

ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

(Клинические лекции)

Под ред. проф. **В.Н.Прилепской**

Москва
«МЕДпресс-информ»
2004

УДК 618.1
ББК 57.1
П50

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложило все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств

50 **Поликлиническая гинекология / Под ред. проф. В.Н.Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 624 с., ил.**
ISBN 5-98322-019-5

Книга представляет собой сборник клинических лекций по основным вопросам поликлинической гинекологии: заболевания шейки матки, влагалища и вульвы; диагностика и лечение заболеваний молочных желез; УЗИ-диагностика; бесплодный брак; ожирение; заместительная гормональная терапия. Вопросы репродуктивного здоровья освещают контрацепцию после родов и аборт, в периоде перименопаузы, после сексуального насилия, у подростков. Большое внимание уделено проблеме бесплодного брака, современным подходам к диагностике и лечению, в том числе медико-генетическому консультированию и методам вспомогательных репродуктивных технологий. В разделе о контрацепции с применением гестагенов особое внимание уделено фармакологии современных гестагенов, перспективам применения новых гестагенов, а также использованию гормональных внутриматочных систем в качестве контрацептивного и лечебного средства.

Отдельный раздел посвящен применению фитотерапии в акушерско-гинекологической практике, в том числе при бесплодии, нарушениях менструального цикла, в климактерическом периоде. Описаны основные принципы и методы фитотерапии.

Книга предназначена для врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, онкологов, дерматовенерологов, а также для врачей других специальностей, интересующихся данными проблемами.

УДК 618.1
ББК 57.1

ISBN 5-98322-019-5

© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2004

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (директор — акад. РАМН, проф. В.И.Кулаков)

П.Р.Абакарова, Т.М.Астахова, Г.Р.Байрамова, В.Е.Балан, Т.Н.Бибнева, О.В.Быковская, А.И.Волобуев, Е.В.Гогаева, З.К.Гаджиева, А.С.Гаспаров, А.Е.Голубенко, А.И.Гус, В.Н.Демидов, Н.В.Дмитриева, З.К.Есефидзе, Я.З.Зайдиева, Н.И.Кондриков, И.Е.Корнеева, А.Г.Косаченко, М.Н.Костава, Е.А.Кулабухова, В.И.Кулаков, А.В.Ледина, Б.В.Леонов, Ю.И.Липатенкова, Л.А.Марченко, Е.А.Межжевитинова, Е.Г.Назаренко, Т.А.Назаренко, Н.М.Назарова, О.Е.Озерова, Е.А.Осина, Л.И.Острейкова, В.О.Панов, М.М.Панова, В.Н.Прилепская, А.В.Пырегов, Ф.С.Ревазова, С.И.Роговская, Т.В.Руднева, И.С.Савельева, В.А.Синицын, В.Ю.Смольникова, В.М.Стругацкий, А.В.Тагиева, Т.Т.Тагиева, Е.В.Уварова, Н.Д.Фанченко, И.Ю.Фофанова, О.Б.Швецова, Р.Н.Щедрина, С.В.Юренева, К.А.Яворовская, В.В.Яглов

Кафедра клинической фармакологии Российского гос. мед. университета (зав. каф. — проф. Ю.Б.Белоусов)

И.Л.Асещкая, Ю.В.Белоусов

Кафедра онкологии Московского гос. мед.-стомат. университета (зав. каф. — проф. Л.З.Вельшер)

З.Р.Габуния, О.П.Гребенникова, В.Н.Прилепо, С.С.Чистяков

Кафедра акушерства и гинекологии леч. ф-та МГМСУ (зав. каф. — проф. И.Б.Манухин)

И.Б.Манухин, Г.Н.Минкина

Кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова (зав. каф. — проф. М.И.Балаболкин)

А.М.Мкртумян

Кафедра акушерства и гинекологии Омской гос. мед. академии (зав. каф. — проф. Е.Б.Рудакова)

Е.Б.Рудакова

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (директор — акад. РАМН М.И.Давыдов)

В.П.Козаченко

Нижегородская медицинская академия (ректор НГМА — чл.-корр. РАМН, проф. В.В.Шкарин)

Н.Д.Гладкова, Т.С.Качалина, Л.Б.Снопина

Институт прикладной физики РАН, Н.-Новгород (директор — чл.-корр. РАН А.Г.Литвак)

И.С.Кутис, Н.М.Шахова

Областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Н.-Новгород (глав. врач — Р.М.Зайцев)

И.А.Кузнецова

СОДЕРЖАНИЕ

1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, ВЛАГАЛИЩА И ВУЛЬВЫ	9
Эпидемиология, этиология и факторы риска заболеваний шейки матки (обзор литературы). <i>В.Н.Прилепская, А.Е.Голубенко</i>	9
Шейка матки в различные периоды жизни женщины. <i>Е.Б.Рудакова</i>	20
Роль воспалительных процессов половых органов в патологии шейки матки. <i>М.Н.Костава</i>	33
Микробиоценоз влагалища и патология шейки матки. Возможности коррекции дисбиотических состояний. <i>И.Б.Манухин, Г.Н.Минкина, В.С.Калинина</i>	37
Экзо- и эндоцервицит: морфологические аспекты. <i>Н.И.Кондриков</i>	47
Цервициты у больных с уреаплазменной инфекцией. <i>О.В.Быковская</i>	57
Эктопия шейки матки и гормональная контрацепция. <i>Н.М.Назарова</i>	70
Диагностические возможности кольпоскопии при воспалительных заболеваниях нижних отделов гениталий. <i>С.И.Роговская</i>	75
Возможности метода оптической когерентной томографии в визуализации слизистой шейки матки. <i>И.А.Кузнецова, Н.Д.Гладкова, Н.М.Шахова, Т.С.Качалина, Л.Б.Снопина, И.С.Кутис</i>	91
Роль вирусной инфекции в возникновении рака шейки матки. <i>В.П.Козаченко</i>	105
Вульвовагинальный кандидоз. <i>В.Н.Прилепская</i>	111
Бактериальный вагиноз. <i>Г.Р.Байрамова</i>	126
Вульводиния. <i>Л.А.Марченко</i>	135
2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	142
Современные принципы диагностики заболеваний молочных желез. <i>А.И.Волобуев, В.А.Синицын, Т.В.Руднева</i>	142

Роль рентгеномаммографии, УЗИ и МРТ в диагностике состояний молочных желез, сопровождающихся масталгией. <i>В.И.Кулаков, А.И.Волобуев, В.О.Панов, О.Е.Озерова, Т.В.Руднева, М.М.Панова, Е.А.Кулабухова, О.Б.Швецова</i>	154
Доброкачественные опухоли и предопухолевые заболевания молочных желез. <i>С.С.Чистяков, О.П.Гребенникова, З.Р.Габуня, В.Н.Прилепо</i>	165
Консервативные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. <i>Т.Т.Тагиева</i>	173
3. БЕСПЛОДНЫЙ БРАК	190
Современные подходы к лечению бесплодия. <i>Т.А.Назаренко</i>	190
Современные подходы к лечению бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом. <i>И.Е.Корнеева, В.Ю.Смольникова</i>	202
Роль цервикального фактора при бесплодии. <i>Е.Г.Назаренко</i>	212
Медико-генетическое консультирование и клинико-генетические методы обследования супружеских пар в программе ЭКО и ПЭ, ИКСИ. <i>Ж.И.Глинкина, В.А.Бахарев, [Б.В.Леонов], И.Г.Дзенис</i>	220
Применение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона ганиреликса в программе ЭКО. <i>[Б.В.Леонов], К.А.Яворовская, Е.А.Осина</i>	242
Роль соматотропной функции гипофиза в реализации программы ЭКО и ПЭ. <i>[Б.В.Леонов], К.А.Яворовская, Н.Д.Фанченко, Р.Н.Щедрина, Н.В.Дмитриева</i>	253
4. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ	262
Репродуктивное здоровье населения России: медицинские, социальные и демографические проблемы. <i>В.И.Кулаков</i>	262
Использование КОК в комплексе терапии и профилактики осложнений после аборта. <i>И.С.Савельева</i>	272
Медикаментозный аборт в ранние сроки беременности. <i>Т.М.Астахова</i>	287
Предменструальный синдром. <i>Е.А.Межевитинова</i>	292
Проблемы репродуктивного здоровья девочек. Пути профилактики и терапии его нарушений с помощью комбинированных гормональных контрацептивов. <i>Е.В.Уварова</i>	316
Контрацепция после родов. <i>В.В.Яглов</i>	323
Сексуальное насилие и экстренная контрацепция. <i>Т.Н.Бибнева</i>	326

Пременопауза и контрацептивные гормоны. <i>В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова</i>	341
Преформированные лечебные физические факторы как средство улучшения репродуктивной перспективы женщин. <u><i>В. М. Стругацкий</i></u>	346
Современные поливитаминные препараты. <i>И. Ю. Фофанова</i>	351
5. СОВРЕМЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕСТАГЕНОВ	365
Клиническая фармакология современных гестагенов. <i>И. Л. Асецкая, Ю. Б. Белоусов</i>	365
Новые гестагены – новые перспективы. <i>В. Н. Прилепская, Л. И. Острейкова</i>	372
Современные внутриматочные контрацептивы. <i>В. Н. Прилепская, Ф. С. Ревазова</i>	382
Левоноргестрел – содержащая внутриматочная система «Мирена» и возможности ее применения у женщин репродуктивного возраста. <i>А. В. Тагиева</i>	398
Применение гестагенной рилизинг-системы у женщин с сахарным диабетом. <i>П. Р. Абакарова</i>	407
6. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ) ...	416
Гормональная внутриматочная левоноргестрел-рилизинг- система – от контрацепции до ЗГТ. <i>Л. И. Острейкова</i>	416
Хирургическая менопауза и остеопороз. <i>С. В. Юренева</i>	441
Маточные кровотечения на фоне заместительной гормонотерапии: норма и патология. <i>Я. З. Зайдиева</i>	460
Заместительная гормонотерапия урогенитальных расстройств. <i>В. Е. Балан, З. К. Есефидзе, З. К. Гаджиева</i>	464
Недержание мочи у женщин: клиника, диагностика, лечение. <i>И. А. Аполихина, В. И. Кулаков</i>	479
7. ОЖИРЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА	488
Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. <i>В. Н. Прилепская</i>	488
Методы диагностики ожирения. <i>Е. В. Гагаева</i>	494
Современные подходы к лечению ожирения. <i>С. А. Бутрова</i>	502
Влияние Ксеникала на метаболические нарушения при синдроме инсулинорезистентности. <i>А. М. Мкртумян</i>	510

8. ФИТОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	515
Основные принципы и методы фитотерапии. <i>В.Н.Прилепская</i>	515
Климактерический синдром. Возможности фитотерапии. <i>А.В.Ледина</i>	519
Бесплодие, нарушение менструального цикла и фитотерапия. <i>Т.А.Назаренко</i>	525
Преимущества фитотерапии при лечении гинекологической патологии. <i>А.В.Ледина, А.В.Тагиева</i>	530
Возможности применения препаратов растительного происхождения в акушерской практике. <i>И.Ю.Фофанова</i> ...	534
9. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА	540
Ультразвуковая диагностика цистоаденом яичников. <i>В.Н.Демидов, А.И.Гус</i>	540
Эхо- и доплерометрия при опухолях яичников. <i>В.Н.Демидов, Ю.И.Липатенкова</i>	554
10. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ГИНЕКОЛОГИИ	571
Экстренная хирургическая помощь в гинекологии. <i>В.И.Кулаков, А.С.Гаспаров, А.Г.Косаченко</i>	571
Мультимодальный подход к обезболиванию малых хирургических вмешательств в амбулаторных условиях. <i>А.В.Пырегов, А.А.Куземин</i>	591
ЛИТЕРАТУРА	596

К НАШИМ ЧИТАТЕЛЯМ

Книга «Поликлиническая гинекология» представляет собой сборник лекций по наиболее актуальным проблемам гинекологии.

Основу ее составляют материалы семинара «Амбулаторно-поликлиническая гинекология – современные направления», который состоялся в Москве на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (май, 2002 г.). Лекции сгруппированы по основным актуальным направлениям, которые, как показало анкетирование слушателей, вызвали у них наибольший интерес.

Безусловно, клинические лекции представляют интерес не только для врачей поликлинических учреждений, но и стационаров, поскольку в современных условиях становятся в известной мере условными границы между этими звеньями акушерско-гинекологической помощи.

Коллектив авторов и редакторы будут благодарны читателям за отзывы и пожелания.

1

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, ВЛАГАЛИЩА И ВУЛЬВЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ (Обзор литературы)

В. Н. Прилепская, А. Е. Голубенко

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки составляет, по данным различных авторов, от 10 до 15%. Возникновение и развитие патологических процессов на шейке матки — достаточно сложный и малоизученный процесс. Между тем во многих странах мира изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний шейки матки уделяется значительное внимание. Это связано прежде всего с тем, что рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов во многих странах мира. Он составляет около 12% злокачественных опухолей, выявляемых у женщин.

Многие авторы отмечают определенную этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в процессе канцерогенеза. Так, выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и распространенный рак шейки матки. В связи с этим изучение как доброкачественных, так и предраковых заболеваний имеет большое значение в плане профилактики рака шейки матки. Многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира способствуют уточнению этиопатогенетических и клинико-диагностических особенностей заболеваний шейки матки.

По данным литературы определенную роль в развитии заболеваний шейки матки играют национальные, климато-гео-

графические и социально-экономические факторы. И. Глиман (1967), Н.С. Киселева (1971), О.Л. Смахтина (1975) провели эпидемиологические исследования в среднеазиатских республиках. На 1000 осмотренных в Таджикистане предопухольные заболевания шейки матки у коренных жительниц встречались в 4 раза реже в сравнении с некоренными, а у городских жительниц чаще, чем у сельских. В Киргизской ССР наибольшая заболеваемость предраком шейки матки была обнаружена у табакосадов зоны Таласа и в Ошской области. В Казахской ССР наибольшая заболеваемость предопухольными заболеваниями выявлена у русских, белорусок, украинок по сравнению с тюркскими женщинами (казашки, уйгурки, узбечки, татарки), что, по-видимому, могло быть связано с особенностями быта, обычаев, гигиенических навыков.

По данным исследований, проведенных в 70-х годах в Грузинской ССР, рак шейки матки встречается в 2,5 раза чаще у некоренного населения республики. В 5 раз выше рак шейки матки регистрируется в Абхазии, чем в Аджарии (Чарквиани Л.И., 1970). Авторы объясняют этот факт тем, что население Аджарии исповедует ислам, то есть достаточно широко распространена циркумцизия у мужчин. М.Г. Гаджиева на основании исследований, проведенных в Азербайджанской ССР в 1954—1963 гг., приводит данные о том, что частота рака шейки матки в этой республике в 2 раза меньше общесоюзных. Причем рак шейки матки в 4 раза чаще встречается у городских жительниц по сравнению с сельскими и заболеваемость чаще регистрируется у проживающих в низменных и предгорных районах (до 500 м над уровнем моря).

При изучении краевых особенностей рака шейки матки в Казахстане С.Н. Нугманов и соавт. (1970) выявили, что наиболее высокая заболеваемость и смертность регистрируются в Восточно-Казахстанской области и Алма-Ате, а самая низкая — в Чимкентской и Кзыл-Ордынской областях. Наиболее часто заболевание диагностируется у городских жителей. У коренного населения Казахстана рак шейки матки встречается в 2,5 раза реже, чем у некоренного.

В последнее время, по данным различных авторов, установлена связь между преимущественным развитием патологических процессов на шейке матки (вплоть до развития предраковых заболеваний и рака шейки матки) у различных национальных групп населения, а также у иммигрантов. Так, по данным Т.К. Young и соавт. (2000), рак шейки матки встречается гораздо чаще среди некоренного населения Манитоба (Канада), чем коренного. М.Р. Partin и соавт. (1999) провели

исследование по эпидемиологии рака среди американских индейцев. Авторы показали, что частота рака шейки матки немного выше, чем у американок европеоидной расы, а частота рака молочной железы — достоверно ниже. Н. J. Lusch и М. А. Rahim (1981) в своем исследовании определили, что для «бедных» стран так называемого третьего мира основными формами рака являются рак шейки матки и ротовой полости. По данным R. G. Fruchter и соавт. (1990), процент рака шейки матки среди англоговорящих иммигранток с Карибских островов несколько ниже, чем среди темнокожего населения США и выходцев с Гаити. Т. М. Becker и соавт. (1991) исследовали 1603 беспорядочно отобранных испанок, натуральных американок и белых женщин неиспанок в Нью-Мексико. Обнаружено, что 9% обследованных были ВПЧ-положительны. Из них 13,7% — неиспанок, 9,7% — испанок и 6,6% — натуральных американок. Распространенность ВПЧ была отчетливо связана с молодым возрастом (14–19 лет). G. E. Hendershot (1987) отмечает религиозные и национальные различия в частоте рака шейки матки. Автор отмечает, что эти различия скорее всего связаны с особенностями гигиенических навыков, предпочтением барьерных методов контрацепции среди негроидной и европеоидной рас, а также различных религиозных групп. Так, среди евреек, африканок и некоторых представителей религиозных групп среди европеоидной расы повышенная частота рака шейки матки может быть связана с тем, что эти женщины не используют барьерные методы контрацепции.

По данным того же автора, в исследовании 1982 г. отмечается, что повышенная частота рака шейки матки регистрируется у женщин, имеющих низкий социально-экономический статус и проживающих в сельских регионах страны. С. W. Critchlow и соавт. (1995) сообщают о более высокой частоте эктопии шейки матки и экзоцервицита у женщин, использующих частые спринцевания.

В последнее время публикации, посвященные крупномасштабным эпидемиологическим исследованиям, отсутствуют.

На протяжении многих десятков лет учеными высказывалось предположение о главенствующей роли инфекционного фактора в генезе рака шейки матки, причем значительное количество инфекций нижнего отдела генитального тракта женщин считалось этиологическим фактором. В настоящее время наибольший интерес среди инфекций, передающихся половым путем, представляют хламидии и папилломавирусы. Это связано отчасти с высокой частотой выявления данных

инфекций у гинекологических больных. Среди пациенток с патологией шейки матки хламидии обнаруживаются в 40–49% случаев (Кутлин А.В. и др., 1996). У 11–46% сексуально-активных женщин в тканях мочеполового тракта обнаруживается ДНК вируса папилломы человека (Donnelly J. et al., 1996). Особое значение приобретает тот факт, что наибольшая частота инфицированности выявляется в молодом возрасте. Так, по данным M. Delcroix (1994), около 86% всех новых случаев урогенитального хламидиоза и папилломавирусной инфекции (ПВИ) отмечается у пациенток моложе 30 лет.

А.С.Прозоров и соавт. (1996) установили взаимосвязь лейкоплакии шейки матки с инфицированностью вирусом простого герпеса 2-го типа и цитомегаловирусом.

Однако в настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, в которой ведущая роль отдается папилломавирусной инфекции. История развития биологии ПВИ связана с развитием лабораторных технологий. Только в 80-х годах XX в. был идентифицирован самый высокоонкогенный тип вируса папилломы человека (ВПЧ) — 16-й. Особую роль в развитии представлений о роли ВПЧ в генезе заболеваний шейки матки сыграло открытие полимеразной цепной реакции (ПЦР), благодаря которой была выявлена высокая связь ВПЧ и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

В настоящее время идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, из которых 30 инфицируют генитальный тракт человека. Нумерация типов ВПЧ идет от времени открытия типа вируса. Выделяют типы, подтипы и варианты типа вируса по различиям в составе ДНК. Различия в составе ДНК между типами вируса составляют более 10%, между подтипами от 2 до 10%, между вариантами типа вируса — менее 2%. Кроме того, среди типов ВПЧ-инфекции выделяют группы различного онкологического риска. Так, к низкому онкологическому риску относят ВПЧ 11, 6, 40, 42, 43, 44 и 61-го типов; к среднему риску — 30, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58; к высокому риску — 16, 18 и 31-го типы вируса.

По данным J.J.Curter и соавт. (1996) выявление серопозитивного вируса папилломы человека типа 16 в 5,7 раза увеличивает вероятность развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, чем выявление ВПЧ 16-го типа без обнаружения в организме антител к нему.

М.М.Schiffman и соавт. (1995) при обследовании 500 больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией так

описывают эпидемиологический профиль: это женщины с ранним началом половой жизни, имеющие большое количество половых партнеров, курящие большое количество сигарет в день и имеющие низкий социально-экономический статус. 76% таких пациенток были ВПЧ-положительны.

Идентификация ВПЧ-инфекции при различной патологии шейки матки имеет также географические особенности. В различных регионах мира выявляются различные типы папилломавирусной инфекции. Так, в 1993 г. в Тайване обследовано 43 больных раком шейки матки. 72% из них были ВПЧ-положительны. ВПЧ 16-го типа выявлен у 15% больных, 18-го типа – у 2 больных; 11, 33, 52, 58-го соответственно по одной больной, ВПЧ 31 и 42-го типа не идентифицирован. У 5 больных ВПЧ не был обнаружен.

D.V.Thomas и соавт. (2001) при обследовании 190 больных с распространенным раком шейки матки и 75 больных с раком *in situ* в Бангкоке выявили ВПЧ у 79 и 57% больных соответственно. При типировании вирусов были обнаружены 16 и 18-е типы, а 31, 33, 35 и 39-е не были идентифицированы. Причем такие факторы, как курение, цервикальные инфекции, низкий социально-экономический статус, имели значение для развития только рака *in situ*, но не для распространенного рака шейки матки. У ВПЧ-положительных больных с раком *in situ*, по данным авторов, в 4 раза чаще развивался агрессивный рак шейки матки, чем у ВПЧ-отрицательных.

По данным T.Sasagawa и соавт. (2001), 11, 39, 42, 44, 53, 59, 62 и 66-й типы ВПЧ связаны с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени; типы 16, 18, 31, 51, 52, 58 – с плоскоклеточным раком шейки матки; 16 и 18-й типы – с аденокарциномой; 6 и 11-й – с кондиломами; 16, 51, 52, 58-й – с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени.

По данным D.Eschle и соавт. (1992), имеются географические особенности нуклеотидной последовательности гена E7 вируса папилломы человека 16 и 18-го типов в Танзании и Германии. Авторы предполагают, что подобные географические особенности существуют и в других регионах мира. C.Kammer и соавт. (2000) считают, что по антигенному составу ВПЧ 16-го типа можно выделить азиатско-американский, северо-американский, европейский и африканский типы вируса. Однако, согласно результатам других авторов, производивших исследования папилломавирусной инфекции человека в Колумбии и Испании, теория географической распространенности ВПЧ-инфекции недостаточно убедительна.

По данным исследований, проведенных в Коста-Рике в 2001 г., отмечается высокая распространенность ВПЧ-инфекции у больных с CIN. J.Dillner и соавт. (1994) показали, что основным инфекционным агентом у больных раком шейки матки в Северной Швеции является вирус папилломы человека 16-го типа.

По данным Н.С.Киселевой (1967), предопухолевые заболевания шейки матки в 2 раза чаще встречаются у коренных жительниц Киргизии по сравнению с русскими. При изучении заболеваемости шейки матки в Казахстане О.Л.Смахтина (1975) отметила, что самая низкая частота заболеваний шейки матки регистрируется у коренных жительниц, представителей тюркской группы. Автор связывает данный факт с особенностями быта, обычаев, гигиенических навыков, а также невысоким количеством абортос у данной группы населения. Частота предопухолевых заболеваний шейки матки не связана с принадлежностью к той или иной этнической группе, а скорее зависит от места жительства.

Благодаря последним эпидемиологическим исследованиям установлено, что риск ПВИ выше у некоренного населения региона и мигрантов из других регионов. Так, у мексиканок, рожденных в США, регистрируются более низкие уровни ВПЧ-инфекции, чем у мексиканок, рожденных в Мексике и проживающих в США (Giuliano A.R. et al., 2001). Авторы исследования предполагают, что в этом случае имеет значение сексуальное поведение мужчин. Распространенность ВПЧ-инфекции среди американских мексиканок составляет 14,4%. ВПЧ 16-го типа, по данным авторов, одинаково распространен в США и в Мексике. Самая высокая заболеваемость отмечена в возрасте 16–25 лет – 25%; самая низкая в возрасте 56–65 лет – 5,3%.

По данным T.Nyarai и соавт. (2001), обследовавших 728 жительниц Венгрии, распространенность папилломавирусной инфекции гениталий составляет 14%. Авторами выявлены «маркеры» ПВИ: возраст моложе 24 лет, нерегулярная половая жизнь, курение, аномальная цитологическая картина в цервикальных мазках, наличие кондилом и генитального рака у кого-либо из членов семьи, а также проживание в регионе с высоким уровнем безработицы. Использование презерватива снижает риск заражения папилломавирусной инфекцией гениталий, причем независимо от того, какой именно фактор риска присутствует у данной пациентки.

D.В.Мак и соавт. (1993) при обследовании коренных жительниц Австралии отметили, что частота диспластических

поражений шейки матки у них ниже, чем в целом по данной территории. У 1,6% больных обнаружена CIN, у 2,6% получены данные о заражении ВПЧ; в возрастной группе от 15 до 19 лет выявляемость CIN составила 4,7%.

По данным различных авторов восприимчивость цервикального эпителия к вирусу папилломы человека связана с генетической предрасположенностью. В геноме человека открыт белок p53. Исследованием его структуры занимаются ведущие биологи мира, считая, что он является узловой точкой генома, изменения в которой запускают развитие опухоли. В 1990 г. были определены функции p53 в нормальных клетках как гена — супрессора опухолевого роста. В литературе достаточно широко обсуждалась роль других инфекционных факторов в этиологии заболеваний шейки матки. S.Graham и соавт. (1985) высказали предположение, что рак шейки матки ассоциирован с вирусом простого герпеса 2-го типа. N.Reesink-Peters и соавт. (2001) изучали присутствие антител к *Chlamidia trachomatis* при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и не выявили никакой взаимосвязи. J.Dillner и соавт. (1994) исследовали антитела к хламидиям, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу простого герпеса 2-го типа и вирусу папилломы человека 16 и 18-го типа у 94 больных раком шейки матки в Финляндии. Были выявлены повышенные уровни антител к ВПЧ 16 и 18-го типа, а также небольшое увеличение титра антихламидийных антител. В некоторых исследованиях (Critchlow C.W. et al., 1995) показана взаимосвязь выявления хламидий при эктопии шейки матки, ассоциированной с экзоцервицитом. Хронические экзоцервициты чаще всего обнаруживаются при сочетании кондилом шейки матки и CIN с эктопией, что объясняется благоприятными условиями для внедрения и колонизации этих микроорганизмов в цилиндрическом эпителии.

K.A.Ward и соавт. (1994), обследовав 212 пациенток, обратившихся с жалобами на аногенитальные бородавки, в 56% при кольпоскопии и в 32% случаев при цитологическом исследовании цервикальных мазков обнаружили патологию шейки матки.

Многие исследователи отмечают «высокую возможность ассоциации между хламидиями и цервикальной интраэпителиальной неоплазией» (Carta G. et al., 1994; Schneider A. et al., 1996).

R.Cartier и I.Cartier (1993) предлагают диспластические процессы шейки матки трактовать как заболевание, передаю-

щеется половым путем. При этом данное положение авторы аргументируют следующими доводами:

- 1) рак шейки матки очень редко наблюдается у монашек;
- 2) частота рака шейки матки в 3,5 раза выше у женщин, мужа которых страдают раком полового члена;
- 3) цервикальная интраэпителиальная неоплазия часто сочетается с большинством заболеваний, передающихся половым путем.

В ряде эпидемиологических исследований было отмечено снижение заболеваемости раком шейки матки у женщин, чьи мужья подвергались циркумцизии. Этот факт связывали с возможным канцерогенным действием смегмы. В других исследованиях авторы, пытаясь объяснить отсутствие рака шейки матки у девственниц и монахинь, высказывали предположение о канцерогенности содержащихся в сперме гистонов и протаминов, которые в культуре ткани вызывали атипичную многослойную эпителию шейки матки (Киселев Ф.Л., 1990).

Курение также относят к одному из вероятных факторов риска патологии шейки матки. По данным некоторых авторов курение ассоциировано с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки. Причем риск заболевания повышается с увеличением количества сигарет в день и продолжительностью курения. Риск рака шейки матки не изменяется при продолжительности курения менее 20 лет, а риск CIN четко коррелирует с продолжительностью курения. S.F.Daly и соавт. (1998) доказали, что у женщин, выкуривающих более 20 сигарет в день, риск плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени увеличивается в 5 раз. По данным S.E.Barton и соавт. (1989), в цервикальной слизи курящих женщин обнаружены производные никотина, которые снижают число клеток Лангерганса в шейке матки, что приводит к персистенции вируса папилломы человека. Кроме того, продукты метаболизма никотина могут индуцировать мутации, способствуя процессу канцерогенеза. Следовательно, присутствующие в табачном дыме канцерогены могут действовать на разных этапах изолированно или в сочетании с ВПЧ. Однако F.X.Bosch и соавт. (1992) отмечают слабую корреляцию курения с раком шейки матки по сравнению с другими факторами риска.

В литературе обсуждается возможность диетической детерминированности заболеваний шейки матки. Так, по данным K.A.Keefe и соавт. (2001), у ВПЧ-отрицательных женщин с CIN, на протяжении 2 лет принимавших каротин (30 мг/сут.),

отмечен регресс плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени в 30% случаев, высокой степени — в 18% случаев. В случае ВПЧ-положительных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений такой корреляции не наблюдалось. R. Негтего и соавт. (1991) показали, что витамин С, каротиноиды в сочетании с витамином С снижают риск развития рака шейки матки. Однако, по данным К. Mallio и соавт. (1990), не выявлено никакой взаимосвязи между повышенным или недостаточным потреблением витаминов А и С, фолиевой кислоты, каротиноидов с развитием рака шейки матки.

Большой практический интерес представляет влияние различных методов контрацепции на возникновение генитальных инфекций и патологии шейки матки. Для профилактики инфекций, передающихся половым путем, наиболее предпочтительны барьерные методы контрацепции. D. V. Thomas и соавт. (1996) при изучении анамнеза больных раком шейки матки установили, что длительное использование эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции увеличивает риск развития рака шейки матки. Риск развития рака также возрастает и при использовании КОК с повышенным содержанием гестагенов. По данным М. М. Madeleine и соавт. (2001), риск развития рака шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией повышается при длительным (более 12 лет) использовании оральных контрацептивов. С. Morrison и соавт. (2001), изучая влияние гормональной контрацепции на возможность развития цервикальной инфекции, установили, что прием комбинированных оральных контрацептивов не ассоциируется с инфекциями экзоцервикса. Использование Депо-Провера, как считают некоторые авторы, связано с повышенным риском инфекционных поражений шейки матки у пациенток до 18 лет. Однако, по данным N. Munos и соавт. (1999), использование контрацепции независимо от метода снижает заболеваемость папилломавирусной инфекции. M. Schiff и соавт. (2000) выявили факторы риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии среди индианок американского происхождения и установили, что риск развития CIN увеличивается при использовании внутриматочной контрацепции женщинами с ВПЧ-инфекциями. Оральная контрацепция положительно коррелирует с эктопией шейки матки, особенно в присутствии цервикальной инфекции.

В. Kaplan и соавт. (1998) сообщают, что при цитологически выявленной дисплазии шейки матки на фоне длительного (более 5 лет) использования внутриматочного контрацептива, изменения в цервикальных мазках исчезают самостоятельно

после извлечения ВМС. D.V.Thomas и соавт. (1996) при исследовании 225 больных раком шейки матки в Тайланде установили, что большое количество половых партнеров увеличивает риск заболевания. Авторы предположили, что повышенная частота рака шейки матки у женщин, вступивших в брак после 30 лет, может быть связана с тем, что до женитьбы их мужья пользовались услугами проституток. При исследовании риска развития рака шейки матки среди семейных пар установлено, что риск заболевания повышается в 5,2 раза в семьях, в которых один из супругов имел 20 и более половых партнеров в течение жизни. F.X.Bosch и соавт. (1994) провели исследование женщин групп повышенного риска в Испании и Колумбии. Была выявлена зависимость между риском развития рака шейки матки, большим количеством половых партнеров и продолжительностью партнерства, ВПЧ-инфекцией. Авторами сделан вывод, что повышенный риск рака шейки матки в Латинской Америке связан с эндемическими особенностями ВПЧ-инфекции и недостаточной элиминацией вируса в группах повышенного риска.

