степень злокачественности. В гранулезоклеточных опухолях взрослого типа при гистологическом исследовании обнаруживают текафиброматозные элементы, а также тельца Калла-Экснера. Гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа встречаются в молодом возрасте (до 30 лет). Большинство этих новообразований отличается гормональной активностью и синтезирует эстрадиол, прогестерон или андрогены. При морфологическом исследовании определяют текаклетки с обильной цитоплазмой, в ряде случаев – многочисленные митозы, полиморфизм. Тельца Калла-Экснера встречаются редко. Эстрогенные эффекты гранулезоклеточной опухоли – гиперплазия эндометрия, высокодифференцированный рак эндометрия, безленинность и нагрубание молочных желез. У детей часто отмечается преждевременное половое созревание с развитием молочных желез и оволосением на лобке и подмышечных областях. Могут наблюдаться ациклические маточные кровотечения и увеличение щитовидной железы. Прогноз более благоприятный при гранулезоклеточной опухоли ювенильного типа, чем при гранулезоклеточной опухоли взрослого типа.

Клинические симптомы опухолей яичников.

Для опухолей яичников характерно длительное бессимптомное течение. Асцит и гидроторакс в сочетании с наличием яичникового образования могут иметь место как для доброкачественных, так и злокачественных новообразований яичников. Для гормонально-активных опухолей (опухоли стромы полового тяжа, дисгерминомы) характерна клиническая симптоматика, обусловленная гиперпродукцией тех или иных гормонов (андрогены, эстрогены). Следует отметить, что эти симптомы не являются специфичными для новообразований яичников.

Признаки андроген-продуцирующей опухоли:

1. Вирилизация – исчезновение женских вторичных половых признаков, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи.
2. Появление вторичных мужских половых признаков – гирсутизм, перераспределение жировой клетчатки по мужскому типу, огрубение голоса.

Признаки эстроген-продуцирующих опухолей:

1. Преждевременное половое созревание.
2. Нарушение менструального цикла по типу меноррагии.
3. Гиперплазия эндометрия, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, высококодифференцированный рак.
4. Отсутствие признаков возрастной атрофии наружных и внутренних половых органов в постменопаузе.

Симптомы «острого живота» появляются при возникновении осложнений – перекрут ножки опухоли, разрыв, кровоизлияние, нагноение. Такие состояния требуют проведения экстренного или срочного оперативного лечения.

Скрининг рака яичников.

В настоящее время в мире не существует общепринятого золотого стандарта ранней диагностики, позволяющего идентифицировать злокачественные новообразования яичников на этапе пограничных опухолей и начальных стадий рака.

- Скрининг рака яичников не рекомендован в общей популяции женщин, а также у женщин без факторов риска.

- В группах умеренного риска, начиная с постменопаузы, в качестве первичного скрининга рака яичников рекомендовано ежегодное определение Са-125 сыворотки крови в сочетании с трансвагинальным УЗИ органов малого таза и общим гинекологическим осмотром.

- В группе высокого риска наследственного рака яичников рекомендуется трансвагинальное УЗИ органов малого таза и определение уровня СА-125 каждые 6 месяцев, начиная с 30 лет или за 5–10 лет до наименьшего возраста дебюта рака яичников у родственницы (предпочтение отдается двусторонней аднексэктомии).

- При высоком риске рака яичников необходима консультация онколога и маршрутизация пациентки в стационар онкологического типа.
- Для определения группы высокого риска ненаследственного рака яичников используются прогностические модели IOTA, RMI и ROMA.
 - Нормативные значения Ca-125 не исключают наличие рака яичников.
 - Комбинация эхографии органов малого таза и определения Ca-125 сыворотки крови признаны неэффективным скринингом ранних стадий рака яичников.

Диагностика опухолей яичников.

Начальный этап диагностики новообразований яичников является весьма важным – тщательный сбор семейного анамнеза для исключения злокачественной патологии. Проведение бимануального ректовагинального исследования позволяет определить размеры опухоли, ее консистенцию, подвижность, состояние параметров, исследовать дугласово пространство, подвижность слизистой прямой кишки на высоте пальца.

Ультразвуковое исследование в сочетании с ЦДК. Трансвагинальное УЗИ должно использоваться на первичном этапе обследования всех пациенток, при больших размерах опухоли трансвагинальное УЗИ дополняется трансабдоминальным. Согласно проведенным рандомизированным исследованиям, проведенным International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group ультразвуковыми признаками доброкачественных опухолей являются: однокамерная киста, размеры солидного компонента < 7 мм, наличие акустических теней, гладкостенная многокамерная опухоль диаметром < 100 мм, отсутствие кровотока при ЦДК. К ультразвуковым признакам злокачественных опухолей яичников относят: участки солидного компонента, наличие не менее четырех папиллярных структур, многокамерную опухоль с множественными солидными компонентами >100 мм, асцит, выраженный кровоток при ЦДК.

Дифференциальная диагностика (на дооперационном этапе) доброкачественных и злокачественных опухолей яичников проводится на основании ультразвукового исследования в сочетании с ЦДК и определения в сыворотке крови СА-125 (расчет индекса RMI), или ультразвукового исследования и совокупного определения Ca-125 и HE4 с расчетом индекса ROMA.

Определение биохимических маркеров. Большинство онкомаркеров являются опухоль ассоциированными, т.е. неспецифическими.

СА-125 – маркер злокачественных эпителиальных опухолей яичников и эпителиальных опухолей другой локализации (кишечника, легких, поджелудочной железы, молочной железы). Может повышаться при беременности, эндометриозе и миоме матки. СА-125 коррелирует с величиной опухолевых масс и со степенью распространения опухолевого процесса. На ранних стадиях его концентрация обычно не превышает пороговые значения, при рецидивах заболевания – повышается. Используется как маркер

эффективности химиотерапии, для прогнозирования рецидивов, прогноза выживаемости. Са-125 не используется как скрининговый маркер.

HE-4 более специфичен и чувствителен для диагностики рака яичников. Может быть ложноположительным при доброкачественных опухолях.

Онкомаркерами, специфичными для герминогенных опухолей яичника, являются: хорионический гонадотропин (уровень более 10000 нг/мл свидетельствует о распространенности процесса, наличии в опухоли элементов хориокарциномы, неблагоприятном прогнозе); альфа-фетопротеин (специфичный маркер для опухолей желточного мешка, уровень более 1000 нг/л указывает на неблагоприятный прогноз); лактатдегидрогеназа (специфичный маркер для чистой дисгерминомы).

В настоящий момент не доказана польза рутинного исследования ракового эмбрионального антигена (РЭА), хорионического гонадотропина (ХГ), альфа-фетопротеина (АФП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СА-72,4, СА-19,9.

Расчет индекса малигнизации (IRM). Для подсчета RMI используются значение СА-125 сыворотки крови (СА-125 IU/ml), менопаузальный статус (М) и ультразвуковые характеристики в баллах (U). $RMI = CA-125 \times M \times U$.

Значение СА-125 может варьировать от 0 до тысяч единиц. Менопаузальный статус в пременопаузе равен 1, в постменопаузе – 3. Значение U определяется путем подсчета баллов при наличии ниже перечисленных ультразвуковых характеристик: многокамерное образование – 1 балл, двусторонний характер поражения – 1 балл, наличие солидного компонента – 1 балл, наличие метастазов – 1 балл, асцит – 1 балл. U=0 (при 0 баллов), U=1 (при 1 балле), U=3 (при 2-5 баллах). В норме IRM не превышает 200. Повышение IRM выше 200 является предиктором развития рака яичников.

Расчет индекса риска малигнизации для объемных образований в малом тазу представлен в таблице 15.

Таблица 15

Индекс риска малигнизации для объемных образований в малом тазу
(по Jacobs et al., 1990)

Признак		Бальная система	Пример
Менопауза	Пременопауза	1 балл	
	Постменопауза	3 балла	3
УЗИ данные	Многокамерное	Нет признаков = 0 1 признак = 1 балл 2-5 признаков = 3 балла	1+1+1=3
	Солидный компонент		
	Двухсторонние		
	Асцит		
	Метастазы		
Са-125	Абсолютное значение		90
IRM= УЗИ данные x менопаузальный статус x СА-125			3 x 3 x 90 = 810

Расчет индекса ROMA.

Низкий риск эпителиального рака яичников – < 7,39% (пременопауза), < 25,29% (постменопауза). Высокий риск эпителиального рака яичников – > 7,39% (пременопауза), > 25,29% (постменопауза).

КТ брюшной полости и органов малого таза следует проводить всем женщинам в постменопаузе с образованиями яичников при RMI > 200, с последующим направлением к онкологу. ПЭТ-КТ сканирование не имеет явных преимуществ перед трансвагинальным УЗИ,

При *диагностической лапароскопии* может быть взята биопсия только солидной опухоли со срочным морфологическим исследованием и цитологическим исследованием перитонеальной жидкости. Также рекомендовано интраоперационное цитологическое исследование смывов и отпечатков с брюшины.

Показания к консультации онколога:

- выявление предрасполагающих мутаций наследственного рака яичников;
- высокий риск наследственного рака яичника, согласно сбору семейного анамнеза;
- высокий риск рака яичников согласно прогностической модели JOTA, RMI, ROMA;
- неподвижные опухолевые массы в малом тазу или билатеральные опухолевые массы плотной или узловой консистенции в постменопаузе;
- асцит;
- подозрение на регионарные или отдаленные метастазы.

Для интерпретации и трактовки диагностических методов исследования при новообразованиях яичников и определения дальнейшей тактики наблюдения и лечения возможно применение системы O-RADS (Ovarian Reporting and Data System) (приложение 11).

Лечебная тактика.

Каждое новообразование яичников следует рассматривать как потенциально малигнизированное. Методом лечения опухолей яичников является хирургический. Тактика ведения и лечения пациенток с объемными образованиями в яичниках в *репродуктивном и пременопаузальном периодах* зависит от данных анамнеза, объективного и ультразвукового исследований.

При низком риске (согласно критериям IOTA) возможно динамическое наблюдение в течение 4–6 недель. Если при повторном УЗИ органов малого таза размеры объемного образования в яичниках уменьшаются, то следует продолжить наблюдение до полного его исчезновения. Сохранение образования и/или увеличение его в размерах при повторном УЗИ требует оценки индекса ROMA или RMI. При умеренном риске показано хирургическое лечение в стационаре общего профиля, при высоком риске –

консультация онколога с последующим хирургическим лечением в стационаре онкологического профиля.

При высоком риске (согласно критериям IOTA) показана оценка ROMA или RMI и консультация онколога. При высоком риске следует исключить первичный или метастатический рак яичников (ЭГДС, колоноскопия, УЗИ молочных желез или маммография, УЗИ органов брюшной полости) и маршрутизировать пациентку для хирургического лечения в стационар онкологического профиля.

Лечебно-диагностическая тактика при новообразованиях яичников в репродуктивном и пременопаузальном периодах:

- дифференциально-диагностическая диагностика опухолей яичников и функциональных кист осуществляется посредством назначения повторного ультразвукового исследования органов малого таза через 4–6 недель;

- при высоком риске злокачественного процесса (анализ клинических, лабораторных и эхографических данных) требуется консультация онколога, который определяет маршрутизацию пациентки;

- предпочтительный оперативный доступ при доброкачественных опухолях яичников без клинических, лабораторных и эхографических признаков малигнизации – лапароскопический;

- малейшие сомнения, возникающие при макроскопической оценке опухоли яичника, являются показанием для срочного цитологического исследования перитонеальной жидкости, перитонеальных смывов и гистологического исследования опухоли;

- удаление макропрепарата во время лапароскопии должно проводиться в эндоскопическом контейнере через пупочный троакар или влагалищный свод, морцелляция макропрепарата не допускается;

- в репродуктивном возрасте объемом оперативного лечения при подозрении на пограничную опухоль или рак яичников является аднексэктомия, резекция контрлатерального яичника, резекция большого сальника, биопсия имплантов, аспирация перитонеальной жидкости, перитонеальные смывы из всех этажей брюшной полости;

- муцинозная цистаденома яичников требует проведения срочного гистологического исследования для решения вопроса о выполнении аппендэктомии;

- оптимальным объемом хирургического лечения пациенток пременопаузального периода с опухолью яичника низкого риска является двусторонняя аднексэктомия;

- оптимальным объемом хирургического лечения пациенток пременопаузального периода с опухолью яичника высокого риска является пангистерэктомия, резекция большого сальника;

- ретроперитонеальная лимфодиссекция не является стандартным элементом хирургического лечения женщин с подозрением на рак яичников.

Тактика ведения и лечения пациенток с объемными образованиями яичников в *постменопаузе*. У женщин в постменопаузальном периоде с впервые выявленными образованиями яичников необходимо прежде всего тщательно собрать анамнез, обратив особое внимание на факторы риска, семейный анамнез рака яичников, кишечника или молочной железы, а также наличие неспецифических симптомов рака яичника. При наличииотяященного семейного анамнеза, пациентке следует предложить пройти генетическое исследование. Физикальное обследование также имеет важное значение и должно включать: оценку индекса массы тела, исследование органов брюшной полости, ректо-вагинальное исследование.

Следующим этапом обследования является определение содержания Са-125. Однако, уровень Са-125 сыворотки крови не является специфическим тестом и критерием злокачественной опухоли, его нормальное значение не исключает рак яичников. СА-125 используется только в совокупности с другими показателями для расчета индекса риска малигнизации.

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза в сочетании с ЦДК является одним из наиболее эффективных способов оценки состояния объемных образований яичников. При проведении данного исследования следует четко документировано описать все структуры в яичнике для произведения расчета риска злокачественности образования. Трансабдоминальная эхография дополняет информацию по трансвагинальному УЗИ.

КТ, МРТ и ПЭТ-КТ не рекомендуются для первичной оценки образований яичников в постменопаузе из-за низкой специфичности и лучевой нагрузки. Если злокачественное новообразование заподозрено по данным клинической картины, УЗИ, результатам исследования онкомаркеров, а также при RMI > 200 следует выполнить КТ малого таза и брюшной полости и направить пациентку к онкологу. МРТ используют в качестве визуализации второй линии. ПЭТ-КТ сканирование не имеет явных преимуществ перед трансвагинальным УЗИ.

Лечебно-диагностическая тактика при новообразованиях яичников в постменопаузе:

- дифференциально-диагностическая диагностика опухолей яичников и функциональных кист осуществляется посредством назначения повторного ультразвукового исследования органов малого таза через 4–6 недель;
- оперативное вмешательство выполняется женщинам с RMI < 200 в объеме аднексэктомии лапароскопическим доступом;
- при подозрении на малигнизацию опухолевого образования по данным обследования у пациенток с RMI > 200 показана лапаротомия;
- интраоперационное стадирование включает в себя: вызов в операционную онколога, проведение срочного гистологического исследования, цитологическое исследование смывов из брюшной полости и асцитической жидкости, биопсию подозрительных участков (или выборочно неизмененных) брюшины, резекцию большого сальника.

2.6. Доброкачественная дисплазия молочной железы

Опухоли молочной железы обнаруживаются у большинства женщин либо случайно, либо при самообследовании. Приблизительно 2/3 опухолевидных образований, выявленных в репродуктивном периоде, относятся к доброкачественным, 50% пальпируемых образований в пременопаузе и большинство образований в постменопаузе – это злокачественные опухоли.

Доброкачественная дисплазия молочной железы (мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, дисгормональная гиперплазия молочных желез, фиброзно-кистозная болезнь, доброкачественная болезнь молочной железы, фиброаденоматоз) – это спектр пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с нарушением нормального соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. Молочная железа состоит главным образом из жировой и фиброзной ткани, которые часто неравномерно распределены. Это приводит к неоднородности, неровности и узловатой консистенции молочной железы. Такие изменения молочной железы обычно множественные двусторонние и относятся к фиброзно-кистозной болезни, которая, в свою очередь, объединяет множество гистологических изменений – от отдельных вариантов нормы до определенных патологических состояний.

Код МКБ-10:

- N 60 Доброкачественная дисплазия молочной железы
Включена: фиброкистозная мастопатия
- N 60.0 Солитарная киста молочной железы
Киста молочной железы
- N 60.1 Диффузная кистозная мастопатия
Кистозная молочная железа
Исключена: с пролиферацией эпителия (N60.3)
- N 60.2 Фиброаденоз молочной железы
Исключена: фиброаденома молочной железы
- N 60.3 Фибросклероз молочной железы
Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия
- N 60.4 Эктазия протоков молочной железы
- N 60.8 Другие доброкачественные дисплазии молочной железы
- N 60.9 Доброкачественная дисплазия молочной железы неуточненная
- N 61 Воспалительные болезни молочной железы
Абсцесс (острый) (хронический) (не послеродовый):
околососкового кружка
молочной железы
Карбункул молочной железы
Мастит (острый) (подострый) (не послеродовый):
БДУ
инфекционный
Исключен: инфекционный мастит новорожденного (P39.0)

- N 62 Гипертрофия молочной железы
Гинекомастия
Гипертрофия молочной железы:
БДУ
массивная пубертатная
- N 63 Образование в молочной железе неуточненное
Узелок (узелки) в молочной железе БДУ
- N 64 Другие болезни молочной железы
- N 64.0 Трещина и свищ молочной железы
- N 64.1 Жировой некроз молочной железы
Жировой некроз (сегментарный) молочной железы
- N 64.2 Атрофия молочной железы
- N 64.3 Галакторея, не связанная с деторождением
- N 64.4 Мастодиния
- N 64.5 Другие признаки и симптомы со стороны молочной железы
Индурация молочной железы
Выделение из соска
Втянутый сосок
- N 64.8 Другие уточненные болезни молочной железы
Галактоцеле
Субинволюция молочной железы (постлактационная)
- N 64.9 Болезнь молочной железы неуточненная

Факторы, которые ассоциированы с повышенным риском доброкачественных заболеваний молочных желез: низкий объем массы жировой ткани в детском и подростковом возрасте; высокорослость в 10 лет и быстрый линейный рост в 10–18 лет; прием алкоголя в возрасте от менархе до первых родов; содержание в пищевом ежедневном рационе трех и более порций животных жиров и мяса; длительность менопаузальной гормональной терапии более 8–15 лет.

Установленные факторы риска рака молочной железы: возраст; женский пол; белая раса; увеличение индекса массы тела в постменопаузе; высокий рост; высокие уровни эндогенных эстрогенов; пролиферативные формы доброкачественных заболеваний молочных желез; повышенная маммографическая плотность; повышенная плотность костей по данным денситометрии; повышение уровня тестостерона; гиперинсулинемия; ранний возраст менархе; отсутствие родов; первые роды в 35 лет и старше; персональный и семейный анамнез по раку молочной железы; мутации генов BRCA1, BRCA2, p53, ATM, PTEN; употребление алкоголя; воздействие облучения с лечебной целью в раннем возрасте.

Факторы, которые не ассоциированы с повышенным риском рака молочной железы: непролиферативные формы доброкачественных заболеваний молочных желез; самопроизвольный или медицинский аборт; стерилизация

маточных труб, грудные импланты, кофеин, электромагнитное поле, красители для волос.

Факторы, влияние которых на риск рака молочных желез окончательно не установлено: бесплодие; фитоэстрогены, жир, мясо; географический регион проживания, пассивное курение.

К категории факторов риска развития рака молочной железы относятся также *гиперплазия эпителия и вариант заболевания молочной железы*. Повышенного риска развития рака молочной железы не отмечено при следующих заболеваниях – аденоз, киста, эктазия протоков, фиброаденома, фиброз, мастит, плоскоклеточная метаплазия, легкая гиперплазия. Риск развития рака молочной железы слегка повышен при умеренной или прогрессирующей гиперплазии, а также солидной или папиллярной папилломе. Риск развития молочной железы умеренно повышен у пациенток с атипической гиперплазией и протоковой папилломе. Использование *гистологической классификации* с разделением на непролиферативные нарушения, пролиферативные изменения без атипии и пролиферативные атипические нарушения соответствует вероятности озлокачествления этих состояний.

Медицинские критерии применения гормональных контрацептивов регламентировано в 5-м издании руководства ВОЗ, 2015. Доброкачественные заболевания молочных желез, в том числе с наличием семейного анамнеза рака молочной железы и носительством BRCA1 и BRCA2, классифицируются как категория 1 – состояние, при котором нет ограничений для использования контрацептивного метода. Применение *гормональных методов контрацепции* не усугубляет риск рака молочной железы, если он уже повышен. Неуточненные образования в молочной железе рассматриваются как категория 2 (состояние, при котором преимущества метода в основном превышает теоретический или доказанный риск) и требуют незамедлительного уточнения диагноза.

Доброкачественная дисплазия молочной железы не является противопоказанием для применения *менопаузальной гормональной терапии*. Общие принципы стратегии снижения рисков включают применение менопаузальной гормональной терапии по показаниям, начало в возрасте моложе 60 лет при длительности менопаузы менее 10 лет, а также использование в препаратах минимальных эффективных доз эстрогенов. Риск рака молочной железы повышается, начиная с 8–10 летней продолжительности использования менопаузальной гормональной терапии.

Для клинической практики удобна классификация доброкачественных заболеваний молочных желез на две формы: диффузную и узловую. Выделение этих форм имеет клиническое значение, так как определяет тактику ведения пациенток. Так, если при диффузной форме мастопатии проводится консервативная терапия, то при узловой – придерживаются тактики оперативного лечения.

К узловым формам фиброзно-кистозной болезни относят: кисту молочной железы, фиброаденому, внутрипротоковую папиллому, листовидные опухоли.

Киста молочной железы – подвижное, чаще одиночное образование округлой формы, эластической консистенции с гладкой поверхностью. Образование не связано с клетчаткой, кожей и подлежащей фасцией.

Фиброаденома – самая частая доброкачественная опухоль молочной железы, развивается преимущественно у молодых женщин, реже – у подростков. Образование четко отграничено от окружающей ткани, имеет капсулу. При пальпации опухоль гладкая, плотно-эластической консистенции, подвижная, кожа над ней не изменена, сосок не втянут. При гистологическом исследовании фиброаденомы содержат как эпителиальный, так и стромальный компонент. Эпителиальный компонент представлен четко сформированными железистоподобными и протоковыми структурами, выстланными кубическим или цилиндрическим эпителием. Возможна различной степени гиперплазия эпителия. Стромальный компонент представлен соединительной тканью, содержащей различное количество коллагена. На фоне фиброаденомы злокачественные опухоли развиваются редко.

Внутрипротоковая папиллома проявляется серозным, серозно-кровянистым или водянистым отделяемым из соска при отсутствии пальпируемого объемного образования. Выделения обычно возникают спонтанно, диаметр внутрипротоковых папиллом может достигать 4–5 см. Опухоль обычно соединена со стенкой пораженного протока тонкой ножкой. При микроскопическом исследовании внутрипротоковая папиллома состоит из множества ветвящихся и анастомозирующих сосочков, в каждом из которых определяется соединительнотканная основа с сосудами, покрытая слоем кубического или цилиндрического эпителия. Риск развития рака молочной железы у женщин с внутрипротоковой папилломой не выше, чем в популяции в целом.

Листовидная опухоль – редкое, обычно медленно растущее образование, характеризующееся как эпителиальной, так и стромальной пролиферацией. Чаще односторонняя, развивается в период менопаузы, хотя могут возникнуть и в любом возрасте. Отличительной особенностью этой опухоли является повышенная клеточность соединительной ткани, полиморфизм и митотическая активность. Клиническое течение листовидных опухолей различно и часто непредсказуемо, около 10% имеют признаки злокачественности.

Диагностика заболеваний молочных желез.

Анализ жалоб и анамнеза – необходимо обратить внимание на наличие таких симптомов, как боль, образования или уплотнения в молочной железе, их локализацию, выделения из соска, а также динамику этих симптомов с течением времени. На данном этапе следует идентифицировать факторы риска рака молочной железы!!!

Объективное обследование молочных желез. Визуальный осмотр груди проводится в положении пациентки стоя или сидя, руки пациентки располагаются на талии. Во время осмотра проводится оценка консистенции молочных желез, их симметричности, наличие покраснений, отека или изменения кожи по типу «апельсиновой корки», выбуханий или смещения сосково-альвеолярного комплекса. Следующий этап – пальпация областей подмышечных и надключичных лимфатических узлов. Заключительный этап – пальпация молочных желез в положении сидя, а затем – в положении лежа на спине. В соответствии с рекомендациями NSSN (2017), при отсутствии клинических проявлений заболеваний молочных желез и отсутствии повышенного риска, объективное обследование молочных желез проводится с 25 лет, каждые 1–3 года, при этом женщина должна быть осведомлена о необходимости самоконтроля.

Маммография – основной метод диагностики заболеваний молочных желез. Проведение маммографии рекомендуется у женщин в возрасте с 39 лет 1 раз в 2–3 года. Обследование проводится с 5 по 12-й день менструального цикла. Преимуществами цифровой маммографии являются: лучшая контрастность изображения (особенно при повышенной маммографической плотности), визуализация кожи и периферических тканей, возможность хранения и динамическая оценка результатов, более низкая доза облучения.

Ультразвуковая диагностика молочных желез дополняет маммографию и магнитно-резонансное исследование. Метод используется для дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований в молочной железе, при неясной клинико-рентгенологической картине, при контролируемой биопсии/пункции образований, при контроле за эффективностью лечения. УЗИ рассматривается в качестве основного инструментального метода оценки состояния молочных желез у женщин молодого возраста, беременных и кормящих грудью. Проведение УЗИ с доплерографией рекомендуется в качестве дополнительного метода при сомнительных результатах рентгенографии, стандартного УЗИ и пункционной биопсии.

Магнитно-резонансная томография позволяет получить дополнительную информацию в сложных клинико-диагностических ситуациях. МРТ – метод выбора при необходимости исследования молочных желез у беременных и кормящих, а также у женщин в молодом возрасте. Микрокальцинаты при МРТ не выявляются. Для дифференциальной диагностики доброкачественных изменений в молочной железе и рака проводится динамическая МРТ с введением контрастного средства.

В качестве скрининга МРТ проводится дополнительно к маммографии у следующей категории женщин (согласно Руководству NCCN, 2017):

- носительство мутаций BRCA;
- облучение грудной клетки в возрасте от 10 до 30 лет;
- наследственные синдромы Li-fraumeni, Bannayan-Rilci-Ruvalcaba;

– дольковая карцинома *in situ* и атипическая дольковая / протоковая гиперплазия;

– при риске рака молочной железы в течение жизни 20% и более.

Для выявления внутрипротоковых образований применяется *дуктография* – введение контрастного препарата в млечные протоки под рентгенологическим контролем.

Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет получить материал для цитологического исследования. *Прицельная трепанобиопсия* дает возможность получить достаточный образец тканей для решения вопроса о наличии или отсутствии малигнизации.

Для адекватной трактовки результатов методов инструментальной диагностики и определения дальнейшей маршрутизации пациенток рекомендуется применение системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Классификация результатов исследования в соответствии с системой BI-RADS и рекомендуемая тактика ведения представлена в приложении 12.

Выделения из сосков могут быть различного характера: прозрачные, водянистые, желтые, серозные, гнойные, кровянистые, серозно-кровянистые. У пациенток моложе 30 лет проводится УЗИ и маммография, у пациенток 30 лет и старше – диагностическая маммография в сочетании с УЗИ. Далее тактика зависит от результатов обследования и определяется онкологом. При категории BI-RADS 1–3 может быть применена МРТ или дуктография, затем по показаниям – эксцизия протока или динамическое наблюдение. При категории BI-RADS 4–5 диагноз ставится на основании биопсии ткани молочной железы.

При доброкачественной дисплазии молочной железы могут иметь место гормональные нарушения – умеренная гиперпролактинемия, недостаточность прогестерона, гиперэстрогения (относительная или абсолютная), гиперандрогения, гипотиреоз, дисбаланс гонадотропинов. В зависимости от клинических проявлений рекомендуется проведение гормонального исследования – определение уровня пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, кортизола, тестостерона, ДГЭАС, 17-ОН-прогестерона, ТТГ, свободного Т4.

Самообследование молочных желез проводится ежемесячно после окончания менструального кровотечения, после наступления менопаузы – в любой день месяца. Рекомендуется осматривать молочные железы перед зеркалом в положении с опущенными и поднятыми руками. Женщина должна обращать внимание на изменение контуров молочной железы, появление втяжений и изменений соска. После осмотра перед зеркалом женщине следует лечь на спину, положив подушку под плечо, на стороне которого проводится самообследование, затем пропальпировать правую молочную железу левой ладонью с вытянутыми пальцами и наоборот. Следует сообщать врачу о любых обнаруженных образованиях.

Лечение дисгормональной дисплазии молочной железы.

Лекарственные препараты, с зарегистрированными показаниями к применению и доказанной эффективностью для лечения доброкачественных заболеваний молочных желез:

1. Бромкриптин мезилат 2,5 мг, 10 мг: по 2,5 мг 2-3 раза в сутки во время еды в течение нескольких месяцев (показания – доброкачественные заболевания молочных желез, доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез, в т.ч. фиброзно-кистозная мастопатия);

2. Гель для наружного применения 1%, 1 доза аппликатора соответствует 2,5 г геля и содержит 0,025 г прогестерона: 1 доза аппликатора или 2,5 г геля наносится на кожу молочных желез до полного всасывания 2 раза в день, в среднем 5 г ежедневно (показания – мастодиния, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия);

3. Микронизированный прогестерон 100 мг и 200 мг: 200 мг или 400 мг в сутки в течение 10 дней (показания – фиброзно-кистозная мастопатия);

4. Даназол 100 мг, 200 мг: 100-400 мг в сутки в течение 3–6 месяцев (показания – доброкачественные новообразования молочной железы);

5. Индолкарбинол 200 мг: 200 мг 2 раза в сутки (показания – циклическая мастодиния);

6. Vitex agnus castus 162 мг, caulophyllum tralictroides D4 81 мг, cyclamen europaeum D4 81 мг, strychnos ignatia D6 81 мг, iris versicolor D2 162 мг, liliium lancifolium D3 81 мг: по 1 таблетке 2 раза в день не менее 3 месяцев; по 30 капель 2 раза в день не менее 3 месяцев (показания – фиброзно-кистозная мастопатия, мастодиния).

Немедикаментозная коррекция масталгии включает использование правильно подобранного белья, психотерапия. Показания для хирургического лечения при доброкачественной дисплазии молочной железы определяет онколог.

К профилактическим мерам развития доброкачественной дисплазии молочной железы относят: поддержание оптимального индекса массы тела; коррекция рациона питания; оптимизацию длительности менопаузальной гормональной терапии.

К установленным протективным факторам относительно риска рака молочной железы относят: регулярные физические нагрузки; кормление грудью; использование в рационе питания растительных масел, орехов, витамина Е и клетчатки, уменьшение потребления животных жиров, красного мяса, алкоголя.

Профилактика рака молочной железы у женщин групп высокого риска:

- Применение тамоксифена, ралоксифена и ингибиторов ароматазы при наличии атипической гиперплазии молочной железы.