Интересные данные получены при изучении влияния беременности и родов на частоту заболеваний шейки матки. По данным N.Munos и соавт. (1999), не обнаружена связь между выявляемостью ДНК ВПЧ и количеством родов. В возникновении предраковых состояний шейки матки многие исследователи придают большое значение родовой травме и травме после искусственного аборта. Чем больше родов в анамнезе, тем реже выявляется рак шейки матки, и чем больше аборт, тем чаще заболеваемость раком шейки матки. В.Н.Вехновский (1984) при обследовании в течение 3 лет женщин после искусственного аборта отметил различную патологию шейки матки. Причем заболеваемость была выше в группе пациенток, у которых срок беременности при медицинском аборте составлял 11–12 нед. Исследование «случай-контроль» в 8 городах Франции в 1984 г. показало, что у женщин с двумя и более абортами в анамнезе риск заболевания раком шейки матки в 5 раз выше, чем у не имевших искусственных аборт. Эпидемиологические исследования, проведенные в 70-х годах в Армянской ССР, показали, что основная масса случаев рака шейки матки регистрируется в 3 городах республики – Ереване, Кировокане и Ленинанконе, где в то время производилось больше всего искусственных аборт.

Канцерогенное действие аборта может быть связано с механической травмой эндоцервикса и возможной инфекцией. В результате этого нередко развивается хронический воспа-

лительный процесс, на фоне которого могут возникать клеточная атипия и дисплазия эпителия шейки матки. Роли механической травмы как возможного фактора нарушения регенерации в зоне эктопии шейки матки посвящены и исследования последних лет. K.J.Syrjanen (1996) показал, что цервикальная эктопия встречается в 2 раза чаще на передней губе шейки матки по сравнению с другими локализациями. Цилиндрический эпителий в силу своего однорядного строения является наиболее уязвимым к механическому повреждению. По данным G.Tordjman (1976), во время полового акта контакт полового члена у женщин, имеющих матку в положении *anteflexio*, происходит преимущественно с передней губой шейки матки; при положении матки в *retroflexio* – с задней вне зависимости от выбранной парой позы. Факторами механической травмы цилиндрического эпителия цервикального канала могут быть барьерные средства контрацепции и влагаллищные тампоны типа «Тампакс» (Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., 2002).

Различные авторы указывают на роль профессиональных вредностей в этиопатогенезе заболеваний шейки матки. О.Л.Смахтина (1975) отмечает более высокую частоту заболеваний шейки матки у работниц табачной и нефтеперерабатывающей промышленности. Причем самая высокая заболеваемость регистрируется у женщин, имеющих непосредственный контакт с вредными веществами. A.Vlaig и соавт. (1979) провели анализ 330 смертей работниц прачечных и химчисток. Среди данной когорты женщин отмечен увеличенный риск развития рака легкого и рака шейки матки.

Таким образом, вопросы этиологии и факторов риска развития заболеваний шейки матки в настоящее время остаются недостаточно изученными. Актуальность данной проблемы требует дальнейших исследований с целью определения климато-географических, профессиональных и бытовых predisposing факторов патологии шейки матки, влияния репродуктивного поведения женщин на заболеваемость, а также выяснения других причин, имеющих значение в этиопатогенезе заболеваний экзоцервикса.

ШЕЙКА МАТКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ

Е. Б. Рудакова

Шейка матки имеет свои клинические и морфофункциональные особенности в различные возрастные периоды жизни женщины. Вместе с телом матки шейка образуется путем слияния мюллеровых каналов на 12–16-й неделе внутриутробного развития. Слизистая оболочка, покрывающая влагалищную часть шейки матки, — экзоцервикс, состоит из 4 слоев, каждый из которых является этапом созревания многослойного плоского эпителия (МПЭ): базальные клетки (один ряд незрелых клеток); парабазальные клетки (несколько рядов), те и другие обладают митотической активностью; промежуточные, умеренно дифференцированные клетки (6–7 рядов); поверхностные клетки (2–3 ряда) — это высоко дифференцированные клетки, обладающие тенденцией к ороговению.

Слизистая оболочка, выстилающая цервикальный канал, — эндоцервикс, представляет собой один ряд высоких цилиндрических клеток с базально расположенными ядрами. Область перехода МПЭ в цилиндрический эпителий (ЦЭ) имеет сложную гистоархитектонику и играет важную роль в возникновении патологических процессов шейки матки. В переходной зоне над базальной мембраной появляется слой мелких резервных клеток, обладающих бипотентными свойствами (могут дифференцироваться в МПЭ и ЦЭ); над ними располагаются или цилиндрические клетки, или клетки незрелого метапластического эпителия. Переходная зона может располагаться на влагалищной части шейки матки — возникает эктопия (несвойственное расположение цилиндрического эпителия). Переходная зона может совпадать с границей наружного и внутреннего зева или же располагаться в нижней трети цервикального канала. Все изменения на шейке матки связаны либо с возрастными гормональными изменениями, либо с нарушением гормонального баланса и иммунного статуса, либо с воздействием внешних факторов: инфекция, химическое, физическое или травматическое поражение (в родах, в результате лечебных мероприятий).

Во внутриутробном периоде смещение переходной зоны на экзоцервикс (появление эктопии) считается нормальным

этапом развития шейки матки и объясняется воздействием эстрогенов, продуцируемых материнским организмом. По мере роста и развития организма у большинства девочек происходит уменьшение эктопии и к периоду полового созревания она практически исчезает (Прилепская В.Н., 2001). Иногда процесс задерживается, эктопия сохраняется до пубертатного возраста и определяется как *врожденная эктопия*. Если при этом имеется еще и нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений и на влагалищной части шейки матки возникает выворот обычно передней стенки цервикального канала, то картина соответствует *врожденному эктропиону*. В репродуктивном возрасте в большинстве случаев переходная зона совпадает с границей между наружным и внутренним зевом. Но нередко под влиянием гормонального дисбаланса, инфекции, воспалительного процесса, химических раздражителей, травм происходит смещение переходной зоны на экзоцервикс и возникает *приобретенная эктопия*. В ряде случаев она подлежит лечению, и если появляется вновь, то ставится диагноз рецидивирующей эктопии. В период постменопаузы в связи с инволюционными процессами в половой системе отмечается смещение переходной зоны в нижнюю треть эндоцервикса. Эктопия цилиндрического эпителия в чистом виде в этом возрасте встречается крайне редко (Прилепская В.Н., 1999, 2001; Краснопольский В.И., 1997).

Распространенность эктопии у женщин очень высока. Она встречается, по нашим данным, у 38,8% женщин, в том числе у 49,2% гинекологических больных, наиболее часто выявляется у нерожавших женщин в возрасте до 25 лет (от 54,2 до 90% случаев). В настоящее время выделяют 3 вида эктопии (Рудакова Е.Б., 1999, 2001): врожденную – встречается у 11,3% женщин, приобретенную – у 65,6% и рецидивирующую – у 23,1%, а также 2 клинические формы: осложненную – у 82,3% и неосложненную – у 17,7%. К осложненным формам эктопии относится сочетание ее с нарушением эпителиально-стромальных взаимоотношений (эктропион) с воспалительным процессом шейки матки и влагалища, с другими фоновыми, а также предраковыми процессами. По нашим данным, эктопия до 18 лет встречается у 12,3% женщин, в 18–35 лет – у 69,3% женщин, в 36–45 лет – у 11% женщин, в 46 лет и старше – у 7,3% женщин.

Основными методами диагностики эктопии, как и других изменений на шейке матки, являются осмотр в зеркалах, простая и расширенная кольпоскопия, оценка влагалищного ми-

кробиоценоза, цитологическое исследование мазков-отпечатков (так называемые ПАП-мазки) и прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Кольпоскопические картины при эктопии отличаются многообразием. Согласно современной международной терминологии, кольпоскопии при эктопии чаще всего встречаются (Прилепская В.Н. и др., 1997): 1) нормальные кольпоскопические образования (цилиндрический эпителий — ЦЭ, нормальная зона трансформации — ЗТ в различных сочетаниях); 2) ненормальные кольпоскопические образования в зоне трансформации и за ее пределами в виде ацетобелого эпителия, мозаики, пунктации, атипических сосудов, йоднегативной зоны, лейкоплакии.

Характерная кольпоскопическая картина наблюдается при эктропионе (вывороте цервикального канала): на фоне ЦЭ и ЗТ имеются *palma cervicalis* в виде еловых ветвей, если эктропион врожденный, и беспорядочное расположение *palma cervicalis* при травматическом поражении шейки матки.

По нашим данным, частота различных кольпоскопических картин при эктопии варьирует в зависимости от возраста. Так, цилиндрический эпителий в эктопиях преобладает в возрастной группе до 35 лет (17,8%) и отсутствует у пациенток старше 46 лет. Законченная зона трансформации преобладает в возрастной группе старше 36 лет (50,4%). По данным В.Н.Прилепской и Н.В.Царевой (1997), в постменопаузе эктопия в виде очагов цилиндрического эпителия не выявляется ни в одном случае. У 37% женщин наблюдаются остаточные явления эктопии в виде ЗТ с открытыми и закрытыми железами. Врожденный эктропион преобладает в группе до 18 лет, в других группах — практически не встречается. Аномальные кольпоскопические картины (ЗТ с атипичными сосудами, лейкоплакией, пунктацией, мозаикой, ацетобелым эпителием и ороговением желез) определяются в основном у пациенток с эктопией шейки матки в возрасте 36–45 лет (в 50% случаев).

Разнообразие клинических проявлений эктопии определяет врачебную тактику. Принципиальным является трактовка изменений на шейке матки в МКБ-Х. К болезням и проблемам здоровья согласно МКБ-Х относится только осложненная форма эктопии. Осложненная эктопия на фоне нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений, инфекционного процесса или в сочетании с другими фоновыми и предраковыми процессами (полип, лейкоплакия, диспла-

зия) подлежит лечению с целью профилактики восходящих воспалительных процессов, нарушений репродуктивной функции и рака шейки матки. Неосложненная эктопия относится не к болезням и проблемам здоровья, а к гистофизиологическим особенностям шейки матки и не нуждается в терапевтических местных мероприятиях. В необходимых случаях следует проводить коррекцию измененного гормонального фона, нарушенной менструальной функции, рекомендовать для контрацепции ОК. Все другие изменения на шейке матки однозначно трактуются как патологические и требуют лечения.

Кроме эктопии на шейке матки нередко возникают воспалительные процессы. *Цервициты* — это тотальное воспаление шейки матки, включающее слизистую оболочку влагалищной части шейки матки (экзоцервицит) и слизистую оболочку канала шейки (эндоцервицит). Эктопии и цервициты тесно связаны между собой. По нашим данным, эктопии сочетаются с воспалением влагалища и шейки матки в 67,7% случаев. Цервициты являются одной из основной причин эктопии шейки матки и могут обуславливать рецидивы этого процесса. Однако нередко цервициты существуют и без эктопии. В репродуктивном возрасте воспалительные процессы в экзо- и эндоцервиксе могут быть вызваны как возбудителями неспецифической, так и специфической этиологии. Неспецифические экзо- и эндоцервициты — это инфекционно-воспалительные заболевания, обусловленные действием условно патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, стрептококков, стафилококков и др.). Специфические экзо- и эндоцервициты могут быть обусловлены инфекционными заболеваниями, передающимися половым путем, — хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, кандидоз, вирусные заболевания и др.

Кольпоскопические картины при экзоцервицитах позволяют различить очаговый и диффузный варианты. Следует отметить, что, по мнению ряда авторов, кольпоскопия может помочь предварительной оценке характера инфекции шейки матки. Так, например, гипертрофические эктопии призматического эпителия и картина фолликулярного цервицита позволяют заподозрить хламидийную инфекцию. Повышенное развитие сосудистой сети в виде «завитков», «розочек» в поверхностных слоях, йоднегативные зоны часто отмечаются при вирусной инфекции. Для плоских кондилом характерно наличие участков ацетобелого эпителия, которые становятся различимыми после пробы с уксусной кислотой. Чередование

«шероховатых» зон с «лакированной» поверхностью, появление сосудов в виде «брызг» и «точек» свидетельствуют о генитальном кандидозе. В постменопаузе на фоне возрастного дефицита эстрогенов происходят атрофические изменения шейки матки, связанные с ухудшением трофики и снижением микроциркуляции. Эти атрофические изменения у 88% пациенток – диффузные, у 12% пациенток – очаговые. У 70% пациенток атрофические изменения сочетаются с воспалительной реакцией экзоцервикса – атрофическим неспецифическим экзоцервицитом. При этом выявляется следующая кольпоскопическая картина в отличие от картины воспаления шейки матки в репродуктивном возрасте: отсутствуют признаки отека и гиперемии, слизистая неравномерно истончена просвечивающимися, легко травмирующимися подэпителиальными сосудами. Следует помнить, что воспаление экзо- и эндоцервикса может симулировать картину клеточной атипии при проведении цитологического исследования, поэтому все морфологические исследования проводят после санации влагалища.

Диагностика экзо- и эндоцервицита с верификацией инфекционного агента, чаще при наличии эктопии, очень важна, так как в этом случае нередко, особенно при вирусной и хламидийной инфекции, возникают предраковые процессы и рак. Это связано с тем, что хронический воспалительный процесс шейки матки влияет на процессы метаплазии при эктопиях (пролиферации и дифференцировки резервных клеток) и в ряде случаев может привести к развитию дисплазии. Дисплазия шейки матки – это предрак. Дисплазию рассматривают как патологический процесс, начинающийся в переходном метапластическом эпителии, который выражается в появлении атипичных клеток на фоне повышенной пролиферации базальных и парабазальных клеток. Различают *дисплазию* легкой, средней и тяжелой степени. Кольпоскопические маркеры дисплазии – аномальные кольпоскопические картины. Особенно важным для диагностики дисплазии является наличие ацетобелого эпителия. По мнению различных исследователей, частота эпителиальных дисплазий неодинакова. При профилактических осмотрах шейки матки дисплазия выявляется в 0,2–2,2% случаев (Прилепская В.Н., 1997, 2001). По нашим данным, частота эпителиальных дисплазий на фоне эктопии зависит от возраста: максимальное число дисплазий (8,5%) отмечено в возрастной группе 36–45 лет. Дисплазия легкой степени нередко выявляется при воспалении шейки матки, когда при цитологическом исследовании

обнаруживаются репаративные атипичные клетки — эквиваленты дисплазии. После проведенного противовоспалительного лечения эти явления быстро исчезают. По данным ряда авторов, при дисплазии средней и тяжелой степени тяжести в 62% случаев диагностируется вирусное поражение (Новиков А.И. и др., 2002). Известно, что инфицированность папилломавирусной инфекцией (ПВИ) увеличивает риск развития дисплазии в 10 раз. По нашим данным, при эктопиях дисплазия чаще выявляется на фоне хламидийной и вирусной инфекции.

Лейкоплакия — это патология шейки матки, которая в 31,6% случаев связана с возникновением дисплазии и злокачественной трансформацией МПЭ шейки матки. Частота в популяции — 1,1%, в структуре заболеваний шейки матки — 5,2%. Лейкоплакия шейки матки представляет собой белое пятно с четкими границами и относится к дискератозам. Белый цвет обусловлен ороговением и утолщением эпителия. Причинами являются: нарушение гормонального и иммунного гомеостаза, инфекция, химическое воздействие, травма. Нередко у 1/3 больных возникает на фоне неоднократного медикаментозного и электрохирургического лечения эктопии шейки матки. По нашим данным, на фоне эктопии лейкоплакия до 18 лет встречается у 5,8% пациенток, с 18 до 35 лет — у 6,8% пациенток, от 36 до 45 лет — у 19,2% и старше 46 лет — у 3,2% пациенток. Различают следующие формы лейкоплакии: 1) кольпоскопическая форма (немые йод-негативные зоны); 2) клинически выраженные формы: простая лейкоплакия, бородавчатая лейкоплакия, основа лейкоплакии, поля лейкоплакии.

Полип — это разрастание слизистой оболочки канала шейки матки. В этот процесс вовлекается подлежащая фиброзная ткань. Полипы встречаются у 1–14% больных. Они могут быть в любом возрасте, но чаще развиваются в 40–50 лет, рецидивирование полипов наблюдается у 16% пациенток. На фоне эктопии полипы встречаются в 2,8% случаев, при этом в группе старше 35 лет — в 15% случаев. Причины возникновения полипов — нарушение гормонального и иммунного гомеостаза, воспалительный процесс. Полипы могут быть покрыты цилиндрическим эпителием, при этом он имеет гроздевидную ярко-красную поверхность. Более часто полип покрыт многослойным плоским эпителием, в этом случае он выглядит розовым и гладким. Иногда кольпоскопические картины могут быть пестрыми и сочетаться с зоной преобразования.

На шейке матки может выявляться *папиллома*. Это очаговое разрастание плоского многослойного эпителия с явлениями ороговения. Внешне папиллома представляет собой розовое или белесоватое бородавчатое образование. Основание папилломы может быть широким или в виде тонкой ножки, иногда отмечается наружный рост. Как и лейкоплакию, папиллому относят к гиперкератозам. Этиология папилломы изучена мало. Чаще встречается в позднем репродуктивном возрасте.

Во время беременности на шейке матки нередко возникает разрастание децидуальной ткани (*децидуоз*), обусловленное гормональной перестройкой. При осмотре невооруженным взглядом децидуальные образования располагаются в области наружного зева, напоминая экзофитные разрастания различной формы. У 1/3 больных децидуоз исходит из канала шейки матки в виде полиповидных белесоватых разрастаний с большим количеством мелких анастомозирующих между собой сосудов. В этих случаях подобные разрастания принимаются за полипы, однако в отличие от полипов децидуоз лечения не требует и исчезает в течение нескольких недель после окончания беременности. Однако, учитывая, что у 19,3% беременных на фоне децидуоза возникает дисплазия, а в некоторых случаях рак шейки матки, обследование пациенток должно проводиться в соответствии с алгоритмом при патологии шейки матки.

Кондиломы возникают в результате папилломавирусной инфекции (ПВИ), выявляются на фоне эктопии в 1,9% случаев преимущественно в группе женщин до 35 лет. Различают экзофитные остроконечные кондиломы и эндофитные формы кондилом (плоские кондиломы). В плане малигнизации наибольшее значение имеют плоские кондиломы. Малигнизация плоской кондиломы с атипией происходит у 4—10% женщин за 2 года, а без атипии остроконечной кондиломы — у 5% женщин через 5 лет. Кондиломы представляют собой разрастание соединительной ткани с сосудами внутри, покрытые многослойным плоским эпителием. Плоские кондиломы невооруженным глазом не видны. Кольпоскопическими признаками плоских кондилом могут быть: ацетобелый эпителий, лейкоплакия, пунктация, мозаика, «жемчужная» поверхность после обработки уксусом. Специфическим кольпоскопическим признаком ПВИ шейки матки считают неравномерное поглощение раствора люголя беловатым после обработки уксусной кислотой участком эпителия.

Эндометриоз шейки матки нередко сочетается с другими формами эндометриоза. Наиболее часто эндометриоз возникает после диатермокоагуляции: по данным различных авторов, в 0,8–17,8% случаев. По нашим данным, эндометриоз на фоне эктопии определяется у 2,8% пациенток, в группе 35–45 лет – в 14,9% случаев. По механизму возникновения эндометриоз шейки матки представляет собой результат трансплантации эндометрия на раневую поверхность шейки матки. Очаги эндометриоза могут выглядеть как кисты синеватого цвета, как кровоточащие линейные и точечные зоны или как ярко-красные участки с неровными краями, нередко буроватым оттенком.

Истинная эрозия шейки матки – дефект эпителиального покрова шейки матки наблюдается преимущественно у женщин старшего возраста, у молодых женщин она обнаруживается редко. По этиологическому принципу можно выделить следующие виды эрозии (Краснопольский В.И., 1997):

- воспалительная (в результате мацерации и отторжения эпителия), чаще в репродуктивном возрасте;
- травматическая (травмирование, например, влагалищными зеркалами), чаще в постменопаузальном возрасте;
- постожоговая (после отторжения струпа в результате химио-, электро- или криовоздействия), чаще в репродуктивном возрасте;
- трофическая (например, при выпадении матки, после лучевой терапии), чаще в постменопаузальном возрасте;
- раковая (при распаде раковой опухоли шейки матки), чаще в постменопаузальном возрасте;
- сифилитическая – чаще в репродуктивном возрасте.

При осмотре в зеркалах невооруженным глазом эрозия имеет ярко-красную окраску, как при эктопии или эктропионе, легко кровоточит. Кроме трофической, раковой и сифилитической эрозии все остальные виды быстро подвергаются эпидермизации и через 1–2 нед. покрываются многослойным плоским эпителием. При осмотре в зеркалах особенно важно своевременно распознать сифилитическую (чаще в репродуктивном возрасте) и раковую (чаще в перименопаузальном возрасте) эрозии шейки матки. Так, для сифилитической эрозии характерны небольшие размеры 5–10 мм в диаметре, округлая или овальная форма, края эрозии блюдцеобразные, неотвесные; дно ровное, блестящее (лакированное). Цвет эрозии красный, иногда появляется сероватый оттенок. В основании эрозии определяется видимое на глаз уплотнение, которое приподнимает эрозию

над окружающими тканями. Сифилитическая эрозия безболезненна и не кровоточит при дотрагивании. При механическом раздражении появляется прозрачное серозное отделяемое. Раковая эрозия чаще образуется при эндофитной форме рака шейки матки. Нередко раковая эрозия имеет кратерообразное втяжение, плотное дно, приподнятые валикообразные края. Края эрозии неровные, дно покрыто грязноватым налетом. Сама эрозия при дотрагивании легко кровоточит. Окончательная дифференциальная диагностика проводится с учетом данных серологических и морфологических исследований.

По данным В.И.Краснопольского и соавт. (1997), при кольпоскопии эрозия определяется как дефект эпителия с обнаженной подэпителиальной стромой, при этом дно ниже уровня многослойного плоского эпителия, края четкие. После применения 3% раствора уксусной кислоты дно истинной эрозии бледнеет, при использовании раствора Люголя дно окраску не воспринимает, окрашивается только окружающий многослойный плоский эпителий. При гистологическом исследовании выявляется отсутствие эпителиального покрова на границе с истонченным многослойным плоским эпителием. На поверхности этого патологического участка видны отложения фибрина и элементы крови. В подэпителиальной соединительной ткани выражены воспалительный процесс, лейкоцитарная инфильтрация, выявляются расширенные капилляры, отмечаются кровоизлияния, отек ткани.

Врачебная тактика при патологии шейки матки

1. При неосложненной, врожденной и приобретенной эктопии местное лечение не проводится, в необходимых случаях назначается коррекция измененного гормонального фона и нарушений менструальной функции. Пациентки подлежат диспансерному наблюдению.

2. При осложненной форме эктопии на фоне нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений (эктропион) у пациенток, планирующих иметь беременность и роды, необходимо провести сочетанное электрокриолечение (поверхностная диатермоэлектрокоагуляция + криодеструкция шейки матки последовательно за один лечебный сеанс). Если пациентка не планирует беременность и роды, то возможно проведение обычной диатермоэлектрокоагуляции, лазерокоагуляции, лазеровапоризации.

3. При осложненной форме врожденной, приобретенной и рецидивирующей эктопии в сочетании с воспалительным

процессом шейки матки и влагалища лечение проводится в 3 этапа.

I этап — санация влагалища. Золотым стандартом местного лечения вульвовагинитов и цервицитов смешанной этиологии (которые встречаются в среднем у 70% пациенток с воспалительными изменениями шейки матки и влагалища) является применение комплексных препаратов с антимикотическим, антипротозойным и антибактериальным действием. К таким препаратам относятся: Макмирор Комплекс (вагинальные свечи), Тантум Роза (раствор для спринцевания), Клион-Д, Тержинан, Полижинакс (вагинальные таблетки и капсулы), Бетадин (вагинальные свечи). Достаточно сложным является лечение вирусных и хламидийных цервицитов.

При герпетической инфекции в острый период назначают противовирусные препараты — Валтрекс, Ацикловир, Зовиракс, Фамвир по 200 мг 5 раз в день в течение 5–10 дней, параллельно назначают иммуномодулирующую терапию, противогерпетический иммуноглобулин 3,0 в/м 1 раз в 5 дней, витаминотерапию. Кроме того, используют интерфероны (Реаферон — высокоактивный человеческий лейкоцитарный интерферон) и индукторы интерферона (Полудан, Ридостин). Хорошо зарекомендовал себя Виферон в ректальных свечах ежедневно 10 дней. Возможно назначение метронидазола, так как известно его противовирусное и интерфероногенное действие. Местно для обработки шейки матки можно использовать оксалиновую мазь, мазь Гевизош, Бонафтон 2–3 раза в день в течение 5 дней. Современным считается препарат Эпиген, обработка им пораженного участка проводится путем распыления 6 раз в сутки в течение 5–7 дней. Хирургическое лечение пораженной шейки матки проводится в межрецидивный период. В это же время проводят вакцинотерапию, цикл состоит из 5 внутрикожных инъекций 0,2 мл вакцины через 5 дней 2–3 раза в год.

Цервициты хламидийной этиологии составляют до 42% в структуре цервицитов и нередко служат фоном для развития дисплазии. Этиотропная терапия урогенитального хламидиоза основана на различной чувствительности хламидий к антибиотикам. Наибольшее значение в этиотропной терапии принадлежит антибактериальным средствам тетрациклинового ряда (доксциклин), фторхинолонам (офлоксацин), макролидам (азитромицин, джозамицин). Хорошо зарекомендовал себя препарат группы макролидов джозамицин Вильпрафен. Спектр его антибактериальной активности достаточно широк. Препарат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, микоплазм и уреа-

плазм. Одной из наиболее важных областей применения Вильпрафена являются урогенитальные инфекции. Вильпрафен хорошо накапливается в клетках организма, особенно в фагоцитах, вызывая при этом гораздо меньшие побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с препаратами тетрациклинового ряда и эритромицином. У него нет угрозы инактивации β -лактамазами, он стабилен в желудочном соке, хорошо метаболизируется в печени. Вильпрафен быстро распространяется во внесосудистом пространстве благодаря накоплению в клетках и тканях организма, в связи с чем он может иметь особое значение при лечении хламидийных, микоплазменных и уреоплазменных инфекций. Вильпрафен назначается по 500 мг внутрь 2 раза в день в течение 14 дней.

Л.А.Устюжаниной под руководством В.Н.Прилепской разработана специальная схема лечения эктопии шейки матки, обусловленной и ассоциированной с хламидийной инфекцией, с использованием Вильпрафена: на первом этапе ежедневно в течение 5 дней вводится Т-активин 0,01% раствор по 1 мл подкожно, на 6-й день назначают Вильпрафен 500 мг 2 раза в день 10 дней, 150 мг Дифлюкана однократно и продолжают инъекции Т-активина по 1 мл подкожно через день в течение 5 дней; затем проводят локальное лечение шейки матки после получения отрицательного результата ПЦР-диагностики на хламидийную инфекцию.

Ряд авторов при хронических хламидийных и вирусных цервицитах рекомендуют с целью иммунокоррекции сочетание эубиотиков (лучше других зарекомендовал себя Хилак-форте на тампонах) и иммунокорректоров (сироп солодкового корня 1 ч. л. внутрь 3 раза в день и Иммудон по 2 таблетке интравагинально 2 раза в течение 10 дней), при этом выявлялись оптимальные изменения местного клеточного иммунитета.

II этап — после санации влагалища проводят локальное лечение шейки матки:

1) криодеструкция шейки матки (если планируется беременность и нет кистовидно расширенных желез);

2) аппликация Солковагином, если кольпоскопическая картина представлена зоной трансформации с ов. Nabotii или без них, особенно у молодых нерожавших женщин;

3) электрокриолечение (при наличии кистовидно расширенных желез и желании иметь беременность);

4) диатермоэлектрокоагуляция или лазерокоагуляция (если беременность и роды не планируются).

III этап — коррекция микробиоценоза влагалища гормонального и иммунного фона, стимуляция репаративных

процессов шейки матки после деструкции патологического очага.

1. При неосложненной форме рецидивирующей эктопии и при сочетании ее с нарушением архитектоники шейки матки лечение проводится в два этапа (II и III этапы).

2. При других фоновых и предраковых процессах шейки матки необходимо проведение дополнительного воздействия на шейку матки:

1) при полипах цервикального канала — полипэктомия, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, электро-, крио- или лазеродействие на зону ножки полипа;

2) при лейкоплакии — лазероапоризация, лазероконизация или двукратная криодеструкция шейки матки;

3) при эндометриозе — криодеструкция или лазерокоагуляция шейки матки;

4) при кондиломах и папилломах — электро-, крио- или лазеродеструкция, обработка медикаментозными препаратами (Подофиллин, Солкодерм и др.);

5) при дисплазии I—II ст. — электро- или лазероконизация шейки после гистологического исследования соскоба цервикального канала и проведения (по показаниям) санации влагалища и шейки матки. При эктопии и атрофических цервицитах в постменопаузе врачебная тактика должна быть особой. После детального обследования и исключения неопластического процесса лечение проводится в два этапа:

I этап — этиотропная санация влагалища проводится при выявлении специфического возбудителя (грибы, уреаплазмы, микоплазмы, хламидии и др.);

II этап — назначение ЗГТ (заместительной гормонотерапии):

а) препараты местного действия назначают при наличии только урогенитальных нарушений. Овестин в таблетках назначают по 2 таблетке (4 мг) 1 раз в день в течение 3 нед. с последующим применением поддерживающей дозы — 1 таблетка (2 мг) ежедневно. Эстриол-содержащие свечи назначают по одной (0,5 мг) ежедневно в течение 2—3 нед., затем по одной (0,5 мг) — 3 раза в неделю (в качестве поддерживающей дозы);

б) препараты системной ЗГТ назначают при сочетании урогенитальных нарушений с вазомоторными и психоэмоциональными нарушениями. Из препаратов системного действия в постменопаузе наиболее приемлемым считается препарат Ливиал, не дающий «кровотечений отмены». Он назначается по 1 таблетке ежедневно в непрерывном режиме на протяжении 6 мес.

Применение ЗГТ у пациенток с ЗТ на фоне атрофии и неспецифических воспалительных изменений шейки матки не требует одновременного назначения противовоспалительной терапии и деструкции ЗТ на шейке матки, так как ЗГТ ускоряет процессы пролиферации и репарации МПЭ, способствующие ликвидации воспалительных изменений и ЗТ.

В процессе применения ЗГТ пациентки находятся на диспансерном учете в течение 2 лет: каждые 3 мес. необходимо проводить расширенную кольпоскопию, кольпоцитологию мазков с подсчетом КПИ, бактериоскопию влагалищного содержимого; цитологическое исследование мазков с шейки матки 1 раз в 6 мес. При появлении атипичных изменений — отмена ЗГТ, детальное обследование.

Диспансерное наблюдение после лечения пациенток с другой патологией шейки матки должно проводиться в течение 1 года при отсутствии сочетания с дисплазией шейки матки и 2 лет — при сочетании с дисплазией шейки матки, с проведением кольпоцитологического контроля каждые 3 мес. Лечение и наблюдение пациенток с дисплазией III ст. проводится только в онкодиспансере.

Лечение истинной эрозии проводят после тщательного обследования и дифференциальной диагностики с эктопией, раком шейки матки и твердым шанкром. Основные принципы лечения:

- 1) лечение основного заболевания, приведшего к образованию эрозии;
- 2) терапия сопутствующих воспалительных процессов шейки матки и влагалища;
- 3) стимуляция репаративных процессов.

Терапия сопутствующих воспалительных процессов влагалища и шейки матки подробно изложены выше. Для стимуляции репаративных процессов при эрозиях шейки матки используют излучение гелий-неонового лазера (до 10 сеансов по 5–10 мин); некоторые авторы рекомендуют использовать воздействие на шейку матки микроволнами сантиметрового диапазона влагалищным излучателем. Широкое применение для усиления репаративных процессов нашли мазевые тампоны (с облепиховым маслом, рыбьим жиром, маслом шиповника и др.); неплохо зарекомендовал себя аэрозольный препарат Олазол. Следует подчеркнуть, что стимуляция репаративных процессов не входит в комплекс лечения раковой и сифилитической эрозии, а также не назначается при эктопиях шейки матки.

РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

М. Н. Костава

Число инфекций, передающихся половым путем, в последнее время неуклонно возрастает. Это способствует не только увеличению числа воспалительных заболеваний внутренних половых органов, но и приводит к развитию патологических процессов на шейке матки.