- Двусторонняя мастэктомия с последующей реконструктивной хирургией при носительстве генетических мутаций гена BRCA.

В соответствии с клиническими рекомендациями POOM, 2015 рекомендуемым (и желательным) возрастом начала скрининга рака молочной железы является 40 и более лет, а допустимым – возраст 50–69 лет с интервалом 2 года. В рекомендациях EUSOBI, 2017 по скринингу для выявления рака молочной железы указано, что проведение маммографического скрининга каждые 2 года позволяет снизить смертность от рака молочной железы, прежде всего женщин в возрасте 50–69 лет, в меньшей степени, в возрасте 73–75 лет, и, при ежегодном скрининге, в возрастной группе от 40–45 лет до 49 лет.

ГЛАВА 3. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

3.1. Острый живот в гинекологии

Острый живот – единый синдром острых гинекологических и хирургических заболеваний органов брюшной полости. Это внезапно развивающееся состояние, требующее оказания неотложной медицинской помощи, а у большинства пациентов могут возникнуть жизненные показания к экстренному оперативному вмешательству. Заболевания, входящие в понятие «острого живота», отличаются друг от друга многообразными симптомами, однако в их клинической картине есть общие признаки: острые боли в животе внезапно появившиеся на фоне полного благополучия, симптомы раздражения брюшины, дисфункция желудочно-кишечного тракта, расстройства сердечно-сосудистой системы (вплоть до коллапса).

При подозрении на острый живот необходимо установить причину болей на основании: их длительности, интенсивности, иррадиации, провоцирующих и облегчающих факторов, сопутствующих симптомов. Уточняется, является ли боль абдоминальной (гинекологической или хирургической), или не имеет отношения к острому животу и является экстраабдоминальной (инфаркт, пневмония, корешковые боли и др.).

Этапы оказания медицинской помощи при остром животе:

1. Догоспитальный этап – немедленная госпитализация в ближайший многопрофильный стационар (назначение анальгетиков не показано; по показаниям – проводится противошоковая терапия).

2. Госпитальный этап – проводится диагностика, дифференциальная диагностика, оказание экстренной медицинской помощи.

Термин «острый живот» не конкретен и не может служить для формулировки диагноза (необходимо поставить точный топический диагноз).

Причины позднего оказания неотложной помощи:

- недооценка степени тяжести пациентки;
- нерациональное использование догоспитальных методов обследования;
- отсутствие преемственности в работе профильных специалистов.

Причины острого живота в гинекологии:

- внутрибрюшное кровотечение: нарушенная эктопическая беременность, апоплексия яичника (анемическая и смешанная формы), разрыв кисты или опухоли яичника, перфорация матки;
- нарушение кровообращения в органе и его некроз: перекрут придатков матки, перекрут ножки опухоли (кисты) яичника, некроз миоматозного узла;
- осложненные формы воспалительных заболеваний органов малого таза: пиосальпинкс, пиовар, тубовариальное образование, перитонит.

Острые внутрибрюшные кровотечения.

Нарушенная эктопическая беременность (клинические симптомы, диагностика и лечение описаны в главе 4.1.

Апоплексия яичника (разрыв яичника, инфаркт яичника, гематома яичника) – внезапное кровоизлияние в яичник с нарушением целостности ткани яичника и кровотечением в брюшную полость. Клинические формы: анемическая, болевая (псевдоаппендикулярная), смешанная.

Код МКБ-10:

№ 83 Невоспалительные поражения яичника, маточной трубы и широкой связки матки

Анемическая форма апоплексии яичника.

Классификация зависимости от выраженности симптомов заболевания и кровопотери:

- легкая степень (кровопотеря 100–150 мл);
- средняя степень (кровопотеря 150–500 мл);
- тяжелая степень (кровопотеря более 500 мл).

Анемическая форма апоплексии яичника развивается остро, как правило, у женщин репродуктивного возраста в период овуляции или во II фазе менструального цикла (стадия васкуляризации и расцвета желтого тела). Предрасполагающими факторами являются физическая нагрузка, половой контакт, травмы. Развитие апоплексии яичника возможно и без видимой причины.

Клинические симптомы:

– резкая боль в подвздошной области (с одной стороны) или над лоном с иррадиацией в прямую кишку, крестец, межлопаточную область (френикус-синдром);

– бледность кожных покровов и слизистых оболочек, слабость, головокружение, тошнота и/или рвота, возможна кратковременная потеря сознания;

– болезненный при пальпации в нижних отделах живот, симптомы раздражения брюшины положительные, выражен симптом Куленкампа;

– гинекологический осмотр: сглаживание или нависание заднего и/или бокового сводов влагалища, болезненные тракции за шейку матки, на стороне поражения – увеличенный болезненный яичник;

– ультразвуковое исследование: формирующееся желтое тело, разрыв яичника, свободная жидкость и/или сгустки крови в малом тазу;

– лапароскопия: разрыв яичника, внутрибрюшное кровотечение;

– изменение гемодинамических показателей (в зависимости от объема кровотечения).

Дифференциальный диагноз анемической формы апоплексии яичника проводят с нарушенной эктопической беременностью, перекрут ножки кисты, острым аппендицитом и др.

Лечение – оперативное лапароскопическим доступом в объеме резекции яичника в пределах здоровых тканей, санации брюшной полости; по показаниям – антифибринолитики, антианемическая терапия.

Болевая форма апоплексии яичника характеризуется кровоизлиянием в ткань яичника или в ткань фолликула или желтого тела без кровотечения в брюшную полость. В клинической картине преобладает болевая симптом. Лечебная тактика: динамическое наблюдение, покой, симптоматическая терапия (анальгетическая, гемостатическая).

Разрыв кисты (опухоли) яичника происходит обычно после физической нагрузки или травмы, однако, может произойти и без видимой причины. При разрыве сосуда возникает внутрибрюшное кровотечение с клинической картиной острого живота. Диагноз ставится на основании данных анамнеза (наличие кисты или опухоли яичника), клинических симптомов заболевания и ультразвукового исследования («спавшаяся» киста или опухоль, свободная жидкость в малом тазу). Лечение – хирургическое (резекция яичника в пределах здоровых тканей).

Перфорация матки – ятрогенное травматическое повреждение стенки матки. Перфорация матки наиболее часто отмечается при проведении внутриматочных лечебно-диагностических манипуляций, искусственного прерывания беременности, введения внутриматочного контрацептива. Наиболее опасна перфорация матки кюреткой и абортангом (возможны повреждения внутренних органов), травма внутреннего зева (чаще расширителя Гегара) – причина кровотечения, нередко профузного.

Код МКБ-10:

S 37.60 Травма матки без открытой раны в брюшную полость

S 37.61 Травма матки с открытой раной в брюшную полость

Классификация в зависимости от степени повреждения стенки матки:

– полная – с проникновением в брюшную полость: неосложненная (без повреждения органов малого таза и брюшной полости) и осложненная (с травмами сосудов, кишечника, большого сальника и др.);

– неполная – без проникновения в брюшную полость (возможна травма сосудов).

Диагностика:

– боли в нижних отделах живота, кровянистые выделения из половых путей, гипертермия;

– ультразвуковое исследование: оценка степени повреждения матки, наличие свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости;

– лапароскопия: диагностика повреждений и наличия внутрибрюшного кровотечения (одновременно и метод лечения), ревизия органов брюшной полости.

Лечение. При подозрении на перфорацию матки показана немедленная госпитализация пациентки в стационар.

Врачебная тактика при перфорации матки:

– основной метод лечения – хирургический (лапароскопический доступ, иссечение краев и ушивание перфоративного отверстия, ревизия органов брюшной полости);

– консервативное лечение (при отсутствии признаков внутрибрюшного кровотечения) – противовоспалительная, утеротоническая терапия на фоне тщательного наблюдения, контроля клинико-лабораторных показателей, ультразвукового исследования.

Профилактика перфорации матки: осторожное и бережное выполнение внутриматочных манипуляций; соблюдение условий и техники оперативного вмешательства на матке.

Острое нарушение кровоснабжения опухолей внутренних половых органов.

Перекрут основания (ножки) опухоли или кисты яичника или придатков матки – это осложнение, при котором происходит ротации опухоли (кисты) вокруг своей оси и сдавление сосудов, проходящих в ножке. Может сопровождаться кровоизлиянием в полость опухоли (кисты).

Код МКБ-10:

№ 83.5 Перекручивание яичника, ножки яичника, маточной трубы

Перекручивание:
добавочной трубы
кисты Морганье

Факторы риска и возможные причины перекрута опухоли (кисты, придатков матки) яичника:

– наличие длинной тонкой ножки и отсутствие спаечного процесса с окружающими тканями;

– массивный отек яичника и/или кровоизлияние в него;

– наличие объемных образований придатков матки (яичниковых или параовариальных);

– наличие в яичнике множественных фолликулов или желтых тел после стимуляции овуляции;

– перемещение кисты из малого таза в брюшную полость;

– перемена положения тела, физическое напряжение, беременность;

– усиленная перистальтика кишечника, переполнение мочевого пузыря.

Клиническая картина перекрута ножки опухоли (кисты, придатков матки) зависит от:

– вида перекрута – частичный, полный, острый или развивающийся постепенно;

– выраженности нарушения кровообращения;

– тяжести некротических изменений в ткани.

Патологические изменения в тканях яичника (придатков матки) зависят от быстроты поворота вокруг оси и степени нарушения кровотока.

Вначале происходит пережатие вен и прекращается отток крови, наступает венозный застой, размеры опухоли (кисты, придатков матки) увеличиваются, происходит кровоизлияние в ее паренхиму. Цвет опухоли изменяется на медно-красный, затем - сине-багровый. При прекращении артериального кровотока развивается некроз ткани опухоли (кисты, придатков матки).

При частичном перекруте ножки опухоли (кисты, придатков матки) кровообращение нарушается не полностью, ткани сохраняют жизнеспособность, клинические симптомы выражены не значительно. При полном перекруте кровообращение нарушается резко и полностью, развивается некроз ткани яичника и картина острого живота.

Клинические симптомы перекрута ножки опухоли (кисты, придатков матки) яичника: внезапные резкие боли (нередко после полового акта, поднятия тяжести), пациентка принимает вынужденное положение в постели; бледность кожных покровов и слизистых, холодный пот; тошнота, рвота, парез кишечника, диарея, дизурические расстройства; напряжение мышц передней брюшной стенки; кровянистые выделения из половых путей.

Диагностика:

- анамнестические и клинические данные;
- гинекологическое исследование – в области придатков матки определяется опухолевое образование без четких контуров, ограниченное в подвижности, резко болезненное при пальпации и смещении (при динамическом исследовании – увеличение образования в размерах);
- ультразвуковое исследование в сочетании с ЦДК – наличие опухолевого образования (возможно уточнить его характер: тератома, серозная цистаденома, муцинозная цистаденома, киста яичника и др.), контуры образования размытые, стенки утолщены; при полном перекруте – выраженный отек, кровоизлияние и некроз образования; ЦДК позволяет оценить степень нарушения кровообращения в опухолевом образовании;
- лапароскопия – в сложных случаях позволяет точно поставить диагноз и оценить степень некротических изменений опухолевого образования (одновременно – метод лечения).

Дифференциальный диагноз перекрута ножки опухоли (кисты, придатков матки) яичника следует проводить с нарушенной эктопической беременностью, апоплексией яичника, воспалительными процессами в придатках матки, острым аппендицитом, почечной коликой, острой кишечной непроходимостью.

Лечение – хирургическое. При наличии здоровых тканей выполняется органосохраняющая операция – деторсия придатков матки, резекция яичника в пределах здоровых тканей, при выраженном некрозе и отсутствии жизнеспособных тканей – аднексэктомия, оварэктомия.

Кровоизлияние в полость кисты желтого тела яичника. Предрасполагающим фактором является выраженная васкуляризация желтого тела.

При обследовании в области придатков матки выявляется округлой формы и эластической консистенции образование, подвижное, болезненное при исследовании. Признаки внутрибрюшного кровотечения и воспаления отсутствуют. По данным УЗИ визуализируется изменение структуры желтого тела, внутри образования появляются эхопозитивные структуры (кровь, сгустки, фибрин). Лечебная тактика – выжидательная на фоне симптоматической терапии. При неясном диагнозе и выраженном болевом синдроме показано проведение лапароскопии.

Нарушение трофики узлов миомы. Основная причина – нарушение кровоснабжения миоматозного узла, на фоне которого развиваются процессы ишемии – венозный застой и образование тромбов в узлах миомы. Факторы риска: перекрут или перегиб тонкой ножки узла миомы; сдавление опухоли извне; беременность (особенности кровообращения в матке при беременности: снижение кровообращения в матке, повышение сосудистого тонуса, затруднение венозного оттока, снижение кровенаполнения артериального и венозного русла).

Особенности нарушения кровообращения в миоматозных узлах:

- отек – начинается в центральной зоне, ткань узла размягчается и в дальнейшем приобретает студенисто-слизистый вид (ослизнение);
- кровоизлияние в виде бесформенных очагов темно-красного цвета;
- гиалиноз – бесформенные очаги гомогенной белой упругой ткани (характерен для крупных узлов);
- кистозная дегенерация узлов;
- некротические изменения в миоматозных узлах в виде участков размягчения;

– обызвествление.

Типы некроза миомы матки:

- сухой – постепенное сморщивание и отложение солей в некротизированных тканях (формируется кальцинированная миома);
- влажный – расплавление и размягчение некротизированных тканей (образуются полости с жидким содержимым);
- красный – размягчение узла миомы, окрашивание его в красный или коричнево-красный цвет (чаще наблюдается в межмышечных узлах при беременности и после родов).

Клиническая картина нарушения трофики миомы матки: боли внизу живота, гипертермия, лейкоцитоз; при выраженном нарушении питания в узле миомы – картина острого живота.

Диагностика включает оценку жалоб и данных клинического обследования, проведение гинекологического исследования (увеличенная в размерах матка, один из узлов резко болезненный при пальпации, умеренно размягчен), ультразвукового исследования (изменение структуры миоматозного узла – наличие кистозных полостей с перегородками, повышенная звукопроводимость).

Лечебная тактика:

– проведение комплексной противовоспалительной терапии на фоне динамического наблюдения под контролем клинико-лабораторных показателей;

– оперативное лечение в объеме экстирпации матки.

Осложненные формы воспалительных заболеваний органов малого таза, сопровождающиеся картиной острого живота, описаны в главе 5.1.

3.2. Эктопическая беременность

Эктопическая (внематочная) беременность – имплантация плодного яйца вне полости матки.

Код МКБ-10:

- О 00.0 Абдоминальная (брюшная) беременность
- О 00.1 Трубная беременность
 - Беременность в маточной трубе
 - Разрыв (маточной) трубы вследствие беременности
 - Трубный аборт
- О 00.2 Яичниковая беременность
- О 00.8 Другие формы внематочной беременности
 - Беременность:
 - шеечная
 - в роге матки
 - интралигаментарная
 - стеночная
- О 00.9 Внематочная беременность неуточненная
 - Осложненные формы:
- О 08.0 Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью
- О 08.1 Длительное или массивное кровотечение, вызванное абортom, внематочной или молярной беременностью
- О 08.2 Эмболия, вызванная абортom, внематочной или молярной беременностью
- О 08.3 Шок, вызванный абортom, внематочной или молярной беременностью
- О 08.4 Почечная недостаточность, вызванная абортom, внематочной или молярной беременностью
- О 08.5 Нарушения обмена веществ, вызванные абортom, внематочной или молярной беременностью
- О 08.6 Повреждения тазовых органов и тканей, вызванные абортom, внематочной или молярной беременностью

Анатомическая классификация и частота встречаемости вариантов эктопической беременности:

– трубная (98–99%): интерстициальная, истмическая, ампулярная, фимбриальная;

– яичниковая (0,1–0,7%);

– шейная (0,1–0,4%);

– брюшная (0,1–0,3%);

– гетеротопическая (1 из 30000 беременностей);

– беременность в рубце после кесарева сечения (частота не определена).

Частота внутрубраной беременности составляет 5–8,3% из числа всех эктопической беременности.

Клиническая классификация эктопической беременности по течению:

– прогрессирующая;

– нарушенная.

Клиническая классификация эктопической беременности по наличию осложнений:

– осложненная;

– неосложненная.

Факторы риска развития эктопической беременности: операции на маточных трубах, стерилизация, эктопические беременности в анамнезе, внутриматочная контрацепция, бесплодие более 2 лет, возраст матери более 40 лет, курение.

Этиологические факторы эктопической беременности:

– анатомические: воспалительный процесс маточных труб, стерилизация маточных труб, операции на маточных трубах, использование внутриматочных средств контрацепции, опухоли и опухолевидные образования матки и придатков, врожденные аномалии развития и положения матки, дивертикулез маточных труб, генитальный инфантилизм;

– гормональные: индукция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, нарушение овуляции, эндометриоз, эндокринные заболевания, применение гормональных методов контрацепции;

– другие: трансмиграция ооцита и/или сперматозоидов, патология спермы, аномалии уровня простагландинов в сперме, хромосомные нарушения, повышенная активность плодного яйца.

Патогенез эктопической беременности. Физиология маточных труб зависит от координации деятельности мышечных элементов, секреторной и цилиарной активности клеток эндосальпинкса и эндокринного статуса пациентки. Маточные трубы экспрессируют ген рецептора ЧХГ и ЛГ, которые участвуют в регуляции оплодотворения и транспорта гамет, а также раннее развития эмбриона.

Основу патогенеза эктопической беременности составляют нарушения физиологического транспорта оплодотворенной яйцеклетки, что обуславливает ее имплантацию вне полости матки. Причины нарушения транспортной функции маточной трубы:

- нарушение перистальтики трубы (нарушение проходимости, развитие склеротических изменений в стенке маточной трубы, окклюзия ее просвета, деформация);

- дискоординация мерцательного эпителия, потеря ресничек, гибель клеток (возможные причины: воспалительный процесс, механические повреждения маточных труб; гормональные воздействия; курение);

- цилиарная активность.

Цитотрофобласт при эктопической беременности сохраняет свою способность к пролиферации и дифференцировке (пролиферативная активность эктопического трофобласта даже выше, чем при маточной беременности). Инвазия цитотрофобласта сопровождается разрушением базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса вокруг плодного яйца, что, в сочетании с отсутствием адекватной децидуальной реакцией в маточной трубе, приводит к ее разрыву или кровоизлиянию.

Клиническая картина эктопической беременности определяется ее течением. Клинические симптомы вариантов эктопической беременности:

- прогрессирующая внематочная беременность: нарушение менструальной функции (задержка менструации, ациклические кровотечения); необычный характер последней менструации (меньшая длительность, меньший объем менструальной крови, несвоевременное начало); незначительные периодические тянущие боли внизу живота без четко выраженной локализации;

- нарушенная внематочная беременность по типу трубного аборта: нарушение менструального цикла (задержка менструации, метроррагия); схваткообразные боли внизу живота (чаще на стороне поражения) выражены слабо; симптомы раздражения брюшины слабоположительные или отсутствуют;

- нарушенная внематочная беременность по типу разрыва маточной трубы: внезапное резкое начало; выраженные боли внизу живота; кровянистые выделения из половых путей; симптомы раздражения брюшины положительные; клиника геморрагического шока;

- прогрессирующая шеечная беременность: отсутствие кровянистых выделений из половых путей или скудные кровянистые выделения; болевой синдром отсутствует;

- нарушенная шеечная беременность: профузное кровотечение; клиника геморрагического шока.

Диагностика эктопической беременности:

- оценка жалоб, данные анамнеза и клинического обследования (нарушение менструального цикла, боли внизу живота, «острый» живот);

– гинекологическое исследование (цианоз шейки матки, болезненные тракции за шейку матки, наличие опухолевидного образования овальной формы, мягкоэластической консистенции, ограниченного в подвижности, чувствительного или болезненного при исследовании);

– определение уровня β -ХГЧ в крови в динамике – снижение или малый прирост динамики β -ХГЧ;

– ультразвуковое исследование – отсутствие плодного яйца в полости матки; увеличение придатков матки или скопление жидкости позади матки; эктопически расположенный эмбрион и/или плодное яйцо; признаки гравидарной гиперплазии эндометрия;

– МРТ используется в качестве второй линии диагностики брюшной и интерстициальной беременности;

– лапароскопия – определение варианта эктопической беременности (одновременно метод лечения).

Маршрутизация.

Все пациентки с диагнозом «подозрение на эктопическую беременность» должны быть госпитализированы в гинекологическое отделение многопрофильной больницы бригадой скорой помощи (самостоятельная транспортировка не допускается). Любая форма прогрессирующей внематочной беременности должна быть госпитализирована в стационар 3-й группы. При тяжелом состоянии, обусловленном геморрагическим шоком, пациентка госпитализируется в ближайшее хирургическое отделение.

При поступлении в стационар при наличии геморрагического шока пациентка должна быть транспортирована в оперблок. При подозрении на шеечную беременность осмотр на кресле проводится в условиях развернутой операционной.

Эффективность *лечения* определяется: постановкой диагноза на ранних сроках (УЗИ и уровень β -ХГЧ) и использованием лапароскопического доступа.

Варианты лечения эктопической беременности:

– хирургическое лечение: радикальное (удаление плодного яйца вместе с плодместилищем) и органосохраняющее (удаление плодного яйца с оставлением плодместилища);

– консервативное лечение – медикаментозная терапия метотрексатом в сочетании с фолиевой кислотой (в РФ инструкцией по применению метотрексата не предусмотрены показания и схемы лечения внематочной беременности);

– комбинированное лечение – хирургическое и консервативное (при шеечной, интерстициальной и брюшной беременности);

– выжидательная тактика – при низком уровне β -ХГЧ (<200 МЕ/мл) и отсутствии его прироста.

Хирургическое лечение трубной беременности:

- сальпингэктомия – предпочтительный вариант оперативного лечения при наличии здоровой контралатеральной трубы;
- показания к сальпинготомии: отсутствие разрыва стенки плодместища, отсутствие геморрагического шока, необходимость сохранения репродуктивной функции (необходим контроль β -ХГЧ, повышен риск повторной внематочной беременности в сохраненной трубе);
- беременность в интерстициальной части маточной трубы – гистерорезектоскопия, гистеротомия (при отсутствии выраженного кровотечения).

Хирургическое лечение внематочной беременности:

- яичниковая беременность – аднексэктомия, овариоэктомия, резекция яичника (в зависимости от локализации и степени деструктивных изменений);
- беременность в рудиментарном роге матки – клиновидная резекция угла матки, удаление рудиментарного рога, экстирпация матки (в зависимости от необходимости сохранения репродуктивной функции);
- брюшная беременность – резекция органа брюшной полости, абдоминальное родоразрешение с перевязкой пуповины вблизи плаценты (в зависимости от срока беременности и размеров плодного яйца).

Консервативное лечение эктопической беременности:

- показания: гемодинамическая стабильность; уровень β -ХГЧ < 1500 МЕ/мл (до 5000 МЕ/мл); отсутствие у эмбриона сердечной деятельности по УЗИ; отсутствие маточной беременности; готовность пациентки к последующему наблюдению; отсутствие повышенной чувствительности к метотрексату;
- условия: решение этического комитета только в гинекологических стационарах 3-го уровня и наличие информированного добровольного согласия пациентки;
- схема терапии: доза метотрексата 50 мг/м² внутримышечно под контролем УЗИ и уровня β -ХГЧ (эффективная терапия – снижение уровня β -ХГЧ более, чем на 15% за 4–7 дней);
- противопоказания к назначению метотрексата: нестабильность гемодинамики, наличие маточной беременности, грудное вскармливание, отсутствие возможности последующего наблюдения, хронические заболевания печени, язвенная болезнь, заболевания легких, иммунодефицит, повышенная чувствительность к метотрексату.

3.3. Интенсивная терапия массивной кровопотери и геморрагического шока

Обязательными условиями успешного лечения при массивной кровопотере и геморрагическом шоке является соблюдение следующих принципов:

- принцип контроля за повреждением (акушер-гинеколог, хирург);
- принцип контроля за реанимацией (анестезиолог-реаниматолог);
- принцип контроля за гемостазом (анестезиолог-реаниматолог, трансфузиолог).

Показатели, определяющие массивную кровопотерю: замена одного ОЦК за 24 часа; потеря более 50% ОЦК за 3 часа; кровопотеря более 30% ОЦК; кровотечение более 150 мл/мин; переливание более 10 доз эритроцитов за 24 часа; требование немедленного переливания 4 доз эритроцитов в соответствии с потерями.

Оценка тяжести кровопотери проводится по шкале American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support (ATLS), 2016 (таблица 16)

Таблица 16

Оценка тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	< 750	750–1500	1500–2000	> 2000
Пульс, уд в мин	< 100	≥ 100	> 120	> 140
АД	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление, мм рт. ст.	норма	Снижено	снижено	снижено
Частота дыханий, мин	14–20	20–30	30–40	> 40
Диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	анурия
Сознание	легкое беспокойство	умеренное беспокойство	беспокойство спутанность	сонливость

Принятие решения о проведении заместительной терапии проводят после оценки тяжести коагулопатии (таблица 17).

Таблица 17

Оценка основных лабораторных параметров для экстренной коррекции

Параметр	Норма при острой кровопотере	Критические изменения
Гемоглобин, г/л	70–90	менее 70
Количество тромбоцитов, тыс в мкл	150–350	менее 50

Продолжение таблицы 17

Параметр	Норма при острой кровопотере	Критические изменения
Концентрация фибриногена, г/л	2–4	критическое снижение – менее 2
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,0–1,3	критическое увеличение – более 1,5
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ, АЧТВ), с	28–32	критическое увеличение – более, чем в 1,5–2 раза выше нормы
Продукты деградации фибрина-фибриногена (ЦДФФ (D-димер)		увеличение
Тромбоэластография	гиперкоагуляция	гипокоагуляция

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере проводится по общепринятой шкале International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2011 (таблица 18).

Таблица 18

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере

Показатель	Баллы	
Количество тромбоцитов	более 100×10^9	0
	50- 100×10^9	1
	менее 50×10^9	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации	нет увеличения	0
	умеренное увеличение	2
	значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	менее чем на 3 с	0
	от 3 до 6 с	1
	более чем на 6 с	2
Фибриноген	более 1 г/л	0
	менее 1 г/л	1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС синдром		

Абсолютными показаниями для проведения заместительной терапии компонентами крови и факторами (концентратами факторов) свертывания крови являются: диагностика ДВС синдрома с клиническим кровотечением, сумма баллов более 5.

Основные методы интенсивной терапии.

Догоспитальный этап - медицинская эвакуация в ближайшее лечебно-профилактическое учреждение с возможностью оперативного лечения.

Лечебные и диагностические мероприятия не должны удлинять время медицинской эвакуации, при наличии геморрагического шока – своевременно оповестить стационар, куда будет госпитализирована пациентка для подготовки к хирургическому лечению и проведению интенсивной терапии.

Лечебные мероприятия на догоспитальном этапе:

- медицинская эвакуация в стационар на каталке;
- клиническая оценка кровопотери (цвет и температура кожных покровов и слизистых, нарушения микроциркуляции, АД, ЧСС);
- катетеризация периферической вены;
- начать инфузионную терапию (кристаллоиды 500 мл);
- при исходной артериальной гипотонии (АД сист менее 90 мм рт. ст. не рекомендуется до остановки кровотечения повышать АД выше 100 мм рт. ст.);
- при тяжелом геморрагическом шоке и неэффективности инфузионной терапии допустимо использование минимальных доз вазопрессоров;
- при подозрении или диагностике массивной кровопотери и геморрагического шока – внутривенное введение 1 г транексамовой кислоты;
- необходимо обеспечить ингаляцию кислорода, по показаниям – ИВЛ;
- время между постановкой диагноза и транспортировкой в стационар должно быть минимизировано.

Госпитальный этап:

- выполнение мероприятий догоспитального этапа в случае, если они не были выполнены;
- медицинская эвакуация в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением противопоказана;
- клиничко-лабораторное обследование: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбоэластограмма (проводится максимально быстро);
- функциональное обследование: УЗИ (проводится максимально быстро);
- при геморрагическом шоке все исследования проводятся в условиях операционной и одновременно с проводимой интенсивной терапией;
- время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано, оперативное лечение должно быть начато при любых условиях (геморрагический шок, ДВС синдром);
- после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: наложение зажимов, лигатур, сдавление, пережатие аорты, тампонада (стабилизация основных функций организма происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения); в стабильной клинической ситуации обеспечивается необходимый хирургический гемостаз.

Инфузионная терапия.

В остром периоде *на пике кровопотери* осуществляется инфузия плазмозаменителей с целью поддержки сердечного выброса и органного кровотока. Восстановление ОЦК и поддержание сердечного выброса обеспечивается в первую очередь кристаллоидами (модифицированный желатин и/или гидроксипропилированный крахмал), а при неэффективности – синтетическими и/или природными коллоидами (альбумин).

При массивной кровопотере и гемморагическом шоке инфузионная терапия проводится с максимальной скоростью в объеме 30–40 мл/кг. Кристаллоиды используются только в сочетании с компонентами крови, или в объеме, в 3–4 раза превышающем объем синтетических коллоидов плюс компоненты крови. Препараты гидроксипропилированного крахмала применяются только на высоте шока и гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг, введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики.

При объеме кровопотери до 1500 мл и *остановленном кровотечении* инфузионная терапия проводится в ограниченном режиме и вместе с компонентами крови не должна превышать 200% от объема кровопотери. Стартовые растворы – кристаллоиды, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Компоненты крови используются только при подтвержденной когулопатии и продолжающемся кровотечении.

При массивной, *критической кровопотере* более 1500–2000 мл наряду с проведением инфузионной терапии следует соблюдать протокол массивной трансфузии – введение компонентов крови даже без лабораторного подтверждения (инфузия только плазмозаменителей в объеме более 30–40 мл/кг вызывает дополнительную дилуционную коагулопатию и увеличивает объем кровопотери, частоту полиорганной недостаточности и летальность).

Следует избегать гиперволемии кристаллоидами или коллоидами до уровня, превышающего интерстициальное пространство в устойчивом состоянии и за его пределами оптимальной сердечной преднагрузки. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии применение концентратов факторов свертывания или отдельных факторов. По показаниям регуляция параметров гемодинамики осуществляется ранним применением вазопрессоров.

При продолжающемся кровотечении и артериальной гипотонии не нужно повышать АД сист. более 90–100 мм рт. ст., так как это может привести к усилению кровотечения. Оптимальным является среднее АД 65 мм рт. ст.

Для выбора объема инфузионной терапии и оптимизации преднагрузки при тяжелом кровотечении не следует использовать показатель ЦВД, следует рассмотреть динамическую оценку ответа на введение жидкости и неинвазивное измерение сердечного выброса. При кровопотере более 30–40% ОЦК потребуется коррекция гипокальциемии.

Консервативный гемостаз при кровопотере также включает назначение *антифибринолитиков*: транексамовая кислота 15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения.