Возникновение и развитие патологических состояний экзо- и эндоцервикса — это сложный и недостаточно изученный процесс. За весь период изучения патологии шейки матки выдвигалось несколько концепций развития заболеваний шейки матки: 1-я — воспалительная; 2-я — гормональная; 3-я — травматическая (роды, аборты); 4-я — иммунная. Впервые отметил значение воспалительных процессов в развитии патологии шейки матки R. Meuer в 1910 г.

В настоящее время технические возможности и наши знания о воспалительном процессе изменились и роль воспаления в механизме развития патологии шейки матки представляется иначе, чем об этом писал R. Meuer. Однако в последнее время воспалению как процессу, способствующему развитию патологии шейки матки, стали придавать большое, практически главенствующее значение.

Воспаление — это реакция живой ткани на повреждение, заключающаяся в определенных изменениях терминального сосудистого ложа, крови, соединительной ткани, направленная на уничтожение агента, вызывающего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани.

О воспалении можно говорить в том случае, когда имеется сочетание альтерации, нарушений крово- и лимфообращения, ведущих к экссудации, и пролиферации клеточных элементов, завершающейся чаще всего репаративной регенерацией. В очаге воспаления возникает комплекс чрезвычайно сложных процессов, которые не могут протекать автономно, не являясь сигналом для включения в воспалительную реакцию различных систем организма.

Включение в процесс воспаления иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма обеспечивает ряд изменений, оказывающих большое влияние на поврежденную ткань.

Шейка матки и влагалище — это экологические ниши, анатомическое строение и функции которых способствуют поддержанию нормального биоценоза, что защищает половую систему от внедрения возбудителей специфической или неспецифической этиологии и, таким образом, от прогрессирования воспалительного процесса.

Система самоочищения влагалища функционирует благодаря циклическому влиянию эстрогенов в первую фазу цикла и прогестерона — во вторую. Под действием эстрогенов происходит рост многослойного плоского эпителия, синтез гликогена в нем, продукция слизистого секрета в шейке матки. Многослойный плоский эпителий, насыщенный гликогеном, и слизистая пробка в цервикальном канале выполняют барьерную функцию — преграждают путь повреждающему агенту (специфической или неспецифической инфекции), препятствуют развитию воспаления. Под действием прогестерона происходят десквамация и цитоллиз многослойного плоского эпителия. Палочки Дедерлейна способствуют расщеплению гликогена в отторгнутом многослойном эпителии до молочной кислоты, что в свою очередь приводит к поддержанию нормальной pH влагалищной среды. Нормальная кислотность влагалищной среды препятствует развитию патогенной микрофлоры. Если самоочищающаяся система влагалища и шейки матки не в состоянии противостоять повреждающему агенту, то возникает патологический воспалительный процесс, который способствует развитию в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений, инфильтрации стромы лейкоцитами и лимфоцитами, уменьшению количества гликогена и нарушению дифференциации клеток в процессе метаплазии. Все эти изменения являются фоном для развития патологии шейки матки.

Для диагностики заболеваний шейки матки используют комплекс различных методов — кольпоскопию, цитологическое исследование (pap-smear test), гистологическое исследование биоптата шейки матки и соскоба цервикального канала, а также специальные исследования, направленные на выявление инфекционного агента, — бактериоскопическое и бактериологическое исследования, ПЦР, ДНК-гибридизация.

Как известно, в задачи кольпоскопии входят: оценка состояния эпителия шейки матки; выявление патологического очага; оценка доброкачественных изменений; выбор наиболее измененного участка экзоцервикса для прицельной биопсии.

Критериями оценки состояния экзоцервикса при кольпоскопии являются наличие того или иного типа эпителия, состояние сосудов шейки матки и их рисунок, цвет и поверхность шейки матки, характер стыка многослойного плоского эпителия и цилиндрического, реакция на уксусную пробу и пробу Шиллера. Наличие воспаления может приводить к отеку ткани шейки матки, что изменяет вид поверхности экзоцервикса и изменяет цвет (как правило, бледно-розовый на ярко-красный или бордовый). Ткань экзоцервикса становится рыхлой с выраженными и легко кровоточащими сосудами, которые бывают резко увеличенными. При пробе Шиллера могут обнаруживаться участки с бледной окраской из-за вымывания гликогена из многослойного плоского эпителия. Такая кольпоскопическая картина характеризует атипические изменения на шейке матки, что может способствовать гипердиагностике CIN или даже рака шейки матки. Отек цилиндрического эпителия в цервикальном канале может имитировать наличие полипов.

Несмотря на то что цитологический и гистологический методы исследования являются более достоверными, чем кольпоскопия, морфолог также бывает в затруднении при дифференциальной диагностике изменений на шейке матки, обусловленных воспалением или цервикальной интраэпителиальной неоплазией, так как они сходны. Поэтому раннее выявление инфекционного процесса и проведение своевременной адекватной терапии, способствующей санации влагалища перед проведением *pap-smear test* и биопсии шейки матки, дает возможность получить более достоверные данные как в процессе кольпоскопии, так и цитологического и гистологического исследований. Кроме того, это позволяет в зависимости от результата выбрать наиболее эффективный и обоснованный метод лечения в каждом конкретном случае. На этапе проведения деструкции патологически измененного экзоцервикса необходимо учитывать наличие воспалительного процесса. Если на подготовительном этапе не удалось добиться хороших результатов, то деструкция шейки матки длительное время не будет завершаться нормальной эпителизацией и это может способствовать возникновению осложнений (эндометриоз шейки матки, рубцовые изменения экзоцервикса, стриктуры цервикального канала, множественные nabothovy kisty, экзоцервициты и др.).

Лечение воспалительного процесса, особенно обусловленного инфекциями, передающимися половым путем, обязательно должно быть комплексным. Терапия антибиотиками

выбирается в соответствии с выявленным повреждающим агентом и его чувствительностью к препаратам. Кроме этого, необходимо учитывать степень распространения процесса для определения необходимости использовать локальные средства, пероральные или их комбинацию. При хронических процессах желателен использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в виде ректальных свечей. Поскольку на сегодняшний день известно, что воспаление поддерживается выработкой фермента циклогеназы-I и особенно циклогеназы-II, прервать патологическое воздействие этих ферментов возможно при использовании НПВС. При воспалении, обусловленном инфекциями, передающимися половым путем, страдает локальный иммунитет, а в тяжелых случаях и при вирусных инфекциях интерфероновый статус, поэтому обоснованным является применение иммуномодулирующей терапии. Если все принятые меры не дают положительного результата и воспалительная реакция сохраняется, несмотря на отсутствие инфекционного агента, имеет смысл произвести деструкцию измененной ткани шейки матки. В противном случае такая ткань сама становится провокатором воспаления и образуется патологический замкнутый круг, который может длительно существовать и способствовать развитию CIN и рака шейки матки. Таким образом, воспалительный процесс играет большую роль в развитии патологического процесса на шейке матки, определяет возможности диагностики и терапии заболеваний шейки матки. Точность диагностики и эффективность лечения во многом зависят от своевременно проведенной адекватной противовоспалительной терапии.

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

И.Б. Манухин, Г.Н. Минкина, В.С. Калинина

Влияние инфекций, передаваемых половым путем, на развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) известно уже более 20 лет. Основное внимание в настоящее время сфокусировано на вирусе папилломы человека (ВПЧ) и возможности скрининга на определенные типы ВПЧ параллельно со стандартной цервикальной цитологией с целью идентификации женщин с риском развития высокой степени ЦИН и инвазивной карциномы. Некоторые другие инфекции, например герпетическая, были подробно исследованы в прошлом, когда считали их вовлеченными в развитие ЦИН, но в дальнейшем эти данные не подтвердились. Также не подтвердилась этиологическая роль *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*. Эти микроорганизмы были обнаружены в ассоциации с высокой степенью ЦИН в ранних исследованиях, но далее выяснилось, что они были маркерами наличия других инфекций и, следовательно, не были напрямую ответственны за цитологические изменения. Сведения об участии *Trichomonas vaginalis* в генезе ЦИН неоднозначны, но имеются некоторые доказательства, что она может оказывать влияние, аналогичное бактериальному вагинозу (БВ) посредством аномальных аминов. В целом известно, что имеется высокий уровень сочетаний сексуально-трансмиссивных инфекций, т.е. при наличии одной инфекции значительно увеличивается вероятность присутствия другой или нескольких других. Возможно существование синергизма между некоторыми инфекциями и этиологией ЦИН, но это лишь предположение.

Особо обсуждается значимость в генезе ЦИН бактериального вагиноза – состояния, при котором во влагалище практически отсутствуют нормальные лактобациллы и доминируют условно-патогенные анаэробные бактерии. Данные литературы по этому вопросу довольно противоречивы, однако большинство исследователей признают существование гипотезы о том, что БВ каким-то образом ассоциирован с ЦИН, т.е. является кофактором ВПЧ.

Вероятная взаимосвязь между бактериальным вагинозом и ЦИН была впервые постулирована в 1970 г. Josey и Lambe, которые в результате эпидемиологического исследования обнаружили 13,6% уровень цервикальной атипии (от дисплазии до цервикального рака) у 184 пациенток с БВ и только 5,7% уровень у 140 женщин с нормальным биоценозом влагалища. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что выявление ВПЧ ДНК значительно связано с выделением *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Bacteroides species* и чрезмерным ростом анаэробов, а атипичная зона трансформации наиболее часто присутствует у женщин со средне-обильным количеством флоры. Нормальная вагинальная флора с преобладанием лактобактерий достоверно ассоциирована с негативным ВПЧ-тестом.

Как известно, вагинальная флора здоровых женщин представлена кислomолочными бактериями — палочками Дедерлейна, формирующими биопленку на слизистой. Эти бактерии доминируют и определяют защитные свойства эндогенной микрофлоры посредством различных механизмов: секреции органических кислот и антимикробных субстанций (перекисей, бактериоцинов и биосурфактантов), блокирования рецепторов влагалищного эпителия для посторонних микроорганизмов (адгезии к эпителию), конкуренции за питательные вещества, участия в индукции иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам, продукции стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности. При этом замечено, что, например, перекись водорода, продуцирующаяся во влагалище здоровых женщин пероксид-продуцирующими лактобактериями, возможно не только подавляет рост патогенов, но и является элементом лактобацилл-опосредованной противоопухолевой защиты путем влияния на процесс селективного апоптоза в трансформированных клетках.

Однако молекулярные механизмы, ответственные за защитное действие лактобацилл против нарушения нормальной микроэкологии влагалища, еще не полностью ясны и остаются предметом споров. В проведенных ранее исследованиях освещается в основном способность защитных лактобацилл продуцировать H_2O_2 . Бактериальный вагиноз ассоциируется либо с отсутствием лактобацилл, продуцирующих H_2O_2 , либо с наличием только лактобацилл, которые не продуцируют H_2O_2 . Вместе с тем это не единственный фактор

и дополнительные метаболические механизмы, отличные от продукции молочной кислоты или перекиси водорода, вероятно, вовлечены в защитное действие, которое оказывают лактобациллы против чрезмерного роста во влагалище *G. vaginalis* и других бактерий. В настоящее время не менее важная роль в патогенезе бактериального вагиноза отводится метаболизму полиаминов.

Во влагалищном отделяемом у женщин с бактериальным вагинозом в высоких концентрациях присутствуют такие полиамины, как спермин, спермидин, путресцин и кадаверин. Полиамины продуцируются в больших количествах аномально растущими анаэробными вагинальными микроорганизмами предположительно посредством декарбоксилирования соответствующих аминокислот. Первым шагом синтеза полиаминов большинством бактерий является декарбоксилирование орнитина с образованием путресцина посредством орнитиндекарбоксилазы. Бактерии также вырабатывают путресцин из аргинина посредством аргининдекарбоксилазы и агматинуреогидролазы или агматиниминогидролазы.

Считается, что полиамины являются причиной повышения вагинального рН, а также клинических симптомов бактериального вагиноза, в особенности «рыбного» запаха, характерного для влагалищных выделений больных женщин. Полиамины становятся летучими в щелочной среде и образуют триметиламин, обладающий крайне неприятным запахом. Однако, несмотря на то, что пациенты часто считают влагалищный запах наиболее невыносимым клиническим проявлением, последние данные дают основание полагать, что полиамины играют значительно более сложную роль при бактериальном вагинозе.

Полиамины вне зависимости от их эндогенного или экзогенного происхождения участвуют в поддержании целостности слизистой оболочки. В одном из последних исследований было показано, что спермин может влиять на проницаемость слизистой оболочки кишечника для молекул различных размеров. Кроме того, действие полиаминов заключается в облегчении переноса влагалищного отделяемого и отшелушивании эпителиальных клеток, что приводит к обильным выделениям. Косвенно это свидетельствует о том, что повышенные уровни полиаминов у женщин с бактериальным вагинозом могут вносить свой вклад в нарушение барьерной функции слизистой оболочки влагалища, приводя к увеличению количества тяжелых инфекций и воспалительных заболеваний органов малого таза, которые отмечаются у этой катего-

рии пациенток. К сожалению, в настоящее время в литературе нет данных о том, ассоциированы ли повышенные уровни полиаминов во влагалище с повышенным риском бактериальной транслокации. Подтверждение этой гипотезы будет являться важным достижением в нашем понимании основных механизмов, вовлеченных в патогенез бактериального вагиноза, его осложнений и последствий.

Результаты исследований ясно показали, что спермин подавляет липополисахарид-индуцированное высвобождение окиси азота в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* на моделях лабораторных животных. Весьма существенно, что этот эффект спермина сопровождается снижением уровней в плазме крови нескольких противовоспалительных медиаторов, таких как нитрат, нитрит и интерферон-гамма, и увеличением уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. На основании этих данных сделан вывод о том, что чрезмерно повышенные концентрации полиаминов во влагалищной среде у женщин с бактериальным вагинозом могут служить объяснением модулирующего снижения или даже подавления, эффективного иммунного и воспалительного ответа, способного противодействовать аномальному росту анаэробных микроорганизмов.

Представляет интерес недавно полученный результат исследования, свидетельствующий, что кадаверин снижает порин-опосредованные потоки β -лактамных антибиотиков в живых клетках. Повышенные концентрации полиаминов, особенно кадаверина, в микросреде влагалища могут быть ключевым фактором, объясняющим высокий процент неудач клинического и микробиологического излечения при антибиотикотерапии бактериального вагиноза. Также возможно, что влияние полиаминов неоднозначно при исследовании различных классов антибактериальных средств, что может еще более затруднить решение данной проблемы. Например, в одном из недавних исследований было показано, что бактерицидный эффект аминогликозидных антибиотиков значительно выше в клетках с нормальными уровнями полиаминов по сравнению с полиамин-истощенными клетками.

Многие исследователи считают, что именно нитрозамины являются ключевым звеном связи бактериального вагиноза и ЦИН, полагая, что они обладают канцерогенными свойствами и способны проявлять синергизм с другими онкогенными агентами, такими как ВПЧ.

Вместе с тем в качестве кофактора ВПЧ (при отсутствии специфичных патогенов) наряду с бактериальным вагинозом

в настоящее время рассматривается и цервикальное воспаление. Ранее сообщалось о высокой частоте неспецифического генитального воспаления у больных с цервикальным раком, а недавние исследования обнаружили связь повышенных уровней воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 с цервикальным раком, а повышенных уровней IL-6 — с ЦИН.

Воспаление связано с неспецифическим физиологическим ответом на тканевое повреждение, вызванное экзогенными факторами, такими как микробная инфекция или химические раздражители. Воспалительный ответ включает миграцию натуральных киллеров и фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов), которые высвобождают медиаторы воспаления (IL-1 и IL-8). Воспаление часто в ответ на хроническую инфекцию приводит к продукции неспецифических защитных антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительное повреждение ДНК хозяина, ведущее к раку. Связь воспаления с раком различных локализаций подтверждает, что оно может быть универсальным фактором риска канцерогенеза.

Результаты микробиологических исследований, проведенных в нашей клинике, показали, что пациенткам с ЦИН присущи как дисбиотические нарушения, так и признаки цервикального воспаления. Эти изменения редко соответствуют классической картине БВ и чаще заключаются в снижении уровня лактобацилл и/или нарастании уровней факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при наличии умеренно выраженной лейкоцитарной реакции.

Кроме того, нами отмечено нередкое сочетание влагалищного дисбиоза и генитального кандидоза у больных с ЦИН, что может свидетельствовать о единых механизмах в генезе этих заболеваний и характеризовать их как клинические проявления иммунологической недостаточности при папилломавирусной инфекции шейки матки.

Результаты иммунологических исследований у пациенток с ЦИН обнаруживают изменения со стороны показателей, прежде всего местного иммунитета, заключающиеся в снижении концентрации в цервикальной слизи IgA, IgG, sIgA и появлении IgM, нехарактерного для здоровых женщин. Причем глубина иммунологических нарушений определяется не столько тяжестью, сколько площадью поражения шейки матки, а именно у пациенток с распространенными поражениями наблюдается и наиболее высокая частота вагинальных дисбиозов. Следовательно, между вагинальной экопатологией и факторами иммунитета существует коррелятивная связь.

Вероятно при вагинальном дисбактериозе, сопровождающем течение ВПЧ-инфекции шейки матки, повышается адгезия дрожжей, условно-патогенных и патогенных бактерий к эпителиоцитам за счет уменьшения количества лактобактерий и низкого уровня sIgA, обладающего антиадгезивными свойствами, что и предопределяет взаимосвязь местного иммунитета и вагинального микробиоценоза. Кроме того, микроорганизмы, присутствующие во влагалище пациенток с бактериальным вагинозом, продуцируют сиалидазы, вирулентные свойства которых обусловлены не только их способностью разрушать муцин и повышать адгезивность бактерий, но и подавлением специфического IgA к другим факторам вирулентности, например цитотоксину *Gardnerella vaginalis*.

Полученные нами данные о достоверной коррелятивной связи между частотой влагалищного дисбиоза, вагинального кандидоза и уровнем sIgA позволяют утверждать, что наличие хронической вагинальной экопатологии у больных с ЦИН в значительной степени зависит от концентрации sIgA в цервикальной слизи, дефицит которого усугубляется с увеличением площади поражения. С другой стороны, поскольку в основе формирования влагалищного дисбиоза лежат патобиохимические нарушения всей микрэкосистемы влагалища (эпителий-влагалищная жидкость-микрофлора), снижение концентрации гликогена в атипичном эпителии, приводящее к нарушению нормальной ацидофильной микрофлоры влагалища, также является одним из важных факторов, способствующих формированию дисбиоза.

Таким образом, в микрэкосистеме влагалища при ВПЧ-поражениях шейки матки формируется порочный круг: микробиологические и иммунные нарушения способствуют персистенции ВПЧ и формированию поражения, атипичный эпителий которого усугубляет местную иммуносупрессию и влагалищный дисбиоз. В этой связи нормализация микробиоценоза влагалища является как мерой профилактики формирования ЦИН, так и необходимым компонентом его терапии.

Предпочтительным лечением бактериального вагиноза является пероральное применение метронидазола (в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней). Среди других эффективных схем лечения следует отметить однократную дозу метронидазола, орнидазола, вагинальный крем клиндамицина, вагинальный гель метронидазола и пероральный прием клиндамицина.

Для лечения бактериального вагиноза, а также смешанных инфекций с успехом применяется препарат бетадин, который

обладает широким спектром антимикробного, в том числе и анаэробного, действия. Кроме того, бетадин противодействует возникновению резистентной микрофлоры. В одной вагинальной суппозитории содержится 200 мг повидон-йода. Активное вещество (йод) образует с белками йодамины, вызывает их коагуляцию и гибель микроорганизмов. Применяется по одной суппозитории 2 раза в сутки в течение 7 дней в острой стадии заболевания; по одной 1 раз в сутки в течение 14 дней при подостром и хроническом течении.

Однако антибактериальная терапия нередко сопровождается рецидивами и побочными реакциями. Поэтому, учитывая известную физиологическую роль в профилактике влагалищных инфекций нормальной стабильной микробной флоры, продуцирующей молочную кислоту, особая роль в терапии бактериального вагиноза и влагалищных дисбиозов отводится биотерапевтическим препаратам – пробиотикам. Терапия пробиотиками рассматривается как «натуральная», лишённая побочных эффектов, присущих традиционным фармакологическим препаратам.

Лечение вагинита и вагиноза заместительной терапией лактобациллами было впервые описано в США в 1933 г. Mohler и Brown. Они сообщили, что шесть из 20 пациенток с влагалищными выделениями избавились от симптомов после лечения культурой *Dederlein bacillus*. С этих пор опубликовано немало работ, в которых сообщалось об эффективном восстановлении влагалищной экосистемы пробиотиками. Результаты же других исследований были крайне неудовлетворительными или как минимум не лучше результатов, полученных при традиционных антимикробных методах, особенно с использованием метронидазола. В связи с этим эффективность внутривлагалищного лечения пробиотиками при бактериальном вагинозе продолжает дискутироваться, а точки зрения при этом остаются противоречивыми. Причины расхождений в оценке клинической и микробиологической эффективности неясны. Благоразумным объяснением может служить тот факт, что не все имеющиеся в наличии препараты пробиотических лактобацилл промышленного производства подходят для оптимальной реколонизации влагалища. В некоторых исследованиях действительно было показано, что большинство содержащих лактобациллы продуктов, имеющихся в настоящее время, либо не содержат виды лактобацилл, рекламируемые на этикетке, либо они нежизнеспособны, а некоторые также содержат другие загрязняющие бактерии, польза от которых сомнительна. Примерно две трети пробиотических

продуктов, протестированных в одном исследовании, содержали такие загрязнители, как *Enterococcus faecium*, *Clostridium sporogenes*, *Streptococcus mitis* и *Pseudomonas spp.* Более того, *L. acidophilus* был выделен только в 25% из 13 продуктов, которые, как заявлялось, содержали этот микроорганизм, и только в двух случаях содержались штаммы, которые продуцируют H_2O_2 . Оба этих продукта содержали загрязняющие вещества.

Таким образом, идея экологического лечения бактериального вагиноза путем колонизации влагалища экзогенными лактобациллами является привлекательной, однако ее истинная эффективность остается противоречивой. На сегодняшний день имеются ограниченный арсенал протестированных биотерапевтических препаратов и недостаток фармакокинетических данных. Кроме того, для повышения эффективности лечения пробиотиками необходимо полностью охарактеризовать метаболические свойства «идеального» пробиотического штамма лактобацилл.

Требования, предъявляемые в настоящее время к экзогенным лактобациллам как к пробиотикам, следующие: непатогенность, высокая адгезивная способность, популяционная стабильность, кислотоустойчивость, легкая культивация. Эти лактобактерии должны колонизировать влагалище на продолжительное время, обеспечивать нормальные показатели его pH и в перспективе должны обладать способностью продуцировать перекись водорода.

Выработка H_2O_2 является важной характеристикой, однако можно ожидать, что не все продуцирующие перекись водорода штаммы лактобацилл способны эффективно колонизировать вагинальные ниши. Повышенная активность фермента аргининдезиминазы должна привести к усилению колонизирующей активности пробиотических штаммов лактобацилл, обладающих низким потенциалом для запуска воспаления или не обладающих им вовсе, а также к повышению способности подавлять рост и пролиферацию анаэробных бактерий, колонизирующих влагалище. Активность аргининдезиминазы могла бы стать метаболическим путем, существенно важным для запуска апоптоза условно-патогенных микроорганизмов за счет лишения аргинина — важного источника углерода, азота и энергии для бактерий. Более того, поскольку аргинин также действует в качестве субстрата для синтеза окиси азота, одного из основных медиаторов воспаления, то это может привести к сдвигу в направлении нормальной микрoэкологии влагалища с минимальной вероятностью воспа-

ления и при отсутствии риска повреждения слизистой оболочки влагалища и ее барьерной функции. Однако гипотеза, выдвинутая G. Farnulago и соавт. о том, что штаммы лактобацилл с повышенной активностью фермента аргининдегидрогеназы обладают более высоким терапевтическим потенциалом, чем штаммы с низкой аргининдегидрогеназной активностью или без таковой, для восстановления нормальной микроэкологии влагалища у женщин с бактериальным вагинозом, еще требует подтверждения в официальных клинических исследованиях. Прогрессирующее снижение уровней полиаминов во влагалищных смывах после лечения может служить биохимическим маркером эффективности пробиотического лечения, приводящего к нормализации микроэкологии влагалища.

Таким образом, отбор бактерий для терапии только по критерию выработки H_2O_2 ни в коем случае нельзя рассматривать как золотое правило. Другие характеристики, такие как модуляция окиси азота, влияние на метаболизм аргинина, аргининдегидрогеназная активность, влияние на апоптоз и воспаление, следует также учитывать в качестве не менее важных критериев для выбора лактобацилл, которые предстоит эффективно использовать в качестве пробиотиков.

В настоящее время для коррекции микрофлоры влагалища нередко используют штаммы лактобактерий и бифидобактерий, выделенных из кишечника и первоначально предназначенных для профилактики и лечения кишечных дисбактериозов. В этих случаях нельзя ожидать выраженного и продолжительного эффекта. Более того, представители индигенной микрофлоры, в норме присутствующие в желудочно-кишечном тракте, при попадании в нетипичную для них экологическую нишу могут даже вызывать заболевания.

Наш опыт применения различных биотерапевтических препаратов как для лечения бактериального вагиноза, так и для коррекции дисбиотических нарушений у пациенток с патологией шейки матки позволяет рекомендовать в качестве препарата выбора пробиотик Жлемик. Препарат представляет собой взвесь лиофильно высушенных живых лактобактерий, выделенных из генитального тракта здоровых женщин и обладающих выраженными адгезивными свойствами к вагинальным эпителиоцитам, усиленной антагонистической активностью в отношении ряда условно-патогенных микроорганизмов и устойчивостью к ряду антибиотиков. Препарат разработан на кафедре микробиологии РГМУ и рекомендован к применению в виде вагинальных свечей на осно-

ве масла какао, содержащих $5 \cdot 10^8$ мт, 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Восстановление нормального биоценоза влагалища в результате бактериальной терапии препаратом Жлемик мы наблюдали у 83% больных с ЦИН шейки матки. Важная мера профилактики рецидива влагалищного дисбактериоза у этих пациентов – деструкция атипичного эпителия шейки матки и развитие на его месте типичного гликогенизированного многослойного плоского эпителия.

akusher-lib.ru

ЭКЗО- И ЭНДОЦЕРВИЦИТ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Н. И. Кондриков

В настоящее время в развитых странах наблюдается тенденция к увеличению частоты урогенитальных инфекций. Наряду с широким распространением хламидийной, вирусной и смешанных инфекций отмечается появление новых инфекций (emerging infection). К последним, в частности, относят инфицирование микоплазмами. Своевременная диагностика и терапия урогенитальных инфекций, включая цервицит, имеют важное значение, поскольку у многих женщин клинические проявления заболевания могут отсутствовать, а недиагностированное и, как следствие, нелеченое поражение может вызвать развитие болевого синдрома, нарушения менструальной и генеративной функций.

В Международной статистической классификации болезней (МКБ), X пересмотр (1992) применительно к воспалительным изменениям шейки матки (л 72) рекомендуется использовать наименования: цервицит, эндоцервицит и экзоцервицит с наличием или без эрозии или эктропиона. В связи с этим необходимо рассмотреть использование терминов «эрозия» и «эктропион», а также цервикальная эктопия.

Эктропион. Согласно мнению экспертов Международной организации медицинской науки (CIMS) и ВОЗ, представленному в Международной номенклатуре болезней (том 7111 «Заболевания женской половой системы», Женева, 1992), выворот слизистой оболочки цервикального канала, или эктропион (0800), обычно наблюдается после родоразрешения. При этом поясняется, что наименование выворот (лат.), или эктропион (греч.) в этимологическом значении мало различаются и большинство врачей и почти все словари рассматривают их как синонимы. Другими словами, название эктропион следует использовать при боковых разрывах шейки матки в области наружного зева, при деформациях шейки матки, сопровождающихся выворотом слизистой оболочки цервикального канала.

Цервикальная эктопия. Образование цервикальной эктопии, а именно наличие участков с морфологической картиной эндоцервикса на влагалищной части шейки матки, обусловлено особенностями морфогенеза шейки матки. Как известно, у боль-

шинства новорожденных девочек соединение высокого цилиндрического (эндоцервикального) и многослойного плоского эпителия происходит не на уровне наружного зева, а на экзоцервиксе. Различия в размерах цервикальной эктопии связаны с интенсивностью миграции плоского эпителия из нижней трети влагалища в направлении экзоцервикса в период внутриутробного развития плода. В детском возрасте в связи с увеличением шейки матки граница соединения высокого цилиндрического и многослойного плоского эпителия может частично переместиться к наружному зеву, что вызывает уменьшение размеров цервикальной эктопии. В период полового созревания с началом функциональной активности системы гипоталамус–гипофиз–яичники и при беременности под влиянием гормонов, а также изменениями в объеме шейки матки происходит расширение цервикальной эктопии. Последняя имеется у многих женщин детородного возраста, при этом на передней губе шейки матки локализуется в 2 раза чаще, чем на задней, хотя может располагаться и на обеих губах. Увеличение размеров цервикальной эктопии наблюдается и при приеме пероральных контрацептивов, особенно прогестинов. В прошлом в отношении цервикальной эктопии использовали термин «эрозия (псевдоэрозия) шейки матки», поскольку визуально вокруг наружного зева, на передней или задней губе имелся участок красного цвета в связи с выраженной васкуляризацией подэпителиальной ткани, покрытой однослойным высоким цилиндрическим эпителием. Использование термина «эрозия (псевдоэрозия)» применительно к гистофизиологическим особенностям шейки матки представляется нерациональным. Цервикальную эктопию не следует рассматривать в качестве патологического состояния шейки матки.

Эрозия шейки матки. Употребление данного термина заслуживает особого внимания. Согласно Международной номенклатуре болезней (том VIII, Женева, 1992), эрозия шейки матки (0810) – это отторжение эпителия в результате воспаления, химического воздействия, диатермокоагуляции; отсутствие покровного эпителия обычно кратковременное, и поэтому данная патология наблюдается исключительно редко. В пояснении к использованию этого наименования отмечается, что ранее данный термин применялся и, к сожалению, еще используется и в настоящее время применительно к участкам с высоким цилиндрическим эпителием на влагалищной части шейки матки (фактически – цервикальной эктопии). С учетом этимологической основы этого термина такое использование его является некорректным, так как эро-

зия (лат.) означает разъедание, поверхностное изъязвление, ограниченную потерю покровного эпителия, и поэтому большинство исследователей придерживается мнения, что термин «эрозия» следует использовать лишь при поражении с отсутствием покровного эпителия (прежнее наименование — истинная эрозия шейки матки). Не следует применять термин «эрозия (псевдоэрозия) шейки матки» и в отношении участков эктопии с очагами плоскоклеточной метаплазии и зоны трансформации, которые представляют собой гистофизиологические особенности шейки матки.

Цервицит может развиваться в результате непосредственного воздействия популяций микроорганизмов на шейку матки, распространения инфекции из соседних органов, гематогенным путем или под воздействием иных факторов. Этиологические факторы, вызывающие воспаление шейки матки, представлены в таблице.

Таблица

Цервицит. Этиологические факторы

- | |
|--|
| I. Инфекция специфической этиологии |
| 1. Бактериальная инфекция
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Strepto-Staphilococci</i>
<i>Neiseria gonorrhoeae</i>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Micobacterium tuberculosis</i> |
| 2. Вирусная инфекция
<i>Human papilloma virus</i>
<i>Herpes simplex virus type II</i>
<i>Citomegalovirus</i> |
| 3. Грибковая инфекция
<i>Candida albicans</i> |
| 4. Паразитарная инфекция
<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Entamoeba histolyticum</i> |
| 5. Микоплазменная инфекция
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycoplasma hominis</i> |
| II. Воспалительный процесс неспецифической этиологии. Механическая травма. Физическое и химическое воздействие.
Реакция на первичную опухоль (злокачественное новообразование) |
| III. Воспаление, связанное с системным заболеванием
Нодозный (поли)артериит |

На основании клинико-морфологической картины заболевания различают острый и хронический цервицит. Морфологические особенности цервицита определяются выраженностью патологических изменений в эпителиальном и стромальном компонентах шейки матки, характером течения воспалительного процесса.

Острый цервицит. В основном наблюдается при инфицировании гонококками, при послеродовой инфекции (стрептококки и стафилококки), вирусном поражении. Ранним стадиям воспалительного процесса свойственны полнокровие сосудов, экссудативные явления, интенсивная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами. В эпителиальных клетках отмечаются дистрофические изменения с вакуолизацией цитоплазмы и ядер клеток. Некроз вызывает изъязвление (эрозия шейки матки), наличие гнойного или серозно-гнойного экссудата на поверхности экзоцервикса. Репаративный процесс сопровождается развитием грануляционной ткани, появлением на поверхности, лишенной эпителия, слоя цилиндрических или незрелых метапластических клеток, которые впоследствии по мере пролиферации и дифференцировки образуют многослойный плоский эпителий.

Хронический цервицит. Согласно нашим данным, среди различной патологии шейки матки частота хронического цервицита составляет 41,9% и тенденции к снижению частоты заболевания не отмечается. Высокая частота хронического цервицита связана с возможностью травмы шейки матки, возрастными структурными особенностями экзо- и эндоцервикса и зоны трансформации, состоянием биотопа влагалища. Наиболее часто (72,5%) хронический цервицит диагностируется у женщин в возрасте 20–35 лет. В прошлом в отношении морфологических особенностей, свойственных хроническому цервициту, нередко использовали термин «псевдоэрозия шейки матки с воспалительными явлениями». Гистологическая картина хронического цервицита переменна, структурно-функциональные особенности заболевания обусловлены вирулентностью инфекции, состоянием общего и местного иммунитета, наличием эктропиона и другими факторами. Характерными являются инфильтрация подэпителиальной ткани лимфоцитами и плазмócитами, полнокровие сосудов. В эпителии шейки матки наряду с дистрофическими изменениями наблюдаются процессы пролиферации и гиперплазии клеток, плоскоклеточная метаплазия. В участках эктопии возможно развитие папиллоподобных образований, которые могут локализоваться вблизи наружного зева

и ошибочно приниматься за мелкие полипы шейки матки. При тяжелом хроническом цервиците в многослойном плоском эпителии можно наблюдать переходящие изменения в виде гиперкератоза, акантоза, полиморфизма ядер и клеток, снижение или отсутствие гликогена в клетках. Подобные изменения экзоцервикса следует отличать от цервикальной интраэпителиальной неоплазии; они исчезают после проведения противовоспалительной терапии.

Репаративный процесс сопровождается активной регенерацией с восстановлением исходного состояния шейки матки или формированием ретенционных кист в связи с блокированием выхода слизистого секрета из крипт. При тяжелом цервиците регенерация может быть замедленной с образованием грануляционной ткани, которая представляет собой пролиферирующие фибробласты среди сети капилляров, с выраженной инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами, гистиоцитами, иногда — с появлением гигантских многоядерных клеток.

Хронический эндоцервицит. Возникает в связи с инфицированием эндоцервикса, чему способствуют деформация шейки матки вследствие невосстановленных разрывов, наличие эктропиона, опущение матки. Хронический цервицит нередко является следствием вагинита. При хроническом цервиците складки слизистой оболочки цервикального канала утолщены, отечны, отмечаются лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация с примесью плазмочитов и нейтрофильных гранулоцитов, полнокровными сосудами, усиление секреции слизи, в которой находятся отторгшиеся дистрофически измененные клетки эпителия и воспалительного инфильтрата.

Наиболее часто причиной хронического цервицита является инфицирование хламидиями, вирусом папилломы человека (ВПЧ), микоплазмами. Почти у каждой второй женщины с хроническим цервицитом выявляются микробные ассоциации, что указывает на необходимость обязательного бактериологического исследования для определения эффективности патогенетического лечения.

Следует отметить, что связь между структурно-функциональными особенностями эпителия и стромы шейки матки и этиологическим фактором при хроническом цервиците отсутствует.

Однако некоторые морфологические изменения эпителиального или стромального компонента при воспалении шейки матки позволяют предполагать и специфическое поражение.

Хламидиоз. Для хламидийной инфекции характерным считается наличие в слизистой шейки матки лимфоидных фолликулов (подобная гистологическая картина именуется «фолликулярный цервицит») в сочетании с микро-абсцессами и изъязвлениями в покровном эпителии. Вместе с тем в литературе имеются данные, которые подтверждают и собственные наблюдения, что развитие фолликулярного цервицита не всегда связано с инфицированием хламидиями. При длительном течении воспалительного процесса нередко отмечается развитие так называемой гипертрофической эрозии (название неудачное, в прошлом использовали термин «псевдоэрозия»), представляющей собой многочисленные сосочковые образования, состоящие из стромы, покрытой эпителием эндоцервикального типа, что создает дополнительные благоприятные условия для хламидий. Не вызывает сомнения необходимость дальнейшего накопления фактических данных в отношении хламидийной инфекции не только с целью ее морфологической идентификации, но и проведения этиотропной терапии.

Микоплазмоз. В развитии микоплазменной инфекции особое значение имеют возраст, социально-экономическое положение, характер половой жизни, соблюдение правил личной гигиены. Патогенез микоплазменной инфекции связан с продуктами жизнедеятельности этих микроорганизмов, прежде всего перекисями — конечными продуктами дыхания. Для того чтобы перекиси могли оказывать повреждающее действие, необходимо тесное прилегание колоний микоплазм к эпителиальным клеткам. В связи с этим микоплазмы относят к поверхностным паразитам. При морфологическом исследовании отмечается картина хронического цервицита с преимущественным поражением покровного эпителия шейки матки. Латентно протекающая микоплазменная инфекция может активизироваться во время беременности, родов, после выкидыша или искусственного прерывания беременности и явиться причиной возникновения серьезных осложнений, включая развитие послеродового сепсиса, септического аборта, инфекционных поражений плода и новорожденного, тяжелых воспалительных процессов половых органов.

Актиномикоз шейки матки. Наблюдается после хирургического вмешательства, прерывания беременности, при применении механических внутриматочных контрацептивов. Диагностируется на основании обнаружения в абсцессах желтого цвета (из-за наличия гранул серы) ветвящихся грампозитив-

ных филаментов с полисадообразным расположением по периферии. Хроническая актиномикотическая инфекция может вызвать фиброз шейки матки.

Кандидоз (кандидомикоз) шейки матки. Поражение обычно сочетается с вагинитом или вульвовагинитом. Повышение частоты данного поражения связывают с широким применением антибиотиков и кортикостероидов. При инфицировании грибами шейка матки с серовато-белыми наложениями, состоящими из нитей псевдомицелия гриба, нейтрофильных гранулоцитов и отторгшихся эпителиальных клеток. В зоне поражения грибы проникают в эпителий и паразитируют на его клетках, создавая благоприятные условия для внедрения других патогенных микроорганизмов. Специфическая гистологическая картина микотического поражения отсутствует. Наиболее часто можно наблюдать дистрофические изменения эпителиальных клеток шейки матки, отек и выраженную инфильтрацию эпителия нейтрофильными гранулоцитами.

Генитальный герпес. Диагностика герпетической инфекции представляет значительные трудности. Обычно она основана на результатах культивирования материала, взятого с шейки матки, данных серологического и цитологического исследований. Как и при других воспалительных процессах шейки матки, специфическая картина герпетического поражения не наблюдается. Вместе с тем при морфологическом исследовании биоптированной ткани, взятой во время везикулопапулярной фазы заболевания, можно наблюдать увеличение размеров ядер клеток плоского, эндоцервикального и метапластического эпителия, иногда — образование двух- и многоядерных клеток, формирование внутриэпителиальных везикул, наличие вблизи них нейтрофильных гранулоцитов. В подэпителиальной соединительной ткани с выраженными сосудистыми изменениями (усиление васкуляризации) инфильтрация клеточными элементами, свойственными воспалительной реакции, менее интенсивная. Следует отметить, что реэпителизация очага поражения осуществляется в короткие сроки.

Папилломавирусная инфекция. Папилломавирусной инфекции шейки матки (в отличие от остальных инфекционных поражений) свойственна специфическая морфологическая картина. Структурными вариантами папилломавирусной инфекции являются остроконечные кондиломы (экзофитный тип), плоская и инвертированная кондиломы (интраэпителиальный и эндофитный типы). Среди кондиломатозных поражений шейки матки преобладают плоские кондиломы, кото-

рые наблюдаются почти исключительно у молодых женщин. Инвертированная кондилома с распространением поражения в шеечные крипты встречается редко. Во всех типах кондилом изменения отмечаются в клетках поверхностных слоев эпителия и сочетаются с акантозом и паракератозом. Изменения в эпителии состоят в нарушении дифференцировки клеток, снижении в них содержания гликогена, появлении клеток разной формы, в том числе с гиперхромными, пикнотичными ядрами и перинуклеарным гало (койлоцитоз), двух- и даже многоядерных клеток.

Сочетание остроконечных кондилом с дисплазией шейки матки нами обнаружено у 17,1% молодых женщин, плоской кондиломы и дисплазии — у 52,4%. В остроконечных, плоских и инвертированных кондиломах в основном определяется ВПЧ с низким онкогенным потенциалом (серотипы 6 и 11), тогда как ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом (серотипы 16 и 18) преимущественно наблюдается при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (тяжелая дисплазия и карцинома *in situ*). Несмотря на то что клиническое значение выделения ВПЧ с низким и высоким онкогенным потенциалом остается недостаточно ясным, необходима онкологическая настороженность при диагностировании папилломавирусной инфекции. Кондиломы подлежат удалению независимо от их типа, локализации и размеров, поскольку самопроизвольного излечения не отмечается. Удаленные кондиломы необходимо подвергнуть гистологическому исследованию для исключения сочетания с предраковым состоянием и возможности злокачественной трансформации.

Туберкулез шейки матки. Как и папилломавирусной инфекции, туберкулезу шейки матки свойственна специфическая морфологическая картина. Это заболевание наблюдается редко: по данным литературы при генитальном туберкулезе очаги поражения в шейке матки удается обнаружить лишь у 3% больных.

Диагностика основана на выявлении туберкулезных гранулем с казеозным распадом в центре, эпителиоидного вида гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток Лангерганса, окруженных лимфоидноплазмочитарным инфильтратом. Нельзя не согласиться с мнением, что диагноз требует подтверждения путем идентификации *Mycobacterium tuberculosis* в срезах, окрашенных по Ziehl-Neelsen, или при культивировании ткани.

Необходимо отметить, что хотя диапазон потенциально патогенных микроорганизмов, выделяемых из шейки матки

довольно широкий, их действительное значение в развитии инфекционных поражений остается недостаточно ясным. Многие проявления инфицирования являются неспецифическими, в частности дистрофические изменения эпителиальных клеток, иммунологические клеточные реакции в строме и др. Неспецифический хронический цервицит может поддерживаться местными изменениями гомеостаза, прежде всего изменением (снижением) рН вагинального секрета и состава бактериальной флоры. Хронизации патологического процесса способствуют, при отсутствии надлежащей терапии, отек и репаративные процессы в шейке матки, которые нарушают дренаж шеечных крипт и создают оптимальные условия для поддержания инфицирования.

В диагностике хронического цервицита важным представляется использование цитологического исследования шеечных мазков, применения ДНК-гибридизации, полимеразной цепной реакции и иных методов, позволяющих получить ценную дополнительную информацию об этиологии воспалительного процесса и, как следствие, способствующие проведению патогенетической терапии.

В заключение следует отметить, что хронический цервицит нередко сочетается с гиперпластическими изменениями эндоцервикса, реже — в участках эктопии. В гистологической классификации опухолей женской половой системы (ВОЗ, 2-я редакция, 1994) железистая, микрожелезистая гиперплазии шейки матки и так называемый пучок туннелей (tunnel cluster) рассматриваются в разделе опухолеподобных поражений. Гиперпластические изменения шейки матки — это доброкачественные процессы.

Железистая гиперплазия эндоцервикса. Для нее характерно неравномерное, обычно очаговое, утолщение слизистой оболочки цервикального канала; железистоподобные структуры имеют разную форму и величину и выстланы эпителием эндоцервикального типа,

Микрожелезистая гиперплазия. Нередко имеет вид микрополиповидных разрастаний и ошибочно может быть принята за полипы, особенно если поражение локализуется в нижней трети цервикального канала или в области эктопии. При микрожелезистой гиперплазии многочисленные мелкие железистоподобные и тубулярные образования расположены близко друг к другу, иногда в виде альвеолярных структур, выстланы уплощенным или кубическим эпителием, в просвете содержится слизистый секрет, местами с примесью нейтрофильных гранулоцитов. На отдельных участках имеются

структуры типа папиллярных с покровным эпителием без признаков пролиферации. Строма в незначительном количестве, отечная, с множеством сосудов и инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами и плазмócитами. Нередко в микрожелезистой гиперплазии имеются участки с пролиферацией резервных клеток и плоскоклеточной метаплазией.

«Пучок туннелей». Термин применяется в отношении группы компактно расположенных, обычно кистозно расширенных железистоподобных структур с однорядным, часто уплощенным эпителием без признаков пролиферации. В просвете «пучка туннелей» содержится слизь. Данная структура образуется в результате срастания складок слизистой оболочки цервикального канала и локализуется в пределах эндоцервикса, вблизи просвета последнего.

Изменения типа железистой и микрожелезистой гиперплазии могут наблюдаться также в участках эктопии и полипе шейки матки.

Осмотр шейки матки в зеркалах, применение кольпоскопии и даже цитологическое исследование, как правило, не позволяют высказать подозрение или диагностировать гиперпластические изменения эндоцервикса. В связи с этим особую значимость имеет гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки цервикального канала и биоптированного участка шейки матки. Необходимо отметить, что диагностическое выскабливание эндоцервикса у больных с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки цервикального канала одновременно способствует ликвидации патологического процесса.

ЦЕРВИЦИТЫ У БОЛЬНЫХ С УРЕАПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

О. В. Быковская

Особенности уреаплазменной инфекции

Среди возбудителей урогенитальных инфекций наибольший удельный вес занимают уреа- и микоплазмы. Они служат причиной воспалительных заболеваний гениталий в 2–3 раза чаще, чем гонорея и сифилис; по мнению разных авторов это отражает современное соотношение между классическими возбудителями венерических заболеваний и возбудителями урогенитальных инфекций.

Статистически достоверных данных о распространенности уреаплазменной инфекции среди различных групп населения в разных странах мира очень мало. Распространенность колонизации мочеполовых органов мужчин составляет около 25%, у женщин значительно выше – до 80%. Среди гинекологических больных *U. urealyticum* выявляется в 49,5–55,4% случаев. Возможно, это связано с наличием клинической симптоматики у женщин и более частыми скрининговыми исследованиями, проводимыми в женских консультациях и гинекологических стационарах. В последние годы наблюдается выраженный рост заболеваемости уреаплазмозом, уровень которой увеличился в России с 1993 по 1996 г. в 2,8 раза, достигнув 67,5 на 100 тыс. населения. Возможно, рост числа больных уреаплазмозом в РФ объясняется введением с 1994 г. регистрации данной инфекции. Обследование и лечение таких пациентов являются актуальной задачей не только акушеров-гинекологов, но и дерматовенерологов, урологов, неонатологов и врачей других специальностей.

Факторы риска инфицирования *U. urealyticum* включают: молодой возраст, более низкий социо-экономический статус, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, использование только оральных контрацептивов, беременность.

Факторами, провоцирующими развитие инфекционного процесса при бессимптомном носительстве или латентной уреаплазменной инфекции, являются: менструация, беременность, роды, аборт, присоединение другой инфекции (вирусной, бактериальной, грибковой), изменение гормонального фона (например, в связи с фазой естественного цикла

созревания яйцеклетки или при наличии заболевания щитовидной железы, климаксе, стероидной терапии), переохлаждение, стрессовое состояние.

Влияние уреоплазменной инфекции на состояние репродуктивной системы отдельными авторами оценивается по-разному. У мужчин *U. urealyticum* вызывает воспалительные процессы и воздействует на сперматогенез, приводит к нарушению подвижности сперматозоидов, появлению незрелых форм и морфологическим изменениям клеток, проявляющихся в их спирализации и появлении так называемых пушистых хвостиков.

Уреоплазмы также могут оказывать непосредственное влияние на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки (ингибировать процесс пенетрации).

Бесплодие женщин связывают с воспалительными процессами гениталий, особенно верхнего отдела (эндометрит, сальпингит), вызванными уреоплазмами, способными прикрепляться к сперматозоидам и к возбудителям других инфекционных заболеваний (особенно гонококк и влагалищная трихомонада). По данным литературы, у женщин при хронических воспалительных процессах уреоплазменной этиологии в разных отделах половой системы бесплодие отмечается более чем в 30% случаев.

Уреоплазмы, полученные от женщин со спонтанными абортами, в культурах лимфоцитов и половых клетках вызывали хромосомные аберрации, в связи с чем существует мнение о способности *U. urealyticum* вызывать мутагенный или тератогенный эффект.

U. urealyticum в цервикальном канале у бесплодных женщин выделяется в 50–84% случаев, что также заслуживает внимания.

По данным разных авторов, *U. urealyticum* у беременных с угрозой прерывания и/или воспалительными заболеваниями органов малого таза выявляется в 38,2–73,8% по сравнению с 11,8% в контрольной группе женщин (нормальное течение беременности).

Инфицирование *U. urealyticum* во время беременности повышает риск: преждевременного прерывания беременности (самопроизвольные выкидыши у больных уреоплазмозом женщин составляют, по данным литературы, 60%), преждевременного излития околоплодных вод, развития слабого или дискоординантного характера родовой деятельности, хориоамнионита. В послеродовом периоде чаще возникают нарушения инволюции матки, в 12,5% случаев — эндометриты,

а также расхождение швов промежности. При колонизации *U. urealyticum* репродуктивного тракта беременных отмечено нарушение сократительной деятельности матки как во время родов, так и в послеродовом периоде.

По данным литературы, ранняя неонатальная заболеваемость в результате внутриутробного инфицирования *U. urealyticum* составляет от 5,3 до 32,6%.

В результате инфицирования у новорожденных детей, чаще у недоношенных, развиваются острые пневмонии, хронические заболевания легких с бронхолегочной дисплазией, хронические аденоидиты и тонзиллиты, болезнь гиалиновых мембран, менингиты, остеомиелиты, конъюнктивиты, сепсис.

В связи с вышеперечисленным необходимо продолжить более детальное изучение данной проблемы совместно с неонатологами, микробиологами, иммунологами и морфологами.

Имеются также сообщения, указывающие на предполагаемую роль уrogenитального уреаплазмоза в патогенезе злокачественной метаплазии шейки матки. Кроме того, штаммы уреаплазм выделены у больных с лейкозом и карциномой.

Многие исследователи отмечают возможность бессимптомного носительства уреаплазм среди клинически здоровых людей — от 4 до 45,8%. Частота выделения уреаплазм у мужчин составляет 25%, у женщин этот показатель по разным данным достигает 72–80%.

Часть авторов относят *U. urealyticum* к абсолютным патогенам, ответственным за развитие определенных нозологических форм: уретрита, простатита, послеродового эндометрита, пиелонефрита, артрита, сепсиса и др. Например, по некоторым данным, *U. urealyticum* принадлежит существенная роль в развитии бактериального вагиноза — частота ее выделения составляет 46%. Другие исследователи считают, что уреаплазма способна при определенных условиях вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов, чаще в ассоциации с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами.

С точки зрения В.И.Козловой и А.Ф.Пухнер (1995), носительство уреаплазм у клинически здоровых людей не может служить противоречием их этиологической роли, так как подобное носительство наблюдается при многих инфекциях, в том числе вирусных, бактериальных и др.

Патогномичных симптомов уреаплазмоза не существует. Многие авторы отмечали довольно высокую частоту выяв-

ления уреоплазм в цервикальном канале при эндоцервицитах — от 37,9 до 50% в качестве моноинфекции. Учитывая высокую частоту выявления *U. urealyticum*, именно в цервикальном канале при наличии патологии беременных, у бесплодных женщин, при наличии воспалительных изменений на шейке матки (в виде моноинфекции или в сочетании с некоторыми венерическими заболеваниями), а также характерную для уреоплазм адгезивность и длительную персистенцию на мембранах клеток хозяина, можно предположить, что в шейке матки при уреоплазменной инфекции возникают патологические изменения. Однако состояние эндо- и экзоцервикса у больных с цервицитом при уреоплазменной инфекции практически не изучено.

Анализ эпидемиологической ситуации свидетельствует о высокой социальной значимости уреоплазменной инфекции, так как она играет существенную роль в развитии вторичного бесплодия, невынашивания беременности, инфицировании новорожденных и связанных с этим тяжелых осложнений. Таким образом, решение проблемы распространения уреоплазменной инфекции, предупреждения возможных осложнений можно рассматривать как способ улучшения общего здоровья населения.

Морфологические особенности возбудителя уреоплазменной инфекции

Согласно современной классификации, семейство *Mycoplasmataceae* (порядок *Mycoplasmatales* класса *Molliculites*) разделяется на два рода: род *Mycoplasma*, включающий около 100 видов, и род *Ureaplasma*, в котором насчитывается пока только 3 вида.

Из пяти видов микоплазм, паразитирующих в уrogenитальном тракте человека (*M. hominis*, *M. fermentas*, *M. primatum*, *M. genitalium*, *U. Ureaplasma*), наиболее распространенным является возбудитель уреоплазмоза.

U. urealyticum является единственным представителем класса *Molliculites*, который может быть выделен только от человека. Представители рода *Ureaplasma* отличаются от других микоплазм своей способностью гидролизовать мочевины (основной таксономический признак), что может быть использовано в диагностических целях (при культивировании на специальных питательных средах).

Описание этих микроорганизмов и морфологии их колоний впервые было сделано в 1954—1956 гг., а в 1974 г. они были выделены в отдельный род *Ureaplasma*. В настоящее время

описан лишь единственный вид, который выделяется из организма человека, — *U. urealyticum*. Он включает по меньшей мере 14 серологических вариантов.

Биологические свойства *U. urealyticum*

U. urealyticum относится к грамотрицательным микроорганизмам. Диаметр клетки около 0,3 мкм.

Для возбудителей уреоплазмоза характерен полиморфизм — форма разнообразная, чаще сферическая.

Уреоплазмы не имеют плотной клеточной стенки, они покрыты трехслойной цитоплазматической мембраной.

Установлено, что *U. urealyticum* содержит ДНК и РНК.

В настоящее время известно 14 серотипов, относящихся к одному из двух биоваров:

1) Parvo включает серотипы 1, 3, 6, 14;

2) T960 объединяет 10 остальных серотипов. Специфичность биоваров *U. urealyticum* определяется участком генома, содержащим множественные повторы.

Цикл роста уреоплазм считают сходным с таковым у бактерий; предполагается, что он состоит из 5 последовательно сменяющих друг друга фаз или двухфазный цикл.

Для уреоплазм характерен выраженный тропизм к эпителиальным клеткам.

Отмечена тенденция к специфичности *U. urealyticum* в отношении хозяина.

Биохимическая активность *U. urealyticum*

Установлено, что *U. urealyticum* обладает уреазной активностью (гидролизует мочевину до аммиака и углекислого газа).

Кроме того, *U. urealyticum* не ферментирует сахар, не редуцирует тетразол и метиленовый синий, не обладает каталазной активностью.

Доказано, что уреоплазмы способны синтезировать насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, продуцировать фермент гипоксантин (продукт пуринового обмена), обладают растворимым β -гемолизинном, а также характеризуются наличием протеазной активности, направленной на IgA человека.

Культуральные свойства *U. urealyticum*

U. urealyticum присущи определенные свойства, наблюдаемые при росте на биологических средах: рост в бесклеточной среде при оптимальной температуре 36,5–37°C; образование

колоний по типу «яичницы-глазуньи» (уплотненный центр, нежная, более светлая периферия); более низкий, чем для микоплазм, титр ССУ (цветоменяющие единицы) в жидкой питательной среде — не более чем 10^6 – 10^7 ССУ /мл.

Установлено, что рост колоний *U. urealyticum* ингибируется ионами аммония, ацетатом таллия, а также подавляется антителами, особенно в присутствии комплемента.

Для уреоплазм свойственна низкая чувствительность к большинству красителей. Они лучше воспринимают их при продленном окрашивании.

U. urealyticum в результате гидролиза мочевины изменяет рН среды с 6,0 до 7,5 и окраску среды с желтой на розовую. Подъем рН среды свыше 8,0 губителен для нее.

Известно, что возбудители уреоплазмоза чувствительны к высокой температуре (при 60°C инактивируются через 10 мин) и устойчивы к воздействию низких температур.

Установлено, что уреоплазмы мало устойчивы к обычным дезрастворам (1% раствор хлорамина, лизол и др.) и чувствительны к желчи, а также к некоторым антибиотикам.

Заражение осуществляется преимущественно половым путем. Некоторые авторы не отрицают непрямой путь заражения женщин, особенно девочек; плод инфицируется внутриутробно или в родах при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Инфицирование верхних отделов генитального тракта может осуществляться с помощью сперматозоидов и микроорганизмов, способных к транспортировке на себе *U. urealyticum* (трихомонада, гонококк и др.) Некоторые исследователи не исключают возможности гематогенного переноса инфекции из очагов персистенции в разные органы и ткани.

Патология шейки матки при уреоплазменной инфекции

Первоначально инфицированию уреоплазмами подвергаются нижние отделы половых путей, особенно шейка матки.

Учитывая тропность *U. urealyticum* к слизистым оболочкам урогенитального тракта, способность длительное время сохраняться в эпителиальных клетках, а также принимая во внимание основной путь передачи данного микроорганизма (половой), эктопия и различные патологические состояния шейки матки являются одним из важных условий, способствующих заражению, персистенции и рецидивированию уреоплазменной инфекции. Кроме того, рядом исследователей установлена взаимосвязь уреоплазмоза как причины воспалительных заболеваний с молодым возрастом женщин

(18–25 лет). При этом авторы полагают, что предрасполагающим моментом в отношении риска заражения является высокая частота эктопии шейки матки. Учитывая, что максимальная частота эктопий шейки матки наблюдается у нерожавших женщин моложе 30 лет, молодой возраст является отягчающим моментом в отношении возможного инфицирования *U. urealyticum*.

С другой стороны, некоторые исследователи считают, что уреоплазма может спровоцировать возникновение эрозии шейки матки, поскольку длительно существующее воспаление как бы «разрыхляет» слизистую оболочку, делая ее более подверженной повреждающим воздействиям.

С целью оценки роли уреоплазменной инфекции в развитии воспалительных процессов на шейке матки для идентификации флоры проводились высокоспецифические полимеразные цепные реакции на наличие специфических участков ДНК возбудителей. Показано наличие в участках эктопии *Ureaplasma urealyticum*, которая способствует выработке коллагеназы, протеаз и нитрозаминов, тем самым усугубляя тканевую гипоксию.

В.И.Козлова и А.Ф.Пухнер (1995) разделили уреоплазмоз на свежий (острый, подострый, вялотекущий) и хронический, характеризующийся малосимптомным течением и давностью заболевания более двух месяцев. Наличие сочетанного воспалительного процесса часто определяется в разных отделах мочеполовых органов (вагинит, эндоцервицит и уретрит, пиелонефрит и др.). Наиболее частой локализацией уреоплазмоза, по мнению В.И.Козловой, А.Ф.Пухнер, В.П.Адашкевич (1996), являются влагалище и шейка матки, что клинически проявляется в виде вагинитов и эндоцервицитов, причем уреоплазменная инфекция составляет от 40 до 60% в этиологии данных заболеваний. С другой стороны, рядом авторов уреоплазмы рассматриваются как представители условно-патогенной флоры. Роль этих возбудителей в одних случаях ясна, в других – сомнительна, особенно при выделении наряду с уреоплазмами возбудителей других инфекций.

Клинические проявления уреоплазменного воспалительного процесса не имеют характерных признаков и мало отличаются от воспалительных заболеваний мочеполовых органов другой этиологии. Часть авторов считает, что заболевание в 2/3 случаев протекает бессимптомно, без субъективных ощущений, благодаря чему выявляется обычно уже поздно, в хронической форме. Однако некоторыми авторами выдвигается иная точка зрения, а именно – проявления уреоплаз-

менной инфекции у женщин более ярко выражены, чем у мужчин, особенно в пред- и постменструальный периоды, и характеризуются неприятными субъективными ощущениями в виде зуда и жжения, белесоватыми слизисто-гнойными выделениями из влагалища, дизурическими расстройствами.

Распространение инфекции приводит к возникновению эндометрита и сальпингита, в связи с чем пациентки могут предъявлять жалобы на периодически возникающие незначительные боли внизу живота. Таким образом, данные многих исследований свидетельствуют о неспецифическом характере клинических проявлений уреаплазменной инфекции и высоком проценте бессимптомного, латентного течения уреаплазмоза.

По мнению ряда авторов, разнообразие клинических проявлений уреаплазменной инфекции может быть обусловлено гетерогенностью вида *U. urealyticum*. Мнения исследователей о роли различных биоваров в генезе воспалительных урогенитальных заболеваний противоречивы. Часть авторов считают ответственным за развитие хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы биовар Parvo; их оппоненты склонны считать более значимой роль биовара T960. Данное обстоятельство, по мнению авторов, имеет важное значение, так как определяет тактику терапии больных.

Диагностика уреаплазменной инфекции и заболеваний шейки матки

Диагностика урогенитального уреаплазмоза базируется в основном на данных различных лабораторных методов исследования с учетом анамнеза и клинической симптоматики.

При анализе анамнестических данных рекомендуется учитывать возраст пациентки, наличие других ИППП, перенесенных в прошлом или имеющих в настоящее время, хронические заболевания (особенно органов мочевыделительной системы), обращать особое внимание на возраст первого сексуального контакта, количество половых партнеров и состояние их здоровья, применяемый метод контрацепции.

Гинекологический анамнез часто отягощен наличием хронических воспалительных заболеваний разных отделов женской половой сферы, бесплодием, акушерский — неблагоприятными исходами беременностей на разных сроках (самопроизвольные аборты, преждевременные роды), а также высокой частотой осложнений, связанных с инфицированием плода и/или новорожденного.

Клиническая картина уреаплазмоза в большинстве случаев не имеет характерных признаков. Больные предъявляют жалобы на наличие выделений из половых путей, зуд, жжение, реже на тупые боли внизу живота, а также проблемы дизурического характера, а именно — учащение мочеиспускания, болезненность при наполненном мочевом пузыре, рези при мочеиспускании.

При осмотре в зеркалах шейка матки отечна, с очаговой гиперемией. При эндоцервиците выявляется гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала.

При расширенной кольпоскопии после удаления выделений можно видеть расплывчатые нечеткие точки, красноватые пятна, образованные в результате расширения капилляров, которые после проведения пробы с раствором уксусной кислоты становятся беловатыми. При проведении пробы Шиллера поверхность слизистой окрашивается неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йоднегативных и йодпозитивных участков. При эндоцервиците визуализируется гиперемия вокруг наружного отверстия цервикального канала, откуда вытекает гнойная слизь. Кольпоскопический метод можно назвать приоритетным, так как трудно переоценить значение кольпоскопии в осуществлении прицельной биопсии, цитологического исследования с атипичных участков шейки матки, а также при проведении лазерокоагуляции. Расширенная кольпоскопия позволяет не только оценить состояние шейки матки и сориентироваться в отношении плана дальнейшего обследования, но и контролировать эффективность последующего лечения.

Наряду с клиническими важную роль в диагностике играют лабораторные методы исследования.

Бактериоскопическое исследование влагалищного мазка является наиболее доступным методом и позволяет установить не только общее число микробов-ассоциантов, но и определить их принадлежность к облигатно анаэробным видам или лактобактериям.

Цитологический метод состоит в микроскопическом исследовании поверхностных соскобов эпителиальных клеток, взятых при стандартном кольпоскопическом обследовании путем соскоба с помощью различных инструментов из цервикального канала, уретры с захватом клеток со всех подозрительных участков. Результат цитологического исследования может быть предложен цитологом в виде описания клеточного состава мазка или классифицирован по Папаниколау (Papanicolaou test). Данный метод позволяет определить структуру

и клеточный уровень повреждения тканей и оценить в динамике эффективность проводимого лечения.