Оптимальный вариант коррекции анемии – интраоперационная аппаратная реинфузия крови (снижает объем послеоперационной трансфузии и уменьшает время госпитализации).

Компоненты крови используются в соответствии с Приказом МЗ РФ №363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови» от 25 ноября 2002 г. и Приказом №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов» от 2 апреля 2013 г.

Применение компонентов крови:

– показания к гемотрансфузии определяются индивидуально (с учетом характера основного заболевания, симптомов низкого транспорта кислорода и лабораторных параметров);

– при остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л;

– при острых нарушениях гемостаза используют: свежезамороженную плазму (15–20 мл/кг массы тела); криопреципитат (1 доза на 10 кг массы тела); тромбоцитарную массу (1 доза на 10 кг массы тела); тромбоконцентрат (1–2 дозы); концентрат протромбинового комплекса (при остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течение 20 минут ввести повторно в той же дозе); рекомбинантный активированный фактор VII (90–110 мкг/кг, при необходимости повторить каждые 3 часа).

Преимущества факторов и концентратов факторов свертывания: возможность немедленного введения; иммунологическая и иммунологическая безопасность; уменьшение количества препаратов заместительной терапии; снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких; введение физиологических антикоагулянтов.

Анестезиологическое пособие. Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке – общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины, дексмедетодипин). Показания к продленной ИВЛ: нестабильная гемодинамика с тенденцией к артериальной гипотонии; продолжающееся кровотечение; уровень гемоглобина менее 70 г/л и необходимости продолжения гематрансфузии; сатурация смешанной венозной крови менее 70%; сохраняющаяся коагулопатия.

Критерии положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке (достигаются в течение 3–4 часов): отсутствует геморрагический синдром любой локализации; АД сист. более 90 мм рт. ст без применения вазопрессоров; уровень гемоглобина более 70 г/л; отсутствуют клинические и лабораторные признаки коагулопатии; темп диуреза более

0,5 мл/кг/ч; сатурация смешанной крови более 70%; восстановленное сознание; адекватное спонтанное дыхание.

Если цели лечения кровопотери не достигаются в ближайшие 3–4 часа, сохраняется или вновь появляется артериальная гипотония, анемия, олигоурия – следует исключить продолжающееся кровотечение.

Мероприятия, проводимые после остановки массивного кровотечения и достижения цели лечения:

- клинический и лабораторный контроль кровотечения;
- при клиническом и лабораторном подтверждении коагулопатии – применяют компоненты крови;
- профилактика тромбоэмболических осложнений: эластическая компрессия нижних конечностей, низкомолекулярные гепарины в первые 12 часов при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе.

ГЛАВА 4. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

4.1. Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) – нозологические формы, включающие инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта различной локализации, а также любую их комбинацию.

Код МКБ-10:

- N 70 Сальпингит и оофорит
Включены: абсцесс:
маточной трубы
яичника
тубоовариальный
пиосальпинкс
сальпингоофорит
тубоовариальная воспалительная болезнь
При необходимости идентифицировать инфекционный агент
используют дополнительный код (B95-D97)
- N 70.0 Острый сальпингит и оофорит
- N 70.1 Хронический сальпингит и оофорит
Гидросальпинкс
- N 70.9 Сальпингит и оофорит неуточненные
- N 71 Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки
Включены:
эндо(мио)метрит
метрит
миометрит
пиометра
абсцесс матки
При необходимости идентифицировать инфекционный агент
используют дополнительный код (B95-D97)
- N 71.0 Острая воспалительная болезнь матки
- N 71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки
- N 71.0 Воспалительная болезнь матки неуточненная
- N 73 Другие воспалительные болезни женских тазовых органов
При необходимости идентифицировать инфекционный агент
используют дополнительный код (B95-D97)
- N 73.0 Острый параметрит и тазовый целлюлит
Абсцесс:
широкой связки уточненный как острый
параметрия уточненный как острый
тазовая флегмона у женщин

- № 73.1 Хронический параметрит и тазовый целлюлит
Любое состояние и подрубрике N73.0, не уточненное как острое или хроническое)
- № 73.2 Параметрит или тазовая флегмона неуточненная
Любое состояние и подрубрике N73.0, не уточненное как острое или хроническое)
- № 73.3 Острый тазовый перитонит у женщин
- № 73.4 Хронический тазовый перитонит у женщин
- № 73.5 Тазовый перитонит у женщин неуточненный
- № 73.6 Тазовые перитонеальные спайки у женщин
Исключены: тазовые перитонеальные спайки у женщин послеоперационные (N99.4)
- № 73.8 Другие уточненные воспалительные болезни женских тазовых органов
- № 73.9 Воспалительные болезни женских тазовых органов неуточненные инфекционные или воспалительные болезни женских тазовых органов БДУ

Микробиоценоз влагалища. Вагинальный микроценоз у женщин репродуктивного возраста в норме состоит из постоянно обитающих (облигатная, индигенная, автохтомная микрофлора) и транзиторных (аллохтонная, случайная микрофлора) микроорганизмов. Облигатная микрофлора доминирует по численности популяции, хотя количество видов, представляющих ее, невелико и в норме не превышает 3–5% всего пула бактерий. Представители облигатной микрофлоры препятствуют проникновению во влагалищный биотоп патогенных бактерий. К транзиторной микрофлоре относятся случайно занесенные в генитальный тракт из окружающей среды непатогенные, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, которые как правило не вызывают развития патологического процесса (при нормальном состоянии микроэкологии влагалища). Для транзиторной микрофлоры характерно видовое разнообразие микроорганизмов.

В состав нормального вагинального содержимого входят различные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 – 10^{12} КОЕ/мл (анаэробные и аэробные, грамположительные и грамотрицательные). Важным компонентом микрофлоры влагалища являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионобактерии. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной среде, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет представители ацидофильной микрофлоры является естественным микроэкологическим барьером на пути проникновения экзогенных микроорганизмов во влагалище.

Основная функция микрофлоры влагалища – это создание и обеспечение колонизационной резистентности влагалища, что обеспечивает предотвращение заселения влагалища патогенными микроорганизмами, их чрезмерное размножение и распространение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов за пределы их экологических ниш. В случае нарушения микроэкологии генитального тракта возможна транслокация условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в цервикальный канал, полость матки, придатки матки, а также в мочевыводящие пути.

Факторы, влияющие на количественный и качественный состав микрофлоры влагалища:

– эндогенные (возрастные, гормональные изменения; беременность; нарушение в системе местного иммунитета; снижение количества лактобактерий; гипотрофия и атрофия слизистой влагалища и др.);

– экзогенные (ятрогенные – терапия антибиотиками, цитостатиками; нарушение личной гигиены; хирургические вмешательства; спринцевание).

Классификации ВЗОМТ.

Классификация ВЗОМТ по локализации воспалительного процесса:

– воспалительные процессы нижних отделов половой системы – вульвит, бартолинит, бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, цервицит;

– воспалительный процесс слизистой матки – эндометрит;

– воспалительные заболевания придатков матки.

Клиническая классификация

– неосложненные – острый сальпингит;

– осложненные – писосальпинкс, пиовар, гнойные tuboовариальные образования, абсцессы, параметрит, сепсис.

Классификация по этиологическому фактору:

– неспецифические (стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*, уреаплазма, актиномицеты и др.);

– специфические (гонококки, микобактерии туберкулеза).

Классификация в зависимости от стадии воспалительного процесса:

– острый;

– подострый;

– хронический.

К заболеваниям, передающимся половым путем относятся: хламидийная инфекция, герпетическая и папилломавирусная инфекция, трихомониаз, сифилис и другие.

Факторы риска развития ВЗОМТ:

– особенности половой функции – раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, инфекционные заболевания половых органов у партнеров;

– анатомо-физиологические особенности женских половых органов – нейтральная или щелочная среда влагалища, опущение стенок влагалища

и матки, истончение и замедленная пролиферация эпителия полового тракта, сниженный местный иммунитет;

– контрацепция – использование внутриматочных спиралей, спермицидов, влагалищных мембран, спринцевание;

– гинекологические заболевания – острые и хронические воспалительные процессы внутренних половых органов в анамнезе, гипофункция яичников;

– соматические заболевания – сахарный диабет, анемия, системные заболевания крови, заболевания мочевыделительной системы, хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания;

– медицинские факторы – чревосечение в анамнезе, лечебно-диагностические внутриматочные манипуляции, длительная терапия антибиотиками;

– резистентность к противомикробным средствам – адаптационные изменения возбудителей инфекции, самолечение, бесконтрольный прием лекарственных препаратов;

– социально-демографические факторы – низкий образовательный и культурный уровень, социальная неустроенность, нарушение принципов здорового образа жизни и питания.

Факторы развития ВЗОМТ:

– предрасполагающие: генетически обусловленные особенности иммунных клеток и клеток органов-мишеней; состояние гормонального фона;

– провоцирующие: физиологические (менструация, роды); ятрогенные (проведение лечебно-диагностические манипуляции, длительное применение антибактериальных препаратов).

Этиология. Наиболее значимым фактором развития ВЗОМТ является инфекционный. Ведущими этиологическими факторами развития ВЗОМТ являются эндогенная микрофлора (условно-патогенные и патогенные штаммы аэробных и анаэробных возбудителей), хламидийная и гонококковая инфекции. Среди собственной условно-патогенной микрофлоры наиболее важная роль в развитии воспалительных процессов принадлежит наиболее вирулентным микроорганизмам-анаэробам, а также представителям семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli* и стафилококку. Условно-патогенные микроорганизмы становятся возбудителями ВЗОМТ при определенных условиях – повышение их вирулентности и снижающие иммунобиологических свойств женского организма.

Переходу острого воспалительного процесса в хронический способствует нарушение иммунных реакций организма женщины и утрата механизмов контроля иммунного ответа, приводящая к развитию иммунодепрессии и снижению восприимчивости женского организма к инфекции. Иммунная система определяет особенности течения воспалительной реакции и исход заболевания.

Патогенетические механизмы инфицирования: восходящий; лимфогенное и гематогенное распространение инфекции через систему регионарных сосудов; нисходящий; контактный.

Диагностика ВЗОМТ включает: сбор анамнеза и оценка жалоб пациентки, проведение общего физикального обследования, исследование при помощи зеркала, бимануальное влагалищно-брюшностеночное исследование, проведение кольпоскопии.

К специальным методам исследования относят: лабораторную диагностику отделяемого из влагалища, шейки матки и уретры; бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов и перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-аэробные микроорганизмы и чувствительность к антибиотикам; цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса; серологический, прямой иммунофлюоресцентный, молекулярные методы, иммуноферментный анализ (при наличии урогенитальной инфекции); клиничко-лабораторное исследование крови (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе С-реактивный белок, коагулограмма, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, антител к бледной трепонеме в крови, ВИЧ, HBsAg, HCV).

Инструментальные методы исследования при ВЗОМТ: ультразвуковое исследование (трансбдоминальное, трансвагинальное) органов малого таза (при осложненных формах заболевания – УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства); рентген органов грудной клетки (флюорография); лапароскопия.

Дополнительные методы диагностики ВЗОМТ: гистологическое исследование; иммуногистохимическое исследование; компьютерная томография; по показаниям – цистоскопия, колоноскопия.

Минимальные критерии постановки диагноза ВЗОМТ (ВОЗ): болезненность при пальпации в нижней части живота; болезненность в области придатков матки; болезненные тракции за шейку матки.

Дополнительные критерии постановки диагноза ВЗОМТ: фебрильная или гиперпиретическая лихорадка; патологические выделения из шейки матки или влагалища; лейкоцитоз, повышение СОЭ; положительный С-реактивный белок; лабораторное подтверждение инфекции.

Доказательными критериями ВЗВПО являются: ультразвуковые данные с использованием трансвагинального сканирования; отклонения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие воспалительному процессу органов малого таза; гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия.

Лечение ВЗОМТ. Лечение ВЗОМТ должно комплексным и воздействовать на все звенья этиопатогенеза развития воспалительного процесса. Эффективность терапии определяется своевременностью постановки диагноза и проведением поэтапного адекватного лечения.

Антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты взаимодействуют посредством трех основных механизмов: нарушение биосинтеза клеточной стенки, синтеза белков и нуклеиновых кислот микроорганизмов. Противомикробные средства обладают бактерицидным (убивают микробную клетку), либо бактериостатическим (останавливают ее рост) механизмом действия. Некоторые препараты оказывают бактерицидное действие по отношению к одним микроорганизмам, но бактериостатическое по отношению к другим.

Бактериостатические средства до некоторой степени предусматривают участие в терапевтическом эффекте иммунной системы и клеточных механизмов защиты. Это следует учитывать при использовании антибиотиков у пациенток со сниженным иммунитетом и/или получающих иммуносупрессивные препараты. Для таких женщин бактерицидный препарат будет предпочтительнее.

Важными и решающими факторами в антибактериальной терапии являются минимальная ингибирующая концентрация (низшая концентрация препарата, которая ингибирует бактериальный рост) и минимальная бактерицидная концентрация (низшая концентрация препарата, которая вызывает полную гибель бактерий) в отношении определенного микроорганизма.

Устойчивость возбудителя к антибиотикам. Истинная устойчивость возбудителя к антибактериальным средствам – это фактор, влияющий на общие принципы терапии инфекционных заболеваний. Известны некоторые механизмы бактериальной устойчивости к антибиотикам: избирательность, мутация и передаваемая устойчивость.

Если в пределах микробной популяции существует клетка с естественной устойчивостью к антибиотику, тогда препарат будет уничтожать чувствительные микроорганизмы, а устойчивые формы будут размножаться. Это фактор определяет резистентность при внутрибольничных инфекциях (хромосомная избирательность). В популяции микроорганизмов могут спонтанно появляться мутанты, устойчивые к антибиотикам. Затем бактерии размножаются как при избирательности.

Устойчивость может передаваться от одного микроорганизма к другому путем обмена генами, которые определяют устойчивость к антибиотикам (передаваемая устойчивость). Такие гены могут либо содержаться в бактериофаге, либо в плазмидах. Плазмиды фактически переносят ДНК от одной клетки к другой. Новая ДНК поступает в микроорганизм и кодирует механизмы, определяющий устойчивость. К таким механизмам относятся: ферментативная инактивация антибиотика; замещение на метаболический путь, устойчивый к действию антибактериального средства; изменение места действия и изменение транспорта антибиотиков к месту их действия.

Многие антибиотики продолжают оказывать антибактериальное действие после того, как концентрация их в плазме станет ниже минимальной ингибирующей концентрации – постантибиотиковый эффект.

Принципы антибактериальной терапии:

– перед началом антибактериальной терапии следует установить точный диагноз на основании результатов бактериологической и/или антигенной диагностики;

– в силу неотложности ситуации терапия противомикробными средствами может быть быстро начата на основе «оптимального варианта», обоснованного клиническими особенностями заболевания: защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, тетрациклины, фторхинолоны, метронидазол;

– после идентификации возбудителя заболевания при необходимости проводится рациональная антибиотикотерапия (смена препарата);

– выбор антибиотика зависит от следующих факторов: спектра антибактериальной активности, бактериальной устойчивости, фармакокинетики (например, распределение по инфицированным тканям), побочных эффектов и взаимодействия с другими препаратами, синергизма с другими антибиотиками при комбинированном лечении;

– на эффективность антибактериальной терапии влияют: тяжесть инфекционного процесса, способность организма пациентки отвечать полноценно защитной реакцией, возраст, наличие сопутствующих хронических заболеваний печени и почек;

– у пациентов, принимающих антибиотики, всегда имеется риск развития суперинфекции (чаще всего суперинфекцию вызывает *Candida albicans*);

– взаимодействие лекарственных препаратов могут привести к повышению токсичности или снижению эффективности;

– дозирование антибиотика должно обеспечивать создание адекватной бактерицидной или бактериостатической концентрации на месте действия препарата, продолжительность лечения должна обеспечить полное выздоровление;

– в некоторых случаях возможно повышение активности антибиотиков путем их сочетания с другими лекарственными препаратами (клавулановая кислота, пробеницид и др.);

– препараты первого выбора – обеспечивают наилучшее соотношение между необходимой эффективностью лечения и доказанной безопасностью применения лекарственного средства; альтернативные препараты – обеспечивают приемлемые результаты лечения, при отсутствии возможности использования рекомендуемых схем в связи с особыми обстоятельствами.

При выраженном воспалительном процессе и наличии признаков интоксикации назначают *инфузионную терапию*: растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (раствор Рингера, стерофундин изотонический, препараты калия); при тяжелой гиповолемии – препараты крови и

кровезаменители; препараты плазмы и плазмозамещающие препараты (гидроксиэтиленкрахмал, альбумин, желатин). Инфузионная терапия, снижая вязкость крови, улучшает доставку антибиотиков в очаг воспаления и повышает эффективность антибактериальной терапии. Для улучшения коагуляционных свойств крови назначают низкомолекулярные гепарины; по показаниям – ингибиторы фибринолиза (апротинин, гордокс, контрикал).

Нестероидные противовоспалительные средства. При остром воспалительном процессе отмечается отек, гиперемия, болезненность гипертермия поврежденных тканей. На клеточном уровне можно отметить следующие изменения: капилляры становятся более проницаемыми и в тканевое пространство поступают жидкость и другие компоненты крови; фагоцитирующие клетки, включая лейкоциты, мигрируют в область воспаления, а при разрыве лизосом клеток в ткани высвобождаются литические ферменты.

Механизмы действия НПВС: ингибирование синтеза медиаторов воспаления; уменьшение проницаемости капилляров и экссудативных проявлений воспаления; стабилизация лизосомальных мембран, ограничение выхода в клетку и за ее пределы лизосомальных гидролаз, повреждающих ткани. Лечебные эффекты НПВС: анальгетический (подавляют боль слабой и умеренной активности); противовоспалительный; жаропонижающий; антиагрегационный.

Наиболее распространенным побочным эффектом НСПВ является повреждение слизистой желудка и кишечника. Простагландины слизистой подавляют секрецию кислоты и в дальнейшем, по-видимому, оказывают защитное действие на клетки, усиливая выделение слизи и укрепляя слизистую благодаря препятствию обратной диффузии кислоты из желудка в подслизистые ткани, разрушающиеся под ее влиянием. Ингибирование биосинтеза простагландинов способствует образованию эрозий, изъязвлений и кровотечений, вызываемые НПВС. Для профилактики таких побочных эффектов пациенткам на фоне лечения НПВС показан прием ингибиторов протонного насоса.

С целью ослабления сенсibilизации к продуктам тканевого распада и антигенам микробной клетки необходимо использовать антигистаминные средства – дифенгидрамин гидрохлорид.

В тяжелых ситуациях для восстановления нарушенного гомеостаза прибегают к *эфферентным (экстракорпоральным) методам лечения* – плазмаферезу, гемосорбции, перитонеальному диализу, ультрагемофильтрации. Независимо от этиологии воспаления чрезвычайно эффективна реинфузия крови, облученной УФ-лучами. Процедура оказывает многостороннее действие: устраняет реологические и коагуляционные нарушения, способствует насыщению гемоглобина кислородом, детоксикации организма, активирует иммунную систему, дает бактерицидный эффект.

В острой фазе воспалительного процесса можно назначать физиотерапию – токи УВЧ на область гипогастрия, в последующем, при стихании признаков воспаления, - электрофорез йодида калия, меди, цинка, магния, фонофорез гидрокортизона, воздействие переменного электромагнитного поля, лазеротерапию.

Лапароскопия дает возможность провести оценки выраженности и распространенности воспалительного процесса, заключается в возможности произвести лизис спаек, вскрыть или удалить гнойные tuboовариальные образования, выполнить направленное дренирование и санацию брюшной полости, осуществить внутрибрюшную перфузию и инфузию различных лекарственных растворов. Для сохранения репродуктивной функции целесообразна динамическая лапароскопия, во время которой выполняют различные лечебные манипуляции: разделение спаек, аспирацию патологического выпота, промывание брюшной полости антисептиками. Динамическая лапароскопия повышает эффективность противовоспалительной терапии, предотвращает формирование спаек, что особенно важно для пациенток, планирующих беременность.

Клинические варианты ВЗОМТ.

Цервицит – воспалительный процесс шейки матки

Эндометрит – воспаление слизистой оболочки матки с поражением функционального и базального слоя. Воспалительный процесс может распространяться на мышечный слой (эндомиометрит) и поражать всю толщу стенки матки (периметрит). Развитие острого эндометрита происходит путем восходящего инфицирования при выполнении лечебно-диагностических внутриматочных вмешательствах, использование ВМК, в послеродовом периоде через раневую поверхность.

Диагностические критерии острого эндометрита:

– клинические: повышение температуры тела (38 и выше); болезненность матки при исследовании; выделения из половых путей различной интенсивности и характера; нарушение менструального цикла;

– лабораторные: лейкоцитоз (умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево), повышение СОЭ;

– ультразвуковые: увеличение матки, нечеткость границы эндометрия и миометрия, изменение эхогенности миометрия, расширение полости матки с гипоехогенным содержимым и/или мелкодисперстной взвесью;

– эндоскопические: гиперемированная, отечная слизистая с некротизированными изменениями.

При нарушении оттока и инфицирования выделений из матки вследствие сужения цервикального канала (злокачественной опухолью, полипом, миоматозным узлом) может сформироваться *пиометра* – вторичное гнойное поражение матки. Для пиометры характерны: резкие боли внизу живота, гнойно-резорбтивная лихорадка, озноб; при гинекологическом

исследовании – тело матки увеличено, болезненное при исследовании, отделяемое из цервикального канала отсутствует; по данным УЗИ – расширение полости матки с наличием в ней жидкости с взвесью (по эхоструктуре соответствует гною).

Хронический эндометрит – патологический процесс воспалительного генеза, приводящий к нарушению структуры и функции эндометрия, процессов пролиферации и циклической трансформации эндометрия. При хроническом эндометрите утрачивается способность уничтожения и элиминации повреждающего агента, а также полноценной репарации эндометрия.

Диагностические критерии хронического эндометрита:

- клинические: нарушение менструального цикла (по типу меноррагий, менометроррагий, ациклических маточных кровотечений); бесплодие; самопроизвольное прерывание беременности;
- ультразвуковые: увеличение матки, нечеткость границы эндометрия и миометрия, изменение эхогенности миометрия, расширение полости матки с гипоехогенным содержимым и/или мелкодисперстной взвесью;
- эндоскопические: гиперемированная, отечная слизистая матки с некротизированными изменениями;
- морфологические: склеротические изменения стромы; фиброз, наличие лимфомакрофагальных инфильтратов.

Сальпингит – воспалительный процесс маточной трубы. При восходящем инфицировании микроорганизмы проникают из полости матки в просвет маточной трубы, повреждая реснитчатый эпителий и постепенно вовлекая в воспалительный процесс мышечный и серозный слои. В просвете маточной трубы скапливается серозный экссудат, нарушается адсорбция жидкости и формируется гидросальпинкс. Скопление гноя в трубе ведет к образованию пиосальпинкса.

Диагностические критерии острого сальпингита:

- клинические: повышение температуры тела (38 и выше); болезненность, отечность и/или утолщение придатков матки при исследовании; выделения из половых путей различной интенсивности и характера; дизурические нарушения; нарушение менструального цикла;
- лабораторные: лейкоцитоз (умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево), повышение СОЭ, повышение С-реактивного белка, диспротеинемия, при поражении уретры и мочевого пузыря – бактериурия, лейкоцитурия;
- ультразвуковые: расширенная утолщенная вытянутая маточная труба, характеризующаяся повышенным уровнем звукопроводимости и наличием свободной жидкости;
- эндоскопические: маточные трубы утолщены, гиперемированы, отечные, фимбрии не изменены, серозный или гнойный экссудат из маточных труб, в дугласовом пространстве выпот;
- морфологические (верификация диагноза).

Хронический сальпингит является следствием перенесенного острого сальпингита и сопровождается развитием воспалительных инфильтратов, соединительной ткани в стенке маточной трубы, образованием гидросальпинкса и развитием спаечного процесса в малом тазу.

Диагностические критерии хронического сальпингита:

– клинические: болевой синдром, нарушение менструального цикла, бесплодие; ограниченная подвижность тела матки при бимануальном исследовании;

– ультразвуковые: жидкостное однокамерное или многокамерное образование правильной вытянутой формы со значительным преобладанием продольного размера над поперечным; стенки образования тонкие; наружные и внутренние контуры четкие и ровные; структура содержимого однородная (гидросальпинкс);

– эндоскопические: наличие спаечного процесса в малом тазу, маточные трубы утолщены, фиброзированы, гидросальпинкс, пиосальпинкс; плотные фиброзные спайки;

– морфологические (верификация диагноза).

Одной из форм *осложненного течения воспалительных процессов придатков матки* является тубоовариальный абсцесс, возникающий в результате расплавления соприкасающихся стенок пиовара (слияние гнойных полостей яичника и расплавление овариальной ткани) и пиосальпинкса. Другими формами осложненного сальпингита являются пельвиоперитонит, разлитой перитонит, абсцессы ректовагинального углубления, межкишечные абсцессы, параметрит.

Диагностические критерии осложненных форм воспалительных заболеваний органов малого таза:

– клинические: наличие тяжелой гнойной эндогенной интоксикации; при бимануальном исследовании – неподвижные объемные образования неравномерной консистенции без четких контуров, нередко составляющие единый конгломерат с телом матки; выделения из половых путей различной интенсивности и характера; дизурические нарушения; нарушение менструального цикла;

– лабораторные: лейкоцитоз (сдвиг лейкоцитарной формулы влево), повышение СОЭ, повышение С-реактивного белка, диспротеинемия, при поражении уретры и мочевого пузыря – бактериурия, лейкоцитурия;

– ультразвуковые: расширенная маточная труба с четкими ровными контурами, резко утолщенными стенками и неоднородным внутренним содержимым (пиосальпинкс); единый конгломерат с плотной капсулой, множественным внутренним перегородкам различной толщины и неоднородным внутренним содержимым; граница между маточной трубой и яичником отсутствует (тубоовариальное образование); наличие свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости при пельвиоперитоните и перитоните;

– эндоскопические: пиосальпинкс, tuboовариальное образование; абсцессы в брюшной полости и малом тазу; наличие спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости; признаки перитонита;

– морфологические (верификация диагноза);

– микробиологическое исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала, содержимого маточных труб и брюшной полости дает возможность определить инфекционный агент.

Показания к оперативному лечению ВЗОМТ:

– наличие гнойного tuboовариального образования и внутрибрюшных абсцессов, не поддающихся консервативному лечению;

– рецидивирующее течение гнойной инфекции с тенденцией к генерализации и образованию tuboовариальных образований;

– tuboовариальное образование в пре- и постменопаузе;

– перфорация или угроза перфорации tubовариального образования, наличие внутрибрюшных абсцессов;

– сочетание воспалительного заболевания с сопутствующей гинекологической патологией, требующей оперативного лечения.

Объем хирургического вмешательства зависит от возраста и степени распространенности воспалительного процесса. При гнойных процессах в малом тазу – обязательное дренирование латеральных каналов и позадиматочного пространства.

4.2. Вульвовагинальный кандидоз

Вульвовагинальный кандидоз – инфекционно-воспалительное поражение кожи вульвы и слизистой влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Дрожжеподобных грибов рода *Candida* более 180 видов, из них около 20 видов выступают возбудителями вагинального кандидоза. *Candida spp.* – условные патогенны, факультативные анаэробы, обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном. Патогенность грибов рода *Candida* зависит от состояния макроорганизма, наличия факторов риска и сопутствующей патологии. Виды грибов рода *Candida*, вызывающих вульвовагинальный кандидоз: *Candida albicans* (доминирующий возбудитель); *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa* и др.).

Основной путь передачи вагинального кандидоза – контактный, однако, потенциальная возможность полового пути передачи не отрицается.

Код МКБ-10:

В 37 Кандидоз

В 37.3 Кандидоз вульвы и вагины

В 37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций

Кандидозный:

баланит

уретрит

В 37.9 Кандидоз неуточненный

Молочница БДУ

№ 73.3 Подострый и хронический вагинит

№ 76.0 Острый вагинит

№ 77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях

Этапы патогенеза развития вагинального кандидоза:

- прикрепление (адгезия) грибов к поверхности слизистой;
- колонизация;
- внедрение (инвазия) в эпителий;
- преодоление эпителиального барьера слизистой;
- попадание в соединительную ткань собственной пластинки;
- преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды;
- гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Факторы риска развития вагинального кандидоза: иммуносуперессия (основной), тяжелые эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания, беременность, медикаментозные (прием гормональных и антибактериальных препаратов, лучевая терапия).

Факторы, предрасполагающие к развитию вагинального кандидоза: ожирение, дисбиоз влагалища, травматизация тканей влагалища, использование внутриматочных средств контрацепции, несоблюдение средств личной гигиены, ношение тесной одежды, жаркий климат.

Клинические формы вагинального кандидоза:

- неосложненный (спорадический; легкий или среднетяжелый; кандидоз, вызванный *C. albicans*; кандидоз у пациенток с нормальным иммунитетом);
- осложненный (рецидивирующий; тяжелый; кандидоз, вызванный *C. non-albicans* видами; кандидоз у пациенток со сниженным иммунитетом).

Клинические симптомы: зуд, жжение в области вульвы и влагалища; болезненность во влагалище; обильные густые «творожистые» выделения из половых путей; диспареуния; дизурия; отечность, гиперемия слизистой влагалища; трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и перианальной области (при тяжелой форме); сухость, атрофия, лихенификация в области поражения (при рецидивирующей форме). Клинические проявления инфекции отсутствуют при количественных значениях грибов $< 10^5$ КОЕ/мл.

Лабораторная диагностика:

- микроскопическое исследование позволяет диагностировать клеточную и вегетирующую формы грибов (показано при наличии у пациенток клинических проявлений воспалительного процесса в качестве наиболее быстрого метода лабораторной диагностики);

– культуральное исследование позволяет определить вид гриба, провести клиническую оценку степени обсемененности, определить чувствительность к антимикотикам (рекомендуется при рецидивирующих формах воспалительного процесса, при подозрении на кандидозную инфекцию и отрицательных результатах микроскопического исследования);

– молекулярно-биологическое исследование для выявления специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* на основе мультиплексной ПЦР в количественном формате с видовой идентификацией.

Лечение вульвовагинального кандидоза.

Показание к лечению – наличие клинических симптомов вульвовагинального кандидоза, подтвержденных лабораторными методами обследования.

Лечение *неосложненного* вагинального кандидоза (CDC, 2015):

– интравагинальные препараты (клотримазол, миконазол, тиоконазол, бутоконазол, терконазол и др.) согласно инструкции по применению;

– оральные препараты: флюконазол 150 мг однократно.

Лечение *осложненного* вагинального кандидоза:

– оральные препараты: флюконазол (150 мг в дозе 150 мг внутрь 3 дозы с интервалом 72 часа; далее в течение 6 мес. поддерживающая терапия);

– интравагинальные препараты: производные имидазола (клотримазол, миконазол, эконазол, изоконазол, бутоконазол и др.) согласно инструкции по применению.

Лечение *рецидивирующего* вульвовагинального кандидоза: флуконазол 150 мг 3 дозы с интервалом 72 ч или топические азоловые антимикотики 5-14 дней с последующей поддерживающей терапией в течение 6 месяцев (флуконазол 150 мг per os 1 раз в неделю или топические азоловые антимикотики ежедневно, 2 раза в неделю или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате).

Лечение *non-ablicans* вульвовагинального кандидоза: натамицин, нистатин, борная кислота согласно инструкции по применению.

Возможные *причины рецидивов и неэффективности терапии*: неполный клинический диагноз; недостаточный объем антимикотической терапии; неправильный выбор группы антимикотика; неустраненные и неустраненные факторы риска развития вагинального кандидоза; низкая комплаентность.

4.3. Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз – инфекционный невоспалительный полимикробный клинический синдром, сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов во влагалище при резком снижении или отсутствии лактобактерий. Путь инфицирования – преимущественно половой.

Код по МКБ-10.

МКБ-10 не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к N89 Другие невоспалительные заболевания влагалища.

Факторы риска развития бактериального вагиноза:

- щелочная реакция влагалищной среды;
- нарушение менструального цикла, обусловленное гипоэстрогенией;
- нерациональное использование антибактериальных препаратов;
- использование внутриматочных колец и пессариев, применение спермицидов;
- внутриматочные лечебно-диагностические манипуляции, операции на шейке матки;
- снижение местного иммунитета;
- нарушение микроценоза желудочно-кишечного тракта.

Этиопатогенез. Этиологическим фактором развития бактериального вагиноза является совокупность условно-патогенных микроорганизмов из состава вагинального микроценоза и микроценоза желудочно-кишечного тракта. Ключевое звено *патогенеза* бактериального вагиноза – способность этиологически значимых бактерий образовывать биопленки. Биопленки – сплошной слой бактериальных клеток, которые прикреплены к поверхности эпителия влагалища друг к другу и содержатся в матриксе. Благодаря матриксу в биопленках существуют множественные механизмы резистентности к антибиотикам, включающие их инактивацию, адсорбцию и усиление продукции разрушающих антибиотик ферментов. Биопленки – важный маркер потенциала вирулентности и причина рецидивирования инфекции.

Клиническая картина: влагалищные выделения (жидкие, беловато-серые выделения, при длительном течении патологического процесса приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся густыми, иногда пенистыми); неприятный запах выделений, усиливающийся после незащищенного полового контакта и в период менструального кровотечения (анаэробные микроорганизмы вырабатывают низкомолекулярные летучие амины); дискомфорт, зуд, жжение; дизурия; диспареуния.

Диагностические критерии Амсея (Amsel R.):

- патологический характер вагинальных выделений;
- pH вагинального отделяемого более 4,5;
- положительный аминный тест;
- выявление «ключевых» клеток (эпителиоциты влагалища с адгезированными по их поверхности грамположительными микроорганизмами) при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и в мазках, окрашенных по Грамму.

Диагностические критерии Ньюджента (Nugent R.) основаны на результатах микроскопического исследования препарата, окрашенного по

Грамм и оценки трех основных состояний соотношения морфотипов бактерий:

- состояние нормы (преобладают морфотипы *Lactobacillus* spp.);
- промежуточное состояние (на фоне *Lactobacillus* spp. обнаруживаются в разном количестве морфотипы *G. Vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp.);
- морфотипы *Lactobacillus* spp. практически отсутствуют, а микрофлора представлена преимущественно морфотипами *G. Vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. и др., а также присутствуют ключевые клетки.

Лабораторная диагностика:

- микроскопическое исследование нативных и/или окрашенных по Грамму биологических материалов (наличие «ключевых клеток»);
- молекулярно-биологическое исследование для выявления высоких концентраций ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов;
- культуральное исследование не рекомендуется ввиду низкой специфичности.

Принципы лечения: элиминация условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов (противомикробная терапия); восстановление микробиоценоза влагалища (пробиотики).

Схемы лечения бактериального вагиноза (CDC, 2015):

- рекомендуемые: метронидазол per os, метронидазол per vaginum, клиндамицин интравагинального;
- альтернативные: тинидазол per os, клиндамицин per os, клиндамицин вагинально.

Второй этап терапии бактериального вагиноза предусматривает назначение пробиотиков.

4.4. Аэробный вагинит

Аэробный вагинит (аэробный кольпит, неспецифический вагинит, банальный вагинит) – это воспалительное заболевание слизистой оболочки влагалища, возникающее в результате активации условно-патогенных аэробных микроорганизмов. Является следствием нарушения баланса вагинальной микрофлоры и снижения количества лактобактерий с последующим развитием местной воспалительной реакции.

Код МКБ-10:

МКБ-10 не выделяет аэробный вагинит в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят:

N 73 Другие воспалительные болезни тазовых органов

N 73.9 Воспалительные заболевания женских тазовых органов неуточненные

N 76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы

N 76.0 Острый вагинит

№ 76.1 Подострый и хронический вагинит

№ 77 Изъязвление и воспаление вульвы и влагалища при болезнях, классифицируемых в других рубриках

Основные возбудители аэробного вагинита – аэробные микроорганизмы, относящиеся к семейству энтеробактерий (*E. Coli*, *Klebsiella* spp. и др.) и родам *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*) и *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*). При аэробном вагините увеличения анаэробных микроорганизмов не наблюдается, а имеет место значительное снижение лактобактерий.

Пути инфицирования. Аэробный вагинит не относится к инфекциям, передающимся половым путем, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнеров и их частой сменой.

Факторы риска, ассоциированные с развитием аэробного вагиноза:

- характер половой жизни;
- перенесенные генитальные инфекции;
- частые спринцевания;
- частое применение вагинальных тампонов;
- ятрогенные факторы (антибиотикотерапия, использование ВМК, пессариев, спермицидов).

Клиническая картина.

– жалобы: обильные гнойные выделения желтого или зелено-желтого цвета, гомогенной консистенции с неприятным запахом и признаками атрофии влагалищного эпителия; дискомфорт в области влагалища; зуд, жжение; диспареуния; раздражение вульвы;

– объективные признаки: гиперемия и отечность слизистой оболочки, болевой синдром.

Лабораторная диагностика:

– микроскопическое исследование нативного препарата: отрицательный аминовый тест, преобладание коккобацилярной флоры над морфотипами лактобактерий, присутствие в материале незрелых клеток плоского эпителия влагалища – парабазальных клеток и токсических лейкоцитов (гранулоцитов);

– культуральное исследование позволяет определить качественный и количественный состав микробиоценоза влагалища, определить антибиотикочувствительность выделенных аэробных микроорганизмов (применение данного метода не валидировано, интерпретация его результатов затруднена);

– молекулярно-биологическое исследование (ПЦР в реальном времени) для выявления ДНК основных возбудителей аэробного вагинита.

Лечение аэробного вагинита: антибактериальная терапия (канамицин, оксифлоксацин, IUSTI/WHO, 2018) и альтернативные методы лечения (клиндамицин в комбинации со стероидами; неомицин в сочетании с нистатином и полимиксином В; пробиотики).

4.5. Трихомонадная инфекция

Трихомонадная инфекция (трихомониаз, трихомоноз, урогенитальный трихомоноз) – инфекционное заболевание мочеполовой системы, вызываемое простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. Путь передачи инфекции – преимущественно половой, не исключается контактно-бытовое инфицирование.

Код МКБ-10:

A 59 Трихомоноз

A 59.0 Урогенитальный трихомоноз, бели (вагинальные), простатит, вызванный *Trichomonas vaginalis*

A 59.8 Трихомоноз других локализаций

A 59.9 Трихомоноз неуточненный

Факторы риска развития трихомонадной инфекции:

- половой контакт с инфицированным партнером;
- ИППП в настоящее время или в анамнезе;
- отсутствие барьерной контрацепции.

Клиническая картина. Инкубационный период – 4–28 дней, инфекция может длительное время персистировать. Трихомонадная инфекция может протекать в виде моноинфекции, смешанной или сочетанной инфекции, а также – бессимптомно.

Клинические проявления:

- выделения из половых путей желто-зеленого цвета, слизисто-гнойные, пенистые, с неприятным запахом; зуд, жжение; диспареуния; дизурия; дискомфорт и/или боль в нижней части живота;
- отечность и диффузная гиперемия слизистой влагалища и вульвы; эрозивно-язвенные поражения слизистой наружных половых органов; петехиальные кровоизлияния на слизистой влагалищной части шейки матки; pH выделений 5,0–5,5.

Клинические формы трихомониаза:

- свежий (заболевание в течение первых двух месяцев после заражения): острый, подострый, торпидный (вялотекущий);
- хронический: характерно длительное течение и периодические обострения;
- трихомонадоносительство: отсутствие клинических симптомов заболевания при лабораторном подтверждении инфекции (возможно заражение полового партнера).

Лабораторная диагностика:

- микроскопическое исследование с использованием как нативных, так фиксированных препаратов, окрашенных разными способами (по Грамму, метиленовым синим и т.д.): подвижные клетки округлой или овальной формы размером от 10 до 20 мкм; клетки с эксцентрично расположенным

ядром, ундулирующей мембраной, вакуолизированной цитоплазмой, с четырьмя жгутиками на одном и аксостилем на противоположном конце;

– культуральное исследование с использованием жидких питательных сред: обнаружение подвижных клеток с типичной морфологией *T. vaginalis*;

– молекулярно-биологическое исследование (ПЦР в реальном времени) для выявления ДНК *T. vaginalis* и/или РНК *T. vaginalis* методом NASBA (имеет высокую чувствительность по отношению к *T. vaginalis* у мужчин);

– клинический материал для исследования – отделяемое из заднего свода влагалища, цервикального канала, у мужчин – отделяемое из уретры;

– при подтверждении трихомонадной инфекции обязателен скрининг на наличие других ИППП.

Лечение трихомонадной инфекции. Показания к лечению: положительный результат любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* независимо от наличия клинических симптомов заболевания; лечение половых партнеров.

Для лечения трихомомиаза применяют нитроимидазолы в дозе 2 г однократно per os: метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол. Пролонгированная схема лечения включает назначение нитроимидазолов в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–7 дней.

При неэффективности лечения применяют метронидазол или тинидазол 2 г per os 1 раз в сутки в течение 3–5 дней или метронидазол 500 мг per os 3 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с метронидазолом интравагинально 1 г или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней.

4.6. Хламидийная инфекция

Хламидийная инфекция – инфекционное заболевание, поражающее преимущественно мочеполовую систему, вызываемое определенными серотипами *Chlamydia trachomatis* и ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы. Наиболее вероятный путь передачи – половой. Не исключаются и другие способы заражения: бытовой, вертикальная передача.

Код по МКБ-10:

- А 56.0 Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта
Хламидийный:
 цервицит
 цистит
 уретрит
 вульвовагинит
- А 56.1 Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов

Хламидийный (ые):

Эпидидимит (N51.1)

воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (N74.4)
орхит (N51.1)

A 56.2 Хламидийная инфекция мочеполового тракта неуточненная

A 56.3 Хламидийная инфекция аноректальной области

A 56.4 Хламидийный фарингит

A 56.5 Хламидийные инфекции, передающиеся половым путем, другой локализации

В жизненном цикле *S. trachomatis* две формы, отличающиеся по морфологическим и биологическим свойствам:

– внеклеточные формы (элементарные тельца) – метаболически неактивные формы возбудителя, устойчивые к антибактериальным средствам, ответственные за передачу инфекции от одного хозяина другому;

– внутриклеточные формы (ретикулярные тельца) – метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие размножение *S. Trachomatis*.

Момент внедрения в клетку элементарных телец *S. trachomatis* до выхода из разрушенной клетки новообразованных элементарных телец, способных заражать рядом расположенные клетки, занимает 48–72 часа. В процессе размножения элементарные тельца преобразуются в переходные тельца, из которых образуются ретикулярные тельца. Через переходные формы из них образуются элементарные тельца.

В патогенезе хламидийной инфекции можно выделить следующие стадии:

– инфицирование;

– формирование первичного очага инфекции;

– внутриклеточное размножение *S. trachomatis*, ведущее к развитию воспалительного процесса в пораженных клетках и распространению инфекции (клинические проявления заболевания);

– органические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунных реакций.

Факторы риска инфицирования и развития заболевания: ранее начало половой жизни; большое количество половых партнеров; наличие других ИППП; хронические воспалительные заболевания половых органов; непостоянное использование барьерной контрацепции; курение; анальный секс и другие.

Клинические формы:

– острый хламидиоз (свежий, неосложненный) нижних отделов мочеполового тракта: цервицит, бартолинит, уретрит, парауретрит;

– хронический хламидиоз (длительно текущий, персистирующий или рецидивирующий, осложненный) органов малого таза и других мочеполовых

органов: эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит, перигепатит, периаппендицит, пельвиоперитонит;

– носительство хламидийной инфекции.

Клинические формы хламидийной инфекции:

– цервицит (чаще бессимптомное лечение): дизурические явления; зуд и жжение в области промежности; слизисто-гнойные выделения из половых путей; тянущие боли внизу живота;

– эндометрит (часто сочетается с сальпингитом): боли внизу живота; нарушение менструального цикла по типу мено- и метrorрагий, бесплодие;

– пельвиоперитонит: резкие боли внизу живота; симптомы раздражения брюшины; гипертермия; тахикардия; выраженный лейкоцитоз;

– синдром Фитц-Хью-Кертиса – сочетание хламидийного перитонита и острого фиброзного перигепатита;

– реактивные артриты; фарингит; проктит; конъюнктивит.

Диагностика хламидийной инфекции:

- Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) – основной.
- Выделение возбудителя в культуре клеток.
- Иммуноферментный анализ.
- Метод прямой иммунофлюоресценции.

Особенности серологических методов диагностики: применение только ИФА с синтетическими антигенами не дает перекрестных реакций; неизвестно, как долго сохраняются в крови специфические антитела; неинформативны при неосложненном цервиците и уретрите; малоинформативны при определении восходящей инфекции; высокий титр антител класса IgG или IgA указывает на вероятную инфекцию LGV-биоваром; наличие IgM указывает на вероятную хламидийную этиологию пневмонии новорожденных.

Дополнительное обследование при осложненном хламидиозе включает: клинический анализ крови и мочи; биохимический анализ крови; УЗИ органов малого таза; оценка иммунного статуса (интерфероновый статус с определением чувствительности интерферон-продуцирующих клеток к иммуномодуляторам); аспират из полости матки (при подозрении на хламидийный эндометрит).

Выбор тактики лечения зависит от: давности заболевания; клинической картины; локализации поражения; наличия или отсутствия осложнений. Половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии возбудителя. В период лечения рекомендуется половой покой или использование барьерных методов контрацепции.

Лечение:

– неосложненная хламидийная инфекция (джозамицин, доксициклин моногидрат, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, фторхинолоны);

– осложненная хламидийная инфекция (джозамицин, доксициклин моногидрат, азитромицин).

Причинами *персистенции возбудителя и хронического течения* воспаления являются: наличие атипичных промежуточных L-форм, обладающих очень слабой способностью к антигенному раздражению иммунокомпетентных клеток, а также способность L-формы длительно находиться внутри клеток и при делении передаваться дочерним (в этих случаях антибактериальная терапия не эффективна, рекомендуется коррекция выявленных нарушений иммунного статуса).

Оценка эффективности лечения хламидийной инфекции:

- критерий излечения – отрицательные результаты лабораторного исследования при отсутствии клинических симптомов заболевания;
- до 4–6 недель после лечения результаты обследования могут оставаться положительными;
- контрольное культуральное исследование должно проводиться у обоих половых партнеров не ранее чем через 4–6 недель после окончания лечения;
- выявление *C. trachomatis* при контрольном обследовании – повторный курс тщательно подобранной антибактериальной терапии.

4.7. Микоплазменная инфекция

Микоплазменная инфекция – инфекционное заболевание, поражающее мочеполовую систему, вызываемое *Mycoplasma genitalium*, передающееся половым путем, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы и оказывающее существенное влияние на репродуктивную функцию.

Особенности микоплазменной инфекции: нет собственных клинических проявлений; чаще имеет хроническое рецидивирующее течение; развитие микоплазменной инфекции в значительной степени определяется свойствами и чувствительностью организма-хозяина к инфекции; часто сопровождается различными иммунопатологическими и аутоиммунными реакциями, которые осложняют и во многом определяют течение инфекции.

Для микоплазм характерна широкая вариабельность мембранных белков, которая в значительной степени связана с наличием в геноме их множественных копий с возможностью гомологичных рекомбинаций между ними. Генетическое разнообразие микоплазм и их способность уходить от иммунного надзора хозяина может приводить к длительной персистенции возбудителя в инфицированном организме.

Из всех микоплазм безусловная патогенность доказана только для *M. genitalium*. *M. genitalium* обладает способностью к адгезии на эпителиальных клетках полового тракта, а затем осуществляет инвазию внутрь клеток, приводя к активации генов, кодирующих продукцию цитокинов,

с развитием воспалительного ответа. Прикрепляясь к клетке, *M. genitalium* выделяет токсические вещества – пероксид водорода и атомарный кислород, что ведет к повреждению тканей.

M. genitalium способна также к адгезии на сперматозоидах, что может являться одним из возможных механизмов ее колонизации верхних отделов женской половой системы.

Инфицирование осуществляется прямым контактом слизистой оболочки половых органов здорового и больного человека.

Клинические симптомы микоплазменной инфекции: слизисто-гнойные выделения из влагалища; дизурия; отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки; боль в нижней части живота. Бессимптомное течение *M. genitalium*-инфекции имеет место у 40–75% женщин.

Показания к обследованию на *M. genitalium*:

- клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса;
- рецидивирующие патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинального микроценоза;
- прегравидарное обследование;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза;
- осложненное течение беременности, предполагающее инфицирование плода;
- донорство спермы.

Лабораторное обследование:

– метод амплификации нуклеиновых кислот – основной метод диагностики (материал для исследования: отделяемое из цервикального канала, влагалища, уретры).

Лечение. Показания к лечению: идентификация *M. genitalium* с помощью МАНК; половой контакт с инфицированным *M. genitalium*.

Рекомендуемое лечение *M. genitalium*-инфекции:

- неосложненной *M. genitalium*-инфекции при отсутствии устойчивости к макролидам: азитромицин 500 мг в 1-й день и по 250 мг в 2–5-й дни (курсовая доза 1,5 г); джозамицин 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней;
- неосложненной *M. genitalium*-инфекции устойчивой к макролидам: моксифлоксацин 400 мг *per os* однократно в сутки в течение 7–10 дней;
- осложненной *M. genitalium*-инфекции: моксифлоксацин 400 мг *per os* в сутки в течение 14 дней;
- *M. genitalium*-инфекции после неэффективности лечения азитромицином и моксифлоксацином: доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 14 дней; прistinамицин по 1 г 4 раза в сутки в течение 10 дней.

4.8. Герпетическая генитальная инфекция

Генитальный герпес – инфекционное вирусное заболевание, поражающее кожу и/или слизистую оболочку половых органов, вызываемое вирусом простого герпеса ВПГ). Возбудители генитального герпеса – ВПГ-1 и ВПГ-2 – отличаются по степени вирулентности, патогенности и иммуногенности.

Код МКБ-10:

А 60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция

А 60.0 Герпетические инфекции половых органов и мочеполового тракта

Герпетические инфекции полового тракта:

женского (N77.0-N77.1)

мужского (N51.-)

А 60.1 Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки

А 60.2 Аногенитальная герпетическая инфекция неучтенная

Факторы риска развития герпетической генитальной инфекции:

- большое число половых партнеров, частая смена половых партнеров;
- наличие бактериальных ИППП;
- раннее начало половой жизни;
- гормональные нарушения;
- тяжелые соматические заболевания;
- снижение местной и общей реактивности организма.

Клинические проявления герпесвирусной инфекции многообразны и зависят от нескольких факторов: от особенностей вируса ВПГ типа, антигенности, вирулентности), длительности и тяжести инфекционного процесса, возраста, пола, а также состояния иммунного ответа пациентки и проведенного лечения.

Клинические формы генитального герпеса: первичная, вторичная, рецидивирующая, бессимптомная.

Первичная герпетическая инфекция:

- заболевание развивается после полового контакта с инфицированным лицом; инкубационный период 2–14 суток;
- антитела к ВПГ в крови отсутствуют;
- локализация поражений – половые губы, промежность, перианальная область, влагалище, шейка матки;
- протекает в субклинической или латентной форме (в 80–90% случаев), инфицирование может остаться незамеченным;
- клинические проявления: наличие очагов гиперемии, отек, наличие сгруппированных везикул, после вскрытия которых образуются эрозивные или язвенные дефекты; задержка мочи;

– манифестная форма сопровождается выраженной общей реакцией организма (интоксикация, повышение температуры тела до 39-40^oC, головная боль и др.);

– разрешение клинических проявлений происходит без элиминации вируса, в латентном состоянии он пожизненно сохраняется в спинальных ганглиях центральной нервной системы.

Вторичная герпетическая инфекция:

– наличие антител в ВПГ одного типа приводит к развитию суперинфекции ВПГ другого типа;

– в анамнезе эпизоды простого герпеса отсутствуют.

Рецидивирующая типичная и атипичная герпетическая инфекция:

– факторы, провоцирующие активацию вируса и рецидив инфекции: переохлаждение, ультрафиолетовая инсоляция, стресс, физические нагрузки, менструация и др.;

– типичная форма рецидива инфекции имеет место в 10-12% случаев, атипичная – 40–60%;

– по степени тяжести рецидивирующей герпетической инфекции выделяют: легкое течение (рецидивы до 3 раз в год, ремиссия не менее 4 месяцев), среднетяжелое (рецидивы до 6 раз в год, ремиссия не менее 2–3 месяцев), тяжелое (рецидивы чаще 6 раз в год);

– клинические проявления: от бессимптомного течения до выраженных проявлений (по сравнению с первичным эпизодом симптомы менее тяжелые и продолжительные); продромальная фаза включает зуд, жжение и кожную гиперчувствительность в местах последующих поражений;

– атипичная форма – реактивация инфекции без развития клинических признаков заболевания (пациентки с иммунодефицитом);

– клинические формы атипичного генитального герпеса: отечная (отек, эритема с нечеткими границами, локализация в области подкожной клетчатки); эритематозная (эритема, трещины); abortивная (быстро разрешающаяся эритема или отсутствие клинических симптомов);

– наличие антител к ВПГ при эпизодах простого герпеса в анамнезе.

Бессимптомная герпетическая инфекция:

– количество вирусных частиц значительно меньше, чем при клинически выраженной инфекции;

– реактивация ВПГ без развития выраженных клинических симптомов заболевания (пациенты – источник инфицирования для половых партнеров и детей);

– обязательным является клинико-лабораторное обследование.

Диагноз генитального герпеса устанавливается на основании анамнеза, клинической картины заболевания и выявления ВПГ 1 типа и/или ВПГ 2 типа в результате лабораторных исследований биологического материала. Материал для исследования: пузырьковые высыпания на коже и слизистых оболочках; эндоцервикс; уретра; конъюктива; моча.

Лабораторная диагностика:

– молекулярно-биологический метод – обнаружение ДНК с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) – основной и предпочтительный метод диагностики;

– иммунологическое исследование (метод прямой иммунофлюоресценции и ИФА);

– серологический метод (ИФА с определением специфических IgG, IgM, индекс авидности IgG) – скрининговые и эпидемиологические исследования; диагностика первичных случаев инфекции; обследование пациентов при отсутствии симптомов или атипических высыпаний;

– культуральный метод – дополнительный метод исследования.

Лечение генитального герпеса. Цель лечения – подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение для блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции. Тактика лечения определяется клинической формой, стадией, частотой и степенью тяжести обострений.

4.9. Папилломавирусная инфекция

Основной путь передачи инфекции – половой. Не исключаются и другие пути инфицирования: бытовой, вертикальная передача вируса, аутоинокуляция, инфицирование при выполнении лазерной вапоризации тканей у пациенток с ВПЧ.

Классификация ВПЧ-инфекции:

- Клинические формы (видимые невооруженным взглядом): экзофитные кондиломы (типичные, остроконечные, папиллярные, папуловидные); симптоматические цервикальные интраэпителиальные неоплазии.

- Субклинические формы (невидимые невооруженным взглядом и бессимптомные; выявляются только при проведении кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании): плоские кондиломы; малые формы; инвертирующие кондиломы; кондиломатозный цервицит.

- Латентные формы (обнаружение ДНК ВПЧ при отсутствии клинических и морфологических изменений).

- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия: CIN I, CIN II, CIN III, микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.

Факторы риска инфицирования и развития заболевания: ранее начало половой жизни; большое количество половых партнеров; наличие ИППП; хронические воспалительные заболевания половых партнеров; курение; анальный секс; наследственность.

Клиническая картина обусловлена типом вируса и состоянием иммунитета. Клиническое течение ВПЧ делят на три периода: латентный, субклинический, клинический с развитием экзофитных кондилом и неоплазии.

• Латентные формы (отсутствие клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК вируса) выявляют при обследовании здоровых пациенток, обратившихся по поводу другого заболевания; требуется динамическое наблюдение и постоянный контроль за состоянием шейки матки, влагалища и вульвы.

• Субклинические формы (размножение вируса и увеличение числа копий, койлоцитоз) – у части пациенток инфекция транзиторная; требуется динамическое наблюдение и постоянный контроль за состоянием шейки матки, влагалища и вульвы.

• Клинические формы (синтез собственных клеточных белков подавлен, не происходит дифференцировка и созревание клеток плоского эпителия; отмечается пролиферация и структурная перестройка эпителиоцитов, начиная с базального слоя; нарушается динамика клеточного обновления всего эпителиального слоя) – комбинированное лечение, динамическое наблюдение и контроль за состоянием шейки матки, влагалища и вульвы.

Обследованию на ВПЧ подлежат:

– сексуально активные женщины с большим числом партнеров, рано начавшие половую жизнь;

– пациентки с жалобами на бели, зуд;

– пациентки с выявленными факторами риска ВПЧ;

– пациентки с любым образованием на шейке матки;

– пациентки с кондиломами на наружных половых органах;

– пациентки с любым неясным патологическим процессом вульвы;

– все женщины после 30 лет, которые проходят цитологический скрининг.

Диагностика ВПЧ-инфекции:

– клинико-визуальный метод;

– расширенная кольпоскопия;

– цитологический метод – Pap-test, жидкостная цитология;

– ПЦР или Digene-тест;

– молекулярные маркеры: p16, ki-67, mcm2, mcm7, Hsp27;

– сканирование шейки матки в режиме реального времени – TruScreen;

– гистологическое исследование прицельно взятого биоптата.

Лечение ВПЧ-инфекции. Выбор тактики лечения зависит от: результатов обследования; характера и локализации очагов ВПЧ; иммунного статуса; наличия урогенитальных инфекций; сопутствующей соматической патологии. Половой партнер подлежит обследованию и при необходимости лечению. В период лечения рекомендуется половой покой; после окончания лечения – барьерная контрацепция в течение 6 месяцев.

Современные возможности лечения ВПЧ:

• Деструкция экзофитных образований и атипически измененного эпителия: криокоагуляция, лазеркоагуляция, электрокоагуляция, фотодинамическая и радиоволновая хирургия – наиболее эффективный вариант

лечения (могут вызывать функционально-анатомические изменения шейки матки).

- Цитотокстические препараты: «Солкодерм» (смесь органических и неорганических кислот); «Кондилин» (0,5% раствор подофиллотоксина); «5-фторурацил» 5% крем; «Трихлоруксусная кислота» (80–90% раствор); «Колломак» (смесь органических и неорганических кислот).

- Иммунотерапия (инозин пранобекс, человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2\beta$, человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2\beta$ в сочетании с антиоксидантами; гексозный гликозид; галавит; имихимод; аллоферон) – используются в комбинации с деструктивными методами.

- Препараты, действующие на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ.

Алгоритм обследования женщин, инфицированных ВПЧ:

- выявление и лечение других сопутствующих генитальных инфекций;
- кольпоскопия, выявление и типирование ВПЧ в цервикальном канале;
- биопсия из очагов поражения [по показаниям], Pap-тест;
- обследование и лечение [при необходимости] половых партнеров;
- исследование иммунной системы при условии персистирующей инфекции или при рецидивирующем заболевании.

Врачебная тактика при ВПЧ-инфицировании:

- Показание к динамическому наблюдению: латентная форма ВПЧ (периодическое обследование, включающее кольпоскопию; Pap-тест; ВПЧ-тестирование при персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ один раз в 6 месяцев, при персистенции низкоонкогенных типов – один раз в год).

- Показания к лечению: клинические, субклинические формы ВПЧ у женщин старше 30 лет, CIN, рак шейки матки (при субклинических формах ВПЧ и CIN возможно безопасное наблюдение пациентки в течение 1,5–2 лет).

Профилактика ВПЧ-инфекции:

- Первичная: вакцинация (наиболее рационально проводить вакцинацию до начала половой жизни); использование барьерных методов контрацепции.

- Вторичная: скрининговое обследование; повышение чувствительности и специфичности скрининговых методик в отношении предраковых заболеваний шейки матки.

ГЛАВА 5. БЕСПЛОДИЕ В БРАКЕ

5.1. Клинические проблемы бесплодия в браке

Бесплодие – это невозможность достичь клинической беременности после одного года регулярной половой жизни без контрацепции в репродуктивном возрасте (18–35 лет) или отсутствие беременности в течение 6 месяцев в возрасте старше 35 лет одного из супругов. Это определение достаточно удобно как для своевременной диагностики бесплодия, так и выбора тактики ведения.

Код МКБ-10:

N 97 Женское бесплодие

Включены: неспособность забеременеть
стерильность женская БДУ

Исключено: относительное бесплодие (N96)

N 97.0 Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции

N 97.1 Женское бесплодие трубного происхождения
Связанное с врожденной аномалией маточных труб
Трубная: непроходимость, закупорка, стеноз

N 97.2 Женское бесплодие маточного происхождения
Связанное с врожденной аномалией матки
Дефект имплантации яйцеклетки

N 97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения

N 97.4 Женское бесплодие, связано с мужскими факторами

N 97.8 Другие формы женского бесплодия

N 97.9 Женское бесплодие неуточненное

Классификации и причины бесплодия.

Здоровый образ жизни, правильное питание, ИМТ от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия. В первые три месяца незащищенного полового акта способность к зачатию является самой высокой, в течение первых 6 месяцев беременность наступает примерно у 80% супружеских пар.

К факторам, увеличивающим риск бесплодия относят: курение, высокий уровень потребления кофеина и алкоголя (более 20 г этанола в день).

Группы риска в отношении возможного бесплодия:

- длительность бесплодия более 5 лет;
- возраст женщины старше 35 лет;
- отягощенный гинекологический анамнез (нарушение менструальной функции, эндометриоз, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза и др.);
- оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости в анамнезе;
- невынашивание беременности.