Основным лабораторным методом исследования для выявления возбудителя уреоплазменной инфекции, по мнению большинства авторов, является культивирование микроорганизмов на жидкой и твердой питательных средах из отделяемого (соскоба) слизистых оболочек мочеполовых органов. К преимуществам метода относится прежде всего возможность верификации родовой и видовой принадлежности микроорганизмов, а также определение чувствительности идентифицированных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. К сожалению, существенные недостатки микробиологического метода (высокая трудоемкость, дорогостоящее оборудование, необходимость высокой квалификации исполнителей, достаточно длительные сроки проведения анализа — 7–10 дней), ограничивают широкое использование его в практике акушеров-гинекологов.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — один из высокочувствительных и специфичных методов биомолекулярной технологии, основанный на уникальности генома возбудителей инфекционных заболеваний, на выявлении специфических нуклеотидных последовательностей с помощью комплементарных им олигонуклеотидов. Одним из преимуществ данного метода обследования является способность определять различные штаммы, серотипы, биовары уреоплазм. ПЦР позволяет выявлять единичные молекулы геномной ДНК уреоплазм. Однако в настоящее время главной задачей данного метода является снижение количества ложноположительных результатов.

Методы лечения патологии шейки матки при уреоплазменной инфекции

При наличии патологического процесса на шейке матки в сочетании с уреоплазменной инфекцией или вследствие ее лечение должно быть комплексным и поэтапным. В первую очередь это эффективное противовоспалительное лечение до клинического и этиологического излечения данной инфекции и на втором этапе — в случае необходимости — локальное воздействие на пораженный участок шейки матки.

В связи с этим для эффективного лечения цервицита в сочетании с уреоплазменной инфекцией необходима комплексная, включающая этиотропные, патогенетические и симптоматические средства, терапия.

Этиотропная терапия урогенитального уреаплазмоза основана на применении антибактериальных препаратов.

Критериями назначения этиотропной терапии при выявлении уреаплазм являются: клинические проявления инфекционно-воспалительного процесса шейки матки, результаты комплексного обследования, включающего исследование на наличие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, акушерско-гинекологический анамнез.

Наибольшее значение в этиотропной терапии уреаплазмоза в настоящее время принадлежит антибактериальным средствам следующих групп: тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам.

Среди антибиотиков тетрациклинового ряда, в основе механизма действия которых лежит подавление ими биосинтеза белка микроорганизмов на уровне рибосом, в последние годы предпочтение отдавалось в основном тетрациклину и доксициклину. Однако в настоящее время в литературе появилась информация о том, что, очевидно, в связи с широким применением данных препаратов эффективность лечения снизилась — доксициклином с 95 до 56,2%. Ряд авторов считает, что *U. urealyticum* резистентна к тетрациклину (Воейкова А.В., 1997; Корсак П.Н., Карелин В.С., 1999). В связи с общностью механизма действия и антимикробного эффекта препараты тетрациклинового ряда вызывают перекрестную устойчивость.

К наиболее широко применяемым антибактериальным препаратам группы макролидов относятся следующие:

- ровамицин (спирамицин) — суточная доза составляет 6–9 млн МЕ, кратность приема — 2–3 раза в сутки;
- вильпрафен (джозамицин) — по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней;
- макропен (мидекамицин) — по 400 мг 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней;
- клацид (кларитромицин) — по 250 мг 2 раза в сутки, курс 6–14 дней.

Механизм противомикробного действия макролидов связан со способностью ингибировать синтез белка в бактериальных клетках. Данные литературы относительно эффективности лечения уреаплазмоза макролидами разноречивы. Некоторые авторы считают *U. urealyticum* резистентной к макропену в 72,6% случаев, однако их оппоненты склонны считать макропен высокоэффективным в отношении *U. urealyticum* — 92,3%. Также и в отношении эффективности лечения ровамицином, джозамицином и клацидом в литературе нет единого

мнения, хотя ряд авторов считает указанные препараты более эффективными и современными.

Антибиотики из группы фторхинолонов обладают бактерицидным действием на возбудитель уреаплазмоза, препятствуя синтезу ДНК в клетках. Наибольшей активностью в отношении уреаплазм обладают:

- офлоксацин (таривид) — по 200 мг 2 раза в сутки 7–10 дней; эффективность по данным литературы — 98%;
- цiproфлоксацин — по 500 мг 2 раза в сутки 12–14 дней;
- абактал (пefлоксацин) — по 400 мг 2 раза в сутки 7–14 дней.

С профилактической целью одновременно с антибиотикотерапией многие исследователи считают необходимым назначать антимикотические препараты (нистатин, леворин, низорал, клотримазол и др.).

Имеются сведения о том, что лечение уреаплазменной инфекции без коррекции иммунных нарушений является малоэффективным или недостаточно эффективным, особенно при хронической или рецидивирующей инфекции, а также микстинфекции. Для лечения хронического цервицита при уреаплазмозе как моноинфекции и особенно при смешанном инфицировании в дополнение к антибактериальной терапии целесообразно применение иммуномодулирующих препаратов после проведения оценки интерферонового статуса и определения чувствительности к ним интерферонпродуцирующих клеток (ридостин, иммунофан, циклоферон, тамерит и др.), природные адаптогены (настойка аралии, экстракт элеутерококка и др.). В последнее время широко применяют комплексный ферментный препарат вобэнзим.

Для восстановления микробиоценоза влагалища и коррекции местного иммунитета после лечения антибиотиками целесообразно проведение терапии эубиотиками (ацилакт, бифидумбактерин).

Важным условием является лечение обоих половых партнеров и воздержание от половых контактов без применения презерватива на период лечения и до получения отрицательных результатов контрольных исследований на уреаплазмоз.

Контроль за эффективностью терапии проводят через 10–14 дней после окончания лечения и затем в течение трех менструальных циклов после менструации с использованием следующих методов обследования: расширенная кольпоскопия, бактериологическое исследование соскобов из цервикального канала, ПЦР.

Применение деструктивных методов лечения на 2-м этапе комплексной терапии патологии шейки матки при уреаплазмозе определяется характером патологического процесса. С целью установки морфологического диагноза проводятся при наличии показаний прицельная биопсия и гистологическое исследование.

Таким образом, в арсенале акушера-гинеколога в настоящее время имеется широкий спектр лекарственных средств для лечения уреаплазменной инфекции.

akusher-lib.ru

ЭКТОПИЯ ШЕЙКИ МАТКИ И ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Н. М. Назарова

Проблема диагностики и лечения заболеваний шейки матки у нерожавших женщин относится к актуальным вопросам акушерства и гинекологии. Несмотря на определенные успехи в решении данной проблемы, интерес к ней тем не менее не ослабевает, поскольку до сих пор еще является дискуссионным вопросом о том, является ли эктопия вариантом физиологической нормы или фоновым процессом шейки матки, как наблюдать этих женщин, когда ставить вопрос о лечении шейки матки и т.д.

Эктопия шейки матки — это наличие цилиндрического эпителия на эктоцервиксе, преимущественно вокруг наружного зева. Характеризуется четкими контурами многослойного плоского и цилиндрического эпителия, отсутствием воспалительных изменений.

При осмотре невооруженным глазом эктопия имеет ярко-красный цвет, четкие границы, зернистую поверхность. Форма и величина эктопий различны, они могут располагаться вокруг наружного зева, реже на передней и задней губе шейки матки.

Наиболее часто (85%) эктопия встречается в молодом возрасте, преимущественно у женщин до 25 лет, и расценивается как вариант физиологической нормы (табл.).

У 70% новорожденных девочек на шейке матки отмечается эктопия, что связывают с особенностями органогенеза, более интенсивной пролиферацией высокого цилиндрического эпителия под воздействием эстрогенов, которые продуцируются материнским организмом.

Во время менархе, с началом половой жизни эктопия преимущественно определяется на влагалищной части шейки матки.

В процессе становления гормональной системы молодой женщины в переходной зоне нередко наблюдается процесс плоскоклеточной метаплазии, что расценивается как вариант физиологической нормы.

Стык многослойного плоского и цилиндрического эпителия подвергается изменениям в периоде:

- полового созревания;

Таблица

**Зависимость локализации стыка многослойного
плоского и цилиндрического эпителия шейки матки
от возраста женщины**

Возраст	Локализация стыка
Новорожденность – окончание пубертата (22–23 года)	Ниже наружного зева (на эктоцервике) – эктопия
Репродуктивный (22–23 года – 40–45 лет)	Наружный зев
Менопаузальный и старше (50 лет)	Выше наружного зева (внутренний зев)

- беременности;
- менопаузы;
- при применении гормональных контрацептивов.

Увеличение объема шейки матки, а также гормональные изменения в периоде беременности приводят к смещению переходной зоны на влагалищную часть шейки матки. Увеличение зоны трансформации у первобеременных в основном отмечается в I и II триместрах беременности, у повторнородящих – преимущественно в III триместре.

У женщин позднего репродуктивного возраста и периода пременопаузы зона трансформации на шейке матки легко распознается при кольпоскопическом исследовании на основании наличия наботовых кист, характера васкуляризации стромы.

Представляет интерес влияние эндогенных гормонов на эпителий шейки матки. Так, в фолликулярной фазе происходит пролиферация многослойного плоского и дифференцировка высокого цилиндрического эпителия. В лютеиновой фазе под действием прогестерона происходит десквамация многослойного плоского и пролиферация цилиндрического эпителия. На базальной мембране под цилиндрическим эпителием могут располагаться недифференцированные кубические клетки – так называемые субцилиндрические (субэпителиальные) или резервные клетки. Процесс дифференцировки резервных клеток в многослойный плоский эпителий называется плоскоклеточной метаплазией.

Плоскоклеточная метаплазия – это нормальный физиологический процесс перекрытия цилиндрического эпителия плоским, который находится в зависимости от ряда факторов (гормональной стимуляции, рН влагалищной среды, инфекции и др.). Метапластический эпителий гистологически

представляет собой не полностью дифференцированный плоский эпителий, лежащий на цилиндрическом эпителии, клетки которого постепенно дегенерируют. При кольпоскопии – тонкий эпителий в пределах зоны трансформации, возможно с открытыми и закрытыми железами, с нечеткими контурами, слабо прокрашивающийся раствором Люголя (в зависимости от степени зрелости). Процесс плоскоклеточной метаплазии является универсальным для репродуктивной системы женщины и расценивается как вариант физиологической нормы.

Учитывая молодой возраст женщин, соматическая патология отсутствует, и, как правило, большинство этих женщин нуждаются только в эффективной контрацепции.

В настоящее время наиболее эффективным и приемлемым методом профилактики непланируемой беременности у молодых женщин является гормональная контрацепция.

Исследования, проведенные в последние годы, указывают на положительное лечебное и профилактическое действие эстроген-гестагенных препаратов, которое непосредственно не связано с их контрацептивным эффектом. При применении этих препаратов снижается риск развития следующих заболеваний и патологических состояний: рак яичников и эндометрия, доброкачественные опухоли молочной железы, функциональные кисты яичников, миома матки, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная беременность, нарушения менструального цикла, железодефицитная анемия и ревматоидный артрит.

Весьма важным является снижение риска развития и частоты доброкачественных новообразований молочных желез у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы, что связывают с их ингибирующим влиянием на пролиферативные процессы в этом органе.

Гормональные контрацептивы оказывают влияние на различные звенья репродуктивной системы, в том числе и на шейку матки. Однако исследования, посвященные состоянию шейки матки в процессе гормональной контрацепции, хотя и многочисленны, но весьма разноречивы.

По данным экспертов ВОЗ, эктопия шейки матки не является противопоказанием для гормональной контрацепции, так как большинством зарубежных исследователей и согласно классификации кольпоскопической терминологии (Рим, 1990) она рассматривается в качестве физиологической нормы.

Анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии единого мнения в отношении возможной связи между дли-

тельностью приема контрацептивных препаратов и риском развития диспластических изменений шейки матки. Однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что частота возникновения рака шейки матки среди женщин, применявших оральные контрацептивы, не превышает таковую в популяции.

Гормональная контрацепция способствует профилактике злокачественных новообразований, так как женщины чаще подвергаются гинекологическому и цитологическому обследованию, в связи с чем высока эффективность выявления ранних стадий предраковых изменений и начальных форм рака половых органов у данного контингента пациенток.

Нами изучено состояние экто- и эндоцервикса на основании клинической, кольпоскопической, морфофункциональной картины до, на фоне и после применения трехфазного орального контрацептива три-регол.

Установлено, что в течение первых 6 месяцев контрацепции в участках эктопии возникают изменения, сходные с таковыми во время беременности: участки эктопии приобретают цианотичный оттенок, появляется отечность и разрыхленность ее, что обусловлено влиянием экзогенно вводимого эстроген-гестагенного препарата.

В дальнейшем при применении препарата три-регол у каждой второй пациентки (47,2%) обнаружено смещение эктопии в область наружного зева. При расширенной кольпоскопии наблюдали появление зоны трансформации, которая состояла из островков эктопии, открытых и закрытых протоков желез, метапластического эпителия, островков многослойного плоского эпителия. Процесс замещения высокого цилиндрического эпителия многослойным плоским носит название плоскоклеточной метаплазии и имеет доброкачественный характер.

У некоторых пациенток определялись обширные очаги метаплазированного эпителия различной формы в виде полосок или «язычков». По мере прогрессирования процесса зона эпителия с гладким рельефом расширяется, размеры эктопии уменьшаются.

У 5,5% пациенток влагалищная часть шейки матки была полностью покрыта многослойным плоским эпителием.

Анализ сравнительного цитологического исследования мазков из зоны трансформации показал, что на фоне приема орального контрацептива три-регол наблюдается повышение числа промежуточных и поверхностных клеток эпителия, снижение количества клеток высокого цилиндрического

эпителия, что следует рассматривать как следствие процесса смещения переходной зоны (эктопии) в область наружного зева. У 32% женщин, использовавших три-регол, в мазках-отпечатках были обнаружены метапластические клетки, являющиеся отражением процесса не прямой плоскоклеточной метаплазии.

Следует подчеркнуть, что при тщательном комплексном динамическом наблюдении, включая комплексное клиникo-морфологическое исследование, мы не обнаружили при использовании контрацепции образование патологического процесса, возникновение дисплазий в участках зоны трансформации.

Известно, что дисплазия развивается на фоне плоскоклеточной метаплазии. Плоскоклеточная метаплазия представляется нормальным процессом, по-видимому, вызванным эндогенными изменениями. Под воздействием неблагоприятных факторов процесс плоскоклеточной метаплазии может нарушаться. В первую очередь это воспалительные процессы, обусловленные инфекциями, передаваемыми половым путем (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, уреоплазмоз и т.д.) Также имеет большое значение сексуальное поведение, ранняя половая жизнь, количество половых партнеров, курение. Полагается, что раннее начало половой жизни (14 лет) и более трех половых партнеров являются факторами риска развития рака шейки матки.

При наличии какого-либо неблагоприятного фактора в анамнезе пациентка нуждается в более тщательном обследовании и лечении, после чего решается вопрос о локальном лечении шейки матки.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОЛЬПОСКОПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ГЕНИТАЛИЙ

С.И.Роговская

Воспалительные процессы нижних отделов гениталий, которые условно подразделяются на цервициты, вагиниты и вульвиты, нередко являются следствием инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и играют важную роль в генезе рака шейки матки (РШМ). Воспалительные процессы представляют собой распространенную патологию, частота которой не имеет тенденции к снижению. Доказательства того, что РШМ является прямым следствием ИППП, были получены в ряде крупных исследований. Так, например, в 1996 г. исследователем D.Tomas и соавт. (n=1016) были опрошены мужья женщин, заболевших РШМ. Ответы сравнивались с опросом мужей здоровых женщин. Анализ показал наличие четкой корреляции между посещением проституток мужьями и наличием РШМ у их жен. Несомненной на сегодняшний день представляется ведущая роль в генезе РШМ вируса папилломы человека, который может инициировать хронические неспецифические воспалительные процессы нижнего отдела гениталий, поскольку при ВПЧ-индуцированном изменении структуры эпителия создаются предпосылки для манифестации вирусных, бактериальных, протозойных, грибковых и других инфекций.

По данным В.И.Краснопольского (1997), частота вагинитов, обусловленных бактериальным инфицированием, составляет 40–50%, кандидозом – 20–25%, трихомониазом – 10–15%, у 15–20% – наблюдается смешанная инфекция. Реже ведущим фактором являются золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк; встречаются также вагиниты, обусловленные недостатком эстрогенов и коллагеновыми болезнями. В последние годы этиология изменилась: чаще выявляются грамотрицательные аэробы (кишечная палочка, протей, клебсиелла, энтерококки) и неклостридиальные анаэробы (пептококки, бактероиды). Большое значение в этиологии воспалительных процессов придается хламидиям, уреаплазмам, микоплазмам, вирусам. Одной из самых распространенных причин влагалищных выделений считается бактериальный вагиноз, при развитии которого нарушается

установившееся равновесие влагалищного микробиоценоза, снижается концентрация лактобацилл, повышается количество анаэробной и грамотрицательной флоры, в частности *Gardnerella vaginalis*, микоплазм, отмечается полиморфность микрофлоры.

При практически любой вагинальной инфекции в воспалительный процесс вовлекается и шейка матки. Поэтому нередко в термин «вагинит» включают воспаление влагалища в сочетании с экзоцервицитом и эндоцервицитом. Хотя в ряде ситуаций встречаются их локальные поражения.

Как правило, воспалительный процесс вначале локализуется на определенном участке шейки матки, влагалища или вульвы, и затем распространяется на весь эпителий половых органов.

Реальной профилактикой рака шейки матки, влагалища и вульвы безусловно являются ранняя диагностика и при необходимости своевременное лечение доброкачественной патологии, к которым относят и хронические воспалительные процессы. Поэтому практическому врачу приходится постоянно пополнять знания о современных технологиях и, базирясь на достижениях современной доказательной медицины, индивидуализировать подходы к ведению пациенток с патологиями шейки матки.

Кольпоскопия представляет собой высокоинформативный и недорогой метод диагностики заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы, без которого сегодня невозможно представить обследование женщины с гинекологической патологией. Наиболее популярной разновидностью является расширенная кольпоскопия (РКС), включающая в себя осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении с помощью микроскопа в 7–30 раз и применением некоторых эпителиальных тестов, при которых используется реакция тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами. Понятно, что осмотр влагалища правильнее назвать вагиноскопия, вульвы – вульвоскопия, шейки – цервикоскопия. Однако в практике все три понятия обычно объединяются под названием кольпоскопия.

Кольпоскопия позволяет не только правильно поставить диагноз, но и определить эффективность последующего лечения. Кольпоскопическая картина в ряде случаев может определяться этиологическим фактором. В последние годы появилось много работ, в которых ученые пытаются определить специфичность картины воспаления при конкретном возбудителе.

Несомненно то, что кольпоскопическая картина шейки матки и влагалища может зависеть не только от характера возбудителя, но и от фазы менструального цикла, гормональной насыщенности, стадии воспалительного процесса, наконец, возраста пациентки, совокупность которых определяет особенности клинического течения воспаления. Диагноз во многом определяется также трактовкой кольпоскопической картины и используемой классификации.

Известно, что общепризнанной в нашей стране и за рубежом в настоящее время является международная терминология кольпоскопических терминов, принятая в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990). Согласно данной классификации, признаки, которые врач может определять при кольпоскопии, подразделяются на 5 групп; при этом аномальные кольпоскопические картины разделяются на признаки большой и малой выраженности. Ниже представлены данная классификация и кратко трактовка тех или иных кольпоскопических картин.

I. Нормальные кольпоскопические картины

- Оригинальный сквамозный эпителий.
- Цилиндрический эпителий.
- Нормальная зона трансформации (ЗТ).
- Стык между плоским и цилиндрическим эпителием.
- Плоскоклеточная метаплазия.

II. Ненормальные кольпоскопические картины

A. На зоне трансформации (ЗТ)

1. Ацето-белый эпителий:

- а) плоский;
- б) микропапиллярный.
2. Пунктация (нежная и грубая).
3. Мозаика (нежная и грубая).
4. Лейкоплакия (тонкая и толстая).
5. Йоднегативная зона.
6. Атипические сосуды.

Б. За пределами зоны трансформации (вагина, экзоцервикс)

1. Ацето-белый эпителий:

- а) плоский;
- б) микропапиллярный.
2. Пунктация (нежная и грубая).
3. Мозаика (нежная и грубая).
4. Лейкоплакия (тонкая и толстая).
5. Йоднегативная зона.
6. Атипические сосуды.

III. Кольпоскопическая картина, подозрительная на инвазивную карциному

IV. Неудовлетворительная кольпоскопия

- Граница эпителиев не визуализируется.
- Выраженное воспаление или атрофия.
- Цервикс не визуализируется.
- Повреждение полностью не визуализируется.

V. Другие картины

- Не белая микропапиллярная поверхность.
- Экзофитная кондилома.
- Воспаление.
- Атрофия.
- Язва.
- Другие.

Поскольку описание и трактовка некоторых используемых терминов в литературе бывает противоречивыми, приводим краткую характеристику наиболее часто встречающихся кольпоскопических признаков.

- **Оригинальный сквамозный эпителий (МПЭ, естественный)**

Соответствует термину «многослойный плоский эпителий» (squamos — чешуйка, т.е. слущивающийся эпителий), тонкий, практически бесцветный, без сосудов, состоит из 4 слоев клеток, выстилает влагалище и влагалищную часть шейки матки. При обработке уксусом слизистая оболочка равномерно несколько бледнеет, а при окраске раствором Люголя равномерно густо окрашивается в темно-коричневый цвет. Сосудистый рисунок стромы в норме — нежный с удлиненными ветвями в виде сетки, деревьев с ветками, метелок.

- **Цилиндрический эпителий (ЦЭ)**

В норме выстилает поверхность эндоцервикса, состоит из одного ряда высоких цилиндрических клеток, секретирующих слизь. При кольпоскопии ЦЭ выглядит в виде красноватой сосочковой поверхности, четче выявляется после обработки раствором уксуса; при этом раствором Люголя практически не окрашивается. Наличие цилиндрического эпителия на наружной порции шейки матки (экзоцервиксе) принято называть эктопия. Эктопия нередко наблюдается у молодых женщин, расценивается как физиологический процесс и, как правило, деструктивного лечения не требует.

- **Стык между МПЭ и ЦЭ**

Представляет собой место соединения эпителиев разных типов. В норме стык находится в области наружного зева

у женщин репродуктивного возраста, на экзоцервиксе — у молодых, внутри цервикального канала — у пожилых.

- **Плоскоклеточная метаплазия** (сквамозная метаплазия)

Это нормальный физиологический процесс, при котором цилиндрический эпителий перекрывается МПЭ и который зависит от ряда факторов (гормональной стимуляции, рН влагалищной среды, инфекции и др.). Метапластический эпителий гистологически представляет собой незрелый (не полностью дифференцированный) плоский эпителий, как правило, лежащий на ЦЭ, клетки которого постепенно дегенерируют. Кольпоскопически определяется тонкий эпителий в пределах ЗТ, возможно, с открытыми и закрытыми железами, с нечеткими контурами, слабо прокрашивающийся раствором Люголя (в зависимости от степени зрелости). В 90% случаев именно в метапластическом эпителии ЗТ развивается цервикальная неоплазия.

- **Нормальная зона трансформации (ЗТ)**

Возникает в процессе перекрытия зоны цилиндрического эпителия плоским и лежит между стыком эпителиев и натуральным МПЭ. ЗТ характеризуется наличием метапластического эпителия, открытых и закрытых (наботовых кист) желез, островков ЦЭ, нечеткими контурами. Женщины с эктопией и нормальной зоной трансформацией на шейке матки подлежат наблюдению с применением кольпоскопии и цитологического скрининга. В ситуациях, когда появляются аномальные кольпоскопические картины на ЗТ или 3, 4, 5-е типы цитологического мазка, решается вопрос о целесообразности прицельной биопсии.

- **Открытые железы**

В цилиндрическом эпителии цервикального канала истинных желез нет; основным элементом являются щели и углубления (крипты)-псевдожелезы, при этом выстилающие их клетки с базальными ядрами секретируют слизь. При регенерации тканей происходит перекрытие псевдожелез и некоторое время они остаются открытыми. При кольпоскопии выглядят в виде точечных колодцев с четкими контурами овальных отверстий — это открытые железы (ОЖ).

- **Наботовы кисты**

В другом варианте метаплазии наружное отверстие псевдожелезы оказывается закрытым и внутри нее начинает скапливаться секрет, растягивая железу, вызывая расширение сосудов и перифокальное воспаление — наботовы кисты или закрытые железы (ЗЖ).

- **Ороговевшие железы**

Железы могут быть выстланы метапластическим незрелым, атипическим или зрелым МПЭ; при этом в определенных ситуациях образуются ободки ороговения, расположенные вокруг устья выводного протока железы (ороговевающие железы). При морфологическом исследовании таких участков нередко встречаются дисплазия, внутриэпителиальная карцинома или инвазивный рак, поэтому биопсия участков эпителия с ороговевающими железами обязательна. Кольпоскопически указанные ободки могут выглядеть как приподнятые над поверхностью йоднегативные валики вокруг устья железы.

- **Атипические сосуды**

Злокачественные процессы сопровождаются обычно пролиферацией кровеносных сосудов и изменением их структуры. Атипическими считаются сосуды короткие, в форме непонятных образований (шпилек, штопоров, запятых и др.), разной толщины с резкой градацией, не исчезающие после обработки раствором уксуса.

- **Проба с уксусной кислотой 3–5%**

Уксусная кислота удаляет поверхностную слизь и акцентирует атипические площади на поверхности эпителия. В результате временной коагуляции белков и межклеточной дегидратации происходит набухание клеток, сокращение подэпителиальных сосудов, анемизация тканей, изменяется цвет. Эта проба является самым важным, решающим этапом РКС, поскольку при ее использовании можно получить максимум информации о состоянии эпителия. Проба позволяет четко дифференцировать МПЭ от ЦЭ, при этом нормальные сосуды сокращаются и исчезают из поля зрения. Эффект длится от 1 до 5 мин, иногда требуется дополнительная аппликация.

- **Белый эпителий (ацетобелый эпителий)**

Белый эпителий — это зоны побеления после аппликации уксуса, их не следует путать с лейкоплакией. Белым может стать эпителий с определенными нарушениями в структуре и ассоциируется с дисплазией. Обычно с этих участков рекомендуется брать биопсию. По интенсивности выделяют беловатый, белый, густой белый, плоский или папиллярный эпителий. Чем белее ткань и дольше сохраняется эффект, тем, как правило, глубже и серьезнее повреждение эпителия.

- **Проба с раствором Люголя (йод — 1 г, калий/йод — 2–4 г, дистиллированной воды — 300 г)**

Под действием раствора окрашиваются клетки поверхностного слоя, богатые гликогеном, который соединяется с йо-

дом, давая темно-коричневый цвет. Измененная ткань окрашивается раствором Люголя по-разному в зависимости от вида повреждения, от степени кератинизации тканей.

• **Йоднегативный эпителий**

Нередко только с помощью пробы с раствором Люголя можно выявить патологически измененный эпителий, не выступающий над поверхностью окружающих тканей, с четкими краями – так называемый немой йоднегативный участок (как правило, гистологически представляет собой кератинизированный эпителий).

• **Лейкоплакия (Л)**

Кольпоскопически представляет собой белое пятно с четкими границами на эпителии шейки матки, нередко видимое невооруженным глазом до обработки растворами, которое может быть приподнято над поверхностью либо быть на одном уровне с МПЭ. Следует помнить, что предугадать качество тканей под слоем ороговевших поверхностных клеток невозможно, под лейкоплакией может быть значительное повреждение эпителия, поэтому биопсия является обязательной.

• **Пунктация (точечность) (П)**

Соответствует старому термину «основа» и представляет собой проявление атипической васкуляризации эпителия. Гистологически представляет собой зону эпителия с удлинненными стромальными папиллами, в каждой из которых имеется сосудистая петля, доходящая до поверхности. При кольпоскопии наблюдаются множественные красноватые точки на определенном участке эпителия. Если точки мелкие, равномерно расположенные, одинаковые (нежная П), то, как правило, эта картина соответствует легкой степени повреждения, в то время как рельефные, крупные, нерегулярные, четко проявляющиеся после обработки раствором уксуса точки – выраженной степени повреждения эпителия (грубая пунктация).

• **Мозаика (М)**

Соответствует старому термину «поля». Гистологически представляет собой разветвленные в эпителии стромальные папиллы с сосудами внутри. Кольпоскопическая картина до аппликации раствором уксуса может быть очень неспецифичной и напоминать одну из васкуляризированных зон в ЗТ, на которой однако нет ОЖ и ЗЖ. После аппликации рисунок и границы М становятся более определенными в виде сети бледных красных линий. Грубая М имеет разной величины и формы островки, выступающие над поверхностью эпителия, более выраженные борозды.

- **Кольпоскопически подозрение на инвазивную карциному** предполагает наличие признаков атипичной ЗТ с плюсканью, язвами и т.п.

В группу *других (смешанных) образований* входят различные кольпоскопические находки, которые нередко трудно четко классифицировать и трактовать. Наиболее часто встречаются следующие.

- **Экзофитные кондиломы**

Возникают в результате папилломавирусной инфекции, обычно выступают над поверхностью слизистой оболочки, имеют тонкую ножку, реже — широкое основание бледно-розовой или красноватой окраски. Бывают тонкие или утолщенные, высокие, пальцевидные, единичные или в виде сливной цветной капусты или гребней. Кольпоскопическая картина зависит от степени ороговения поверхности кондилом и от их размеров.

- **Плоскоклеточные папилломы**

Представляют собой доброкачественные опухоли, имеющие определенную гистологическую структуру, отличную от экзофитных кондилом. Не доказано, что папилломы не являются следствием папилломавирусной инфекции. Кольпоскопически они выглядят как одиночное образование, выступающее над поверхностью окружающих тканей, покрытое нормальным МПЭ с тонкой разветвленной сосудистой сетью.

- **Атрофия**

Как правило, это результат недостаточности эстрогенов. Часто наблюдается в постменопаузе. Эпителий тонкий, легко травмирующийся, неравномерно окрашивается раствором Люголя.

- **Язва (истинная эрозия)**

Это дефект эпителия, локальное его отсутствие, дно язвы — строма, поверхность ее плоская, нередко гранулярная, покрыта фибринозным экссудатом. Язва часто бывает травматического характера на фоне атрофии эпителия, при воспалениях, при злокачественных процессах. Это не норма для эпителия женщины фертильного периода. Строма не окрашивается йодом. Эрозию можно распознать по интенсивному красному цвету, по «развернутым» краям.

- **Эндометриоз**

При кольпоскопии очаги эндометриоза могут выглядеть как кисты синеватого цвета или как кровоточащие линейные и точечные зоны, перед менструацией увеличиваются в размерах. При подозрении на эндометриоз следует делать повторную кольпоскопию в разные фазы менструального цикла.

• Полипы шейки матки

Представляют собой очаговую пролиферацию эндоцервикса, выросты стромы, покрытые ЦЭ, которые выпячиваются в просвет канала или за пределы наружного зева. Могут быть единичными или множественными. Полипы бывают хорошо видны, даже когда они находятся в глубине цервикального канала.

• Аденоз

Представляет собой участки цилиндрического эпителия на эпителии влагалища.

Существует еще целый ряд других смешанных кольпоскопических картин, которым сопутствует та или иная патология. Морфологическому исследованию после прицельной биопсии подлежат аномальные структуры на шейке матки, влагалище и вульве, а также образования, которые вызывают затруднения в трактовке у врача, производящего кольпоскопию.

• Воспаление

Также относят к группе других (смешанных) кольпоскопических картин. Само по себе наличие воспалительного процесса в зоне осмотра может существенно затруднять трактовку любых других кольпоскопических признаков. Воспаление может быть диффузным и локальным.

В основе патогенеза любого воспаления как сосудисто-тканевой (мезенхимальной) защитно-приспособительной реакции организма лежат несколько основных стадий:

- альтерация ткани с последующим выделением медиаторов;
- сосудистая реакция с последующей экссудацией, нарушения микроциркуляции, миграции лейкоцитов, выработки иммунных клеток, простагландинов, ферментов, различных ионов, кининов, изменения рН тканей;
- пролиферация — репаративная стадия.

Важным компонентом воспаления является гиперемия. Расстройство кровообращения характеризуется в основном кратковременным сужением артериол, расширением венул, замедлением крово- и лимфообращения, возникновением стазов. Экссудация ведет к разрыхлению тканей, лейкодиapedезу, появлению в больших количествах в пораженных тканях гистиоцитов, макрофагов, плазматических клеток, фибробластов, лимфоцитов и т.д., что в последующем определяет цитологическую картину. Острая стадия вагинита характеризуется выраженной гиперемией, отеком, петехиальными высыпаниями на слизистой оболочке влагалища и шейки матки,

обильными выделениями. Характер и цвет выделений меняется в зависимости от этиологии воспалительного процесса.