Формы бесплодия:

- женское – неспособность к зачатию в течение года регулярной половой жизни без контрацепции;
- мужское – неспособность половых клеток зрелого мужского организма к оплодотворению;
- сочетанное – сочетание нескольких причин бесплодия у женщины и/или мужчины;
- неясной этиологии (идиопатическое) – не имеет патофизиологической основы и, по существу, является диагнозом исключения (возможные причины - аномалии высвобождения яйцеклетки или захвата ее маточными трубами, нарушение транспорта сперматозоидов / эмбриона / яйцеклетки, значительные функциональные аномалии половых клеток или эмбрионов).

Классификация женского бесплодия в зависимости от причины:

- эндокринное (нарушение овуляции);
- трубно-перитонеальное;
- другие формы (эндометриоз, миома матки, опухоли яичников, маточная форма и др.);
- бесплодие неясной этиологии.

Формы женского бесплодия:

- первичное (отсутствие беременности в анамнезе) и вторичное (наличие хотя бы одной беременности в анамнезе);
- абсолютное (полностью исключена возможность возникновения беременности естественным путем) и относительное (сохранение фертильности до вступления в брак и после его расторжения, но невозможность иметь детей в этом браке);
- врожденное (пороки развития, наследственно обусловленные нарушения гормонального контроля репродуктивной функции) и приобретенное (следствие неблагоприятного воздействия внешних и внутренних факторов на репродуктивную систему в постнатальном периоде).

Причины мужского бесплодия: патология спермы, расширение вен семенного канатика, воспалительные заболевания, иммунные нарушения, сексуальные расстройства, пороки развития, бесплодие неясной этиологии.

Алгоритм обследования женщин, состоящих в бесплодном браке, включает в себя несколько этапов: тщательный сбор анамнестических данных, клиническое обследование, обследование на урогенитальные инфекции, гормональный скрининг, проведение ряда инструментальных методов исследования:

- *Оценка анамнестических данных:* особенности репродуктивной функции (сведения о количестве браков, характере и длительности бесплодия, количестве беременностей в браках, в том числе предыдущих, их исходах и осложнениях); особенности менструальной функции (возраст

менархе, характер становления менструального цикла, вероятные причины нарушения менструальной функции; перенесенные гинекологические заболевания, оперативные вмешательства на органах малого таза, проведенные диагностические и лечебные манипуляции; анализ предыдущего обследования и лечения по поводу бесплодия); соматический анамнез (перенесенные детские инфекции, стрессовые ситуации, наличие экстрагенитальных заболеваний); лекарственный анамнез (применение лекарственных препаратов, способных влиять на зачатие); условия труда, наличие профессиональных вредностей и вредных привычек; наследственный анамнез по гинекологическим и соматическим заболеваниям.

- *Клиническое обследование* включает оценку общего состояния, характера и степени оволосения; определение типа телосложения и распределения подкожной жировой клетчатки; проведение общего физикального обследования; определение индекса массы тела; гинекологическое обследование; исследование молочных желез (формы и степени их развития, наличие отделяемого из сосков) и щитовидной железы.

- *Гинекологический осмотр* (бимануальное влагалищное исследование и исследование с помощью влагалищных зеркал).

- *Лабораторные методы* обследования: развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи.

- *Обследование на урогенитальные инфекции*: микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища; микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно- анаэробные микроорганизмы; ПЦР диагностика на Chlamydia, микоплазму генитальную; микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на уреоплазму; TORCH-комплекс.

- *Гормональный скрининг* при регулярном ритме менструаций проводят на 2–5 день менструального цикла, при нерегулярном – в любой день. Проводят исследование уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, антимюллерова гормона, свободного тироксина, тиреотропного гормона, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, общего эстрадиола.

- *Ультразвуковое исследование* органов малого таза, молочных желез, по показаниям – щитовидной и паращитовидной желез, почек и надпочечников.

- *Рентгенологические методы исследования* – МРТ головы, гистеросальпингография, маммография.

- *Эндоскопические методы* – кольпоскопия, гистероскопия, лапароскопия, гидролапароскопия.

- *Морфологическое исследование* ткани эндометрия, по показаниям – иммуногистохимическое исследование.

- *Генетические методы* исследования – определение кариотипа (по показаниям).

В случае невыполнения всей программы обследования, диагноз бесплодия у женщины не может считаться уточненным и лечение начинать не рекомендуется, так как оно заведомо может быть безуспешным.

Алгоритм обследования мужчин, состоящих в бесплодном браке, включает в себя следующие этапы:

- *Оценка анамнестических данных*: особенности репродуктивной функции (сведения о количестве браков, характере и длительности бесплодия, количестве беременностей в браках, в том числе предыдущих, их исходах и осложнениях); анализ предыдущего обследования и лечения по поводу бесплодия); соматический анамнез (перенесенные детские инфекции, стрессовые ситуации, наличие экстрагенитальных заболеваний); лекарственный анамнез (применение лекарственных препаратов, способных влиять на зачатие); перенесенные инфекции, передающиеся половым путем; оперативные вмешательства на половых органах; сексуальная и эякуляторная дисфункция; условия труда, наличие профессиональных вредностей и вредных привычек.

- *Клиническое обследование* включает оценку общего состояния; проведение общего физикального обследования; определение индекса массы тела; наличие признаков гипогонадизма; исследование молочных желез (наличие гинекомастии) и андрологическое обследование гениталий и предстательной железы.

- *Лабораторные методы* обследования: развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи; развернутая спермограмма, анализ секрета простаты.

- *Инфекционный скрининг*: микроскопическое исследование отделяемого уретры; микробиологическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; ПЦР диагностика на хламидии, микоплазму генитальную; TORCH-комплекс.

- *Гормональный скрининг* – исследование уровня пролактина, общего и свободного тестостерона.

- *Ультразвуковое исследование* органов мочеполовой системы, по показаниям – щитовидной железы.

- *Рентгенологические методы исследования* – вазография, краниограмма, КТ головы.

- *Морфологические методы* исследования – тестикулярная биопсия (по показаниям).

- *Дополнительные методы исследования* – посткоитальный тест, тест на наличие антиспермальных антител, компьютерный анализ спермы, центрифугирование спермы.

- *Медико-генетическое исследование* – кариотипирование (по показаниям).

Медико-генетическое консультирование при бесплодии показано в следующих случаях: наличии наследственного (врожденного) заболевания у одного из родителей, детей или родственников; рождении ребенка (беременности плодом) с хромосомной патологией или врожденными пороками развития; носительстве хромосомной патологии у одного из супругов; при нарушении полового развития, в том числе при первичной аменорее; бесплодии неясного генеза; привычном выкидыше (2 и более самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе); повторных неудачных попытках переноса «свежих» или размороженных эмбрионов; близкородственном браке супругов; донорам ооцитов, спермы и эмбрионов.

Консультирование пациентов с бесплодием должно включать сбор и оценку информации об анамнезе жизни и заболевания, сбор наследственного анамнеза (составление и анализ родословной), осмотр с целью оценки стигм дизэмбриогенеза, ознакомление с данными пройденного лабораторно-инструментального обследования. При наличии показаний проводится кариотипирование обоих супругов и тестирование на частые патогенные варианты, приводящие к моногенным заболеваниям. Выбор вариантов следует производить с учетом особенностей популяции при участии врача-генетика.

Эндокринное бесплодие. К эндокринным формам бесплодия относят: ановуляцию (олигоменорея, аменорея), недостаточность лютеиновой фазы (регулярный ритм менструации, олигоменорея). Эндокринное бесплодие часто сочетается с другими формами – трубно-перитонеальным, маточным, цервикальным и другими.

Основные причины, которые приводят к неполноценности секреторной трансформации эндометрия – это гормональные нарушения (гипопрогестеронемия, гиперсекреция ЛГ, гипосекреция ФСГ, гипоэстрогения), нарушение рецептивности эндометрия, хронический эндометрит.

Причинами ановуляции являются: гипоталамо-гипофизарная недостаточность; гипоталамо-гипофизарная дисфункция; синдром поликистозных яичников; синдром резистентных и истощенных яичников; гипотиреоз; гиперпролактинемия.

Классификация нарушений овуляции (ВОЗ, 2017):

1. I группа – гипогонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадиизм).
2. II группа – нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (СПКЯ).
3. III группа – гипергонадотропная гипоэстрогенная ановуляция (преждевременная недостаточность яичников, дисгенезия гонад).
4. IV группа – гиперпролактинемия.

Обследование при эндокринном бесплодии включает:

- оценку гормонального профиля и овариального резерва;
- проведение тестов функциональной диагностики (подтверждение овуляции, оценка гормональной функции яичников);

- проведение гормональных проб (определение уровня эстрогенной насыщенности, оценка адекватности ответной реакции эндометрия на введение прогестерона, диагностика маточной формы аменореи);

- проведение функциональных проб (уточнить состояние, резервные способности различных уровней нейроэндокринной системы, определить гипоталамический или гипофизарный уровень поражения, функциональные или органические повреждения);

- ультразвуковое исследование органов малого таза;

- гистологическое исследование ткани эндометрия (по показаниям).

Основными признаками ановуляции являются: монофазная базальная температура, монотонная секреция прогестерона, отсутствие секреторной трансформации эндометрия, а также нарушение менструальной функции по типу олигоменореи или аменореи.

Оценка овуляторной функции может быть определена одним из следующих методов:

- определение уровня прогестерона в крови за 7 дней до менструации (уровень прогестерона >10 нг/мл может подтверждать факт произошедшей овуляции, хотя и не является достоверным признаком);

- проведение мочевого теста на овуляцию;

- ультразвуковой мониторинг овуляции (оценка роста и созревания фолликула, наличие овуляции, формирование желтого тела);

- биопсия эндометрия с гистологическим исследованием (не используется в качестве рутинной оценки овуляции и секреторной трансформации эндометрия).

Овариальный резерв – это число фолликулов в яичниках, определяющее количество и качество ооцитов. *Оценка овариального резерва* включает:

- определение уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови на любой день цикла: уровень АМГ $< 1,2$ нг/мл – высокая вероятность «бедного» ответа яичников на стимуляцию, низким качеством эмбрионов и низкими шансами наступления беременности в программах ВРТ; уровень АМГ $> 3,6$ нг/мл – чрезмерный ответ яичников на стимуляцию и высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах ВРТ;

- определение уровня ФСГ на 2–5 день менструального цикла (более значимый показатель у пациенток старше 38 лет): уровень ФСГ ≥ 12 МЕ/л – плохой ответ на стимуляцию яичников и низкие шансы наступления беременности;

- определение количества антральных фолликулов (КАФ) при трансвагинальном исследовании в раннюю фолликулярную фазу цикла: низкий овариальный резерв соответствует 3–5 антральным фолликулам;

- определение базальной концентрации гормонов в крови: ФСГ, ЛГ, АМГ, пролактин, эстрадиол, общий тестостерон, ТТГ, антитела к тиреопероксидазе (при олигоменорее на 2–5 день собственного или индуцированного цикла).

Эндокринное бесплодие часто сочетается с другими формами – трубно-перитонеальным, маточным, цервикальным и другими.

Основные принципы врачебной тактики ведения пациенток при бесплодии на протяжении последних лет остаются неизменными (хотя и меняются некоторые аспекты). Эти принципы включают исчерпывающее и квалифицированное обследование партнеров, обычно в короткие сроки, с целью поставить диагноз, выбрать метод лечения, определить прогноз и сформулировать соответствующие рекомендации. Врачебная тактика при различных вариантах бесплодия представлена в таблице

Основные принципы лечения бесплодия:

- врачам следует владеть необходимой информацией о программах и современных методах лечения;
- обязательно следует учитывать длительность бесплодия и возраст супружеской пары;
- наличие квалифицированных специалистов вспомогательных репродуктивных технологий;
- взаимодействие между врачами медицинских учреждений амбулаторного и стационарного профиля;
- причины бесплодия следует устанавливать в сроки 3–4 месяца (при соблюдении алгоритма диагностики бесплодия);
- длительность непрерывного бесплодия не должна превышать 1–1,5 лет;
- при неэффективности терапии бесплодия в течение 1–1,5 лет – супружеская пара направляется в клинику вспомогательных репродуктивных технологий.

В случае наличия мужского или иммунного факторов бесплодия в зависимости от показателей спермограммы и результатов обследования возможно проведение искусственной инсеминации спермой мужа или донора в течение 3–6 циклов. При неэффективности терапии показано ЭКО, нередко с проведением процедуры ИКСИ. *Показаниями для направления в клинику ВРТ без обследования* являются: хирургическое удаление маточных труб; нарушение проходимости маточных труб; синдром резистентных и истощенных яичников; длительность бесплодия более 5 лет и неэффективность ранее проводимой терапии.

Врачебная тактика при различных вариантах бесплодия представлена в таблице 19.

Врачебная тактика при различных вариантах бесплодия

Трубно-перитонеальный фактор

- причины – воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингит), морфологические и/или функциональные изменения реснитчатого эпителия маточных труб, отягощенный хирургический анамнез (оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза);
- врачебная тактика – лечебно-диагностическая лапароскопия (оценка выраженности спаечного процесса в малом тазу, проходимости маточных труб, возможности выполнения лапароскопической коррекции выявленной патологии);
- повторные реконструктивно-пластические операции на маточных трубах для восстановления их проходимости и достижения беременности не показаны

Эндометриоз

- причины – спаечный процесс в малом тазу, высокая продукция эстрадиола и PgE2, недостаточность прогестерона, нарушение рецептивности;
- врачебная тактика – комплексный подход: лечебно-диагностическая лапароскопия (оценка степени выраженности эндометриоза и спаечного процесса, деструкция очагов эндометриоза, оценка овариального резерва, удаление эндометриальных кист с максимальным сохранением здоровой ткани яичника) и гормональная терапия

Миома матки

- причины – нарушение транспорта и миграции сперматозоидов и яйцеклетки, нарушение сократительной активности матки и имплантации эмбриона;
- врачебная тактика – хирургическое лечение (при больших размерах опухоли и/или субмукозной локализации узла), по показаниям – гормональная терапия (предоперационная подготовка)

Опухоли яичников

- причины – спаечный процесс в малом тазу, нарушение менструального цикла;
- врачебная тактика – оперативное лечение (удаление опухоли с максимальным сохранением здоровой ткани яичника)

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

- причины – стрессовые воздействия, травмы, недостаток питания, резкое снижение массы тела, инфекционные заболевания, опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
- врачебная тактика – стимуляция овуляции 6-12 циклов, при отсутствии наступления беременности в течение 12 месяцев направление и лечение в клинике ВРТ

Гиперпролактинемия

- причины – опухоль гипофиза, гипотиреоз, заболевания почек, прием нейролептиков, антидепрессантов, опиатов, анестетиков и др.;
- врачебная тактика – агонисты дофамина 6-12 циклов, по показаниям – консультация нейрохирурга; при отсутствии наступления беременности в течение 12 месяцев направление и лечение в клинике ВРТ

<p><i>Синдром истощенных яичников, синдром резистентных яичников</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ причины – хромосомные аномалии, неполноценное развитие и дефекты рецепторного аппарата фолликулов, аутоиммунные процессы, действие неблагоприятных факторов в ante- и постнатальном периодах; ➤ врачебная тактика – использование ВРТ (донация яйцеклеток)
<p><i>Маточная форма</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ причины – врожденные пороки развития матки, приобретенные поражения матки, нарушающие процесс имплантации (полип эндометрия, внутриматочная перегородка, синдром Ашермана и др.); ➤ врачебная тактика – оперативное вмешательство (гистероскопия, гистероскопический адгезиолизис, лапароскопия), использование ВРТ
<p><i>Гипотиреоз</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ причины – дефицит тиреоидных гормонов; ➤ врачебная тактика – заместительная терапия гормонами щитовидной железы

5.2. Вспомогательные репродуктивные технологии

- К вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) относятся:
- экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО): естественное оплодотворение вне организма, инъекция единичного сперматозоида в ооцит;
 - искусственную инсеминацию;
 - криоконсервацию гамет и эмбрионов;
 - вспомогательный хетчинг, биопсию эмбриона;
 - предимплантационную генетическую диагностику;
 - суррогатное материнство;
 - донорство спермы, ооцитов, эмбрионов.

Обследование женщин при подготовке к программам ВРТ: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резуса-фактора; определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу иммунодефицита человека 1,2 и антигена р24/25, вирусам гепатита В и С, к *Treponema pallidum*, Rubella; общий анализ мочи; молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex 1,2, Cytomegalovirus; микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища; цитологическое исследование мазка с поверхности шейки матки и из цервикального канала; трансвагинальное УЗИ органов малого таза; флюорография легких; ЭКГ; обследование молочных желез; консультация терапевта, по показаниям – консультация смежных специалистов.

Дополнительное обследование женщин включает: гормональное исследование; скрининг на наличие наследственных и/или приобретенных

тромбофилий; обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител; гистероскопия, биопсия эндометрия; лапароскопия.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – вспомогательная репродуктивная технология, при которой ооциты забираются хирургическим путем и инсеминируются и оплодотворяются вне организма. Полученные эмбрионы выращивают на средах для культивирования и потом переносят в матку с целью наступления беременности.

Показания к проведению ЭКО:

- абсолютные: отсутствие маточных труб, матки, яичников; врожденная патология ооцитов; азооспермия, криптозооспермия;
- относительные: женский трубный фактор бесплодия (возраст, предшествующие операции на маточных трубах); перитонеальное бесплодие; эндометриоз; идиопатическое бесплодие; мужской фактор бесплодия (обструктивные причины, выраженная олиго-, астено-, тератозооспермия);
- индивидуальные: сочетанная субфертильность обоих супругов; поликистозные яичники; выбор ЭКО пациентами в качестве метода лечения бесплодного брака; необходимость в проведении преимплантационной генетической диагностики (генетические аномалии – предотвращение передачи специфических генетических заболеваний, уменьшение частоты абортыв).

Противопоказания к проведению ЭКО:

- абсолютные: злокачественные образования любой локализации; острые воспалительные заболевания; наличие противопоказаний к беременности и родам (декомпенсированный порок сердца и др.);
- относительные: миома матки; кисты яичников; осложненные воспалительные заболевания маточных труб (гидросальпинкс).

Этапы проведения программы ЭКО: овариальная стимуляция; получение ооцитов путем трансвагинальной пункции преовуляторных фолликулов; проведение преимплантационной генетической диагностики (по показаниям); отбор лучших эмбрионов (1–2) и перенос их в полость матки; криоконсервация оставшихся жизнеспособных эмбрионов (по возможности); поддержка лютеиновой фазы; диагностика беременности.

С целью *стимуляции яичников* в протоколах ВРТ применяют кломифенцитрат, менотропины, рекомбинантные гонадотропины, аналоги ГнРГ. В качестве триггера финального созревания ооцитов применяют препарата ХГЧ и аГнРГ. Подбор схем препаратов и их дозировок определяется индивидуально и зависит от возраста пациентки, ИМТ, показателей овариального резерва и ответа на гонадотропины в предыдущих циклах. Рекомендован ультразвуковой и гормональный мониторинг овариальной стимуляции во всех случаях. При высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников и/или наличии противопоказаний к применению препаратов для стимуляции овуляции – овариальная стимуляция не проводится.

Протокол с аГнРГ рекомендован при отсутствии факторов риска развития СГЯ, асинхронном росте фолликулов, преждевременной овуляции

на фоне протокола с антГнРг, а также при необходимости длительной супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при эндометриозе. Применение *протокола с антГнРГ* показано пациенткам с избыточным овариальным резервом, нормальным овариальным резервом и первым предстоящим протоколом ЭКО и ИКСИ, СПКЯ, дефицитом массы тела, СГЯ в анамнезе, донорам ооцитов.

Пункция фолликулов яичников проводится трансвагинальным или лапароскопическим доступом. Аспирацию ооцитов проводят через 34–38 часов после введения триггера финального созревания ооцитов.

Перенос эмбриона проводится под УЗИ контролем через 48–144 часа после получения и оплодотворения ооцитов. В клинической практике допускается перенос не более 2-х эмбрионов, селективный перенос 1 эмбриона показан пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом.

Гормональная поддержка лютеиновой фазы включает назначение препаратов прогестерона до срока 12 недель и более. Не рекомендуется использовать препараты ХГЧ (высокий риск развития СГЯ) и эстрогены при толщине эндометрия 8 мм и более (за исключением случаев применения аГнРГ в качестве триггера овуляции).

Вариантом ЭКО является ***инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки*** (ИКСИ). Для проведения данной процедуры необходим один жизнеспособный сперматозоид, важным фактором, определяющим эффективность ИКСИ, является возраст пациентки.

Показания к ИКСИ при женском факторе бесплодия: малое количество ооцитов; избыточная толщина прозрачной оболочки; дисморфизм ооцитов; аномальная кортикальная реакция. Показаниями к ИКСИ при мужском факторе бесплодия являются: значительное снижение параметров эякулята (<500 000 подвижных сперматозоидов, <1% сперматозоидов нормальной морфологии, азооспермия); предшествующее аномальное оплодотворение или его отсутствие. Метод ИКСИ рекомендован при использовании ооцитов после криоконсервации; при использовании сперматозоидов, полученных хирургическим путем; при проведении предимплантационного генетического тестирования.

Внутриматочная инсеминация – введение спермы в шейку или полость матки после овуляции (сперма вводится после «отмывания» с целью улучшения качества и повышения концентрации подвижных сперматозоидов). Частота наступления беременности увеличивается при назначении препаратов, стимулирующих овуляцию.

Криоконсервация – замораживание биологического материала с использованием криопротекторов (веществ, контролирующих образование кристаллов льда при критических состояниях). Для процесса криоконсервации подходят все стадии развития эмбриона. Преэмбрионы можно замораживать по одному или группами (по два или три). Для криоконсервации ооцитов и эмбрионов на разных стадиях развития рекомендуется использовать метод

витрификации, для овариальной ткани – медленный протокол замораживания и метод витрификации.

Показания для криоконсервации:

– необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов с целью дальнейшего использования при лечении бесплодия с применением ВРТ;

– необходимость хранения половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов до начала проведения химиотерапии и/или лучевой терапии у онкологических больных;

– необходимость хранения донорских половых клеток для использования при лечении бесплодия в программах ВРТ;

– хранение половых клеток, эмбрионов и/или тканей репродуктивных органов по желанию пациентки.

Вспомогательный хетчинг – микрохирургическая процедура, заключающаяся в рассечении блестящей оболочки ооцита или эмбриона с целью облегчения естественного хетчинга или получения материала для предимплантационного генетического тестирования. Показаниями к вспомогательному хетчингу являются: изменение морфологии блестящей оболочки эмбриона (аномалии прозрачной оболочки, наличие более 20% фрагментов цитоплазмы и др.); две и более неэффективные попытки ЭКО; перенос размороженных эмбрионов; необходимость биопсии эмбриона для проведения предимплантационного генетического тестирования. Процедуру биопсии blastomeres проводят на 3-й день развития эмбрионов (рекомендуется забирать не более одного blastomere от каждого эмбриона). Биопсию трофобластической оболочки проводят на 5-й и 6-й день развития на blastocysts отличного и хорошего качества.

Предимплантационное генетическое тестирование включает проведение исследований, направленных на определение количественных хромосомных изменений (PGT-A), структурных хромосомных перестроек (PGT-SP), диагностику моногенных заболеваний и выявления отдельных генных аллелей (PGT-M). Проведение PGT-A показано при привычном выкидыше, повторных неудачных попытках переноса эмбрионов; тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин; женщинам в возрасте 35 лет и старше.

Проведение PGT-M и PGT-SP показано носителям генных мутаций:

– сцепленных с X-хромосомой;

– сцепленных с Y-хромосомой;

– вызывающих моногенные заболевания и имеющие высокий риск передачи наследственной патологии потомству;

– повышающих риск развития онкологических заболеваний;

– повышающих риск развития болезней с поздней манифестацией;

– мтДНК, имеющим высокий риск тяжелого течения митохондриальной болезни у потомства.

Кроме того, проведение PGT-M и PGT-SP показано при высоком риске рождения детей с наследственными заболеваниями, а также семьям, в которых есть ребенок со спорадическим гематологическим заболеванием, нуждающийся в пересадке донорских стволовых гемопоэтических клеток для продолжения жизни.

Донорство ооцитов осуществляется при наличии информированного добровольного согласия женщины-донора. Требования, предъявляемые к донорам ооцитов: возраст (18–35 лет), физическое и психическое здоровье, ИМТ ≤ 30 кг/м², отсутствие ярких фенотипических особенностей. Противопоказаниями к участию в программе «Донорство ооцитов» являются: признаки или повышенный риск наличия ВИЧ-инфекции, ИППП или других заболеваний, которые могут быть причиной инфицирования реципиента; пересадка костного мозга в анамнезе; наличие детей с врожденной патологией; привычное невынашивание беременности; онкологические заболевания; эндокринные нарушения.

К возможным *осложнениям в программах ВРТ* относят: многоплодную беременность; синдром гиперстимуляции яичников; внематочную и гетеротопическую беременность; кровотечение, связанное с пункцией фолликулов; инфекционные осложнения; перекрут яичника; аллергические реакции на применяемые препараты.

5.3. Синдром гиперстимуляции яичников

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции медиаторов яичниками на фоне стимуляции суперовуляции. В некоторых случаях СГЯ может развиваться после стимуляции овуляции кломифеном или при наступлении беременности в спонтанном цикле.

Ранний СГЯ развивается в течение первых 9 дней от момента введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ): если имплантация не происходит – синдром исчезает спонтанно с наступлением менструации; если имплантация происходит – чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки (длящееся до 12 недель беременности).

Поздний СГЯ вызван значительным подъемом эндогенного хорионического гонадотропина в плазме крови и ассоциируется с имплантацией и ранним сроком беременности. Эта форма сопровождается затяжным волнообразным течением.

Спонтанное развитие СГЯ всегда связано с беременностью – чаще развивается при сроке беременности 5–12 недель.

Код МКБ-10:

N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением

N 98.1 Гиперстимуляция яичников

Гиперстимуляция яичников:

БДУ

связанная с индуцированной овуляцией

Классификация СГЯ по степени тяжести:

- легкой степени тяжести: абдоминальный дискомфорт; боли в животе незначительной интенсивности; размер яичников <8 см;
- средней степени тяжести: боли в животе средней интенсивности; тошнота и/или рвота; УЗ-признаки асцита; размер яичников 8–12 см;
- тяжелой степени тяжести: клинические признаки асцита; олигоурия; гемоконцентрация (гематокрит >45%); гипотпротеинемия; размер яичников >12 см;
- критической степени: напряженный асцит; массивный гидроторакс; гемоконцентрация (гематокрит >55%); лейкоцитоз >25 000/мл; олиго-анурия; тромбоемболические осложнения; респираторный дистресс-синдром взрослых.

Патофизиологические аспекты СГЯ:

- генерализованное повреждение эндотелия, выраженная сосудистая непроницаемость в ответ на аномально высокие концентрации половых стероидных гормонов в плазме крови (массивный выход жидкости, богатой протеинами, в «третье пространство», интерстиций и формированию асцита, гидроторакса и анасарки);
- развитие гипердинамического типа гемодинамики: артериальная гипотензия, увеличение сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления, повышение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон и симпатической нервной системы;
- системная активация процессов коагуляции под воздействием провоспалительных цитокинов;
- микроорганизмы, колонизирующие кишечник, мочеполовой тракт могут проникать за пределы среды своего обитания и оказывать на организм воздействие, схожее с таковым при сепсисе.

Клиническая картина СГЯ характеризуются широким спектром проявлений: увеличение размеров яичников (до 20–25 см в диаметре) с формированием в них фолликулярных и лютеиновых кист; развитие гиповолемии (гиповолемический шок); гемоконцентрация; олигоурия; гипопропротеинемия; нарушение электролитного дисбаланса; повышение активности печеночных ферментов; формирование полисерозитов. Для тяжелого течения СГЯ характерным является повышение температуры тела, развитие дыхательной недостаточности (отек легких, ателектаз, внутриальвеолярное кровотечение), анасарка, острая почечная недостаточность (ОПН), тромбоемболические осложнения, респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ).

Диагностика СГЯ включает:

- оценку жалоб и анамнестических данных пациентки;

- физикальное обследование: исследование сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы; осмотр органов брюшной полости; наличие неврологической симптоматики;
- гинекологическое исследование малоинформативно (возможна травматизация яичников при проведении бимануального исследования);
- лабораторное обследование: клинический анализ крови; биохимический анализ крови; гемостазиограмма; общий анализ мочи; анализ состава асцитической жидкости; прокальцитонин; микробиологическое исследование мочи, отделяемого из влагалища и цервикального канала;
- ультразвуковое исследование органов малого таза (размеры яичников, матки, наличие свободной жидкости в малом тазу, наличие прогрессирующей одноплодной или многоплодной беременности);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (оценка структуры печени, чашечно-лоханочного комплекса, наличие свободной жидкости в брюшной полости);
- ультразвуковое исследование плевральных полостей (наличие свободной жидкости);
- ЭКГ (оценка сердечного ритма, изменения миокарда метаболического и электролитного характера);
- эхокардиографию (оценка фракции сердечного выброса, конечного диастолического объема, венозного возврата, наличие свободной жидкости в перикардиальной полости);
- рентген грудной клетки по строгим показаниям: подозрение на РДСВ и тромбоэмболию;
- консультации смежных специалистов: терапевт, по показаниям – торакальный хирург, сосудистый хирург, анестезиолог-реаниматолог.

Лечение СГЯ.

Цель – профилактика развития полиорганной дисфункции посредством восстановления объема циркулирующей плазмы (ОЦП), устранения гемоконцентрации, электролитного дисбаланса, профилактики ОПН, РДСВ и тромбоэмболических осложнений. Лечение проводят до момента самопроизвольной регрессии синдрома.

Амбулаторное лечение при СГЯ легкой степени включает: ежедневную оценку веса и диуреза, ограничение избыточной физической активности и половой жизни, потребление жидкости по потребности. Показаниями к госпитализации являются СГЯ средней и тяжелой степени.

Тактика ведения пациенток с СГЯ на стационарном этапе:

- проведение клинико-лабораторного и инструментального обследования (оценка параметров гемодинамики, дыхания, мочеотделения, характера электролитных нарушений, функции печени, концентрации белка в плазме крови, коагуляционного потенциала крови; наличие полисерозитов);
- постановка периферического венозного катетера (вопрос о постановке центрального катетера решается индивидуально с учетом оценки

степени тяжести пациентки) – при проведении инфузионной терапии целесообразно поддержание циркулирующего объема на минимальном уровне, достаточном для адекватной системной перфузии;

– катетеризация мочевого пузыря по показаниям (оценка необходимости проводится индивидуально и ежедневно).

Принципы терапии при СГЯ.

- Инфузионную терапию начинают с введения кристаллоидов с последовательным назначением коллоидов.