При тяжелом течении, вследствие дистрофии эпителия, могут наблюдаться участки изъязвления вплоть до стромы или слушивания поверхностных слоев до базального, чем объясняется кольпоскопическая картина в виде истинных эрозий, дно которых нередко покрыты гноевидным отделяемым.

Воспалительный процесс в цилиндрическом и МП эпителии проявляется в виде одной и той же капиллярной реакции — верхушки расширенных капилляров видны как ярко-красные точки, расположенные диффузно либо очагами с неровными контурами, при этом дифференцировать типы эпителия бывает трудно. В целом кольпоскопическая картина при остром вагините/цервиците характеризуется наличием диффузной гиперемии с множеством крупных пятен или точечных кровоизлияний и даже очаговых инфильтратов. При очаговом цервиците на поверхности диффузно гиперемированной слизистой оболочки при кольпоскопии выявляются несколько приподнятые над уровнем окружающей слизистой овальные участки различной величины красновато-желтого цвета, окруженные светлой каймой, представляющей собой воспалительный отек. На поверхности этих очагов располагаются сосудистые петли.

Нарушения в структуре соединительной ткани при хроническом вагините неизбежно ведут к появлению дистрофических изменений в клетках МПЭ с последующей вакуолизацией ядер и цитоплазмы и изменению ферментативных процессов, уменьшению и даже полному временному исчезновению гликогена в тканях. При хроническом процессе в большой мере поражается строма: происходит инфильтрация ее клетками, сосуды полнокровны и расширены. При распространении процесса на подлежащие шеечные железы содержимое их становится гноевидным, на поверхности перерастянутых желез можно наблюдать выраженную сеть варикозно расширенных сосудов. Пролиферация фиброзной ткани приводит к тому, что шейка при хроническом цервиците часто выглядит гипертрофированной. Нередко ввиду инфильтрации и утолщения соединительнотканых сосочков на обширных участках слизистой оболочки образуются мелкие точечные вкрапления и возвышения, продолжающие существовать длительный период времени, что во многом определяет кольпоскопическую картину.

Хронический воспалительный процесс клинически проявляется незначительной гиперемией, небольшим количес-

твом выделений, чаще беспокоит зуд. Могут быть проходящие изменения эпителия в виде пара- и гиперкератоза, акантоза, полиморфизма ядер; при этом проба Шиллера может быть отрицательной на ограниченных участках. Подобные изменения на слизистой оболочке следует контролировать после лечения воспаления. Иногда ввиду реактивной гиперплазии МПЭ видны возвышающиеся йодпозитивные и йоднегативные участки с неровным рельефом. Тест Шиллера является хорошим индикатором интенсивности процесса, локальное и диффузное отсутствие гликогена в МПЭ определяет пеструю картину. Каждая светлая крапинка на коричневом фоне соответствует вершине воспаленного соединительнотканного сосочка. Могут быть значительные округлые йоднегативного участки, сливающиеся друг с другом. Разница между участками воспаления и атипическим эпителием в данном случае заключается в характере границ светлых йоднегативных пятен. Очаги воспаления, как правило, бывают с расплывчатыми границами, атипического эпителия — с более четкими резкими контурами.

Репаративный процесс характеризуется регенерацией с образованием наботковых кист, иногда сопровождается формированием грануляционной ткани. Грануляционная ткань представляет собой пролиферирующие фибробласты среди сети капилляров с выраженной инфильтрацией лейкоцитами, лимфоцитами, гистиоцитами, гигантскими многоядерными клетками; ткань рыхлая, пронизана множеством сосудов, легко травмируется. При обычном воспалении наблюдается редко, чаще встречается в культе влагалища после гистерэктомии и ошибочно может быть принята за опухоль. Кольпоскопически грануляционная ткань представляет собой полиповидные плоские образования, которые суживаются к основанию. Крупные сосуды проходят продольно, образуют петлю у края и возвращаются к основанию. Поверхность может быть ровной или неровной, бугристой, цвет темно-красный. При карциноме сосуды более хаотичны, цвет более светлый.

Цитологическое заключение при цервиците может быть разным в зависимости от интенсивности процесса. При слабовыраженном воспалении картина может не отличаться от таковой при норме, может также содержать клетки, отражающие картину некробиоза: клетки МПЭ с дистрофическими изменениями ядер, в том числе парабазальных (анизонуклеоз, пикноз, кариорексис), и цитоплазмы (слабая эозинофилия, вакуолизация, цитоллиз). Могут определяться гистиоциты, лимфоциты, лейкоциты. При воспалительном процессе

большой давности ячеистые структуры ЦЭ приобретают расплывчатые контуры, границы клеток становятся нечеткими. Наличие парабазальных клеток с крупными ядрами и ядрышками в мазках и признаки дегенерации цитоплазмы не должны сразу рассматриваться как неоплазия, поскольку после лечения воспаления клетки с псевдодискариозом исчезают, появляются метапластические клетки. Однако, если после противовоспалительной терапии подобные изменения при цитологическом исследовании продолжают определяться, следует производить биопсию из участков с кольпоскопически наиболее выраженной картиной воспаления.

Эндоцервицит

Эндоцервицитом принято считать воспаление слизистой оболочки цервикального канала, которое нередко сочетается или является следствием экзоцервицита, деформации шейки матки с наличием разрывов, вагинита, эндометрита, сальпингоофорита. Симптоматика даже в острой стадии бывает мало выраженной. Основная жалоба на бели.

При кольпоскопии картина острого эндоцервицита характеризуется каймой гиперемии вокруг наружного зева, иногда локальным цервицитом, тонкими измененными сосудами, видна гиперемированная и гиперплазированная слизистая цервикального канала. Обращают на себя внимание выделения из ЦК, которые бывают гнойными. Цилиндрический эпителий канала легко травмируется при обследовании и кровоточит.

Воспалительные процессы шейки матки и влагалища редко бывают изолированными. Очень часто они сочетаются с самыми различными видами патологии (эктопиями, полипами, участками гиперкератоза, дисплазиями и т.п.), что обуславливает наличие порочного круга, т.е., если не вылечить один патологический процесс, трудно справиться с другим.

В ряде случаев при кольпоскопии удается заподозрить специфику воспалительного процесса, однако, к сожалению, это сделать удается не всегда.

Неспецифический вагинит

Может характеризоваться наличием измененных участков эпителия — овальных образований желто-красного цвета с беловатой каймой, слегка возвышающихся над поверхностью, с сетью сосудов. Иногда они сливаются между собой, выражаясь в пятнистости или крапчатости при обработке раствором Люголя.

Кандидозный вагинит

Кроме обычных изменений определяются грубые белые налеты (фибрин, мицелий и слущенные клетки), напоминающие лейкоплакию. Однако, в отличие от нее, они легко снимаются тампоном, после их удаления остается гиперемированный участок эпителия. В острой стадии могут наблюдаться гиперемия и отек слизистой цервикального канала (эндцервицит) с появлением венчика гиперемии, нередко можно наблюдать эрозии. Поверхность поражения, как правило, большая. Очаговый кандидозный цервитит наблюдается редко. Цитологически выявляются клетки глубоких слоев, лейкоциты, эритроциты, мицелий между клетками. Клиника проявляется жжением, зудом, обильными белями.

Хламидийный цервицит

Хламидии часто располагаются внутриклеточно глыбами или диффузно, подвергаясь циклическому развитию. Часто являются возбудителями уретритов, эндо- и цервицитов, сальпингоофоритов и т.п. Клинически хламидиоз характеризуется более скудными выделениями, болями различной локализации, реже — зудом. Считается, что наиболее уязвимыми являются участки цилиндрического эпителия, поэтому хламидийные цервициты часто сопровождаются наличием эктопии с зоной трансформации и участками крапчатости при пробе Шиллера, участками гиперемии и дискератоза, наботовыми кистами, древовидноветвящимися сосудами. Иногда при кольпоскопии можно видеть гипертрофированные сосочки цилиндрического эпителия в месте эктопии и в цервикальном канале, которые иногда приходится дифференцировать с остроконечными кондиломами. В данном случае помогает тест с уксусной кислотой, поскольку кондиломы шейки матки, покрытые плоским эпителием, достаточно хорошо реагируют на кислоту, обуславливая симптом «жемчужины», приобретая характерный белый блестящий оттенок.

Трихомонадный вагинит

Характеризуется поражением всего эпителиального пласта и клинически нередко сопровождается дизурией, обильными белями, зудом. В остром периоде могут образовываться эрозии. Имеются очаговые и диффузные поражения слизистой оболочки. МПЭ истончен, атрофичен, сосудистые петли расширены, незначительный отек. В менопаузе на фоне дистрофически измененного эпителия клиника бывает более выраженной.

При кольпоскопии могут наблюдаться крупные и мелкие пятна гиперемии, иногда с белой каемкой («клубничная шейка»), при обработке раствором Люголя картина становится более четкой.

Вирусный вагинит

Характеризуется длительным неспецифическим течением, одномоментным поражением многих органов. При *герпетической инфекции* в острой стадии имеют место гиперемия, отек, серозно-гнойные или серозные бели, выраженные боли в местах высыпаний, изъязвления, покрытые налетом, везикулы. На эпителии вульвы и прилежащих наружных кожных покровов удается чаще зарегистрировать везикулезные высыпания, поскольку ввиду острой боли больные чаще обращаются к врачу в данный кратковременный период времени. При наличии везикул и герпетических эрозий во влагалище клиника представляется более стертой и уловить момент их наличия на слизистой шейки матки и влагалища бывает труднее. При кольпоскопии определяются пузырьки, наполненные серозным экссудатом, чаще можно видеть эрозии различных размеров с фибриновым налетом. Вне обострения иногда наблюдается картина неспецифического вагинита.

Папилломавирусное поражение эпителия включает в себя клинические формы в виде наличия экзофитных кондилом и субклинические формы, характеризующиеся изменением структуры плоского эпителия, которые бывают в трех гистологических разновидностях: плоская, инвертирующая, атипическая, т.е. сочетающаяся с ЦИН. В клинической практике все гистологические формы интраэпителиальной формы ПВИ обычно объединяют под названием «плоская кондилома», которая может сопровождаться ЦИН различной степени тяжести. Четкие кольпоскопические критерии изменения эпителия при этом отсутствуют, а сочетания ее с экзофитным типом кондилом в одном месте бывает редко. Считается, что наиболее распространенными кольпоскопическими картинами являются белый эпителий на и вне зоны трансформации, реже — мозаика, пунктация, йоднегативные участки, йодпозитивная мозаика. С целью выяснения структуры тканей в области аномальных образований следует обязательно производить прицельную биопсию с последующим морфологическим исследованием биоптированных тканей.

На шейке матки мелкие сливные кондиломы могут напоминать гиперплазированный цилиндрический эпителий. Как уже указывалось, помочь в дифференциальной диагностике

может проба с раствором уксуса. Как правило, мелкие остrokонечные кондиломы после пробы приобретают жемчужный блеск, что позволяет отличить их от обычной эктопии. Множественные мелкие остrokонечные кондиломы влагалищной стенки могут выглядеть как обычный вагинит с мелкой сыпью на определенных участках, напоминающей манную крупу. Гистологически на срезе эпителия находят множество мелких кондилом, верхушки которых лишь слегка возвышаются над поверхностью. Такую кольпоскопическую картину принято называть кондиломатозный вагинит. Крупные кондиломатозные разрастания часто поражают не только шейку матки, но и слизистую влагалища, кожу вульвы и перианальной области.

Вестибулярный папилломатоз

Целесообразно считать собирательным термином, включающим в себя наличие типичных мелких остrokонечных кондилом, обусловленных ПВИ, и псевдокондилом (микропапиллом), ассоциация с ПВИ которых сомнительна, поскольку ВПЧ выявляется только в 29% случаев вестибулярного папилломатоза. Имеется мнение, что у некоторых женщин образование мелких папилломовидных выростов в области преддверья влагалища может явиться следствием воспалительного процесса различной этиологии. На ранних этапах развития истинные кондиломы, обусловленные ВПЧ, и псевдокондиломатозные образования могут выглядеть одинаково.

Кольпоскопическое исследование с применением 3% уксусной кислоты для дифференциальной диагностики кондилом и папиллом показало 85,7% чувствительность и более низкую прогностическую ценность положительного теста (41,7%). Однако некоторые специфические кольпоскопические признаки все же удается выявить. Остrokонечные кондиломы в большинстве случаев представляют собой папилломовидные выросты с четкой сосудистой петлей, имеющие тенденцию к слиянию, как правило, с несимметричным расположением вокруг *vestibulum*. Реакция на уксус в целом умеренно положительная. Папилломы же чаще покрывают симметрично определенные участки вульвы, при этом каждая папилла хорошо определяется после пробы с уксусной кислотой, напоминая бархатистую ткань.

Дифференциальная диагностика представляет собой трудности не только для клинициста, но и в ряде случаев даже для морфолога.

Важно отметить, что пациентки с вестибулярным папилломатозом в целом не нуждаются в немедленном деструктивном лечении, однако тактика их ведения должна быть индивидуальной и базироваться не только на данных комплексного обследования и клинической картине, но и на результатах проспективного наблюдения.

Бактериальный вагиноз

При осмотре с помощью кольпоскопа слизистая влагалища внешне может выглядеть неизменной, но при обработке раствором Люголя появляется симптом «манной крупы», т.е. мелкая йоднегативная точечность, иногда имеет место йодпозитивная мозаика.

Микоплазменный цервицит

Кольпоскопическая картина мало отличается от цервицитов неспецифической этиологии. О микоплазменной инфекции можно думать при длительном неэффективном лечении вагинитов.

Туберкулезная язва

Наблюдается редко, представляет собой поверхностное изъязвление с неровным дном с бугорками. Кольпоскопически определяются плотные, подрытые края, при контакте язва не кровоточит.

Сифилитическая язва

Нередко процесс протекает в сочетании с лейкоплакией; представляет собой образование с плотными краями, плоским блестящим дном и белой полосой по периферии.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что воспалительные процессы могут значительно менять реальные кольпоскопические и морфологические картины и обуславливать неправильную их трактовку. Во избежание искажений данных морфологического исследования при наличии признаков острого или хронического воспаления эпителия шейки матки, влагалища и вульвы следует выявить их причину, назначить этиопатогенетическую терапию, после окончания которой производить контрольную кольпоскопию и при необходимости биопсию, а затем решать вопрос о целесообразности и характере последующей терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ШЕЙКИ МАТКИ

*И.А.Кузнецова, Н.Д.Гладкова, Н.М.Шахова,
Т.С.Качалина, Л.Б.Снопина, И.С.Кутис*

Своевременная диагностика неопластических процессов шейки матки остается серьезной проблемой, несмотря на хорошие топографические и диагностические возможности для ее решения. С помощью существующих скрининговых методов диагностики не удается существенно повлиять на раннюю выявляемость рака шейки матки (РШМ). Около 30% случаев инвазивного РШМ в настоящее время являются результатом ошибок цервикального скрининга (Anderson P., Runowicz S., 2001). Отмечена крайне неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ среди женщин в возрасте до 40 лет (Краснопольский В.И., 1997; Anderson P., Runowicz S., 2001). За период с 1988 по 1998 г. в России прирост показателя заболеваемости РШМ в возрастной группе до 29 лет составил 51,6% («Злокачественные новообразования в России в 1998 г.»). Рост заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста нельзя объяснить только ухудшением первичной профилактики. По-видимому, тенденции заболеваемости отражают естественную динамику факторов эпидемиологии и патогенеза. В связи с этим особую актуальность приобретает задача совершенствования существующих и поиск принципиально новых диагностических технологий оценки экзоцервикса.

Диагностические резервы эффективной профилактики онкопатологии шейки матки заключаются в своевременной диагностике на этапе предраковых изменений. Очевидно, что выявление неопластических процессов на начальных стадиях возможно только при использовании диагностических методов с разрешающей способностью, приближающейся к клеточному уровню (10 мкм). В настоящее время существует несколько прижизненных диагностических технологий, имеющих подобный уровень разрешения: конфокальная микроскопия (Tardous P., 2000), ядерно-магнитный резонанс с использованием сильного магнитного поля (Bronzino J., 2000) и оптическая когерентная томография (ОКТ) (Huang D. et al., 1991; Vouma Brett E. et al., 2002).

Оптическая когерентная томография — это новый метод получения изображения внутренней микроструктуры биотканей в поперечном сечении в ближнем инфракрасном диапазоне с высоким уровнем разрешения. Принцип создания изображения с помощью ОКТ аналогичен ультразвуковому: падающая энергия направляется на интересующую ткань, изображение создается на основе обратного рассеяния этой энергии от ткани назад к детектору. Отличие ОКТ от В-mode УЗ состоит в том, что для построения изображения используется не звук, а свет.

Метод имеет значительные преимущества перед другими визуализирующими диагностическими технологиями и представляет несомненный интерес для клинического использования по ряду причин:

- разрешающая способность ОКТ составляет 10–15 мкм, что в 10 раз превышает разрешение других методов визуализации;
- информация о ткани, получаемая с помощью ОКТ, является прижизненной;
- метод неинвазивен, так как исключает механическую травму, не имеет повреждающего действия на ткани;
- максимальная глубина зондирования до 1,5–2 мм является достаточной для обследования покровных тканей;
- волоконные оптические зонды томографа могут быть введены в биопсийный канал эндоскопов;
- высокая скорость получения информации (1,5–2 с).

Комплексные клинические исследования по изучению возможностей метода ОКТ в визуализации покровной ткани шейки матки никем ранее не проводились.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможностей метода оптической когерентной томографии для визуализации слизистой шейки матки в реальных клинических условиях.

В исследовании принимали участие 43 волонтера в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $39,8 \pm 1,33$ лет) из числа пациенток гинекологической клиники Областной клинической больницы им. Н.А.Семашко г. Н. Новгорода. Причиной госпитализации в 25,6% случаев (11 человек) были заболевания шейки матки, в 74,4% (32 пациентки) — иная гинекологическая патология, при которой заболевания экзоцервикса являлись сопутствующими. Перед исследованием с каждой пациенткой оформлялся протокол добровольного информированного согласия на проведение необходимого комплекса обследований в соответствии с декларацией ВМА в Хельсинки.

Таблица

Структура заболеваний экзоцервикса в исследовании

Эктопия	Экзоцервицит	Истинная эрозия	РШМ
10 чел. (23,3%)	7 чел. (16,3%)	2 чел. (4,6%)	10 чел. (23,3%)

Контрольная группа пациенток с неизменной шейкой матки состояла из 14 человек (32,5%), группа с патологией шейки матки — из 29 человек (67,5%).

Структура заболеваний экзоцервикса в обследованной группе представлена в таблице.

В нашей работе был использован компактный переносной оптический томограф (рис. 1), оснащенный универсальным микрозондом, имеющим внешний диаметр 2,7 мм и совместимый с рабочими каналами стандартных эндоскопов. Прибор разработан и сконструирован в ИПФ РАН (г. Нижний Новгород).

На предварительном этапе исследования оценка состояния шейки матки проводилась с использованием традиционных методов диагностики: цитологическое исследование мазков, простая и расширенная кольпоскопия.

ОКТ-исследование слизистой шейки матки проводилось в ходе стандартного гинекологического осмотра и не требовало обезболивания. Время томографического исследования в среднем составляло от 10 до 20 мин.

Оптический зонд под контролем кольпоскопа подводился непосредственно к поверхности слизистой шейки матки (см. рис. 2). Из каждой точки получали 2–3 повторяемые томограммы. У всех пациенток обязательно проводилось контрольное сканирование участка здоровой слизистой. После каждого исследования проводилась стерилизационная обработка оптического зонда. Оригинальная конструкция зондов позволяет проводить их стерилизацию по общепринятому протоколу для эндоскопического оборудования, так как все



Рис. 1. Оптический когерентный томограф со сменными эндоскопическими зондами. Размеры прибора: 15×40×40 см, вес 10 кг



Рис. 2. Оптический зонд томографа на поверхности открытой в зеркалах шейки матки

зонды с дистального конца герметизированы кварцевым окном, являются съемными и соединяются с корпусом посредством оптического коннектора.

Програмное обеспечение ОКТ позволяет полностью автоматизировать процесс получения и представления информации, а также ее дополнительную обработку и четкую документацию. Принимаемый от биоткани сигнал соответствующим образом обрабатывается, что позволяет получать в реальном времени двухмерные оптические образы биоткани — томограммы.

В ходе исследования было получено 428 томограмм (оптических изображений).

Морфологическое исследование шейки матки было проведено у 32 из 43 (74,4%) обследованных женщин. Забор биопсийного материала производился только у тех пациенток, которым в ближайшее время планировалось проводить хирургическое лечение в объеме гистерэктомии по поводу какой-либо гинекологической патологии органов малого таза или РШМ. Ножевую биопсию исследованных с помощью томографа участков слизистой шейки матки производили под кольпоскопическим контролем сразу после ОКТ-сканирования. Видеообразы гистологических препаратов фиксировались в виде цифровых изображений. Идентификация полученных оптических образов проводилась на основании визуального сравнения протоколов кольпоскопического исследования, оптического и морфологического образов одного и того же участка слизистой шейки матки. Оценивались размеры, форма, ориентация, глубина залегания визуализированных внутритканевых структур.

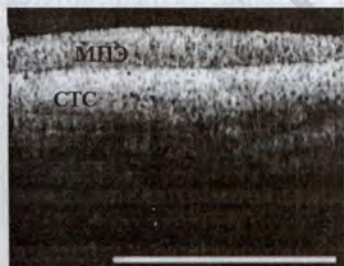
Результаты исследования

Результаты проведенного исследования представлены в виде томограмм и цифровых изображений соответствующих гистологических препаратов. В качестве иллюстраций

выбраны томограммы и гистологические картины, являющиеся типичными в каждой из обследованных групп больных. Объяснения к рисункам даны в тексте и под рисунками.

На рисунке 3 представлены томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) неизменной слизистой шейки матки.

Томограмма неизменной слизистой имеет контрастную слоистую структуру с ровной непрерывной границей между слоями. На основании сопоставлений томо-гистологической картины установлено, что многослойный плоский эпителий (МПЭ) соответствует на томограммах однородному, умеренно яркому верхнему слою с ровной верхней и нижней границами. Нижний слой на томограммах соответствует соединительнотканной строме (СТС) слизистой шейки матки. Оптическое изображение стромы более яркое (высокий уровень обратного рассеяния), неоднородное. Сигнал в нижнем слое томограммы угасает медленно. Граница между слоями гистологически соответствует положению базальной мембраны (БМ), однако при ОКТ-исследовании она не визуализируется, так как имеет чрезвычайно малые размеры (300–600 А), не сопоставимые с пространственным разрешением метода. На основании анализа томограмм и данных параллельного морфологического исследова-



а



б

Рис. 3. Томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) здоровой слизистой оболочки шейки матки

Контрастируется два слоя: верхний однородный, умеренно яркий соответствует многослойному плоскому эпителию (МПЭ); нижний яркий, сильно рассеивающий слой соответствует соединительнотканной строме (СТС).

Граница между слоями контрастная, ровная, непрерывная, соответствует положению базальной мембраны.

дования 14 пациенток были сформулированы *ОКТ-признаки здоровой слизистой шейки матки*.

1. Наличие двух контрастных горизонтально ориентированных слоев: верхнего — умеренно яркого и нижнего — яркого и неоднородного.

2. Верхний слой однородный, одной высоты на всем протяжении изображения, его верхняя граница ровная. По высоте верхнего слоя можно судить о размерах эпителиального пласта.

3. Граница между верхним и нижним слоями контрастная, четкая, ровная и непрерывная.

4. Томографический сигнал угасает медленно.

На рисунке 4 представлена томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) области переходной зоны у входа в цервикальный канал (ЦК). На томограмме хорошо видно, как контрастное слоистое изображение неизменной слизистой экзоцервикса резко обрывается и переходит в хаотично чередующиеся участки с низким и высоким уровнем рассеяния, соответствующие на гистологических препаратах криптам ЦК.

Эктопия шейки матки

На рисунке 5 представлены томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) участка эктопии шейки матки без признаков эпителизации. Эктопия визуализируется в виде контрастного, неслоистого, структурного изображе-



Рис. 4. Томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) переходной зоны шейки матки.

Двухслойный контрастный образ слизистой оболочки экзоцервикса (слева) переходит справа в оптический образ цервикального канала (ЦК).

МПЭ — многослойный плоский эпителий; СТС — соединительнотканная строма;

ЦЭ — цилиндрический эпителий; ЦЖ — цервикальная железа.

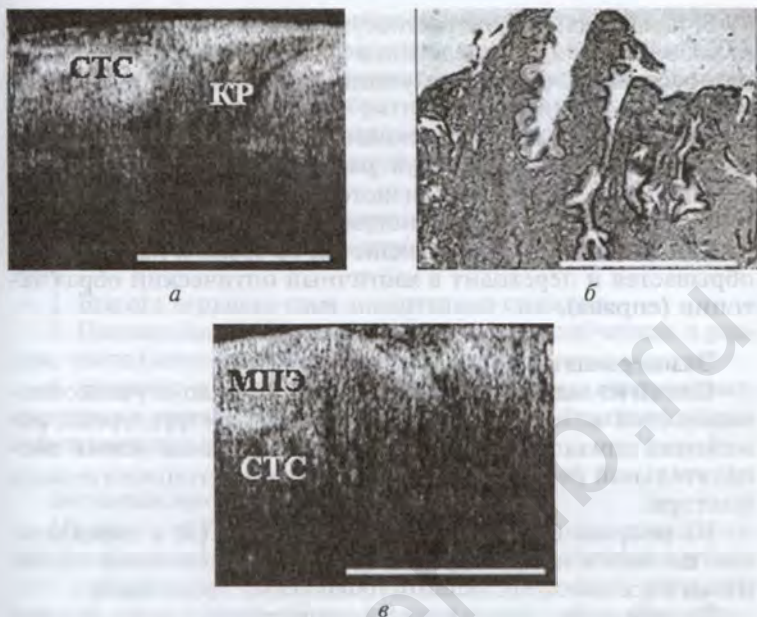


Рис. 5. Томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) эктопии шейки матки.

Изображение лишено контрастной слоистой структуры, хаотичное чередование участков с различным уровнем рассеяния. Яркие, сильно рассеивающие области соответствуют выростам соединительной ткани (СТС), темные (слабо рассеивающие) — заполненным слизью криптам (КР) эктопии.

в — томограмма границы неизменной слизистой оболочки шейки матки (слева) и области эктопии (справа): контрастное двухслойное изображение резко прерывается и переходит в оптический образ с беспорядочным чередованием структур с различным уровнем рассеяния.

ния, на котором определяются хаотично расположенные области различной формы и яркости. Гистологическая картина (рис. 5, б) представлена причудливой формы криптами участка эктопии.

На основании анализа томограмм и гистологического материала были сформулированы *ОКТ-признаки эктопии шейки матки без признаков эпителизации*.

1. Исчезновение горизонтально ориентированной, контрастной, двухслойной структуры.
2. Верхняя граница изображения часто неровная.

3. Изображение контрастное, неоднородное и представляет собой хаотичное чередование участков с различным уровнем рассеяния. Отдельные участки имеют случайную форму и размеры.

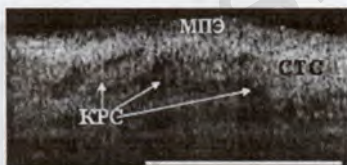
Мы обнаружили, что с помощью метода ОКТ возможна визуализация границы двух различных морфологических состояний, в частности слизистой с МПЭ и зоны эктопии. Этот факт наглядно демонстрирует рисунок 6: контрастный, двухслойный образ слизистой со зрелым МПЭ (слева) обрывается и переходит в хаотичный оптический образ эктопии (справа).

Экзоцервицит

Одной из задач нашего исследования было изучение возможностей метода ОКТ по визуализации структурных изменений слизистой шейки матки при наличии общей воспалительной реакции вне зависимости от этиологического фактора.

На рисунке 6 представлены томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) участка слизистой шейки матки с кольпоскопическими признаками воспаления.

Томограмма сохраняет контрастную, двухслойную структуру с ровной, непрерывной границей между слоями. Высота верхнего умеренно яркого слоя, соответствующего МПЭ, значительно уменьшена. Граница между верхним



а



б

Рис. 6. Томограммы (а) и параллельная гистологическая картина (б) экзоцервицита. Сохранена контрастная двухслойная структура с ровной, более яркой, непрерывной границей; уменьшена высота верхнего слоя (истончение МПЭ). В нижнем слое множественные, слабо рассеивающие (темные) области соответствуют кровеносным сосудам (КС) соединительнотканной стромы (СТС) слизистой шейки матки.

и нижним слоями более контрастная, чем при неизменной слизистой. В нижнем ярком слое, соответствующем СТС, обнаруживаются множественные контрастные области с низкой способностью к обратному рассеянию, различные по форме и размерам. При проведении гисто-томографического сопоставления они идентифицируются как кровеносные сосуды (КС).

ОКТ-признаки экзоцервицита

1. Изображение имеет контрастную, двухслойную структуру.
2. Высота верхнего слоя значительно снижена.
3. Граница между верхним и нижним слоями четкая и ровная, часто более контрастная, чем в норме.
4. Наличие в нижнем слое множественных контрастных, округлых и продольных слаборассеивающих (темных) областей различного размера.

Истинная эрозия шейки матки

На рисунке 7 представлены томограмма (а) и параллельная гистология (б) границы неизменной слизистой с участком десквамации эпителия. На томограмме видно, как контрастный двухслойный образ здоровой слизистой (слева) обрывается и переходит справа в однородное, бесструктурное, яркое изображение, соответствующее по данным параллельной гистологии (рис. 7, б) истинной эрозии (ИЭ).



а



б

Рис. 7. Томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) границы неизменной слизистой шейки матки (слева) и участка истинной эрозии (справа). Истинная эрозия (ИЭ) визуализируется как однородное, яркое изображение, соответствующее соединительнотканной строме (СТС) слизистой шейки матки, контрастная двухслойная структура отсутствует.

ОКТ-признаки истинной эрозии

1. Отсутствие двух контрастных слоев.
2. Однородное, лишенное структуры яркое изображение.
3. Глубина изображения снижена.

Рак шейки матки

На рисунке 8 представлены томограммы (а) и параллельная гистология (б) микроинвазивного РШМ. На томограмме полностью исчезает контрастная двухслойная структура, граница между эпителием и стромой не визуализируется. Изображение яркое (сильно рассеивающее), бесструктурное, неоднородное. Томографический сигнал быстро угасает, глубина изображения значительно снижена. По данным морфологического заключения имеет место дисплазия тяжелой степени, местами с развитием рака *in situ* и фокусами плоскоклеточного рака с инвазией до 1 мм, обильная лимфоплазмокле-

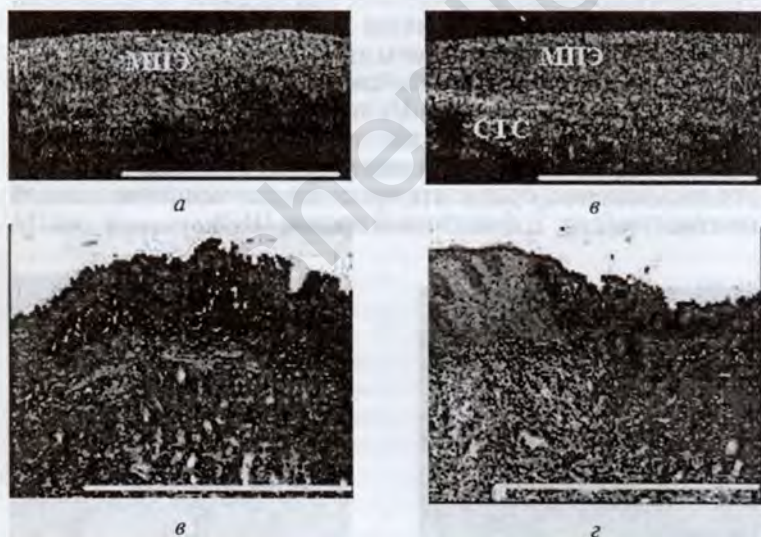


Рис. 8. Томограмма (а) и параллельная гистологическая картина (б) микроинвазивного рака шейки матки. Изображение лишено контрастной слоистой структуры, неоднородное, яркое, бесструктурное.