- Объем инфузионной терапии определяется показателями мочеотделения, артериального давления, величиной гематокрита, при необходимости – величиной центрального венозного давления (ЦВД) и конечно-диастолического объема (КДО).

- При нормализации уровня гематокрита <40% и восстановлении мочеотделения инфузионная терапия немедленно прекращается (при несоблюдении такого подхода возможно развитие гемодилуции, провоцирующей нарастание полисерозитов и ухудшение состояния пациентки).

- Препараты выбора – сбалансированные кристаллоидные растворы (стерофундин изотонический, йоностерил и т.п.); при гиперкалиемии предпочтение отдается также 0,9% раствору хлорида натрия.

- Инфузионную терапию начинают с введения 500 мл кристаллоидного раствора при уровне гематокрита до 45% и 1000 мл – при уровне гематокрита 45% с последующим назначением коллоидов в дозе 1000 или 1500 мл соответственно.

- При определении количества вводимых кристаллоидов необходимо учитывать, что в условиях генерализованного повреждения эндотелия объем этих растворов должен быть меньше объема коллоидных растворов в 2–3 раза, так как преобладание кристаллоидов усугубляет развитие полисерозитов, а в ряде случаев приводит к развитию анасарки.

- Основой базисной инфузионной терапии при СГЯ является раствор гидроксипропилированного крахмала (ГЭК), с низкой молекулярной массой 130000 Да и степенью замещения (0,4; 0,42).

- Раствор ГЭК 6% (ISO/0,4) используют в суточном объеме 15–30 мл/кг массы тела; при критическом СГЯ возможно увеличение дозы до 50 мл/кг массы тела; раствор ГЭК 6 - 10% (200/0,5) используют в суточном объеме 20 мл на кг массы тела.

- Показанием к введению растворов альбумина в условиях генерализованного повреждения эндотелия при СГЯ является гипоальбуминемия (альбумин плазмы менее 25 г/л или белок менее 47 г/л). Используют 20% раствор в суточном объеме 3,5 мл/кг массы тела с последующим введением малой дозы фуросемида.

- Свежезамороженная плазма используется в комплексной терапии СГЯ только при подтвержденном дефиците факторов свертывания крови.

• Диуретики противопоказаны при гиповолемии и гемоконцентрации из-за еще большего снижения объема внутрисосудистой жидкости (их ограниченное назначение оправдано при достижении значений гематокрита 36–38%, на фоне тщательного мониторинга гемодинамики, сохраняющейся олигурии и периферических отеках).

• Для купирования болевого синдрома используют парацетамол, спазмолитики.

• При появлении лабораторных признаков гиперкоагуляции показана антикоагулянтная терапия: нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины.

• Необходимое условие для назначения нефракционированного гепарина – нормальное значение антитромбина III (суточная доза – 10–20 тыс. ЕД п/к; лабораторный контроль – АЧТВ, определение количества тромбцитов на 7 сутки лечения).

• Показанием для назначения НМГ является повышение концентрации D-димера в плазме крови (обычно сопровождается повышением уровня фибриногена и снижением концентрации АТ-III). Стартовая разовая доза для дальтепарина натрия составляет 100 анти-Ха МЕ/кг, для надропарина кальция – 100–150 анти-Ха МЕ/кг, для эноксапарина натрия – 1 мг/кг (разовую дозу препарата вводят дважды в сутки подкожно с интервалом в 12 часов). Лечебную разовую дозу НМГ титруют на основании анти-Ха-активности плазмы крови.

• Показанием для проведения эмпирической антибактериальной терапии является риск возникновения вторичной инфекции у больных в критическом состоянии или при нестабильной гемодинамике.

• Проведение инвазивных манипуляций (абдоминальный парацентез, торакоцентез, лапароскопия, лапаротомия) должно выполняться только по строгим показаниям.

• Прерывание беременности при критической форме СГЯ.

Эвакуация асцитической жидкости при СГЯ:

– показание – прогрессирующий напряженный асцит;

– доступы – трансабдоминальный или трансвагинальный (обязательный УЗ-контроль);

– при тяжелом течении СГЯ целесообразно пролонгированное порционное удаление перитонеального транссудата из брюшной полости апиrogenным катетером.

Осложнения при эвакуации асцитической жидкости: ранение полых органов, ранение яичников при трансвагинальном или трансабдоминальном парацентезе; внутрибрюшное кровотечение; перекрут яичников; ранение полых органов при пункции плевральной полости; пневмоторакс; изменение гемодинамики; гнойно-воспалительные реакции на длительное (>30 дней) нахождение катетера в передней брюшной стенке.

ГЛАВА 6. ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

6.1. Варианты контрацепции

Аборт – серьезная проблема охраны репродуктивного здоровья женщины. Возможные осложнения: материнская смертность; перфорация матки и внутренних органов брюшной полости; высокий риск ранних, поздних и отдаленных осложнений (нарушение менструальной функции, хронический эндометрит).

Искусственное прерывание беременности остается методом регулирования рождаемости только по следующим причинам:

- отсутствия должной информации о наличии средств, предупреждающих беременность;
- недостаточности консультирования по вопросам контрацепции;
- малодоступности контрацептивных средств;
- неэффективности используемых контрацептивов.

Консультирование по вопросам контрацепции – это сложная и важная составляющая часть охраны сексуального и репродуктивного здоровья, которая дает возможность оценивать риски нежелательной беременности и инфекций, передаваемых половым путем, а также предоставляет женщине возможность самостоятельно контролировать свою генеративную функцию.

Самые распространенные методы контрацепции: комбинированные оральные контрацептивы, имплантация гормонов пролонгированного действия, внутриматочные средства, стерилизация, естественный «ритмический» метод; использование презервативов.

Методы гормональной регуляции фертильности:

- пероральная контрацепция: циклическое применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами и постоянное применение только прогестин-ов в низкой дозе;
- параентеральное и имплантационное применение длительно действующих препаратов;
- применение трансдермальных, влагалищных и внутриматочных рилинг-систем, высвобождающих гормоны.

Пероральная контрацепция.

Наиболее распространенным методом предотвращения беременности являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Категории приемлемости использования КОК (рекомендации ВОЗ):

Категория I – состояния, при которых нет ограничений по применению методов контрацепции.

Категория II – состояния, при которых преимущества методы обычно превышают теоретический или доказанный риск: неуточненное объемное

образование в молочной железе; семейный анамнез венозной тромбоэмболии (родственники первой степени); цервикальные интраэпителиальные неоплазии; мигрень без очаговой неврологической симптоматики у женщин до 35 лет; поверхностный тромбофлебит; курение в возрасте до 35 лет; неосложненный порок сердца; бессимптомное заболевание желчного пузыря; сахарный диабет без сосудистых проявлений.

Категория III – состояния, при которых теоретический или доказанный риск обычно перевешивает преимущества применения метода: кормление грудью в период от 6 месяцев до 5 мес. после родов; рак молочной железы в анамнезе без признаков активности болезни в последние 5 лет; выкуривание менее 15 сигарет в день у женщины старше 35 лет; гиперлипидемия; хроническая болезнь печени; заболевания желчного пузыря с клиническими проявлениями.

Категория IV – состояния, при которых данный метод контрацепции сопряжен с неприемлемо высоким риском для здоровья: кормление грудью и период менее 6 месяцев; артериальная гипертензия $>160/100$ мм рт. ст.; тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии в прошлом или настоящим; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; рак молочной железы в течение последних 5 лет; выкуривание 15 и более сигарет в день у женщины старше 35 лет; мигрень в сочетании с неврологическими симптомами; осложненные пороки сердца; заболевания церебральных и коронарных артерий; острые заболевания печени, тяжелый цирроз, злокачественная или доброкачественная опухоль печени.

Основные принципы назначения КОК:

– проведение информированного консультирования по вопросам использования КОК;

– оценка категории приемлемости метода КОК для каждой женщины в соответствии с критериями приемлемости;

– предпочтение следует отдавать КОК с наименьшей дозой гормонов, но достаточной для контрацепции;

– препарат первого выбора – монофазный КОК;

– показания к назначению трехфазного КОК: пациентки с признаками эстрогенной недостаточности; снижение либидо, сухость во влагалище, плохой контроль менструального цикла на фоне использования монофазных КОК;

– побочные эффекты чаще развиваются в первые месяцы приема КОК («эстрогензависимые»: головная боль, повышение АД, раздражительность, тошнота, рвота, головокружение, мастодиния, хлоазма, ухудшение состояния варикозных вен, увеличение массы тела; «гестагензависимые»: головная боль, депрессия, утомляемость, угревая сыпь, снижение либидо, сухость во влагалище, ухудшение состояния варикозных вен, увеличение массы тела);

- при назначении КОК следует учитывать его взаимодействие с другими лекарственными препаратами (внимательно ознакомиться с инструкцией по применению КОК);
- режимы КОК: 21/7, 24/4, пролонгированное использование КОК (схема короткого дозирования, схема длительного дозирования);
- после прекращения приема КОК беременность может наступить в первом цикле отмены;
- при подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием КОК.

Правила пропущенных таблеток:

- пропущена 1 таблетка (опоздание до 24 часов): принять таблетку как можно скорее; следующую таблетку принять в обычное время; принимать активные таблетки как обычно;
- пропущено 2 таблетки и более: принять таблетку как можно скорее; следующую таблетку принять в обычное время; принимать активные таблетки как обычно; использовать барьерный метод контрацепции в течение 7 дней – презерватив (если таблетки пропущены в первую неделю в случае незащищенного полового контакта требуется экстренная контрацепция, приме активной таблетки в течение 24 ч от приема экстренной контрацепции; если таблетки пропущены во 2-ю неделю – беременность маловероятна, продолжить приме КОК; если таблетки пропущены в 3-ю неделю – закончить прием текущей упаковки и на следующий день начать новую упаковку).

Прогестиновые оральные контрацептивы – метод первого выбора у пациенток, кормящих грудью и женщин с противопоказаниями к приему эстрогенов. Максимальное и устойчивое изменение шейечной слизи достигается в течение 48 часов после начала приема мини-пили. Прогестиновые оральные контрацептивы принимают в постоянном режиме, начиная с 1-ого дня менструального цикла ежедневно в непрерывном режиме.

Побочные эффекты прогестиновых оральных контрацептивов: нерегулярные маточные кровотечения, обусловленные индивидуальной вариабельностью подавления овуляции; функциональные кисты яичников; болезненность молочных желез; снижение либидо; депрессия; вздутие живота; угри.

Противопоказаниями к назначению мини-пили являются: тяжелое заболевание артерий в прошлом или текущий высокий риск; любой серьезный побочный эффект при предшествующем использовании КОК (не имеющий очевидной связи с эстрогенами); аномальное маточное кровотечение из половых путей неясной этиологии; активная болезнь печени; злокачественные опухоли, чувствительные к половым гормонам; трофобластическая болезнь; тяжелая эндогенная депрессия в прошлом.

Параентеральное применение длительно действующих препаратов.

Депо-провера (водная суспензия с активным ингридиентом медроксипрогестероном в дозе 150 мг) – высокоэффективный, удобный и обратимый метод контрацепции. Препарат вводится внутримышечно в ягодицу 1 раз в 12 недель (можно сделать инъекцию на 2 недели раньше или позже), первая инъекция делается до 5-ого дня цикла, в течение 7 дней после аборта или на 6 неделю после родов.

Возможные побочные эффекты: прибавка массы тела; нарушение цикличности кровотечений; снижение либидо; головная боль; болезненность молочных желез; спазмы икроножных мышц; отсроченное восстановление фертильности.

Абсолютными противопоказаниями к применению данного метода контрацепции являются: тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболии, в том числе в анамнезе; длительная иммобилизация после хирургических операций; мутации генов системы свертывания крови; инсульт, ишемическая болезнь, в том числе в анамнезе; артериальная гипертензия; вирусный гепатит; злокачественные опухоли печени; кровотечения из половых путей неясного генеза; рак молочной железы.

Контрацептивный имплантат – относится к контрацептивам I категории (в том числе у женщин с ИМТ >30). Устанавливается в средней части плеча, в течение первых 5 дней менструального цикла, высвобождает этоноргестрел в течение 3 лет. Контрацептивный имплантат можно удалять в любое время, восстановление менструального цикла в большинстве случаев отмечается в течение месяца. Среди возможных нежелательных побочных эффектов следует выделить: кровотечения нерегулярного характера, различной интенсивности и продолжительности; аменорею.

Трансдермальная терапевтическая система – дозированная лекарственная форма для наружного применения в виде пластыря, замедленно высвобождающая эстрогены в комбинации с прогестагенами. В течение месяца используются три контрацептивных пластыря, в дальнейшем делается 7-дневный перерыв, в течение которого наступает менструально-подобная реакция. Трансдермальная релизинг-система в виде пластыря наклеивается на чистую, сухую кожу в любой анатомической области (за исключением молочных желез), каждый следующий пластырь необходимо наклеивать на другой участок кожи.

Влагалищная гормональная релизинг-система действует по тому же принципу, как КОК. Вагинальное кольцо вводится во влагалище на 3 недели, затем удаляется на неделю, после чего вводится новое кольцо.

Влагалищная релизинг-система представляет собой резервуар с левоноргестрелом с мембраной из полидиметилсилоксана, регулирующей дозированное выделение гормона. Длительность действия контрацептива – 5 лет, может использоваться как метод экстренной контрацепции. После

удаления внутриматочной рилизинг-системы менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней, фертильность восстанавливается в течение года.

Негормональные методы контрацепции: использование внутриматочных контрацептивов; трубная стерилизация; барьерный метод; календарный метод.

Использование внутриматочных контрацептивов (инертных, медьсодержащих) имеет определенные ограничения: относительно высокий риск развития воспалительных процессов в матке и ее придатках; возможность использования среди ограниченного контингента пациенток вследствие большого числа противопоказаний; повышение менструальной кровопотери; дисменорея; риск перфорации матки.

К хирургическим методам окклюзии маточных труб относятся: перевязка маточных труб с частичной сальпингэктомией; монополярная или биполярная коагуляция; применение силиконовых клипс или пружинных зажимов.

Использование презервативов (*барьерный метод контрацепции*) обеспечивает защиту от инфекций, передаваемых половым путем, и является безопасным для обоих партнеров. Необходимо обучать пациентов правильному применению презервативов.

Календарный метод – сначала регистрируется наиболее короткий и наиболее длинный менструальные циклы на последние 6 месяцев. Первый день фертильности определяется путем вычитания 20 из наиболее короткого менструального цикла. Последний день фертильности – путем вычитания 11 из наиболее длинного менструального цикла.

Показаниями для применения *экстренной контрацепции* являются: незащищенный половой акт; соскальзывание или разрыв презерватива; сексуальное насилие; неправильная схема приема КОК.

Для прогестагенной экстренной контрацепции используют:

- одна доза 1,5 мг левоноргестрела внутрь;
- две дозы 0,75 мг левоноргестрела внутрь с перерывом 12 часов;
- 10 мг мифепристона внутрь.

Метод Юзпе – вариант экстренной контрацепции, заключающийся в двукратном приеме 100 мг этинилэстрадиола (первая доза – в течение 72 часов после незащищенного полового акта, вторая – через 12 часов после первой).

Наблюдение после использования методов экстренной контрацепции: оценка эффективности (исключить беременность); консультирование по поводу последующего метода постоянной контрацепции; обследование и лечение ИППП (после изнасилования или случайной половой связи).

6.2. Методики прерывания беременности

В соответствии со статьей 56 «Искусственное прерывание беременности» Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в российской Федерации, каждая женщина имеет право самостоятельно решить вопрос о материнстве. Искусственное прерывание беременности проводится по желанию женщины при сроке беременности до 12 недель при наличии информированного добровольного согласия – письменного согласия женщины на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риском, возможных вариантах медицинского вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи.

Организация медицинской помощи при прерывании беременности осуществляется в соответствии с приказом МЗ 572н от 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Незаконное проведение искусственного прерывания беременности влечет за собой уголовную ответственность, установленную законодательством РФ.

Прерывание беременности осуществляется не ранее:

– 48 часов с момента обращения женщины в медицинскую организацию для искусственного прерывания беременности при сроке беременности 4–7 недель и 11–12 недель, но не позднее окончания 12-й недели беременности;

– 7 дней с момента обращения женщины в медицинскую организацию для искусственного прерывания беременности при сроке беременности 8–10 недель.

Методы искусственного прерывания беременности в I триместре:

– ручная или вакуумная аспирация;

– медикаментозный аборт в сроке до 53 дней аменореи или 9 недель беременности.

Медикаментозный аборт – прерывание нежелательной беременности в сроках до 12 недель с помощью комбинации лекарственных препаратов мифепристон и мизопростол как наиболее отвечающих условиям безопасности и требованиям к эффективности и приемлемости.

Показания к медикаментозному abortу:

– желание пациентки прервать незапланированную беременность сроком до 9 недель (до 63 дней от первого дня последней менструации);

– наличие социальных или медицинских показаний к прерыванию беременности, включая неразвивающуюся беременность и неполный аборт при самопроизвольном или искусственном прерывании беременности без осложнений в сроках до 63 дней аменореи. При желании женщины завершить беременность медикаментозным способом.

Противопоказания к медикаментозному аборту: острые воспалительные заболевания органов малого таза; гормональнозависимые опухоли; тяжелая экстрагенитальная патология; курение; лактация; беременность, возникшая на фоне использования ВМК; беременность, возникшая после применения гормональной контрацепции.

Преимущества медикаментозного аборта:

- высокая эффективность, безопасность, приемлемость, неинвазивность;
- отсутствие риска, связанного с анестезией;
- отсутствие риска осложнений, связанных с хирургическим вмешательством;
- отсутствие риска восходящего инфицирования;
- отсутствие психоэмоциональной травмы;
- сохранение репродуктивного здоровья.

Схемы прерывания беременности:

- беременность сроком до 7 недель (49 дней аменореи) – мифепристон 200 мг орально, спустя 36–48 часов мизопропрост 400 мкг орально;
- беременность сроком 7–9 недель (50–63 дней аменореи) – мифепристон 200 мг орально, спустя 36–48 часов мизопропрост 800 мкг (буккально, сублингвально, вагинально);
- беременность сроком 9–12 недель (64–84 дней аменореи) – мифепристон 200 мг орально, спустя 36–48 часов мизопропрост 800 мкг (буккально, сублингвально, вагинально) и далее по 400 мкг каждые 3 часа вагинально или сублингвально.

После приема препаратов в течение 1–1,5 часов показано динамическое наблюдение за пациенткой в условиях лечебного учреждения.

Обследование пациентки перед выполнением медикаментозно аборта включает: сбор анамнеза, проведение бимануального исследования, микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза (наличие плодного яйца в полости матки), определение противопоказаний для прерывания беременности, по показаниям – консультации смежных специалистов.

Побочные эффекты медикаментозного аборта: кровотечение, болевой синдром, слабость, головного мозга, головокружение, тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела.

Осложнения медикаментозного аборта: обильное и/или продолжающееся кровотечение, продолжающаяся беременность, неполный аборт, гематометра.

К критериям эффективности медикаментозного аборта относят:

- нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений, незначительные слизисто-кровянистые выделения из половых путей;
- отсутствие плодного яйца или его элементов в полости матки по данным УЗИ;
- снижение уровня β -ХГЧ (через 24 часа – 50% от исходного; через 2 недели – <1000 МЕ\л).

ГЛАВА 7. КЛИМАКТЕРИЙ

Климактерий – естественный биологический процесс перехода от репродукции к старости, сопровождающийся снижением уровня эстрогенов, постепенным угасанием функции яичников и наступлением постменопаузы.

Код МКБ-10:

№ 95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины

Связанные с менопаузой такие симптомы, как приливы, бессонница, головные боли, нарушение внимания

Исключены: связанные с искусственной менопаузой (№ 95.3)

Изменения в организме женщины, связанные с постепенным прекращением функции яичников, начинают появляться еще до наступления видимых нарушений менструальной функции. В *позднем репродуктивном периоде* возможно нарушение менструального цикла чаще по типу его укорочения и изменения количества менструальной кровопотери при незначительном и непостоянном повышении уровня ФСГ.

Период менопаузального перехода начинается в 40–45 лет и заканчивается наступлением менопаузы. Для этого периода характерно: вариабельность менструального цикла и уровня ФСГ (тенденция к повышению в фолликулярную фазу цикла); снижение уровня ингибина В и АМГ; колебания уровня эстрадиола (от сниженного до нормального); сохранение практически нормального базального уровня ЛГ; появление клинических симптомов дефицита эстрогенов (вазомоторных, психологических, урогенитальных).

Менопауза – стойкое прекращение менструаций, обусловленное возрастным снижением и прекращением гормональной функции яичников. Возраст своевременной менопаузы – 46–54 года; преждевременной – до 40 лет; ранней – 40–45 лет; поздней – старше 55 лет.

Физиологическая менопауза – самостоятельное прекращение менструаций, искусственная – прекращение менструаций после хирургического удаления яичников, химиотерапии, лучевой терапии.

Перименопауза включает период менопаузального перехода, менопаузу и один год постменопаузы. Для этого периода характерным являются: повышение базального уровня ФСГ; снижение уровня эстрадиола; чередование регулярных ритмов менструаций с олигоменореей; АМК.

Постменопауза – период после наступления менопаузы:

– фаза ранней постменопаузы (длительность 5–8 лет): прогрессирующее повышение ФСГ; снижением АМГ, эстрадиола, ингибина В;

– фаза поздней постменопаузы (соматическое старение).

Климактерический синдром – комплекс патологических симптомов, развивающихся в период угасания функции репродуктивной системы и сопровождающий климактерический период. К *гормональным параметрам климактерия* относятся: нарушение секреции ГнРГ; нарушение характера секреции ФСГ, ЛГ; уменьшение количества овуляторных циклов; хроническая ановуляция; истощение фолликулярного запаса яичников; угасание репродуктивной функции; угасание менструальной функции; наступление менопаузы и постменопаузы.

Клинические симптомы перименопаузы:

– ранние: вазомоторные (приливы, повышенная потливость); психологические (депрессивные симптомы, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания); общие физические (астенизация, головные боли, мышечно-суставные боли); урогенитальные и сексуальные (зуд, жжение, сухость, диспареуния, нарушение мочеиспускания);

– поздние: метаболические (абдоминальное отложение жира, инсулинорезистентность); сердечно-сосудистые (атеросклероз); скелетно-мышечные (остеопения, остеопороз); урогенитальные (атрофические изменения половых органов и органов мочеполовой системы).

Клинические формы климактерия:

– типичная – вегетососудистые симптомы появляются в перименопаузе или в течение первых двух лет в постменопаузе;

– осложненная (сочетанная) – определяется особенностями преморбидного фона и наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии.

По степени тяжести различают легкие, средние и тяжелые формы (менопаузальный индекс Купермана).

Цель менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние пациенток, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались побочными эффектами.

Показания для назначения МГТ: вазомоторные симптомы с изменением настроения и нарушением сна; симптомы урогенитальной атрофии; сексуальная дисфункция; профилактика и лечение остеопороза; низкое качество жизни, связанное с климактерием; преждевременная и ранняя менопауза; оварэктомия.

Обязательное обследование перед выбором метода гормональной терапии в климактерии включает уточнение личного и семейного анамнеза (гистерэктомия, оварэктомия; раки репродуктивных органов в анамнезе и в настоящее время; тромбозы; остеопороз, переломы; сердечно-сосудистые заболевания; заболевания желудочно-кишечного тракта; сахарный

диабет; деменция; заболевания щитовидной железы; курение, алкоголизм; физические нагрузки).

Общее обследование включает: подсчет ИМТ; измерение АД; анализ крови; гинекологическое исследование; мазки на онкоцитологию с шейки матки; УЗИ органов малого таза; обследование молочных желез; оценка функции щитовидной железы (по данным ТТГ в крови); липидограмма; глюкоза.

Условное обследование (по показаниям): УЗИ печени; биохимический анализ крови (печеночные ферменты); кровь на тромбофилические мутации; денситометрия; колоноскопия; гормональный профиль (ФСГ, эстрадиол, пролактин, АМГ, ингибин В).

В результате проведенного обследования и консультирования врачом по различным аспектам МГТ должно быть получено информированное согласие женщины о проведении того или иного вида МГТ.

Режимы МГТ:

- монотерапия эстрогенами (при отсутствии матки) или прогестагенами (для регуляции менструального цикла в циклическом режиме и лечения гиперпластических процессов эндометрия в непрерывном режиме);
- комбинированная терапия двухфазными эстроген-гестагенными препаратами в непрерывном или циклическом режимах (при интактной матке в период менопаузального перехода или перименопаузе);
- комбинированная терапия монофазными препаратами в непрерывном режиме (при интактной матке в постменопаузе).

Индивидуализация лечения включает:

- общие мероприятия (первичный осмотр, консультирование);
- конкретную клиническую ситуацию (пожелания пациентки, сформулированные задачи).

Ранее назначение МГТ показано в следующих случаях:

- ранняя и преждевременная менопауза;
- вторичная аменорея репродуктивного периода (синдром резистентных и истощенных яичников);
- первичная аменорея (за исключением синдрома Рокитанского-Кюстнера);
- искусственная менопауза;
- ранние климактерические симптомы в пременопаузе;
- признаки урогенитальной атрофии;
- наличие факторов риска остеопороза в анамнезе.

Противопоказания к МГТ: кровотечение из половых путей неясного генеза; рак молочной железы и эндометрия; острый гепатит; острый тромбоз глубоких вен; острая тромбоэмболия; кожная порфирия; аллергическая реакция на компоненты МГТ.

Относительные противопоказания для МГТ: миома матки, эндометриоз; мигрень; венозный тромбоз и эмболия в анамнезе; семейная гипертриглицеридемия; желчнокаменная болезнь; эпилепсия; рак яичников в анамнезе.

Основные принципы назначения МГТ:

– МГТ назначается женщинам моложе 60 лет и с продолжительностью менопаузы менее 10 лет;

– средняя продолжительность приема комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет;

– решение о назначении, продолжительности или об отказе МГТ принимается с учетом оценки польза / риск;

– назначение МГТ показано в следующих случаях: наличие у женщины климактерических симптомов; женщинами группы высокого риска по развитию симптомов климактерия; желание пациентки полностью информированной обо всех аспектах МГТ.

К альтернативным методам коррекции симптомов климактерического синдрома относятся: регулярные физические упражнения; здоровый образ жизни (снижение массы тела, правильное и рациональное питание, отказ от курения и т.д.), своевременное лечение сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

2. Приказ Министерства образования и науки РФ от 25 августа 2014 года №1043 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.01 акушерство и гинекология (уровень подготовки кадров высшей квалификации)».

3. Проект приказа Министерства труда и социальной защиты РФ «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по акушерству и гинекологии» от 11.01.2016 г.

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. №107н «Об утверждении порядка использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничения к их применению».

5. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация», 22 ноября 2013 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

6. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», 10 июня 2015 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

7. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Диагностика, лечение и профилактика синдрома гиперстимуляции яичников», 21 сентября 2015 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

8. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте», 02 октября 2015 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

9. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», 02 октября 2015 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

10. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Медикаментозное прерывание беременности», 15 октября 2015 г., разработанные

в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

11. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки», 2015 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

12. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Доброкачественные заболевания шейки матки с позиции профилактики рака шейки матки», 02 ноября 2017 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

13. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Внематочная (эктопическая) беременность», 06 февраля 2017 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

14. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Доброкачественная дисплазия молочной железы», 07 ноября 2018 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

15. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Диагностика и лечение новообразований яичников с позиции профилактики рака», 04 декабря 2018 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

16. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация», 05 марта 2019 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

17. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)», 05 марта 2019 г., разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального Закона от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Приложение 1

Порядок оказания медицинской помощи женщинам
с гинекологическими заболеваниями.

Медицинская помощь женщинам с гинекологическими заболеваниями осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

1. Медицинская помощь при гинекологических заболеваниях оказывается в рамках первичной медико-санитарной, специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в медицинских организациях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности, включая работы (услуги) по «акушерству и гинекологии (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Правила организации деятельности гинекологического отделения медицинской организации, рекомендуемые штатные нормативы и стандарт оснащения гинекологического отделения медицинской организации определены приложениями №17–19 к настоящему Порядку.

Правила организации деятельности Центра охраны здоровья семьи и репродукции, рекомендуемые штатные нормативы и стандарт оснащения Центра охраны здоровья семьи и репродукции определены приложениями №22–24 к настоящему Порядку.

2. Этапность оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями определена приложением №20 к настоящему Порядку.

3. Основной задачей первичной медико-санитарной помощи гинекологическим больным является профилактика, раннее выявление и лечение наиболее распространенных гинекологических заболеваний, а также оказание медицинской помощи при неотложных состояниях, санитарно-гигиеническое образование, направленное на предупреждение абортов, охрану репродуктивного здоровья, формирование стереотипа здорового образа жизни, с использованием эффективных информационно-просветительских моделей (школы пациентов, круглые столы с участием пациентов, дни здоровья).

На этапе первичной медико-санитарной помощи врач-акушер-гинеколог взаимодействует со специалистом по социальной работе в части осуществления мероприятий по предупреждению абортов, проведения консультаций по вопросам социальной защиты женщин, обращающихся по поводу прерывания нежеланной беременности, формирования у женщины сознания необходимости вынашивания беременности и дальнейшей поддержки в период беременности и после родов.

В рамках первичной медико-санитарной помощи осуществляются профилактические медицинские осмотры женщин, направленные на раннее выявление гинекологических заболеваний, патологии молочных желез, инфекций, передаваемых половым путем, ВИЧ-инфекции, подбор методов контрацепции, прерогационную и прегравидарную подготовку.

При проведении профилактических осмотров женщин осуществляются цитологический скрининг на наличие атипических клеток шейки матки, маммография, УЗИ органов малого таза.

4. По результатам профилактических осмотров женщин формируются группы состояния здоровья:

I группа – практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении;

II группа – женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы;

III группа – женщины, нуждающиеся в дополнительном обследовании в амбулаторных условиях для уточнения (установления) диагноза при впервые установленном хроническом заболевании или при наличии уже имеющегося хронического заболевания, а также нуждающиеся в лечении в амбулаторных условиях;

IV группа – женщины, нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в условиях стационара;

V группа – женщины с впервые выявленными заболеваниями или наблюдающиеся по хроническому заболеванию и имеющие показания для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Женщинам, отнесенным к I и II группам состояния здоровья, рекомендуются профилактические осмотры не реже 1 раза в год.

При наличии риска возникновения патологии репродуктивной системы в детородном возрасте женщины ориентируются врачом-акушером-гинекологом на деторождение с последующим подбором методов контрацепции.

Женщинам, отнесенным к III, IV, V группам состояния здоровья, в зависимости от выявленных заболеваний составляется индивидуальная программа лечения, при необходимости за ними устанавливается диспансерное наблюдение врачом-акушером-гинекологом по месту жительства.

Группы диспансерного наблюдения:

1 диспансерная группа – женщины с хроническими заболеваниями, доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами репродуктивной системы и молочной железы, фоновыми заболеваниями шейки матки;

2 диспансерная группа – женщины с врожденными аномалиями развития и положения гениталий;

3 диспансерная группа – женщины с нарушениями функции репродуктивной системы (невываживание, бесплодие).

Женщины с хроническими заболеваниями, доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами репродуктивной системы обследуются на предмет исключения злокачественных новообразований.

Медицинская помощь женщинам с целью выявления заболеваний молочных желез оказывается врачом-акушером-гинекологом, прошедшим тематическое усовершенствование по патологии молочной железы.

Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь по диагностике доброкачественной патологии молочных желез и лечению доброкачественных диффузных изменений с учетом сопутствующей гинекологической патологии.

5. В дневные стационары направляются женщины с гинекологическими заболеваниями, нуждающиеся в проведении инвазивных манипуляций, ежедневном наблюдении и (или) выполнении медицинских процедур, но не требующие круглосуточного наблюдения и лечения, а также для продолжения наблюдения и лечения после пребывания в круглосуточном стационаре. Рекомендуемая длительность пребывания в дневном стационаре составляет 4–6 часов в сутки.

При наличии показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи женщины с гинекологической патологией направляются в медицинские организации, имеющие лицензии и врачей-специалистов соответствующего профиля.

Приложение 2

Оценка степени оволосения по шкале Ferriman и Galway, 1961

Область тела	Баллы	Степень оволосения по областям тела
Верхняя губа	1	Единичные волосы по наружному краю
	2	Маленькие усики по наружному краю
	3	Усы, занимающие половину наружного края
	4	Усы до середины линии
Подбородок	1	Единичные рассеянные волосы
	2	Более обильный рост рассеянных волос
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	Волосы вокруг сосков и по средней линии
	3	Дугообразное оволосение $\frac{3}{4}$ груди
	4	Сплошное оволосение

Продолжение таблицы

Верхняя половина спины	1	Отдельные рассеянные волоски
	2	Более значительное оволосение
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Нижняя половина спины	1	Сакральный пучок
	2	Сакральный пучок и небольшое оволосение латеральной поверхности
	3	Оволосение $\frac{3}{4}$ половины спины
	4	Сплошное оволосение
Верхняя половина живота	1	Отдельные волосы по белой линии
	2	Более обильное оволосение по белой линии
	3	Оволосение $\frac{1}{2}$ живота
	4	Сплошное оволосение
Нижняя половина живота	1	Отдельные волосы по белой линии
	2	Полоски по белой линии
	3	Широкая полоска по белой линии
	4	Рост волос в виде треугольника
Плечо	1	Рассеянные волосы по $\frac{1}{4}$ поверхности плеча
	2	Более обильное оволосение
	3	Незначительное сплошное оволосение
	4	Обильное сплошное оволосение
Предплечье	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Сплошное оволосение тыльной поверхности
Бедро	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Сплошное оволосение тыльной поверхности
Голень	1 и 2	Незначительное сплошное оволосение тыльной поверхности
	3 и 4	Сплошное оволосение тыльной поверхности

Проведение функциональных проб и их оценка

Проба	Техника проведения	Оценка
Тиролиберин	Утром натощак берут кровь из локтевой вены, определяют исходный уровень пролактина; внутривенно струйно вводят 500 мкг тиролиберина; повторный забор крови производят через 15–30–45–60 мин и во всех образцах определяют уровень пролактина	– положительная – норма; – отрицательная или слабоположительная – недостаточная секреция пролактина аденогипофизом
Метоклопрамид	Утром натощак берут кровь из локтевой вены, определяют исходный уровень пролактина; внутривенно струйно вводят 10 мг метоклопрамида; повторный забор крови производят через 15–30–45 мин и во всех образцах определяют уровень пролактина	– положительная – норма; – отрицательная или слабоположительная – органическое поражение клеток гипофиза
Парлодел	Утром натощак берут кровь из локтевой вены, определяют исходный уровень пролактина; назначают парлодел однократно в дозе 2,5 мг; повторный забор крови производят через 1–2–3 часа и во всех образцах определяют уровень пролактина	– положительная – норма; – отрицательная или слабоположительная – органическое поражение клеток гипофиза
Кломифен цитрат	Кломифен назначают с 5-ого дня цикла по 100 мг в течение 5 дней; забор крови производят на 5, 7, 10 и 13-е сутки и во всех образцах определяют уровень ФСГ и ЛГ	– положительная – стимуляция синтеза стероидных гормонов в яичниках, овуляция; – слабоположительная – нервная анорексия, гиперпролактинемия; – отрицательная – нарушение секреторной активности гонадотрофов
Гонадолиберин	Внутривенно струйно или подкожно вводится 100–150 мкг синтетического гонадолиберина; забор крови производят через 15–30–45–60 мин и во всех образцах определяют уровень ФСГ и ЛГ	– положительная – функция гонадотрофов сохранена, нарушение функционального состояния гипоталамических центров; – отрицательная – недостаточная функция аденогипофиза и нарушение секреторной реакции гонадотрофов

Окончание таблицы

Проба	Техника проведения	Оценка
Кортиколи- берин	Утром в 9.00 натощак забор крови из локтевой вены, определяют исходный уровень АКТГ; внутримышечно в плечо вводится АКТГ 36-часового действия 1,0 мг; повторный забор крови производят в 18.00 и 9.00 следующего дня и во всех образцах определяют уровень 17-ОП и кортизола	– положительная – гипофизарный синдром Иценко-Кушинга; – отрицательная – надпочечниковый или эктопический синдром
Малая дексамета- зоновая проба	За два дня до проведения пробы определяют уровень кортизола и ДЭА-С в крови; назначение дексаметазона 0,5 мг через каждые 6 часов в течение 2 суток; повторный забор крови на следующие сутки после окончания приема дексаметазона	– положительная – функциональный генез гиперандрогении; – отрицательная – органическая гипер- андрогения
Большая дексамета- зоновая проба	За два дня до проведения пробы определяют уровень кортизола и ДЭА-С в крови; назначение дексаметазона 0,5 мг через каждые 6 часов в течение 4 суток, далее – по 2 мг каждые 6 часов в течение 5 и 6 суток; повторный забор крови на 3-е и 6-е сутки после окончания приема дексаметазона	– положительная – дисфункция коры надпочечников; – отрицательная – наличие вирилизиру- ющей опухоли надпочечников

Приложение 4

Дифференциально-диагностические критерии вторичной аменореи

<i>Признак</i>	<i>Синдром резистентных яичников</i>	<i>Синдром истощенных яичников</i>	<i>Синдром гиперторможения яичников</i>	<i>Ранняя менопауза</i>
Возраст	до 35 лет	до 38 лет	20-30 лет	
Вегетативно-сосудистые нарушения	отсутствуют	выражены	отсутствуют	выражены
ФСГ и ЛГ	повышены	повышены	норма	повышены
Проба с гестагенами	отрицательная	отрицательная	положительная	положительная
Проба с кломифеном	отрицательная	отрицательная	положительная	положительная
УЗИ яичников	мультифолликулярные яичники	уменьшены, фолликулы отсутствуют	норма	уменьшены, фолликулы есть

Приложение 5

Лабораторные показатели при наиболее частых причинах вторичной аменореи

<i>Причина вторичной аменореи</i>	<i>ФСГ</i>	<i>ЛГ</i>	<i>Пролактин</i>	<i>Тестостерон</i>	<i>Эстрогенный статус</i>
Гиперпролактинемия	норма или низкий	норма или низкий	высокий	норма	низкий
СПКЯ	норма	повышен или норма	норма или повышен	повышен	норма
Преждевременная менопауза	высокий	высокий	норма	норма	низкий
Гипоталамическая аменорея, обусловленная потерей массы тела, физической нагрузкой и стрессом	низкий или норма	низкий или норма	норма	норма	низкий или норма

Критерии избыточного веса и ожирения в различных популяциях, расчет индекса НОМА-IR и QUIСКИ

Избыточный вес	ИМТ=25,0–29,9 кг/м ²	ИМТ=23,0–24,9 кг/м ²
Ожирение	ИМТ \geq 30 кг/м ²	ИМТ \geq 27,5 кг/м ²

Индекс НОМА-IR в норме менее 3,9 определяется по формуле:
уровень глюкозы натощак (ммоль/л) x уровень инсулина натощак (мЕд/л) / 22,5

Индекс QUIСКИ в норме более 0,332 определяется по формуле:
1/Log (уровень глюкозы натощак) + log (уровень инсулина натощак).

Критерии цитологической оценки образца в соответствии с терминологической системой Bethesda

Адекватность образца	Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗТ) Неудовлетворительный (причина)
Интерпретация/результат исследования	
Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности	
Цитограмма в пределах нормы	Микроорганизмы: <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Candida</i> spp.; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие <i>Actinomyces</i> sp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции Другие доброкачественные изменения: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, облучением, внутриматочным средством; железистые клетки при постгистерэктомическом статусе; атрофия, гиперкератоз, парацератоз и др.
Атипия клеток многослойного плоского эпителия	Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H) Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия, CIN I Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, SIC/CIN II, CIN III Плоскоклеточный рак
Атипия эндоцервикального (высокого цилиндрического) эпителия	Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные, неопределенные (NOS) Атипичные железистые клетки, похожие на неопластические: эндоцервикальные, эндометриальные, неопределенные (NOS) Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS) Аденокарцинома
Другое	Эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет

Особенности цитологической характеристики мазка

<p>Клетки МПЭ</p> <ul style="list-style-type: none"> – крупные многогранные поверхностные клетки с бледно-розовой или слабо-базофильной цитоплазмой и мелкими центральными пикнотическими 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 отдельный, клеточные комплексы – тяжи, пласты, островки неправильной формы
<p>Клетки ЦЭ</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 пузырьчатыми ядрами и компактной розовой цитоплазмой; – характер расположения в мазках клеток ЦЭ – мелкие комплексы в виде фигур «пчелиных сот» или «частокола», островки, тяжи и пласты из метаплазированных резервных клеток
<p>Эндометриальные железистые клетки</p> <ul style="list-style-type: none"> – мелкие кубические или низкопризматические клетки с темными округлыми ядрами, встречаются редко в виде отдельных мелких комплексов
<p>Признаки дегенерации эпителиальных клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> – увеличение или уменьшение цитоплазмы вплоть до ее исчезновения и образования голых ядер; – жировая или гидропическая дистрофия цитоплазмы; – кариорексис; – образование околядерных «галло»; – кератинизация поверхностных клеток (плотная гомогенная цитоплазма желто-оранжевого или кирпично-красного цвета; атрофия и исчезновение ядер); – цитоллиз;

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, розетко-видных, сосочковых структур, «пчелиных сот» для железистых клеток

Признаки малигнизации (анаплазии) эпителиальных клеток

Атипия ядра

- 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, розетко-видных, сосочковых структур, «пчелиных сот» для железистых клеток

Атипия клеток

- резкое увеличение размеров клеточного тела;
- резкий полиморфизм и анизоцитоз;
- потеря признаков исходного клеточного типа;
- появление клеток-симпластов;
- 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 цитограм при предраковых и злокачественных процессах шейки матки

- В мазке различное, часто небольшое количество нормотипичных поверхностных клеток, 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 поверхностного слоя в небольшом количестве, без признаков атипии или преобладают над другими клетками и имеют выраженные признаки ороговения (зерна кератогиалина в цитоплазме, многочисленные безъядерные чешуйки).

- Мазок состоит из очагов и скоплений клеток типа базальных и парабазальных с явным преобладанием первых и небольшого количества поверхностных и промежуточных элементов; во всех клетках отмечается выраженная ядерная типия при незначительной клеточной атипии; встречаются отдельные группы и мелкие комплексы эпителиальных клеток с резко выраженной клеточной и ядерной атипией, гиперхромией, макро- и анизонуклеозом.
- В мазке среди клеточного детрита, лейкоцитов и эритроцитов определяется большое количество резко типичных эпителиальных клеток, утративших сходство с нормальным клеточным прототипом; клетки располагаются разрозненно, реже образуют беспорядочные комплексы, пласты, слоистые концентрические структуры; отмечается резкий клеточный и ядерный полиморфизм, анизонуклеоз, аниоцитоз; хроматин ядер грубый, губчатый, цитоплазма многих клеток с признаками кератинизации; многие клетки богаты гликогеном, ШИК-положительными веществами.
- Атипичные эпителиальные клетки, образующие крупные комплексы, тяжи и пласты; ядра центральные, крупные, полиморфные; хроматин диффузный, во многих ядрах гиперплазированные и гипертрофированные ядрышки; цитоплазма бедна гликогеном, анизоцитоз, анизонуклеоз менее выражены; много клеточного детрита, эластические волокна, лейкоциты, эритроциты.
- В мазке атипичные клетки, напоминающие цилиндрические, призматические или кубические элементы железистого эпителия цервикального канала; клетки укрупнены, полиморфны, ядра большие с признаками дискариоза, располагаются эксцентрично, с нежным пылевидным хроматином и гипертрофированными ядрышками; цитоплазма слабо базофильная, часто вакуолизирована, содержит мукоидные ШИК-положительные вещества; гликоген отсутствует; клетки образуют беспорядочные железисто-подобные комплексы, розетковидные и сосочковые структуры.
- Мелкие атипичные эпителиальные клетки с выраженным дискариозом, полихромными ядрами и узким ободком цитоплазмы, напоминающие лимфоретикулярные элементы; много голых ядер; гликоген и кислые мукополисахариды отсутствуют; расположение разрозненное, реже в виде плотных кучек и тяжей на фоне клеточного детрита и лейкоцитов

Протокол кольпоскопического исследования

ФИО _____ возраст _____

День менструального цикла:

Шейка матки: визуализируется, не визуализируется

Форма шейки матки: коническая, цилиндрическая, гипертрофирована, рубцовая деформация есть, нет

Наружный зев: точечный, щелевидный

Характер выделений: _____

Цвет шейки матки: бледно-розовый, розовый, синюшный, блестящий, тусклый

Наличие изменений на шейке матки: дефект МПЭ, цилиндрический эпителий, участок гиперемии, гиперкератоз, другое _____

Сосудистый рисунок: не выражен, выражен

Шейка матки обработана 3% раствором уксусной кислоты

Зрелый плоский эпителий: ровный, гладкий (отметить степень зрелости или атрофию)

Цилиндрический эпителий: не определяется, определяется

Поверхность ЦЭ: четкая, зернистая

Расположение ЦЭ: вокруг наружного зева, площадь до 4 мм в диаметре

Причина расширения границ ЦЭ: возрастная норма, физиологическая норма _____

Зона трансформации: не определяется, определяется, указать тип ЗТ I, II, III

Открытые протоки желез: не определяются, определяются

Закрытые протоки желез: не определяются, определяются

Ободок желез: обычный, акантоз с ацетобелым участком

Ацето-белый эпителий: не определяется, определяется в ЗТ, вне ЗТ, тонкий, нежный; грубый, плотный; границы: четкие, нечеткие; проявляется: медленно, умеренно, быстро; сохраняется: недолго, умеренно, длительно

Мозаика: не определяется, определяется в ЗТ, вне ЗТ; нежная, грубая; проявляется: медленно, умеренно, быстро; сохраняется: недолго, умеренно, длительно

Пунктация: не определяется, определяется в ЗТ, вне ЗТ; нежная, грубая; проявляется: медленно, умеренно, быстро; сохраняется: недолго, умеренно, длительно

Сосудистый рисунок: нормальные сосуды, атипические сосуды

Шейка матки обработана 3% раствором Люголя

Окрашивание: равномерное, неравномерное, не окрашивается.

Заключение:

- I. Нормальная кольпоскопическая картина.
- II. Ненормальная кольпоскопическая картина: изменения I степени тяжести, изменения II степени тяжести.
- III. Кольпоскопические подозрения на инвазивный рак.
- IV. Неудовлетворительная кольпоскопия.
- V. Разные результаты.

Рекомендации:

Гистологическая классификация опухолей яичников, ВОЗ, 2013

1. Эпителиальные опухоли

1.1. Серозные опухоли

Доброкачественные:

серозная цистаденома
серозная цистаденофиброма
серозная поверхностная папиллома

Пограничные:

серозная пограничная опухоль /
атипическая пролиферирующая серозная
опухоль
серозная пограничная опухоль – микро-
папиллярный вариант / неинвазивная
высокодифференцированная серозная
карцинома

Злокачественные:

высокодифференцированная серозная
карцинома
низкодифференцированная серозная
карцинома

1.2. Муцинозные опухоли

Доброкачественные:

муцинозная цистаденома
муцинозная аденофиброма

Пограничные:

муцинозная пограничная опухоль /
атипическая пролиферирующая
муцинозная опухоль

Злокачественные:

муцинозная карцинома

1.3. Эндометриоидные опухоли

Доброкачественные:

эндометриоидная киста
эндометриоидная цистаденома
эндометриоидная аденофиброма

Пограничные:

эндометриоидная пограничная опухоль /
атипическая пролиферирующая эндомет-
риоидная пограничная опухоль

Злокачественные:	эндометриоидная карцинома
1.4. Светлоклеточные опухоли	
Доброкачественные:	светлоклеточная цистаденома светлоклеточная аденофиброма
Пограничные:	пограничная светлоклеточная опухоль / атипическая пролиферирующая светлоклеточная опухоль
Злокачественные:	светлоклеточная карцинома
1.5. Опухоли Бреннера	
Доброкачественные:	опухоль Бреннера
Пограничные:	пограничная опухоль Бреннера / атипическая пролиферирующая опухоль Бреннера
Злокачественные:	злокачественная опухоль Бреннера
1.6. Серомуцинозные опухоли	
Доброкачественные:	серомуцинозная цистаденома серомуцинозная цистаденофиброма
Пограничные:	пограничная серомуцинозная опухоль / атипическая пролиферирующая серомуцинозная опухоль
Злокачественные:	серомуцинозная карцинома
1.7. Недифференцированная карцинома	
2. Мезенхимальные опухоли	
	высокодифференцированная эндометриальная стромальная саркома низкодифференцированная эндометриальная стромальная саркома
2.1. Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	аденосаркома карциносаркома

3. Опухоли стромы полового тяжа

3.1. Чистые стромальные опухоли

- фиброма
- клеточная фиброма
- текома
- текома с лютеинизацией, ассоциированная со склерозирующим перитонитом
- фибросаркома
- склерозирующая стромальная опухоль
- перстневидно-клеточная стромальная опухоль
- микрокистозная стромальная опухоль
- опухоль из клеток Лейдига
- стероидклеточная опухоль
- злокачественная стероидклеточная опухоль

3.2. Чистые опухоли из клеток полового тяжа

- гранулезоклеточная опухоль взрослого типа
- гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа
- опухоль из клеток Сертоли
- опухоль из клеток полового тяжа с трубчатыми структурами

3.3. Смешанные опухоли из клеток и стромы полового тяжа

3.3.1 Опухоли из группы Сертоли-Лейдига

- Высокодифференцированные
- умеренно дифференцированные
- с гетерологичными элементами
- Низкодифференцированные
- с гетерологичными элементами
- Ретиформные
- с гетерологичными элементами
- Опухоли стромы полового тяжа, не классифицируемые

4. Герминогенные опухоли

- Дисгерминома
- опухоль желточного мешка
- эмбриональный рак
- негестационная хориокарцинома
- зрелая тератома
- незрелая тератома
- смешанная герминогенная опухоль

5. Монодермальная тератома и органоидные опухоли, формирующиеся из дермоидных кист

Струма яичника, доброкачественная

Струма яичника, злокачественная

Карциноид

струма-карциноид

муцинозный карциноид

Опухоли нейроэктодермального типа

Опухоли слюнных желез

аденома слюнных желез

карцинома слюнных желез

Другие редкие монодермальные

тератомы

Карциномы

плоскоклеточная карцинома

другие

6. Смешанные герминогенные опухоли и опухоли из клеток стромы полового тяжа

гонадобластома, включающая

гонадобластому со злокаче-

ственными герминогенными

клетками

смешанная опухоль из герми-

ногенных клеток и клеток

стромы полового тяжа,

неклассифицируемая

7. Прочие опухоли

опухоли сети яичника

аденома сети яичника

аденокарцинома сети яичника

опухоль из клеток Вольфова

протока

мелкоклеточная карцинома,

гиперкальциемический тип

мелкоклеточная карцинома,

легочный тип

опухоль Вильмса

параганглиома

солидная псевдопапиллярная

опухоль

8. Мезотелиальные опухоли

аденоматоидная опухоль

мезотелиома

9. Мягкотканые опухоли

миксома

другие

10. Опухолеподобные состояния

фолликулярная киста

киста желтого тела

крупная солитарная лютеинизи-

рующая фолликулярная киста

гиперреактивная лютеинизация

лютеома беременности

стромальная гиперплазия

стромальный гипертекоз

Фиброматоз

массивный отек

гиперплазия клеток Лейдига

Другие

11. Лимфоидные и миелоидные опухоли

Лимфомы

Плазмоцитомы

миелоидные опухоли

12. Вторичные опухоли

O-RADS (Ultrasound Risk Stratification and Management System) и рекомендуемая тактика ведения

<i>O-RADS</i>	<i>Степень риска малигнизации</i>	<i>Риск малигнизации (IOTA)</i>	<i>Признаки</i>	<i>Тактика в пременопаузе</i>	<i>Тактика в постменопаузе</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
0	Недостаточно данных	Не определен		Повторное или альтернативное исследование	
1	Нормальный яичник	Не определен	Фолликул в виде простой кисты ≤ 3 см	Не требуется	Не определена
			Желтое тело ≤ 3 см		
2	Почти несомненно доброкачественное	$<1\%$	Простая киста ≤ 3 см	Не определена	Наблюдение в течение 1 года
			Простая киста 3–5 см	Не требуется	
			Простая киста $>5- <10$ см	Наблюдение 8–12 недель (исследование в пролиферативную фазу МЦ)	
			Не «простая» киста, однокамерная, гладкостенная ≤ 3 см	Не требуется	
			Не «простая» киста, однокамерная, гладкостенная >3 см- < 10 см	Наблюдение 8-12 недель (исследование в пролиферативную фазу МЦ)	Определяется клиницистом (не онкологом)
Типичная геморрагическая киста	≤ 5 см – не требуется $>5- <10$ см – наблюдение 8–12 недель, при росте тактика определяется клиницистом				

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
	наблюдение в течение 1 года, при отсутствии роста или уменьшении – ежегодные обследования в течение 5 лет		Типичная дермоидная киста <10 см	Наблюдение 8–12 недель для уточнения диагноза. Затем оперативное лечение или наблюдение	Определяется клиницистом (не онкологом)
			Типичная эндометриодная киста <10 см		
			Простая параовариальная киста**		
		любого размера	Типичная перитонеальная киста		
			Типичный гидросальпинкс**		
3	Низкий риск	1-<10%	Однокамерная простая или непростая киста ≥10 мм	Определяется клиницистом (не онкологом)	
			«Типичная» дермоидная, эндометриодная, геморрагическая киста ≥10 мм		
			Однокамерная киста с неровностями внутреннего контура высотой <3 мм		
			Многокамерная киста <10 см, с ровным внутренним контуром, васкуляризация 1–3		
			Сорлидное образование с ровным контуром, васкуляризация 1		
4	Средний риск	10- <50%	Многокамерная киста ≥10 см, с ровным внутренним контуром, васкуляризация 1–3	Определяется клиницистом онкологом	

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
			Многокамерная киста с ровным внутренним контуром, васкуляризация 4	
			Многокамерная киста с неровным внутренним контуром, и/или неровными перегородками	
			Однокамерная киста с солидным компонентом, без папиллярных разрастаний (?*)	
*солидный компонент и папиллярное разрастание согласно лексикону IOTA и O-RADS – это одно и то же			Однокамерная киста 1–3 папиллярных разрастаний	Определяется клиницистом онкологом
			Многокамерная киста с солидным компонентом, васкуляризация 1–2	
			Солидное образование с ровным контуром, васкуляризация 2–3	
5	Высокий риск	≥50%	Однокамерная киста ≥4 папиллярные разрастания*	Определяется клиницистом онкологом
			Многокамерная киста с солидным компонентом*, васкуляризация 3–4	

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
			Солидное образование с ровным контуром, васкуляризация 4		
			Солидное образование с неровным контуром		
			Асцит и/или перитонеальные включения (асцит в сочетании с O-RADS 1-2 может иметь как злокачественную, так и незлокачественную этиологию)		
*солидный компонент и папиллярное разрастание согласно лекикону IOTA и O-RADS – это одно и то же					

Классификация результатов исследования в соответствии с системой BI-RADS и рекомендуемая тактика ведения

Классификационная категория	Вероятность рака молочной железы	Тактика ведения в зависимости от проведенного исследования		
		Маммография	УЗИ	МРТ
BI-RADS-0: результат неполный, необходимо дополнительное обследование (и/или сравнение с предыдущими обследованиями)	Не применимо	Повторный вызов для дополнительного обследования, сравнение с предыдущим результатом, или и то и другое	Повторный вызов для дополнительного обследования	Рекомендуется дополнительное обследование: маммография или прицельное УЗИ
BI-RADS-1: результат отрицательный	Вероятность малигнизации практически 0%	Рутинный скрининг	Рутинный скрининг	Рутинный скрининг, если кумулятивный риск рака молочной железы в течение жизни $\geq 20\%$
BI-RADS-2: доброкачественные изменения	Вероятность малигнизации практически 0%	Рутинный скрининг	Рутинный скрининг	Рутинный скрининг, если кумулятивный риск рака молочной железы в течение жизни $\geq 20\%$
BI-RADS-3: вероятно, доброкачественные изменения	Вероятность малигнизации $>0\%$, но $\leq 2\%$	Наблюдение с кратковременными интервалами (6 мес) или последующая динамическая маммография	Наблюдение с кратковременными интервалами (6 мес)	Кратковременный интервал наблюдения (6 мес)
BI-RADS-4: подозрение на малигнизацию	Вероятность малигнизации $>2\%$, но $< 95\%$	Диагноз ставится на основании биопсии		
BI-RADS-5: высокая вероятность малигнизации	Вероятность малигнизации $>95\%$	Диагноз ставится на основании биопсии		
BI-RADS-6: малигнизация, доказанная с помощью биопсии	Не применимо	Хирургическое лечение, если клинически оправдано		

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ.

1. Показанием для прекращения инфузионной терапии при синдроме гиперстимуляции яичников является:

- А. уровень гематокрита $<40\%$, восстановление мочеотделения.
- Б. уровень гемоглобина >110 г/л, отсутствие асцитической жидкости.
- В. уровень гематокрита $<30\%$, отсутствие гидроторакса.
- Г. гидроторакс, асцит, олигоурия.

2. Для II стадии эндометриоза ретроцервикальной локализации характерно:

- А. прорастание эндометриодной ткани в шейку матки и стенку влагалища.
- Б. эндометриодные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки.
- В. распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки.
- Г. прорастание эндометриодной ткани в прямую кишку.

3. К группе умеренного риска по раку яичников относят:

- А. установленное носительство мутаций BRCA1, BRCA2.
- Б. объемное образование яичников кистозного строения в постменопаузе.
- В. значение индекса RMI 250 и более.
- Г. использование комбинированных оральных контрацептивов.

4. Обследование молочных желез проводится в следующей последовательности:

А. визуальный осмотр груди в положении стоя или сидя, пальпация груди, пальпация областей подмышечных лимфатических узлов.

Б. визуальный осмотр груди в положении лежа, пальпация груди, пальпация областей подмышечных и надключичных лимфатических узлов.

В. визуальный осмотр груди в положении сидя или стоя, пальпация областей подмышечных и надключичных лимфатических узлов, пальпация груди.

Г. пальпация областей подмышечных и надключичных лимфатических узлов, визуальный осмотр груди в положении стоя и лежа, пальпация груди.

5. Кариотип стертой формы дисгенезии гонад:

- А. 45X/46XX.
- Б. 46XX/46XY.
- В. 45X/46XY.
- Г. 46X/46XX.

6. С момента обращения женщины в медицинскую организацию прерывание беременности при сроке 8–10 недель проводится не ранее, чем через:

- А. 7 дней.
- Б. 14 дней.
- В. 3 недели.
- Г. 4 недели.

7. К неклассифицируемым аномальным маточным кровотечениям относится:

- А. эндометриальная гиперплазия.
- Б. овуляторная дисфункция.
- В. мальформация сосудов.
- Г. коагулопатическое.

8. Показанием к лапароскопии у пациенток с синдромом поликистозных яичников является:

- А. высокий уровень ЛГ.
- Б. гиперандрогения.
- В. коррекция менструального цикла.
- Г. бесплодие.

9. Выберите одно правильное утверждение:

А. непрерывное введение гоналодиберина не вызывает секрецию гонадотропных гормонов.

Б. постоянный уровень гонадолиберина приводит к повышению рецепторов этого гормона.

В. частота и амплитуда выброса гонадолиберина не меняется на протяжении менструального цикла.

Г. аденогипофиз имеет прямую связь с гипоталамусом.

10. Выберите одно неправильное утверждение:

А. при подозрении на внематочную беременность шеечной локализации осмотр на кресле проводится в условиях развернутой операционной.

Б. любая форма прогрессирующей внетубарной беременности должна быть госпитализирована в стационар 2-й группы бригадой скорой помощи.

В. при подозрении на внематочную беременность самостоятельная транспортировка не допускается.

Г. при поступлении в стационар при наличии геморрагического шока пациентка должна быть транспортирована в оперблок.

11. Потеря крови 750-1500 мл – это ___ степень тяжести кровопотери:

- А. I.
- Б. II.
- В. III.
- Г. IV.

12. Пациенткам группы высокого риска наследственного рака яичников показано:

А. в качестве первичного скрининга рекомендовано проведение трансвагинального УЗИ и определение СА-125 ежегодно, начиная с постменопаузы.

Б. проведение трансвагинальной эхографии в сочетании с определением уровня СА-125 в сыворотке крови каждые 6 месяцев, начиная с 30 лет или за 5–10 лет до наименьшего возраста дебюта рака яичников у родственницы.

В. проведение оперативного вмешательства в объеме двусторонней аднексэктомии после наступления менопаузы.

Г. ежегодное определение уровня СА-125 в сыворотке крови, трансвагинальная эхография и МРТ органов малого таза.

13. Консультация онколога пациенткам с новообразованиями яичников показана во всех случаях, кроме:

А. выявлении предрасполагающих мутаций наследственного рака яичников.

Б. высоком риске развития рака яичников, согласно семейному анамнезу.

В. умеренном риске рака яичников согласно прогностической модели RMI, IOTA, ROMA.

Г. наличия асцита.

14. Какой показатель не учитывается при расчете RMI:

А. менопаузальный статус.

Б. индекс ROMA.

В. значение уровня СА-125.

Г. ультразвуковые критерии IOTA.

15. Назовите причину первичной аменореи при отсутствии развития вторичных половых признаков:

А. синдром пустого турецкого седла.

Б. синдром резистентных яичников.

В. нарушение развития половых органов.