МПЭ – многослойный плоский эпителий; СТС – соединительнотканная строма; в – томограмма границы неизменной слизистой шейки матки (слева) и участка микроинвазивного рака (справа). г – параллельная гистология.

точная инфильтрации стромы. На рисунке 8 (*в, г*) оптический образ и морфологическое подтверждение границы неизменной слизистой и патологического участка микроинвазивного РШМ. На томограмме структурный, слоистый образ здоровой ткани (справа) прерывается и переходит слева в бесструктурное, яркое изображение, соответствующее гистологически участку РШМ.

ОКТ-признаки рака шейки матки

1. Изображение яркое (сильно рассеивающееся), неоднородное.
2. Изображение лишено структуры.
3. Сигнал быстро угасает.
4. Глубина изображения значительно снижена.

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что технические характеристики прибора позволяют проводить совместное ОКТ и кольпоскопическое исследование слизистой шейки матки в реальных клинических условиях поликлиники и гинекологического стационара. Оптический томограф компактен и легко управляем, в связи с чем не требовалось создания специальных условий и привлечения дополнительного технического и медицинского персонала. Результаты исследования наглядно показали, что варианты визуализации слизистой шейки матки являются отражением ее специфических физических свойств и определяются характером морфологических и биохимических процессов. В ходе исследования было обнаружено, что здоровая слизистая шейки матки имеет стандартный узнаваемый оптический образ: контрастное слоистое изображение с ровной непрерывной границей между слоями. ОКТ способна визуализировать и дифференцировать эпителиальный и стромальный компоненты слизистой шейки матки, объективно регистрирует изменение толщины эпителиального пласта. При анализе гистологических препаратов было установлено, что слизистая визуализировалась подобным образом только в тех случаях, когда МПЭ был зрелым, пласт эпителия и базальная мембрана ровными, слой клеток МПЭ имели определенную неравномерную величину и чередование этажности слоев.

Эпителий и строма слизистой значительно отличаются друг от друга по оптическим свойствам. С нашей точки зрения, высокий градиент яркости между эпителиальным и стромальным слоями слизистой обеспечивает их контраст-

ную визуализацию на томограммах. Оптический образ здоровой слизистой стал эталоном для сравнения при ОКТ-исследованиях всех видов патологии.

Варианты оптической визуализации эктопии обусловлены совокупностью не только морфологических, но и технических факторов. По данным гистологического исследования, стромальная основа эктопии рыхлая, имеет форму сосочков с образованием крипт, горизонтальная ориентация волокон нарушена (Хмельницкий О.К., 1994). Зонд томографа, подведенный в контакт к поверхности слизистой, наклоняет стромальные сосочки эктопии под различными углами, что и формирует на томограммах случайное (хаотичное) расположение ярких, хорошо рассеивающих областей (сосочки стромы) и темных участков с низким уровнем рассеяния (заполненные слизью промежутки между криптами).

При исследовании слизистой шейки матки с явлениями воспаления обнаружено, что слизистая при экзоцервиците сохраняет типичную двухслойную контрастную структуру с ровной четкой границей. Метод ОКТ способен регистрировать такие морфологические феномены, происходящие в слизистой оболочке шейки матки при воспалении, как истончение эпителиального пласта (уменьшение высоты верхнего слоя), гиперваскуляризация (множественные контрастные включения в нижнем слое томограмм) и лимфоцитарная инфильтрация (усиление контрастности границы между слоями). Особенно важно, что при воспалительном процессе сохраняется контрастный двухслойный образ с ровной непрерывной границей между слоями. Кольпоскопические картины при экзоцервиците разнообразны и неспецифичны (Коханевич Е.В., 1997). Экзоцервицит может быть как самостоятельным заболеванием, так и спутником многих патологических процессов. Метод ОКТ способен отличать участки экзоцервицита от других сопутствующих патологических изменений экзоцервикса.

Истинная эрозия морфологически характеризуется отсутствием эпителиального компонента слизистой, в связи с чем на томограммах отсутствует верхний умеренно яркий слой, визуализируется только нижний слой — соединительнотканная строма. Как показали наши исследования, метод ОКТ объективно регистрирует отсутствие эпителиального компонента слизистой шейки матки.

При исследовании РШМ были зарегистрированы преимущественно только бесструктурные оптические образы

с высоким уровнем рассеяния, полностью отсутствует оптическая дифференцировка эпителия, соединительнотканной стромы и каких-либо внутритканевых структур. Увеличение плотности клеточных компонентов и нарастающая в процессе канцерогенеза потеря клеточной и тканевой дифференцировки приводит к значительному усилению рассеивающих свойств ткани и абсолютной потере структурности оптических образов. Способность ОКТ диагностировать наличие избыточного скопления клеток по выявлению зоны, характеризующейся большей по сравнению со смежными зонами интенсивностью обратно рассеянного оптического излучения, запатентована (патент РФ №2169525 зарегистрирован в ГРИРФ. Бюл. №18 27.06.2001).

Проведенные исследования продемонстрировали способность ОКТ регистрировать границы различных морфологических состояний за счет резкой смены оптических образов. Учитывая высокий уровень разрешения метода, есть объективные предпосылки для прижизненного неинвазивного определения истинных размеров патологического участка с большей точностью, чем при кольпоскопии.

Выводы

1. Метод ОКТ позволяет получить воспроизводимое (повторяемое) двухмерное прижизненное изображение слизистой шейки матки.

2. Метод ОКТ технически может быть совмещен с кольпоскопическим исследованием.

3. Метод ОКТ способен регистрировать изменения морфологического состояния слизистой шейки матки.

4. Варианты ОКТ-изображений слизистой шейки матки в норме и патологии являются отражением ее специфических физических свойств и определяются характером морфологических и биохимических процессов.

5. ОКТ-изображение слизистой шейки матки отражает реальное расположение эпителиального и стромального компонентов слизистой, а также некоторых внутритканевых структурных элементов.

6. ОКТ-признаком неизменной слизистой шейки матки является контрастное двухслойное изображение с ровной, контрастной границей между слоями.

7. Метод ОКТ обнаруживает оптические образы опухолевого роста в виде потери изображением контрастной слоистой структуры.

8. ОКТ способна объективно регистрировать границы различных морфологических состояний.

9. Первые результаты исследования показали, что ОКТ — перспективный диагностический метод визуализации слизистой шейки матки, что является веским основанием для продолжения исследований.

akusher-lib.ru

РОЛЬ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В. П. Козаченко

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее частых форм злокачественных опухолей у женщин, занимая третье место после рака молочной железы и толстой кишки.

По данным Международного агенства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 370 000 новых случаев РШМ, а умирает от него около 190 000 женщин. Заболевание чаще встречается в развивающихся странах, значительно реже – в развитых странах.

В России в 2000 г. РШМ диагностирован у 123 000 женщин, умерло более 6000 больных.

РШМ является уникальной моделью канцерогенеза, обусловленного воздействием вирусной инфекции. Уникальность определяется постоянным присутствием в опухолевых клетках экзогенной генетической информации, обладающей трансформирующим воздействием.

Впервые предположение об этиологической роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении рака шейки матки появилось в 1974 г. (zur Hausen H. et al., 1974). В последующие годы были проведены многочисленные эпидемиологические, морфологические и молекулярно-биологические исследования, которые в значительной мере прояснили механизм возникновения этого заболевания.

В 1996 г. в информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения было официально сообщено, что ВПЧ 16 и 18-го типов является канцерогенным фактором.

В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ, из них полностью идентифицировано и секвенировано 85 типов (zur Hausen H., 2000). Аногенитальную область инфицируют 40 типов ВПЧ. Поскольку для вирусов последних групп отсутствует адекватная клеточная модель, они идентифицированы на основании выявления в зараженных клетках вирусной ДНК с последующим клонированием и секвенированием.

Папилломавирусы относятся к ДНК-содержащим вирусам, входящим в семейство *Papovaviridae*. Геном ВПЧ представлен кольцевой двухцепочечной ДНК, он имеет протя-

женность 7200–8000 пар оснований. Важным свойством клеток, несущих генетический материал ВПЧ, является существование генома в двух формах – свободной (эписомальной) и интегрированной (в составе клеточного генома). В нормальной эпителиальной клетке геном ВПЧ находится в эписомальной форме; интеграция ВПЧ-ДНК в хромосомы клетки-хозяина ведет к возникновению процесса канцерогенеза.

Доминирующую роль в процессе озлокачествления клеток играют белки E1, E2, E6 и E7.

Изучение ВПЧ в раковых опухолях шейки матки в 22 регионах мира позволило выявить присутствие ВПЧ у 95% больных (zur Hausen H., 2000). ВПЧ 16-го типа встречается в 67–69%, ВПЧ 18-го типа – в 27%.

У больных РШМ в Европе и США чаще встречается ВПЧ 16-го типа, в странах Азии преобладает 18-й тип. Выделено 6 вариантов ВПЧ 16-го типа: европейский, азиатский, африканский, северо-американский и азиато-американский.

У больных РШМ в России чаще обнаруживается ВПЧ 16-го типа (77%), а ВПЧ 18-го типа – лишь в 14% случаев.

Хотя ВПЧ является важнейшим фактором в развитии рака шейки матки, тем не менее важную роль играет воздействие дополнительных факторов (кофакторов), а именно: нарушение гуморального и клеточного иммунитета, другие заболевания, передающиеся половым путем, характер используемых противозачаточных средств, курение.

При курении канцерогенные продукты табака могут опосредованно вести к возникновению злокачественных опухолей в ряде органов, в том числе и в шейке матки. Особенно неблагоприятным в прогностическом плане является использование гормональных противозачаточных средств курящими женщинами.

Существует закономерность, заключающаяся в повышенной восприимчивости эпителия шейки матки юных женщин к инфицированию ВПЧ. Частота морфологических проявлений папилломавирусной инфекции достигает пика у женщин в возрасте от 21 до 25 лет. Позднее эта частота снижается при одновременном повышении заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН). Объяснение этому факту может быть дано следующим образом. У юных женщин переходная зона между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием часто находится на поверхности влагалищной части шейки матки. Расположенные в ней резервные клетки легко инфицируются во время полового акта и в дальнейшем приобретают атипиче-

ские особенности с нарушением процессов созревания и дифференцировки.

Основным путем передачи ВПЧ являются половые контакты. Поэтому важное место в предупреждении заражения женщин ВПЧ во время полового акта занимает использование мужчинами механических противозачаточных средств.

Признаки вирусной инфекции у 50% мужчин, жены которых страдают ЦИН, проявляются в виде кондилом на половом члене.

Возникновение рака шейки матки является ступенчатым процессом. Ему предшествует ряд изменений эпителия шейки, которые известны под названием дисплазий трех степеней: простой, средней тяжести и тяжелой.

Простая эпителиальная дисплазия определяется также термином ЦИН I (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). Дисплазия средней степени имеет синоним ЦИН II. В группу ЦИН III входят тяжелая дисплазия и преинвазивная карцинома.

В последние годы стал применяться термин ПИП (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение): Н-ПИП — низкая степень ПИП и В-ПИП — высокая степень ПИП.

Различают несколько этапов канцерогенеза шейки матки, инициируемого вирусами папилломы человека (Киселев Ф.Л., 1997): 1) первичная инфекция вирусом; 2) персистенция генома вируса папиллом в свободной (эписомальной) форме и возможность продукции вирусных частиц с последующей вторичной инфекцией; 3) интеграция вирусной ДНК в клеточный геном без видимой специфичности сайта интеграции; на 2-й и 3-й стадиях начинают проявляться функции Е6 и Е7, нарушающих контроль деления клеток; 4) индукция мутаций в ДНК клеток, вызывающая нестабильность клеточного генома; 5) селекция клона клеток с мутантной ДНК, содержащих интегрированную ДНК вирусов папилломы; 6) активное размножение клеток данного клона и рост опухоли. Длительность этих этапов составляет значительный промежуток времени — 5–10 лет.

В течение достаточно длительного периода времени методом диагностики ВПЧ было цитологическое исследование, при котором выявлялись такие изменения эпителиальных клеток, как койлоцитоз, дискератоз в виде увеличения размеров ядер клеток, накопления в них хроматина, полиморфизма ядер, увеличения частоты митозов, появления атипичных фигур митоза, нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения, нарушения созревания и дифференцировки клеток.

Использование цитологического метода отличается высоким субъективизмом оценки, дает нередко ошибочные результаты и главное – не дает возможности выявлять латентные формы ВПЧ-инфекции.

В последние годы для определения инфицирования женщин ВПЧ стали использоваться методы, основанные на реакции гибридизации, полимеразной цепной реакции (ПЦР), тест-системы *Hybride Capture II assay*, изготавливаемой фирмой *Dygene*.

Кольпоскопические признаки папилломавирусной инфекции

Отмечается большое разнообразие кольпоскопических картин при папилломавирусной инфекции. По мере нарастания тяжести изменений слизистой шейки матки меняется кольпоскопическая картина в сторону более атипичных изменений. При фоновых изменениях шейки матки кольпоскопические картины представлены эктопией и зоной превращения и характеризуются большим разнообразием сосочковых образований (Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., 2002). Более выраженные изменения отмечаются при наличии вирусной инфекции у пациенток с предраковыми состояниями шейки матки: ацетобелый эпителий, лейкоплакия, пунктация, атипические сосуды, причем весьма часто встречается сочетание данных картин.

Клинические проявления генитальной папилломавирусной инфекции

Симптомы этого поражения весьма разнообразны. Специфическим признаком является возникновение так называемых остроконечных кондилом, среди которых различают три типа: экзофитные, эндофитные (инвертирующие) и плоские (внутриэпителиальные).

Экзофитные кондиломы имеют вид сосочковых разрастаний на коже или слизистой оболочке в области промежности, на шейке матки или стенках влагалища.

Эндофитные кондиломы встречаются значительно реже, они локализуются в криптах канала шейки матки, обнаруживаются обычно при гистологическом исследовании препарата.

Плоские кондиломы не имеют клинически выраженной картины, определяются при кольпоскопии на фоне плоскоклеточной метаплазии.

Различают 3 формы папилломавирусной инфекции: клиническая, субклиническая и латентная (Краснопольский В.П. и др., 1997; Прилепская В.Н. и др., 2000). Клиниче-

ская форма характеризуется возникновением остроконечных кондилом, лейкоплакии, раковой опухоли. При субклинической форме отсутствуют клинические проявления, поражение распознается только при кольпоскопии, цитологическом или микроскопическом исследовании препаратов. Латентная форма может быть диагностирована лишь путем выделения ДНК вируса папилломы в биоптатах шейки матки с помощью молекулярно-генетических методов. У большинства инфицированных женщин отмечается субклиническая и латентная формы, что затрудняет выявление этого поражения.

Клиническая значимость ВПЧ-тестов высока, поскольку выявление ВПЧ дает возможность выделить группы женщин, имеющих высокий риск возникновения РШМ.

В 1976 г. Mensels и Fortin сообщили о том, что обнаружение койлоцитов в цитологических препаратах мазков с шейки матки свидетельствует о наличии ВПЧ в диспластическом эпителии.

В раковых опухолях шейки матки наиболее часто выявляются 2 типа ВПЧ: 16 и 18-й, а при доброкачественных заболеваниях (плоские кондиломы) — 6 и 11-й типы.

На основании онкогенного потенциала различаются ВПЧ высокого (16 и 18-е типы) риска и низкого (6 и 11).

Рак шейки матки возникает нечасто у инфицированных женщин, от момента заражения ВПЧ до возникновения опухоли проходит длительный латентный период времени (до 10 лет).

Лечение папилломавирусной инфекции является весьма сложным, требующим длительного времени и не всегда успешным. При этом необходимо одновременно воздействовать как на микро-, так и на макроорганизм.

В настоящее время с лечебной целью применяются препараты интерферонового ряда. Они могут использоваться местно и системно. Человеческий лейкоцитарный интерферон вводится местно в дозе 100 000–500 000 МЕ на курс 3–6 процедур. Одновременно наносится на пораженные участки интерфероновая мазь с активностью 40 МЕ/г.

Лейкинферон применяется в дозе 10 000 МЕ 1 раз в 2 дня (Роговская С.И., Бебнева Т.Н., 2000).

Одним из наиболее распространенных видов лечения пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки является ликвидация патологически измененных участков. С этой целью используются методы диатермо-, радиоволновой и лазерной хирургии, криодеструкции, ножевого иссечения пораженных участков.

Таким образом, при лечении женщин, страдающих поражениями, вызванными воздействием ВПЧ, необходимо использование разрушающих патологически измененные участки методов с одновременным применением противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

О прогностическом значении различных типов ВПЧ при РШМ известно мало. Считается, что они не оказывают существенного влияния на частоту возникновения метастазов в лимфатических узлах и онкогенез опухоли.

Перспективным представляется создание вакцины против ВПЧ. Использование структурных белков вириона в качестве вакцин приводит к выработке эффективного иммунного ответа. Следует подчеркнуть, что использование вирусоподобных частиц в качестве иммуногенов в эксперименте защищает животных от заражения, но не позволяет контролировать уже развившийся опухолевый процесс.

Для создания вакцин с лечебным действием разрабатываются комбинированные вакцины, которые в экспериментальных условиях показали свою эффективность.

Есть все основания полагать, что в недалеком будущем методы иммунопрофилактики могут сыграть большую роль в предупреждении РШМ и лечении женщин с предраковыми заболеваниями.

Выявление механизмов возникновения РШМ дало возможность разработать комплекс профилактических мероприятий. Выявление и устранение предраковых заболеваний уже позволило существенно снизить частоту РШМ во многих странах мира и смертность от него.

Выводы

1. Вирусы папилломы человека лишь инициируют патологический процесс, заключающийся в усиленной пролиферации клеток-мишеней.

2. Для возникновения раковой опухоли половых органов необходимо воздействие дополнительных факторов (ко-факторов).

3. Раковая опухоль у инфицированных женщин возникает нечасто.

4. От момента инфицирования до возникновения опухоли проходит длительный период времени.

5. В недалеком будущем возможно создание вакцин, предотвращающих возникновение рака шейки матки.

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ

В. Н. Прилепская

В настоящее время вульвовагинальный кандидоз (ВК) занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. По данным ряда авторов, ВК занимает второе место среди инфекций влагалища, уступая лишь бактериальному вагинозу. Ежегодно в мире регистрируется около 2 млн случаев заболеваемости вульвовагинальным кандидозом, который поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, но может встречаться также у девушек и женщин в периоде менопаузы.

Вульвовагинальный кандидоз — инфекционное заболевание нижнего отдела гениталий, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Особенностью данной инфекции является частое рецидивирование процесса, возможность распространения его и на другие органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, развитие резистентности к проводимой терапии, а также значительные трудности в лечении беременных женщин и новорожденных. Важно отметить, что беременные с ВК могут быть источником как внутриутробного инфицирования плода, так и постнатального инфицирования новорожденных.

Следует отметить, что *основными факторами риска* развития вульвовагинального кандидоза являются:

- физиологические — беременность;
- механические — внутриматочное средство (особенно длительное его ношение), первый половой контакт, тесная синтетическая одежда;
- эндокринные — сахарный диабет;
- ятрогенные — антибиотики, кортикостероиды, иммуносупрессоры, оральные контрацептивы;
- иммунодефицит — патология, связанная с иммунодефицитом, в частности инфекции, передающиеся половым путем, которые часто сопутствуют кандидозной инфекции.

Вагинальный кандидоз у беременных, по данным различных авторов, встречается в 30–40% случаев (Акопян Т.Э., 1996; Mastrantonio P. et al., 1986). Первый эпизод ВК у многих женщин отмечается во время беременности. Согласно данным литературы, наиболее высокая степень колонизации дрожжеподобными грибами наблюдается в последнем триме-

стре беременности и у первородящих. Высокая частота возникновения вагинального кандидоза у беременных обусловлена рядом факторов: изменениями гормонального баланса во время беременности; накоплением гликогена в эпителиальных клетках в связи с увеличением количества эстрогенов; иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона, повышением в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с глобулином

В последние годы увеличение частоты ВК связывают также с применением контрацептивных средств. К факторам риска развития ВК относятся в первую очередь пероральные гормональные препараты с высоким содержанием эстрогенного компонента. Показано, что эстрогены повышают способность связывания дрожжеподобных грибов с эпителиальными клетками влагалища с последующим размножением гриба и развитием заболевания. Длительное ношение внутриматочных средств (5 и более лет) также является одним из факторов, приводящего к развитию ВК.

В настоящее время показано, что наличие у пациенток неконтролируемого сахарного диабета может быть причиной клинического проявления ВК. Показано, что при сахарном диабете отмечается не только увеличение глюкозы в моче и клетках влагалищного эпителия, но и дистрофия последнего, что является предрасполагающим фактором для внедрения и размножения грибов.

Применение антибиотиков (зачастую длительное и бесконтрольное) также является одним из немаловажных факторов, приводящих к развитию ВК. Антибиотики широкого спектра действия элиминируют нормальную влагалищную флору, которая обеспечивает резистентность вагинального биотопа благодаря конкуренции за питательные субстраты и подавлению лактобактериями прикрепления *Candida* к клеткам эпителия и их размножения. В настоящее время показано, что к ВК предрасполагают не только пероральные антибиотики, но и препараты местного действия, в частности содержащие йод, метронидазол и др.

Недостаточно изученными остаются механизмы, повышающие частоту рецидивов ВК при подавлении клеточного звена иммунитета у женщин с ВИЧ-инфекцией, а также у пациенток, применяющих иммунодепрессанты.

Возбудителем кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. Среди этих видов только 20 штаммов относятся к истинным возбудителям вагинального кандидоза, среди которых *C. albicans* имеет

наибольшее значение в возникновении данного заболевания и является возбудителем кандидоза в 80–90% случаях. Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемом при ВК, является *C. glabrata* (Horowitz B.J. et al., 1992). Вульвовагинальный кандидоз, вызванный данным возбудителем, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме, а в 7% случаев *C. glabrata* устойчива к препаратам имидазолового ряда, применяемых местно (Spinillo A. et al., 1994). Кроме того, показано, что *C. glabrata* значительно чаще выделяется при вульвовагинальном кандидозе на фоне сахарного диабета и ВИЧ-инфекции. Остальные случаи ВК вызваны преимущественно *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным аэробным микроорганизмам, которые размножаются почкованием. Клетки гриба, окруженные многослойной оболочкой, могут иметь округлую, цилиндрическую или овальную форму, размеры варьируют от 1,5 до 10 мкм. Истинного мицелия дрожжеподобные грибы не имеют, а образуют псевдомицелий, который формируется за счет удлинения клеток гриба и расположения их в цепи. Псевдомицелий не имеет общей оболочки и перегородок. Дрожжеподобные грибы в местах сочленения псевдомицелия могут отпочковывать бластоспоры (группы почкующихся клеток), а внутри псевдомицелия могут формироваться колбовидные вздутия, из которых образуются хламидоспоры. В процессе инвазии бластоспоры дрожжеподобных грибов трансформируются в псевдомицелий. Считается, что благоприятным для роста грибов является рН 6,0–6,5, но они могут длительно находиться и в очень кислых средах (рН 2,5–3,0), хотя развитие их замедляется.

Наиболее благоприятная температура для роста грибов — 21–37°C. При температуре 40°C рост грибов задерживается, выше 50°C происходит полное отмирание клеток, а кипячение в течение нескольких минут приводит к их гибели.

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: прикрепление (адгезию) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение (инвазию) в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, внедрение в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенную диссеминацию с поражением различных органов и систем.

При ВК инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время ввиду то-

го, что устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает такую возможность, но не способен полностью элиминировать возбудитель. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии.

В ряде случаев при сочетании определенных факторов риска в патологический процесс вовлекаются различные органы и наступает генерализация кандидозного процесса.

Для генерализованной формы кандидоза характерно гематогенное инфицирование различных, а иногда и всех органов, с формированием вторичных метастатических очагов. Наиболее часто поражаются такие органы, как почки, головной мозг, сердце, легкие, глаза, печень и др. Генерализованный кандидоз может привести к таким осложнениям, как сепсис, эндокардит, эндофтальмит, инфекция мочевыводящих путей и т.д. Этиопатогенетическая терапия, проводимая при генерализованном кандидозе, должна быть прерогативой микологов.

Вульвовагинальный кандидоз является наиболее частой причиной выделений из влагалища, сопровождающихся зудом. Поэтому, если пациентка предъявляет вышеперечисленные жалобы, необходимо провести клиническо-лабораторное обследование, подтверждающее или исключающее наличие данного заболевания.

ВК характеризуется следующими *клиническими симптомами*:

- густые, белые, творожистые выделения;
- зуд в области вульвы;
- гиперемия и отек слизистой вульвы и влагалища.

Нередко кандидоз гениталий сочетается с кандидозом мочевой системы с развитием таких клинических проявлений, как вульвит, вагинит, эндоцервицит, уретрит, цистит.

В настоящее время различают 3 *клинические формы* генитального кандидоза:

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

Как правило, для кандидоносительства характерны отсутствие жалоб и выраженной клинической картины заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживаются в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия.

Кандидоносительство в определенных условиях может переходить в клинически выраженную форму. Кроме того, нельзя исключить возможность передачи дрожжеподобных грибов от матери к плоду, возможность инфицирования полового партнера, диссеминацию кандидозной инфекции из влагалища в другие органы.

Острая форма ВК характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной: гиперемией, отеком, высыпаниями в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища.

В настоящее время большое внимание уделяется хроническим (рецидивирующим) формам ВК, встречающимся у 5% женщин с ВК. Диагноз рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВК) ставят в тех случаях, когда в течение 1 года регистрируется 4 или более клинически выраженных эпизодов данного заболевания. У 50% женщин с РВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного лечения эпизода ВК.

Существует 2 основных механизма возникновения РВК — реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Дискутабельным остается вопрос о возможности реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников, например эндометрия. У 25–50% женщин с РВК получены отрицательные результаты культурального исследования на протяжении 4–6 нед., что не согласуется с предположением о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Имеются также данные о том, что эндометрий не может служить резервуаром инфицирования *Candida* 2 (Smith J., Wells C. et al., 1993). Однако данные других исследователей опровергают эту точку зрения.

В настоящее время предложена *Европейская клиническая классификация ВК*.

Неосложненный ВК

1. У здоровых небеременных женщин
2. У беременных

Осложненный ВК

1. У больных с экстрагенитальной патологией (диабет, иммуносупрессия и др.)
2. Рецидивирующий

Основными методами диагностики ВК в настоящее время являются:

- клинический;
- кольпоскопический;

- бактериоскопический (нативный мазок или окрашенный по Грамму);
- бактериологический (культуральный) — посев на среды.

Ведущая роль при постановке диагноза ВК наряду с клиническим признаками принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая точность которых достигает 95% (Анكيرская А.С., 1995; Муравьева В.В., 1997).

Важно подчеркнуть, что необходима комплексная оценка результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого.

Одним из наиболее доступных и простых методов диагностики ВК является микроскопическое исследование вагинального отделяемого (исследование проводят в нативных и окрашенных препаратах). Микроскопическое исследование позволяет определить:

- наличие гриба, его мицелия или спор гриба;
- выявить наличие микробов-ассоциантов;
- определить принадлежность микробов к тем или иным видам.

Культуральный метод — посев материала на питательную среду с последующей идентификацией полученной культуры гриба также является одним из важных методов диагностики ВК.

Культуральное исследование позволяет определить:

- родовую и видовую принадлежность грибов;
- их чувствительность к антифунгальным препаратам;
- сопутствующую бактериальную флору.

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим, так как не позволяет определить этиологический фактор заболевания. Вместе с тем при кольпоскопии выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса, — йоднегативные участки, размеры и количество которых зависит от степени выраженности заболевания. При кольпоскопическом исследовании представляется возможным также диагностировать субъективно бессимптомные формы вагинита. При расширенной кольпоскопии признаки вагинита после окраски раствором Люголя характеризуются мелкоочечными вкраплениями (в виде «манной крупы»), часто с выраженным сосудистым рисунком.

Таким образом, диагностика ВК должна быть комплексной, включать не только клинические, но и лабораторные методы исследования, ведущим из которых является микробиологический.

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют 3 формы *Candida*-инфекции влагалища.

1. Бессимптомное кандидоносительство, когда отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (<10 в 4-й степени КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.

2. Истинный кандидоз, когда грибы выступают в роли моновозбудителя, вызывая клинически выраженную картину вагинального кандидоза. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют грибы *Candida* (>10 в 4-й степени КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (>10 в 6-й степени КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров каких-либо других условно-патогенных микроорганизмов.

3. Сочетание вагинального кандидоза и бактериального вагиноза – дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне массивного количества (>10 в 9-й степени КОЕ/мл) облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл.

Для лечения ВК используют как специфические, так и неспецифические методы. Основные *противогрибковые препараты*:

1) препараты полиенового ряда (нистатин, леворин, амфотерицин В, натамицин и др.); 2) препараты имидазолового ряда (кетоназол, клотримазол, миконазол, гинезол и др.); 3) препараты триазолового ряда (флуконазол, итраконазол и др.); 4) прочие (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.).

Различают следующие пути введения антимикотиков:

- 1) системный (*per os*, внутривенно и др.);
- 2) локальный (вагинальные глобулы, крем, растворы).

Преимущества системных антимикотиков:

- воздействие на системные резервуары гриба.

Недостатки:

- возможность системных и побочных реакций;
- высокая стоимость.

Преимущества препаратов локального действия:

- воздействие непосредственно на очаг возбудителя;
- меньшее число побочных реакций.

Недостатки:

- не воздействуют на экстрагенитальные резервуары грибов.

Основные принципы лечения ВК**Неосложненный (острый)**

- 1) локальная терапия 6–7 дней
- 2) системные антимикотики

Осложненный (при сочетании с экстрагенитальной патологией)

- 1) локальная терапия 14 дней
- 2) системные антимикотики (флуконазол однократно 150 мг или по 150 мг не менее 3 дней *per os*)

Для предотвращения рецидивов при рецидивирующем течении: за 6 дней до менструации и 6 дней после – системные антимикотики (флуконазол по 50 мг один раз в день) или локальная терапия в течение одного месяца ежедневно.

Среди полиеновых антибиотиков, используемых для лечения ВК, – нистатин, леворин, натамицин и др.

Нистатин – препарат, который по химической структуре относится к тетраенам; нарушает системы энзимов гриба, однако он почти не всасывается в желудочно-кишечном тракте и большая часть его выделяется с калом. Препарат малотоксичен и, как правило, хорошо переносится больными. Биодоступность нистатина не превышает 3–5%. Как правило, нистатин применяют по 500 000 ЕД 4–5 раз в сутки в течение 10–14 дней. Нередко для повышения эффективности лечения ВК нистатин перорально сочетают с местным его введением в виде свечей по 100 000 ЕД в течение 7–14 дней. Важно отметить, что нередко при использовании нистатина образуются нистатиноустойчивые штаммы грибов.

До недавнего времени одним из эффективных препаратов считали Леворин. Однако препарат является токсичным, обладает тератогенными свойствами, противопоказан при заболеваниях печени, желудочно-кишечного тракта, беременности.

К группе полиеновых антибиотиков относится также Пимафуцин – противогрибковый пентаеновый антибиотик широкого спектра действия и содержащий в качестве активной субстанции натамицин. Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функцию, что приводит к гибели микроорганизмов. К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжеподобных грибов, особенно *C. albicans*. Пимафуцин малотоксичен, не вызывает

раздражения кожи и слизистых оболочек и, что очень важно, может применяться при беременности и в период лактации.

Пимафуцин выпускается в различных лекарственных формах: кишечнорастворимые таблетки по 100 мг, влагалищные свечи по 100 мг, крем (30 г в тубике), а также суспензия для лечения кандидоза ротовой полости и ВК у детей.

Применяют Пимафуцин по следующей схеме: кишечнорастворимые таблетки по 1 табл. 4 раза в день в течение 5–10 дней; влагалищные свечи по одной на ночь в течение 6 дней; крем наносится тонким слоем на поверхность слизистых оболочек и кожи 2–3 раза в день.

Одним из главных преимуществ препарата Пимафуцин является то, что возможно его применение в ранних сроках беременности и в периоде лактации. Пимафуцин не оказывает тератогенного действия даже при назначении его беременным в дозе 100 мг/сут. При беременности препарат применяют по одной вагинальной свече на ночь в течение 6 дней.