Г. задержка физического развития.

16. Для гипоталамической формы аменореи не характерно:

А. высокий уровень пролактина.

Б. нормальный уровень тестостерона.

В. низкий или нормальный эстрогенный статус.

Г. нормальный или низкий уровень ФСГ и ЛГ.

17. Женщины, нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в условиях стационара, относятся к ___ группе состояния здоровья (по результатам профилактических осмотров):

- А. I.
- Б. II.
- В. III.
- Г. IV.

18. К третьей диспансерной группе относятся женщины с:

- А. нарушениями функции репродуктивной системы.
- Б. врожденными аномалиями развития и положения гениталий.
- В. хроническими заболеваниями.
- Г. доброкачественными опухолями репродуктивной системы.

19. Маточная артерия отходит от:

- А. внутренней подвздошной артерии.
- Б. наружной подвздошной артерии.
- В. брюшной части аорты.
- Г. яичниковой артерии.

20. Анатомической границей промежности спереди является:

- А. нижний край лобкового симфиза.
- Б. седалищные бугры.
- В. верхушка копчика.
- Г. передняя поверхность крестца.

21. Применение абляционных методов лечения шейки матки показано при:

- А. отсутствии железистой патологии.
- Б. поражении цервикального канала.
- В. наличии в анамнезе указаний на использование эксцизионных методов лечения шейки матки.
- Г. рецидиве CIN II-III.

22. Назовите состояние, при котором преимущество использования КОК обычно превышает теоретический или доказанный риск:

- А. неосложненный порок сердца.
- Б. острое заболевания печени.
- В. рак молочной железы в течение последних 5 лет.
- Г. гиперлипидемия.

23. ФСГ стимулирует:

- А. синтез андрогенов в клетках тека фолликулов.
- Б. пролиферацию клеток гранулезы.
- В. лютеинизацию клеток гранулезы преовуляторного фолликула.
- Г. синтез стероидных гормонов в желтом теле.

24. Характерным отличием аденомиоза от миомы матки является отсутствие:

- А. быстрого роста.
- Б. капсулы.
- В. нарушения менструального цикла.
- Г. эффекта от гормональной терапии.

25. К гормональноактивным опухолям яичников относят:

- А. серозную цистаденому.
- Б. гранулезоклеточную опухоль.
- В. муцинозную аденофибром.
- Г. зрелую тератому.

26. К тактической ошибке при первичных оперативных вмешательствах у пациенток с опухолями яичников относят:

- А. выполнение операции лапароскопическим доступом.
- Б. проведение органосохраняющих операций.
- В. взятие смывов с париетальной брюшины на цитологическое исследование.
- Г. нарушение принципов абластики.

27. Пациентки с любой формой прогрессирующей внутубарной беременности должны быть госпитализированы в:

- А. стационар 1-й группы.
- Б. стационар 2 группы.
- В. стационар 3-й группы.
- Г. ближайший хирургический стационар.

28. Критерий массивной кровопотери:

- А. переливание более 10 доз эритроцитарной массы за 24 часа.
- Б. кровопотеря более 15% ОЦК.
- В. кровотечение более 50 мл в минуту.
- Г. потеря более 10% ОЦК за 3 часа.

29. «Беременность неизвестной локализации» – это состояние, при котором:

- А. плодное яйцо в полости матки при трансвагинальном УЗИ не визуализируется, уровень ХГЧ не менее 500 МЕ/л.
- Б. плодное яйцо в полости матки и вне полости матки при трансвагинальном УЗИ не визуализируется, уровень ХГЧ не менее 1000 МЕ/л.
- В. плодное яйцо вне полости матки при трансвагинальном УЗИ не визуализируется, уровень ХГЧ не менее 1500 МЕ/л.
- Г. плодное яйцо в полости матки при трансвагинальном УЗИ не визуализируется, уровень ХГЧ не менее 250 МЕ/л.

30. Противопоказанием для проведения лапароскопии при новообразованиях яичников во время беременности является:

- А. двустороннее поражение яичников.
- Б. высокий риск перекрута опухоли.
- В. срок беременности более 18 недель.
- Г. размер опухоли яичника 10–12 см.

31. Причиной неудовлетворительной кольпоскопии является:

- А. наличие незаконченной зоны трансформации.
- Б. наличие зоны плоскоклеточной метаплазии.
- В. воспалительный процесс на шейке матки.
- Г. гиперкератоз.

32. Выберите одно неправильное утверждение:

А. пациенткам, которым планируется лечение с применением ВРТ, следует проводить оперативное лечение.

Б. при преждевременной недостаточности яичников рекомендована донация ооцитов.

В. пациенткам с микроаденомой, резистентным к лечению агонистами дофамина, целесообразно рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения.

Г. наличие интрамуральной миомы более 4–5 см является противопоказанием к проведению лечения с помощью ВРТ.

33. Эмболизация маточных артерий высокоэффективна при:

- А. «бедном» кровоснабжении миом.
- Б. шеечно-перешеечной локализации узлов миомы.
- В. больших размерах интерстициальных узлов.
- Г. при наличии клинических симптомов рождающегося миоматозного узла.

34. Какой симптом не используется для бальной оценки постэмболизационного синдрома:

- А. анемия.
- Б. тахикардия.
- В. гиперфибриногенемия.
- Г. дизурия.

35. При доброкачественной дисплазии молочных желез рекомендуется исследовать:

- А. пролактин, ингибин, ТТГ, Т4.
- Б. ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, кортизол, ТТГ, Т4.
- В. ФСГ, ЛГ, пролактин.
- Г. пролактин.

36. Напряженный асцит, Ht >55%, РДСВ характерны для СГЯ ___ степени:
А. легкой.
Б. средней.
В. тяжелой.
Г. критической.
37. Для какой опухоли характерен синдром Мейгса:
А. текомы.
Б. фибромы.
В. зрелой тератомы.
Г. мезонефроидной цистаденомы.
38. Отрицательная прогестероновая и циклическая пробы свидетельствуют о:
А. наличии эстрогенсекретирующей опухоли.
Б. нарушении функционального состояния гипоталамических структур.
В. наличии вирилизирующей опухоли коры надпочечников.
Г. маточной форме аменореи.
39. Яичниковая артерия отходит от:
А. крестцовой артерии.
Б. внутренней половой артерии.
В. брюшной части аорты.
Г. внутренней подвздошной артерии.
40. Субклиническая форма ВПЧ характеризуется наличием:
А. рака шейки матки.
Б. инвертирующих кондилом.
В. умеренной дисплазией.
Г. эктропиона.
41. Короткую петлю обратной связи обеспечивают гормоны:
А. статины.
Б. либерины.
В. аденогипофиза.
Г. нейрогипофиза.
42. Назовите антиапоптозный фактор, препятствующий естественной тенденции ооцита к атрезии:
А. пролактин.
Б. ФСГ.
В. эстрадиол.
Г. прогестерон.

43. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки низкой степени тяжести соответствуют:

- А. легкой дисплазии и ВПЧ-инфекции.
- Б. легкой и умеренной дисплазии.
- В. умеренной и тяжелой дисплазии.
- Г. умеренной дисплазии и ВПЧ-инфекции.

44. Врачебная тактика при наличии на шейке матки кольпоскопических изменений II степени тяжести заключается в:

- А. ежегодном ВПЧ-тестировании под контролем цитологического исследования.
- Б. проведении комплексной противовирусной терапии.
- В. выполнении петлевой эксцизии шейки матки.
- Г. динамическом наблюдении в условиях женской консультации в течение года.

45. К опухолеподобному поражению яичника относят:

- А. эндометриоидную кисту.
- Б. стромальную гиперплазию.
- В. незрелую тератому.
- Г. фиброму.

46. К функциональным изменениям в яичниках, приводящим к развитию гиперэстрогении относят:

- А. атрезию фолликулов.
- Б. синдром поликистозных яичников.
- В. эстрогеносекретирующую опухоль яичников.
- Г. гиперплазию тека ткани.

47. К эстрогензависимым поликлональным изменениям эндометрия относят эндометриальную:

- А. интраэпителиальную гиперплазию.
- Б. гиперплазию.
- В. аденокарциному.
- Г. лейомиосаркому.

48. Для дифференциальной диагностики гиперпролактиновых состояний при меняют функциональные пробы с:

- А. кломифеном.
- Б. гонадолиберином.
- В. тиролиберином.
- Г. кортиколиберином.

49. Причиной первичной патологической гиперпролактинемии является:

- А. гормонально-активная опухоль яичника.
- Б. врожденная дисфункция коры надпочечников.
- В. заболевание гипоталамуса.
- Г. первичный гипотиреоз.

50. Показанием для проведения гормональных проб является:

- А. аномальное маточное кровотечение.
- Б. дисфункция яичников.
- В. аменорея.
- Г. гиперпролактинемия.

Ответы к тестовым заданиям

1	А	26	Г
2	А	27	В
3	Б	28	А
4	В	29	Б
5	А	30	В
6	А	31	В
7	В	32	А
8	А	33	В
9	А	34	А
10	Б	35	Б
11	Б	36	Г
12	Б	37	А
13	В	38	Г
14	Б	39	В
15	А	40	Б
16	А	41	В
17	Г	42	Б
18	А	43	А
19	А	44	В
20	А	45	Б
21	А	46	А
22	А	47	Б
23	Б	48	В
24	Б	49	В
25	Б	50	В

Ситуационные задачи

Ситуационная задача №1.

Пациентка 62 лет обратилась в гинекологическое отделение стационара по направлению врача женской консультации для решения вопроса об оперативном лечении с диагнозом: Опухоль левого яичника.

Жалобы при поступлении на слабость, увеличение живота в объеме, запоры. Наследственный анамнез – рак яичников у матери, рак молочной железы у тети. Соматический анамнез – хронический гастрит, хронический холецистит. Аллергический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 13 лет, менструации по 7 дней, через 28–32 дней, менструальный цикл регулярный. Последняя менструация в 56 лет. Беременностей – 0. Гинекологические заболевания – эктопия шейки матки (радиоволновое лечение), хронический сальпингит. Обратилась в женскую консультацию в связи с вышеуказанными жалобами. Уровень СА-125 в сыворотке крови – 112 МЕ/мл, HE4 – 115.

По данным УЗИ органов малого таза: тело матки 72x48x60 мм, контуры четкие, ровные, миометрий однородный, по задней стенке межмышечный миоматозный узел диаметром 5 см однородной структуры. М-ЭХО – 2 мм. Правый яичник 39x41x28 мм, структура неоднородная. Левый яичник представлен многокамерным образованием диаметром до 14 см неоднородным содержимым, по наружной и внутренней капсуле – участки солидного компонента, при ЦДК – определяется выраженный кровоток в центре образования. Свободная жидкость в малом тазу в количестве 800 мл.

1. Клинический диагноз.
2. К какой группе риска развития рака яичника можно отнести данную пациентку (на основании представленных данных).
3. План предоперационного обследования.
4. Объем оперативного вмешательства и доступ (обосновать).

Ситуационная задача № 2.

В центр планирования семьи и репродукции обратилась супружеская пара с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. Супруге 29 лет, супругу – 41 год.

1. Составьте полный план обследования женщины при бесплодии.
2. Составьте полный план обследования мужчины при бесплодии.
3. Перечислите причины женского бесплодия.
4. Назовите показания для направления в клинику вспомогательных репродуктивных технологий при бесплодии без обследования.

Ситуационная задача № 3.

Пациентка 37 лет обратилась к врачу в женскую консультацию с жалобами на периодические контактные кровянистые выделения из половых путей.

Наследственный анамнез – не отягощен. Соматический анамнез – хронический гастрит. Аллергический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, менструации по 7 дней, через 30 дней, умеренные, безболезненные, в течение последних двух лет отмечает обильные менструации. Беременностей – 2, Р-1, без осложнений, А-1, без осложнений. Гинекологические заболевания – хронический сальпингит, эктопия шейки матки (дважды криодеструкция). Последний раз у гинеколога была на профилактическом осмотре пять лет назад.

Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки цилиндрической формы, по передней губе на 12–15 часах участок дефекта эпителия, контактно кровоточащий, выделения из половых путей слизистые, незначительные. Тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки четко не определяются, их область безболезненная. Своды глубокие, параметрии не инфильтрированы. По данным цитологического исследования мазков с шейки матки: цервикальный канал – участки цилиндрического эпителия, койлоцитоз, атипия цилиндрического эпителия HSIL; шейка матки – клетки парабазолярного слоя с атипией LSIL.

1. Клинический диагноз (обосновать).
2. Составьте и обоснуйте план обследования.
3. План дополнительного обследования.
4. Определите лечебную тактику и обоснуйте.

Ситуационная задача №4.

Пациентка 24 лет обратилась к врачу женской консультации с жалобами на отсутствие менструаций в течение 7 месяцев.

Наследственный анамнез – миома матки у матери. Соматический анамнез – не отягощен. Аллергический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 14 лет, менструации по 5 дней, через 26–30 дней, умеренные, безболезненные, менструальный цикл регулярный. Беременностей – 1, А-1 (1 год назад). Гинекологические заболевания – хронический сальпингит.

Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки конической формы, слизистая визуально не изменена, выделения из половых путей слизистые, незначительные. Тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Область придатков матки – без особенностей, безболезненная. Своды глубокие, параметрии не инфильтрированы.

1. Клинический диагноз (обосновать).
2. Составьте и обоснуйте план обследования.

3. План дополнительного обследования.
4. Назовите причины, которые могут приводить к данному нарушению менструального цикла.

Ситуационная задача № 5.

В женскую консультацию обратилась пациентка 52 лет с жалобами на удлинение менструального цикла и длительные обильные менструации.

Наследственный анамнез – не отягощен. Соматический анамнез – нарушение жирового обмена III степени, артериальная гипертензия. Аллергический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, менструации по 10 дней, через 30 дней, обильные, безболезненные, в течение последних двух лет отмечает удлинение менструального цикла до 40–60 дней. Беременностей – 3, Р-2, без осложнений, А-1, без осложнений. Гинекологические заболевания – миома матки 7–8 недель. Последний раз у гинеколога была на профилактическом осмотре год назад.

Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки цилиндрической формы, слизистая визуально не изменена, выделения из половых путей слизистые. Тело матки увеличено до 16 недель беременности за счет миоматозных узлов, максимальных из которых до 10 см, исходит из задней стенки матки, консистенция узла плотная, тело матки ограничено в подвижности, чувствительное при исследовании. Придатки четко не определяются, их область безболезненная. Своды глубокие, параметрии не инфильтрированы.

1. Клинический диагноз (обосновать).
2. Составьте и обоснуйте план обследования.
3. План дополнительного обследования.
4. Определите лечебную тактику и обоснуйте.

Ситуационная задача № 6.

Пациентка 58 лет обратилась к врачу в женскую консультацию с жалобами на периодические неинтенсивные кровянистые выделения из половых путей, возникающие после физической нагрузки.

Наследственный анамнез – рак желудка у матери. Соматический анамнез – хронический гастрит, ожирение III ст., артериальная гипертензия II ст., ИБС. Аллергический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менархе с 11 лет, менструации по 7 дней, через 30 дней, умеренные, безболезненные. Постменопауза 8 лет. Беременностей – 2, А-2. Гинекологические заболевания – хронический сальпингит, эктопия шейки матки (лазеркоагуляция), миома матки. К гинекологу не обращалась последние 5 лет.

Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки конической формы, слизистая визуально

не изменена, выделения из половых путей сукровичные. Тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки четко не определяются, их область безболезненная. Своды глубокие, параметрии не инфильтрированы.

1. Клинический диагноз (обосновать).
2. Составьте и обоснуйте план обследования.
3. План дополнительного обследования.
4. Определите лечебную тактику и обоснуйте.

Ситуационная задача №7.

Пациентка 32 лет обратилась к врачу в женскую консультацию для прерывания беременности. Срок беременности по данным УЗИ – 8 недель. Из анамнеза: менструации с 11 лет по 5 дней через 28 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. От беременности не предохраняется. Данная беременность первая. Соматический анамнез не отягощен. Гинекологические заболевания – хронический сальпингит (стационарное лечение), эктопия шейки матки (не лечилась)

Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Осмотр при помощи зеркала: шейка матки конической формы, вокруг наружного зева – эктопия, контактно не кровоточит. Выделения слизистые умеренные. Тело матки увеличено до 8 недель беременности, умеренно размягчено, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон без особенностей, их область безболезненная. Параметрии не инфильтрированы. Своды глубокие.

1. Врачебная тактика при первичном обращении пациентки.
2. Последовательность выполнения протокола медикаментозного прерывания беременности.
3. Схема медикаментозного аборта в I триместре.
4. Противопоказания к медикаментозному прерыванию беременности.

Ответы к ситуационным задачам

Ответы к задаче №1.

1. Клинический диагноз: Опухоль левого яичника, susp. сг Миома матки.
2. Отягощенный семейный онкологический анамнез по раку яичников и молочной железы; ультразвуковые признаки злокачественности (ЮТА) – группа высокого риска; расчет индекса RMI – высокий риск малигнизации.
3. План предоперационного обследования:
 - 1) клиничко-лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус-фактор, RW, ВИЧ, гепатиты);
 - 2) Rs грудной клетки;
 - 3) ЭКГ;
 - 4) заключение терапевта;

- 5) Мазок на онкоцитологию с шейки матки, аспират из полости матки;
- 6) ЭГДС, колоноскопия;
- 7) УЗИ органов брюшной полости, КТ (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- 8) УЗДГ вен нижних конечностей;
- 9) Расчет RMI;
- 10) Консультация онколога (маршрутизация пациентки);
- 11) Генетическое исследование на носительство предрасполагающих мутаций – BRCA1, BRCA2, P53, STK11, генов репарации ДНК.

4. Объем оперативного вмешательства и доступ – принимая во внимание RMI = 1008 (высокий риск малигнизации), наличие анамнестических, клинических, лабораторных и эхографических признаков малигнизации, пациентке показано проведение гистерэктомии, взятие смывов из брюшной полости, биопсия брюшины, резекция большого сальника лапаротомным доступом. Интраоперационно провести срочное гистологическое исследование опухоли, после получения результатов исследования решить вопрос об объеме операции (по показаниям – интраоперационный консилиум с участием онколога) – экстирпация большого сальника, ревизия регионарных лимфатических узлов, лимфааденэктомия и т.д.

Ответы к задаче №2.

1. План обследования женщины:

1) оценка анамнестических данных: особенности репродуктивной функции (сведения о количестве браков, характере и длительности бесплодия, количестве беременностей в браках, в том числе предыдущих, их исходах и осложнениях); особенности менструальной функции (возраст менархе, характер становления менструального цикла, вероятные причины нарушения менструальной функции; перенесенные гинекологические заболевания, оперативные вмешательства на органах малого таза, проведенные диагностические и лечебные манипуляции; анализ предыдущего обследования и лечения по поводу бесплодия); соматический анамнез (перенесенные детские инфекции, стрессовые ситуации, наличие экстрагенитальных заболеваний); лекарственный анамнез (применение лекарственных препаратов, способных влиять на зачатие); условия труда, наличие профессиональных вредностей и вредных привычек; наследственный анамнез по гинекологическим и соматическим заболеваниям;

2) клиническое обследование включает оценку общего состояния, характера и степени оволосения; проведение общего физикального обследования; определение индекса массы тела; гинекологическое обследование; исследование молочных желез (формы и степени их развития, наличие отделяемого из сосков) и щитовидной железы;

3) лабораторные методы обследования: развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи;

4) обследование на урогенитальные инфекции: микроскопическое исследование влагалищных мазков; микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; ПЦР диагностика на хламидии, микоплазму генитальную; микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на уреоплазму; TORCH-комплекс;

5) гормональный скрининг при регулярном ритме менструаций проводят на 2–5 день менструального цикла, при нерегулярном – в любой день. Проводят исследование уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, антимюллерова гормона, свободного тироксина, тиреотропного гормона, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, общего эстрадиола;

6) ультразвуковое исследование органов малого таза, молочных желез, по показаниям – щитовидной и паращитовидной желез, почек и надпочечников;

7) рентгенологические методы исследования – МРТ головы, гистероальпингография, маммография;

8) эндоскопические методы – кольпоскопия, гистероскопия, лапароскопия, гидролапароскопия;

9) морфологическое исследование ткани эндометрия, по показаниям – иммуногистохимическое исследование;

10) генетические методы исследования – определение кариотипа (по показаниям).

2. План обследования мужчины:

1) оценка анамнестических данных: особенности репродуктивной функции (сведения о количестве браков, характере и длительности бесплодия, количестве беременностей в браках, в том числе предыдущих, их исходах и осложнениях); анализ предыдущего обследования и лечения по поводу бесплодия); соматический анамнез (перенесенные детские инфекции, стрессовые ситуации, наличие экстрагенитальных заболеваний); лекарственный анамнез (применение лекарственных препаратов, способных влиять на зачатие); перенесенные инфекции, передающиеся половым путем; оперативные вмешательства на половых органах; сексуальная и эякуляторная дисфункция; условия труда, наличие профессиональных вредностей и вредных привычек;

2) клиническое обследование включает оценку общего состояния; проведение общего физического обследования; определение индекса массы тела; наличие признаков гипогонадизма; исследование молочных желез (наличие гинекомастии) и андрологическое обследование гениталий и предстательной железы;

3) лабораторные методы обследования: развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи; развернутая спермограмма, анализ секрета простаты;

4) инфекционный скрининг: микроскопическое исследование отделяемого уретры; микробиологическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; ПЦР диагностика на хламидии, микоплазму генитальную; TORCH-комплекс;

5) гормональный скрининг-исследование уровня пролактина, общего и свободного тестостерона;

6) ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, по показаниям – щитовидной железы;

7) рентгенологические методы исследования – вазография, краниограмма, КТ головы;

8) морфологические методы исследования – тестикулярная биопсия (по показаниям);

9) дополнительные методы исследования – посткоитальный тест, тест на наличие антиспермальных антител, компьютерный анализ спермы, центрифугирование спермы;

10) медико-генетическое исследование – кариотипирование.

3. Причины женского бесплодия: эндокринное (нарушение овуляции); трубно-перитонеальное; другие формы (эндометриоз, миома матки, опухоли яичников, маточная форма); идиопатическое.

4. Показания для направления в клинику ВРТ без обследования: хирургическое удаление маточных труб; нарушение проходимости маточных труб; синдром резистентных и истощенных яичников; длительность бесплодия более 5 лет и неэффективность ранее проводимой терапии.

Ответы к задаче № 3.

1. Клинический диагноз: HSIL, цитологически.

Диагноз поставлен на основании жалоб пациентки, данных анамнеза, осмотра и результатов цитологического исследования.

2. План обследования:

1) расширенная кольпоскопия;

2) УЗИ органов малого таза в сочетании с ЦДК;

3) петлевая эксцизия шейки матки (биопсия), выскабливание цервикального канала, по показаниям – выскабливание полости матки (с предварительным предоперационным стандартным обследованием).

3. Дополнительное обследование:

1) обследование на ВПЧ-инфекцию;

2) обследование на ИППП;

3) консультация онколога (маршрутизация пациентки) – по показаниям.

4. Лечебная тактика зависит от результатов гистологического исследования биоптата шейки матки и наличия ВПЧ-инфицирования:

1) при морфологической верификации CIN I – динамическое наблюдение один раз в год (расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование);

2) при морфологической верификации CIN II-III и отсутствии признаков атипии в краях резекции – динамическое наблюдение два раза в год (расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование);

3) при морфологической верификации CIN II-III и наличии признаков атипии в краях резекции – консультация онколога для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения (ампутация шейки матки).

Ответы к задаче №4.

1. Нарушение менструального цикла. Вторичная аменорея.

Диагноз поставлен на основании жалоб. Вторичная аменорея (вариант нарушения менструальной функции, согласно классификации ВОЗ) – отсутствие спонтанных менструаций более 6 месяцев при указаниях на наличие хотя бы одной самостоятельной менструации.

2. План обследования:

1) анализ крови на β -ХГЧ – исключить беременность;

2) УЗИ органов малого таза – исключить органическую патологию органов малого таза (опухоль яичника, синдром Ашермана);

3) гормональное исследование: ФСГ, ЛГ, пролактин, 17-ОП, эстрадиол, кортизол, ДЭАС, АМГ.

3. План дополнительного обследования:

1) проведение гормональных проб: прогестероновая проба (определение эстрогенной насыщенности, оценка адекватности реакции эндометрия на введение прогестерона). При отрицательной прогестероновой пробе – проведение циклической гормональной пробы (диагностика маточной формы аменореи);

2) при гиперпролактинемии – исследование функции щитовидной железы: гормональное исследование (ТТГ, Т3, Т4); УЗИ щитовидной железы; функциональные пробы с тиролиберином, метоклопромидом, парлоделом;

3) проведение функциональных проб – оценка секреции гонадотропинов (пробы с гонадолиберином, кломифеном), оценка функционального состояния коры надпочечников (малая и большая дексаметазоновые пробы, проба с кортиколиберином; оценка углеводного обмена);

4) по показаниям – диагностическая лапароскопия – исключить синдром истощения яичников, синдром резистентных яичников, синдром поликистозных яичников.

4. Возможные причины нарушения менструального цикла в данном случае: гипозестрогения различного генеза, внутриматочная патология, нарушение функции гипоталамо-гипофизарных структур.

Ответы к задаче №5.

1. Клинический диагноз: Миома матки больших размеров. Быстрый рост. Диагноз поставлен на основании данных бимануального исследования – наличие опухоли матки больших размеров (более 12–14 недель) и рост миомы за год на 9 недель.

2. План обследования:

1) УЗИ органов малого таза в сочетании с ЦДК;
2) клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус-фактор, RW, ВИЧ, гепатиты);

3) Rs грудной клетки;

4) ЭКГ;

5) заключение терапевта;

6) раздельное диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии;

7) УЗИ органов брюшной полости;

8) КТ (МРТ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;

9) УЗДГ вен нижних конечностей.

3. Дополнительное обследование:

1) КТ (МРТ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;

2) УЗДГ вен нижних конечностей;

3) Консультация онколога по показаниям (маршрутизация пациентки).

4. Лечебная тактика – оперативное лечение в плановом порядке в объеме экстирпации матки с придатками лапаротомным доступом (не исключается лапароскопический доступ). При подозрении на малигнизацию узла миомы – проведение срочного морфологического исследования, интраоперационный консилиум с участием онколога

Ответы к задаче № 6.

1. Клинический диагноз: Аномальное маточное кровотечение в постменопаузе.

Диагноз ставится на основании жалоб пациентки.

2. План обследования:

1) УЗИ органов малого таза в сочетании с ЦДК

2) клинико-лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус-фактор, RW, ВИЧ, гепатиты);

3) Rs грудной клетки;

4) ЭКГ;

5) заключение терапевта;

6) раздельное диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии.

3. Дополнительное исследование:

1) УЗИ брюшной полости;
2) КТ (МРТ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства;

3) УЗДГ вен нижних конечностей;

4. Лечебная тактика:

1) при морфологической верификации эндометриальной гиперплазии – оперативное лечение (абляция эндометрия, экстирпация матки с придатками) лапароскопическим доступом или гормональная терапия (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона);

2) при морфологической верификации эндометриальной гиперплазии с атипией – консультация онколога (маршрутизация пациентки), оперативное лечение лапароскопическим доступом в объеме экстирпация матки с придатками;

3) при морфологической верификации аденокарциномы – консультация онколога (маршрутизация пациентки), оперативное лечение в плановом порядке (объем зависит от стадии заболевания).

Ответы к задаче №7.

1. Врачебная тактика при первичном обращении пациентки к врачу:

1) провести физикальное обследование и гинекологический осмотр;
2) выполнить УЗИ органов малого таза – подтвердить наличие беременности в полости матки;

3) информированное консультирование о возможных методах прерывания беременности, их осложнениях и последствиях;

4) выдать направление на обследования, которые требуется для прерывания беременности (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус-фактор, RW, ВИЧ, гепатиты, ЭКГ, рентген грудной клетки, микроскопическое исследование отделяемого из влагалища и шейки матки);

5) прерывание беременности проводится не ранее 7 дней после обращения к врачу при сроке беременности 8–10 недель (неделя «тишины»).

2. Последовательность выполнения протокола медикаментозного прерывания беременности:

1) первый визит: консультация, обследование (сбор анамнеза; физикальное обследование; гинекологическое обследование; УЗИ органов малого таза; лабораторное обследование), информированное консультирование по всем вопросам медикаментозного прерывания беременности;

2) второй визит – принятие женщиной решения о прерывании беременности, подписание информированного согласия на прерывание беременности, прием мифепристона 200 мг, динамическое наблюдение в течение 1–1,5 часов;

3) третий визит через 24–48 часов после приема мифепристона – прием мизопростола 800 мкг под язык, динамическое наблюдение в течение 3–4 часов;

4) четвертый визит через 14 дней после приема мифепристона – оценка эффективности медикаментозного аборта (оценка общего состояния, гинекологический осмотр, УЗИ, анализ крови на β -ХГЧ, общий анализ крови по показаниям). В случае неэффективности – вакуум аспирация содержимого полости матки.

3. Схемы медикаментозного прерывания беременности:

1) до 49 дней аменореи: мифепристон 200 мг орально; мизопропростол 400 мкг орально, буккально или сублингвально через 24–48 часов;

2) до 63 дней аменореи: мифепристон 200 мг орально; мизопропростол 800 мкг вагинально, буккально или сублингвально через 36–48 часов.

4. Противопоказания к медикаментозному прерыванию беременности:

- 1) подозрение на внематочную беременность;
- 2) надпочечниковая недостаточность или длительная терапия глюкокортикоидными препаратами;
- 3) острая или хроническая почечная или печеночная недостаточность;
- 4) миома матки больших размеров;
- 5) наследственная порфирия;
- 6) нарушение гемостаза;
- 7) острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- 8) наличие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- 9) курение у женщин старше 35 лет без предварительной консультации терапевта;
- 10) кахексия;
- 11) заболевания эндокринной системы;
- 12) гормонально-зависимые опухоли;
- 13) беременность, наступившая на фоне применения ВМК;
- 14) беременность, наступившая после применения гормональных контрацептивных средств;
- 15) индивидуальная непереносимость мифепристона и/или мизопростола.

Учебное издание

Шешукова Наталия Алексеевна
Буданов Павел Валерьевич
Бахтияров Камиль Рафаэльевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Чебоксары, 2020 г.

Редактор *С.А. Леваков*
Компьютерная верстка и правка *М.А. Потапова*
Дизайн обложки *Н.В. Фирсова*

Подписано в печать 09.09.2020 г.
Дата выхода издания в свет 16.09.2020 г.
Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 14,6475. Заказ К-710. Тираж 500 экз.

Издательский дом «Среда»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75, оф. 12
+7 (8352) 655-731
info@phsreda.com
www.phsreda.com

Отпечатано в Студии печати «Максимум»
428005, Чебоксары, Гражданская, 75
+7 (8352) 655-047
info@maksimum21.ru
www.maksimum21.ru