Среди препаратов имидазолового ряда наибольшую распространенность при лечении ВК получил антимикотик Клотримазол. Клотримазол вызывает торможение синтеза нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов клеткой гриба, что в свою очередь приводит к повреждению клеточной оболочки и увеличению проницаемости оболочек фосфолипидных лизосом. Препарат выпускают в виде вагинальных таблеток, крема, pessaries. Таблетку вводят в задний свод влагалища на ночь в течение 6–10 дней. Можно использовать Клотримазол в виде 1% крема местно. Препарат противопоказан в первом триместре беременности.

Широкое распространение получил также препарат имидазолового ряда Гинезол-7. Препарат содержит активное вещество миконазол нитрат (100 мг в каждом суппозитории), неактивные ингредиенты — основа из гидрогенизированного растительного масла. Миконазола нитрат ингибирует биосинтез эргостерола и изменяет липидный состав мембраны, в результате чего вызывает некроз клеток гриба. Обладает выраженным противогрибковым действием в отношении грибов рода *Candida*, в частности *C. albicans*, а также антибактериальной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов. Гинезол выпускается в виде вагинальных суппозиторий с прилагаемым к ним аппликатором, что облегчает введение препарата во влагалище. Применяют по 1 суппозиторию на ночь в течение 7 дней.

Другим препаратом из группы имидазолов, применяемым в лечении ВК, является Гино-Травоген, содержащий в своем

составе 600 мг изоконазола нитрата. Препарат активен в отношении дрожжеподобных грибов, а также грамположительных микроорганизмов, в том числе стафилококков, микрококков и стрептококков, поэтому Гино-Травоген может быть использован при инфекциях влагалища грибкового и смешанного генеза. Выпускается препарат в виде вагинальных шариков, которые вводят глубоко во влагалище один раз на ночь с помощью прилагаемого напальчника.

В последнее время широкое применение в лечении ВК нашел препарат Гино-Певарил, содержащий в своем составе эконазол нитрат. Изменяя проницаемость клеточных мембран гриба, препарат оказывает выраженное фунгицидное действие. Молекула его содержит 3 атома хлора, что облегчает растворимость эконазола в липидах и позволяет препарату лучше проникать в глубь тканей. Гино-Певарил выпускается в виде вагинальных свечей, содержащих 50 и 150 мг эконазола нитрата. Препарат назначается по 1 свече (150 мг) в течение 3 дней. Для достижения полного выздоровления проводятся, как правило, два курса с интервалом в 7 дней.

Другим препаратом, содержащим в своем составе эконазол нитрат, является Экалин. Препарат выпускается в виде крема (1 г препарата содержит 10 мг эконазола нитрата) и свечей (1 свеча содержит 150 мг эконазола нитрата). Препарат назначается по одной свече на ночь в течение 3 дней. Некоторые авторы (Золотухин Н.С. и др., 1999) рекомендуют применять Экалин по одной свече (150 мг) в течение 15 дней.

Кетоконазол (низорал) — высокоэффективный водорастворимый препарат из группы имидазолов. Механизм действия Кетоконазола заключается в подавлении эргостерольного биосинтеза; при этом он не подавляет другие окислительные и ферментативные процессы. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, создавая относительно высокие концентрации в крови и в большинстве органов и тканей организма.

Важно подчеркнуть, что применение низорала ограничено из-за побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, гепатит, алоpecia, артралгии, гипертензия, тромбофлебит, флебит, отит; кроме того, он оказывает угнетающее действие на функцию надпочечников и иммунную систему. Противопоказанием к назначению препарата является нечувствительность выделенного штамма гриба к низоралу, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, лактация. Рекомендуемая доза препарата — не более 400 мг в сутки в течение 5 дней. Низорал следует принимать во время еды.

Системные побочные реакции отсутствуют у препарата Ливарол – вагинальные суппозитории (400 мг кетоконазола и полиэтиленоксидная основа), поскольку абсорбция препарата минимальна. При местном применении Ливарол оказывает фунгицидное действие. Полиэтиленоксидная основа потенцирует действие кетоконазола и способствует более быстрому исчезновению клинических проявлений за счет дополнительного лечебного воздействия. Ливарол применяют по одному суппозиторию 1 раз в сутки, курс лечения составляет 5 дней.

В настоящее время для лечения ВК используют препараты, относящиеся к новому классу триазольных соединений и содержащие в своем составе флуконазол. К ним, в частности, относятся такие препараты, как Дифлюкан, Микосист, Флюкостат, Дифлазон, Форкан, Веро-флуконазол и др. Действие флуконазола направлено на угнетение биосинтеза стеролов мембраны грибов. Он ингибирует грибковый цитохром Р-450, нарушает синтез эргостерола, в результате чего ингибируется рост грибов. Установлено, что флуконазол активен при микозах, вызываемых условно-патогенными (оппортунистическими) грибами, в том числе рода *Candida*, *Cryptococcus neoformans* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.* При этом флуконазол избирательно действует на клетку гриба и в отличие от других антимикотических средств не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию тестостерона в крови у мужчин и содержание стероидов у женщин, что исключает развитие побочных реакций, таких как гинекомастия, гипокалиемия, импотенция и др.

Следует подчеркнуть, что фармакокинетические характеристики препаратов, содержащих в своем составе флуконазол, при приеме внутрь и при внутривенном введении аналогичны, что отличает их от других антимикотических средств. Биодоступность флуконазола высока и достигает 94%. Флуконазол хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, проникает через гисто-гематические барьеры. Его уровень в плазме крови после приема внутрь достигает 90% от такового при внутривенном введении. Максимальная концентрация в плазме через 2 ч после приема 150 мг внутрь равна 2,44–3,58 мг/л (Houang E., 1990). Важно отметить, что абсорбция препарата из кишечника не зависит от приема пищи. Учитывая длительный период полувыведения флуконазола из плазмы (около 30 ч), данные препараты можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими

антимикотическими средствами: уже через 2 ч после приема препарата достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч — во влагалищном содержимом. Активность сохраняется по крайней мере в течение 72 ч. Флуконазол активно распределяется в тканях и жидкостях организма. Концентрация препарата в слюне и мокроте аналогична его уровню в плазме, концентрация в ликворе составляет приблизительно 80–90% от уровня в плазме. Поэтому препарат может широко использоваться для лечения грибкового поражения центральной нервной системы и легких, включая неонатологическую практику. Препарат выводится из организма в основном почками, при этом метаболитов в периферической крови не обнаруживается. Около 80% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде. Связывание флуконазола с белками плазмы невелика и составляет 11–12%.

Исследования ряда авторов (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Назарова Н.М., 2002) показали высокую эффективность применения препарата Дифлазон (флуконазол). Препарат был применен у 40 женщин в возрасте от 18 до 49 лет с несложненным течением ВК в дозе 150 мг однократно. Эффективность применения Дифлазона по данным клинико-лабораторных исследований составила 92,5%. Побочные реакции в виде тошноты, аллергической реакции отмечены только у двух пациенток. Наши данные согласуются с данными других исследователей (Phillips R.J. et al., 1990), которые свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата при минимальном проценте побочных реакций.

Итраконазол (Орунгал) — препарат, относящийся к триазоловому ряду, действие которого направлено на ингибирование синтеза эргостерола посредством взаимодействия с ферментами системы цитохрома Р-450 грибковых клеток. Орунгал обладает высокой липофильностью, вследствие чего имеет более высокий аффинитет к мембране грибковой клетки, и, следовательно, дольше взаимодействует с микросомальной системой цитохрома Р-450. Этим и объясняется его высокая противогрибковая активность. Препарат активен не только в отношении *C. albicans*, но и других дрожжеподобных грибов. После однократного приема максимальная концентрация его в плазме достигается через 3–4 ч. Важно отметить, что концентрация препарата в тканях выше, чем в плазме, благодаря чему препарат длительно сохраняется в тканях и медленно выделяется из них, т.е. действие препарата сохраняется в течение нескольких дней и после окончания терапии. Орунгал назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение одного дня или по

200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. С целью профилактики рецидивов заболевания необходимо продолжить прием препарата по 200 мг однократно в 1-й день менструального цикла в течение 4–6 мес. При такой схеме после проведенного курса терапии, по данным ряда авторов и нашего опыта, значительно сокращается число рецидивов заболевания. Вопрос о необходимости антифунгальной терапии при кандидоносительстве спорный. При наличии носительства и факторов риска — предпочтение отдается препаратам локального действия.

В арсенале врачей акушеров-гинекологов при смешанной инфекции имеются также комбинированные препараты локального действия, к которым относятся Тержинан, Клион-Д, Макмирор Комплекс и др.

Тержинан — в состав препарата входят тернидазол (активно воздействует на анаэробный компонент микрофлоры влагалища), неомицина сульфат (действие направлено на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы), нистатин (активен в отношении патогенных грибов, особенно рода кандиды), преднизолон в микродозе (позволяет в острой стадии быстро купировать симптомы воспаления). Препарат назначают по одной вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней. Кроме того, Тержинан может быть рекомендован для санации влагалища как профилактическое средство перед оперативными вмешательствами, родами, до и после введения ВМС.

Наиболее часто ВК сочетается с бактериальным вагинозом. Одна из рекомендуемых схем лечения сочетанной патологии нижнего отдела гениталий включает применение Метрогила (*per os*) по 400 мг 3 раза в день в течение 7 дней или метрогил по 1 аппликатору 2 раза в день в течение 5 дней в сочетании с антифунгальной терапией.

При смешанной инфекции хорошим эффектом обладают препараты с широким спектром антимикробного действия. Бетадин (повидон-йодид) применяется по одному вагинальному суппозиторию в день в течение 7–14 дней.

Йодоксид также обладает широким спектром противомикробного действия и эффективен не только для лечения ВК, но и смешанных инфекций. Препарат выпускается в форме вагинальных свечей, в каждой из которых содержится 0,2 г повидон-йода. Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном, йод активно взаимодействует с аминокислотами белков микробной стенки или

ферментными белками. Образуются йодамины, в результате чего меняется четвертичная структура белка, теряется его каталитическая и энзимная активность. В основном йод нарушает структуры микробных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранной защиты. Йодоксид используется по 1–2 свечи в сутки в течение 1–2 нед. Препарат не создает устойчивой микрофлоры. Кроме того, он может использоваться в первом триместре беременности.

Контроль излеченности ВК (клинико-микологический) следует проводить через 7, 14 дней после окончания терапии, затем ежемесячно в течение 6 месяцев.

В настоящее время большое внимание уделяется терапии ВК у беременных. По данным различных авторов, за последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6%. Важно отметить, что кандидозные вульвовагиниты во время беременности в 35 раз чаще приводят к колонизации микроорганизмов в ротовой полости детей, чем при их отсутствии. В связи с этим проведение терапии ВК во время беременности будет являться профилактикой неонатальной патологии. Необходимо подчеркнуть, что терапия ВК во время беременности затруднена ввиду того, что большинство препаратов для его лечения не могут быть применены в I триместре беременности. В этот период для лечения ВК используют неспецифические методы терапии (бура в глицерине, генциан виолет и др.), а также специфические методы терапии, в частности препарат натамицин (пимафуцин). Во время беременности приоритет отдается локальным формам применения противогрибковых препаратов. Препаратом выбора для лечения ВК в I триместре беременности является Пимафуцин – пентаеновый антибиотик широкого спектра действия, содержащий в качестве активной субстанции натамицин. Препарат применяют по 1 свече во влагалище в течение 6–9 дней. Во II–III триместре беременности возможно применение различных противогрибковых средств (Дафнеджин, Гино-Певарил, Гинезол, Гино-Травоген и др.). В настоящее время одним из препаратов, который успешно применяется для лечения ВК как вне, так и во время беременности, является Дафнеджин – синтетический противогрибковый препарат широкого спектра действия, который оказывает фунгицидное действие за счет накопления циклопироксолина в клетке гриба в высоких концентрациях, повреждает клеточную мембрану, блокируя транспорт калия, фосфатов и аминокислот, что ведет к повреждению жизненно важных клеточных структур и в результате к необ-

ратимому нарушению клеточного метаболизма. Дафнеджин не обладает токсичностью, воздействует непосредственно на возбудитель, так как применяется локально, удобен в применении (выпускается в различных лекарственных формах — крем, свечи, раствор). Спектр микробиологической активности препарата: высоко активен в отношении дерматофитов и дрожжеподобных грибов; активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий; умеренно активен в отношении трихомонад; слабо активен в отношении хламидий и микоплазм.

При лечении ВК успешно используется препарат Гексикон (содержит 16 мг хлоргексидина биглюконата в каждой вагинальной свече). Гексикон обладает не только фунгицидным действием, но и широким спектром противомикробного действия в отношении бактерий, трихомонад, вирусов. Это важно при лечении смешанной инфекции. Соли хлоргексидина диссоциируют в физиологической среде, и освобождающиеся при этом катионы связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий. Даже в низких концентрациях хлоргексидин способен вызывать нарушение осмотического равновесия бактериальных клеток, потерю ими калия и фосфора. Нарушение осмотического давления внутри микробной клетки является главным механизмом, определяющим бактерицидное и фунгицидное действие препарата. Гексикон применяется по одной вагинальной свече 2 раза в день в течение 10 дней.

Вопрос о необходимости лечения полового партнера в настоящее время остается спорным. При наличии баланита, болезненности до и после коитуса проводится лечение полового партнера противогрибковыми препаратами в виде кремов. При рецидивирующем течении ВК у женщины половому партнеру целесообразно использовать системные противогрибковые препараты, в частности флуконазол 150 мг однократно.

Таким образом, успех лечения вульвовагинального кандидоза зависит от своевременного выявления заболевания, устранения сопутствующих факторов риска, адекватно проведенной терапии.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Г.Р. Байрамова

Влагалищные патологические выделения являются наиболее распространенным симптомом, который встречается примерно у 1/3 гинекологических больных. Известно, что среди женщин с жалобами на обильные выделения из половых путей наиболее часто встречаются такие заболевания, как бактериальный вагиноз (БВ), трихомонадный вульвовагинит, вагинальный кандидоз, цервицит, обусловленный хламидийной инфекцией, вирусом простого герпеса, гонорейной инфекцией, а также повышенной цервикальной секрецией. Следует отметить, что увеличение частоты воспалительных заболеваний влагалища, в частности, бактериального вагиноза, который занимает ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости, во многом обусловлено экономическими, экологическими, иммунологическими нарушениями, изменениями гормонального гомеостаза, массивным и нерациональным применением различных лекарственных средств, особенно антибиотиков.

Важно отметить, что в настоящее время БВ не вошел в МКБ-Х по всей видимости в связи с тем, что окончательно не установлены роль и место БВ в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела гениталий. В МКБ-Х можно встретить под шифром №89.5 «Бели не уточненные как инфекционные» или под шифром №76 – «Другие виды воспаления влагалища и вульвы». Тем не менее в настоящее время данной проблеме уделяется большое внимание не только в связи с широким его распространением, но и возникновением тяжелой патологии женских половых органов и осложнений беременности и родов. Исследования ряда авторов показали, что БВ может привести к развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела, воспалительным процессам половых органов, гнойно-септическим осложнениям у матери и ребенка в послеродовом периоде и т.д., что влияет на частоту акушерской и неонатальной патологии.

Данные о частоте возникновения БВ варьируют по данным различных авторов от 30 до 60–80% в структуре воспалительных заболеваний половых органов. Так, по данным Е.Ф. Кира (2001), БВ встречается у 19,2% женщин репродуктивного возраста в общей популяции, у 86,6% женщин с па-

тологическими белями. Исследования других авторов (Bleker O.P. et al., 1989) показали, что БВ выявляется у 38,1% женщин, а по данным von U.V.Houme (1989) – у 62% женщин. По нашим данным БВ диагностируется у 24% практически здоровых небеременных женщин и у 61% пациенток с жалобами на обильные выделения из половых путей. Среди беременных женщин по данным различных авторов БВ встречается от 10 до 46%. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о высоком распространении бактериального вагиноза, преимущественно у женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время бактериальный вагиноз рассматривается как состояние вагинального дисбиоза, при котором происходит элиминация лактобацилл и колонизация влагалища строгими анаэробами (*Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*) и гарднереллой. В ряде случаев на фоне абсолютного преобладания микроорганизмов, ассоциированных с БВ, могут присутствовать лактобактерии в низком титре и, как правило, это лактобактерии анаэробного происхождения, не способные продуцировать перекись водорода. При этом уровень анаэробных микроорганизмов может увеличиваться в 1000 раз. Исследования G.V.Hill (1993) показали, что удельный вес лактобактерий снижается до 30% от общего числа микроорганизмов.

Известно, что к предрасполагающим факторам, приводящим к развитию БВ, следует отнести в первую очередь длительное, бесконтрольное применение антибиотиков, что приводит к дисбиозу не только влагалища, но и желудочно-кишечного тракта. По данным ряда авторов, практически у каждой второй пациентки с БВ выявляются нарушения микроэкологии кишечника. Таким образом, можно предположить существование единого дисбиотического процесса в организме с выраженным проявлением его либо в репродуктивной, либо в пищеварительной системе. Кроме того, как показали наши исследования, БВ нередко возникает на фоне нарушений менструального цикла преимущественно по типу олигоменореи или неполноценной лютеиновой фазы и у женщин, длительно использующих ВМС (более 5 лет). Возникновение БВ может быть обусловлено также и перенесенными или сопутствующими воспалительными заболеваниями женских половых органов. По нашим данным среди перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток с БВ наиболее часто встречаются вагиниты (63,9%). Кроме того, выявляется высокая частота доброкачественных заболеваний шейки мат-

ки. В последние годы в литературе появились сообщения о наличии эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами шейки матки. Показано, что нитрозамины (продукты метаболизма облигатных анаэробов) являются коферментами канцерогенеза и могут быть одной из причин развития диспластических процессов и даже рака шейки матки (Sweet R.L., 2000).

Нами было обследовано 128 женщин репродуктивного возраста с жалобами на обильные выделения из половых путей (средний возраст составил $24,3 \pm 0,9$). Впервые выявленный БВ отмечен у 59,4% женщин, тогда как рецидивирующий характер течения БВ в течение 2 и более лет выявлен у 40,6% женщин. Анализ состояния шейки матки в 2 группах пациентов (1-я группа – с впервые выявленным БВ; 2-я группа – с рецидивирующим течением БВ) показал, что в 1-й группе пациенток с БВ нормальная зона трансформации (НЗТ) выявлена у 64,3%, тогда как во 2-й группе – у 29,3% женщин; эктопия шейки матки с НЗТ в 1-й группе обнаружена у 21,4%, во 2-й группе – 31,7%; атипичная зона трансформации (АЗТ) в 1-й группе – у 7,1%, во 2-й группе – у 19,5%; лейкоплакия шейки матки в 1-й группе – у 7,1%, во 2-й группе – у 14,6%; цервикальная интраэпителиальная неоплазия (GIN) I–II ст. выявлена у 4,9% во 2-й группе пациенток. Таким образом, на основании проведенных исследований можно предположить, что длительно текущий БВ с частыми рецидивами заболевания приводит к развитию дистрофических процессов шейки матки, вследствие чего создаются предпосылки для развития более серьезных патологических состояний шейки матки.

Бактериальный вагиноз в виде моноинфекции протекает без признаков воспалительной реакции и отсутствия лейкоцитов во влагалищном отделяемом. Отсутствие лейкоцитарной реакции некоторые авторы связывают с продуктом метаболизма бактерий рода *Bacteroides* – сукцинатом, присутствующим в высоких концентрациях в вагинальных образцах, полученных от женщин с БВ, с одной стороны, и гемолизина гарднерелл, с другой стороны, которые нарушают функциональную активность лейкоцитов и тем самым не приводят к развитию выраженной воспалительной реакции влагалища (Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. и др., 2001).

Пациентки с БВ, как правило, предъявляют жалобы на обильные выделения из половых путей белого или серого цвета, часто с неприятным запахом, особенно после полового акта или во время менструации. Длительность существования

этих симптомов может исчисляться годами. При прогрессирующем процессе выделения приобретают желтовато-зеленоватую окраску, становятся более густыми, обладают свойством пениться, слегка тягучие и липкие, равномерно распределяются по стенкам влагалища. Количество белей варьирует от умеренных до весьма обильных. Другие жалобы, такие как зуд, дизурические расстройства, диспареуния, встречаются реже и могут совсем отсутствовать или появляться периодически. Вместе с тем следует отметить, что в 24–50% случаев БВ может протекать бессимптомно, без каких-либо клинических проявлений заболевания и диагноз может быть поставлен только на основании лабораторных методов исследования.

В настоящее время диагностика БВ не представляет трудностей. Диагноз может быть поставлен на основании 3 из 4 диагностических тестов, предложенных R.Amsel и соавт. (1983) и включают в себя: 1) патологический характер вагинальных выделений; 2) рН вагинального отделяемого более 4,5; 3) положительный аминный тест; 4) выявление «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и в мазках, окрашенных по Граму. Проведение культурально-го метода исследования, который широко распространен в практике врачей акушеров-гинекологов для постановки диагноза БВ, не имеет диагностического значения, и в настоящее время приоритет отдается микроскопии мазков, окрашенных по Граму. Наличие «ключевых клеток» зрелых эпителиальных клеток с адгезированными на них микроорганизмами, ассоциированными с БВ (гарднерелла, мобилункус, грамположительные кокки) в мазках, является важным диагностическим признаком БВ. Чувствительность и специфичность данного метода близки к 100%.

Для БВ характерен положительный аминотест. Вагинальное содержимое часто имеет запах гнилой рыбы, который является результатом выработки диаминов (путресцин, кадаверин, триметиламин) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами. Соли этих соединений превращаются в летучие амины при щелочном значении рН. Как было сказано выше, гарднерелла, с высокой частотой выделяемая при БВ, не продуцирует эти соединения. Поэтому в случаях полного доминирования гарднереллы в составе вагинального микроценоза аминотест будет отрицательным. По нашим данным, чувствительность и специфичность этого диагностического теста составляет 79 и 97% соответственно.

Значение рН вагинального отделяемого при БВ превышает нормативные показатели ($>4,5$), что определяется элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания. Для выполнения рН-метрии можно использовать универсальную индикаторную бумагу с эталонной шкалой или различные модификации рН-метров. Материалом для исследования может быть либо вагинальное отделяемое, либо смыв содержимого влагалища стерильным физиологическим раствором с нейтральным значением рН. Чувствительность и специфичность теста составляют 89 и 85% соответственно.

Однако следует помнить, что для правильной постановки диагноза БВ перед взятием материала для исследования необходимо соблюдение основных правил забора материала, в частности забор материала должен осуществляться до начала антибактериальной терапии; накануне взятия материала пациентка не должна осуществлять интимный туалет или иметь половую связь; микробиологическое исследование должно проводиться по возможности быстро во избежание гибели бактерий.

В настоящее время врачи акушеры-гинекологи имеют в своем арсенале широкий спектр различных препаратов, обладающих антианаэробным действием для лечения БВ.

Следует отметить, что многие клиницисты в настоящее время отдают предпочтение влагалищному пути введения препаратов при лечении БВ, который не уступает по эффективности оральной терапии. Он является более предпочтительным, так как препараты локального действия воздействуют непосредственно на очаг возбудителей, выявляемых при БВ в высокой концентрации, вероятности развития побочных реакций меньше также в связи с возможностью лечения беременных и кормящих грудью женщин. Кроме того, препараты локального действия применяются у женщин с экстрагенитальной патологией, которым применение системных препаратов противопоказано.

Среди препаратов локального действия широкое применение нашел препарат Далацин-вагинальный крем (2% клиндамицина фосфат) — антибиотик широкого спектра действия, отличительной особенностью которого является воздействие его на анаэробный компонент микрофлоры влагалища. Препарат выпускается в тубах по 20 г с прилагающимися разовыми аппликаторами. Эффективность его составляет по данным различных авторов от 86 до 92%.

В настоящее время с успехом применяется далацин-вагинальные суппозитории с прилагаемым к ним аппликатором

(один суппозиторий содержит 100 мг клиндамицина фосфата). Препарат применяется по 1 свече во влагалище на ночь в течение трех последовательных дней. J. Raavonen и соавт. (2000) провели рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности применения далацина в виде суппозитория в течение 3 дней интравагинально и орального применения метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Данные исследования показали, что эффективность применения Далацина составила 68%, Метронидазола — 67%. Исследованиями других авторов (McGregor J.A., 2000) было показано, что применение далацин-вагинальных суппозитория в течение 3 дней не уступает по эффективности применению далацин-вагинального крема в течение 7 дней и составляет 95%. Таким образом, данные исследования показали, что препарат Далацин в виде суппозитория обладает высокой эффективностью, комплаентностью (3-дневный курс в противовес 7-дневному курсу применения Метронидазола и Далацин-вагинальному крему), а также хорошей переносимостью при незначительном проценте побочных эффектов.

Для лечения бактериального вагиноза используется Метрогил-вагинальный гель (1% гель Метронидазола с аппликатором). Препарат обладает высокой проникающей способностью, поэтому начинает действовать сразу после аппликации. Терапевтический эффект достигается даже при низких концентрациях Метронидазола. Назначают по одному полному аппликатору (5 г) 2 раза в день утром и вечером в течение 5 дней.

Широким спектром противомикробного, в том числе и антианаэробного, действия обладает препарат Бетадин. Благодаря этим свойствам препарат эффективен при лечении БВ, а также смешанных инфекций. Применяется по 1–2 свечи в день в течение 7–14 дней.

Хороший клинический эффект получен при лечении бактериального вагиноза препаратом Гексикон. Препарат содержит высокоактивное антисептическое вещество — хлоргексидина биглюконат (16 мг в каждой свече). Гексикон обладает широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, трихомонад, вирусов, грибов. Гексикон применяется по 1 свече 2 раза в день в течение 5–10 дней. Препарат не влияет на функциональную активность лактобацилл и не подавляет их биологический цикл, что является важным для сохранения микробиоценоза влагалища.

В настоящее время в качестве антисептической терапии при лечении бактериального вагиноза широко применяются препараты, содержащие йод. Одним из таких препаратов является Йодоксид в форме вагинальных свечей, в каждой из которых содержится 0,2 г повидон-йода. Активное вещество препарата йод находится в виде комплекса с поливинилпирролидоном, который является инертным синтетическим полимером с высоким молекулярным весом, выполняющим роль носителя. Это обеспечивает постепенное и равномерное высвобождение йода при контакте со слизистыми, хорошую переносимость препарата в сочетании с длительным антимикробным эффектом. Йодоксид обладает широким спектром противомикробного действия и эффективен не только для лечения бактериального вагиноза, но и смешанных инфекций. Препарат используется по 1–2 свечи в день в течение 1–2 нед. При применении Гексикона и Йодоксида, как правило, не возникает микробной резистентности.

Широко применяется для лечения БВ препарат Флагил – производное нитро-5 имидазола, который обладает высокой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов. Препарат назначают по одной вагинальной свече во влагалище в течение 10 дней.

Для лечения бактериального вагиноза используются комбинированные препараты. Одним из них является препарат Тержинан, в состав которого входят тернидазол, нистатин, неомицина сульфат и преднизолон. Препарат эффективен не только для лечения БВ, но и для кандидоза и смешанных вагинальных инфекций. Одна таблетка Тержинана вводится ежедневно во влагалище на ночь в течение 6–20 дней (в среднем 10 дней). В наших исследованиях Тержинан применялся для лечения бактериального вагиноза у 68 пациенток. Данные клинко-лабораторного исследования показали, что эффективность терапии составила 92%. Улучшение состояния большинства пациенток отмечено уже на 2–3-й день от начала лечения. Препарат хорошо переносится больными. Таким образом, Тержинан, обладая высокой эффективностью, не оказывает системного влияния на организм и не требует с целью профилактики вагинального кандидоза применения антимикотических средств.

Среди препаратов системного действия для этиотропной терапии БВ применяют такие препараты, как Метронидазол и Клиндамицин, обладающие антианаэробным спектром действия.

Эффективным препаратом для лечения БВ является Метронидазол, который относится к группе антибактериальных препаратов, содержащих имидазольное кольцо. Известно, что применение Метронидазола в различном режиме эффективно и при БВ. Препарат назначают по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней или 2 г однократно. Показано, что однократное пероральное применение Метронидазола в дозе 2 г столь же эффективно, как и 5–7-дневный пероральный прием. Следует отметить, что пероральное применение препарата нередко вызывает побочные эффекты, такие как металлический вкус во рту, диспептические расстройства, аллергические реакции. В литературе встречаются данные о гиперчувствительности к Метронидазолу.

Широкое применение в лечении инфекционных заболеваний гениталий нашел Клиндамицин, который представляет собой хлорированное производное линкомицина и обладает преимуществом перед последним, поскольку обладает большей антибактериальной активностью и легче адсорбируется из кишечника. Препарат связывается с рибосомами и ингибирует синтез белка. Он активен в отношении облигатно анаэробных микроорганизмов. Существенная часть его экскретируется через кишечник. Период выведения Клиндамицина составляет 3 ч. Препарат назначают по 300 мг 2 раза в день *per os* в течение 7 дней. Важно отметить, что оральный прием препарата может осложниться развитием вагинального кандидоза, в связи с чем с целью профилактики его развития рекомендовано назначение антимикотических средств (предпочтение отдается новому классу триазольных соединений).

При всех вышеперечисленных методах лечения число рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения, достаточно велико и достигает по данным различных авторов 40–70%. По-видимому, это связано с тем, что антибиотикотерапия, ликвидируя условно-патогенные микроорганизмы, часто не создает условий для достаточно быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища. В этой связи для ее восстановления в настоящее время используют биопрепараты, которые стимулируют рост собственной лактофлоры влагалища, способствуя снижению числа рецидивов заболевания за счет повышения защитных свойств влагалища. Важно подчеркнуть, что назначение биопрепаратов целесообразно после контрольного микробиологического исследования, подтверждающего отсутствие грибов.

В заключение хотелось бы отметить, что лечение пациентов должно быть индивидуальным в каждом конкретном слу-

чае. Терапия должна быть направлена на ликвидацию симптомов заболевания. Лечение бессимптомного течения БВ как вне, так и во время беременности целесообразно проводить с целью профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, ассоциированных с БВ, а также тех осложнений во время беременности, к которым может привести данное заболевание.

akusher-lib.ru

ВУЛЬВОДИНИЯ

Л.А. Марченко

Вульводиния — это общепринятый термин для обозначения боли в области вульвы, который происходит от греч. *odynia* — «боль». Как определено в начале 90-х годов Международным обществом по изучению заболеваний вульвы, вульводиния — это хронический дискомфорт в области вульвы, для которого особенно характерны жалобы на жжение, покалывание, раздражение или увлажнение. Данный термин заменил старое название — синдром «горящей вульвы», предложенный на Западе в 1985 г.

Так как причин боли в области вульвы может быть множество, классификация вульводиний весьма затруднительна. Прежде всего это первичная вульводиния (появившаяся сразу после первого полового контакта) или вторичная вульводиния (появившаяся через месяцы или годы от начала половой жизни). Выделяют чистую (возникающую только при половом контакте) и смешанную (при коитусе и в других ситуациях) вульводинию.

Клинически удобнее рассматривать два основных варианта вульводинии: органическую и идиопатическую. Органическая вульводиния включает в себя множество состояний, причины которых известны. Идиопатическая вульводиния вызвана неизвестными факторами.

В свою очередь идиопатическая вульводиния делится на две категории: эссенциальная или парестетическая вульводиния (боль не ограничена преддверием влагалища) и вульварный вестибулит (боль ограничена преддверием влагалища). Эссенциальная вульводиния чаще наблюдается у женщин в пери- и постменопаузе, а вульварный вестибулит — у более молодых женщин.

Клиника

Большая часть пациентов с идиопатической вульводинией имеют симптомы вульварного вестибулита. Название синдрома предложил в 1987 г. Friedrich для описания симптомов сильной боли в области преддверия влагалища при прикосновении и/или половом акте в сочетании с эритемой вульвы. Однако имеются более ранние упоминания о состоянии «повышенной чувствительности» или «гиперестезии» вульвы в классических руководствах конца XIX в. Диагноз вульво-

стибулита ставится в случаях, когда подобные симптомы наблюдаются более 6 мес. Выделяют три степени тяжести заболевания:

1-я степень — болевые ощущения не препятствуют половому акту;

2-я степень — болевые ощущения иногда препятствуют половому акту;

3-я степень — сопровождаются болью, в результате которой половой акт становится невозможным.

Чаще симптомы возникают у 20-летних женщин, хотя возможно их появление в более молодом возрасте или в период менопаузы. При выраженных симптомах вульводинии женщины испытывают жжение или покалывание в области вульвы во время верховой езды, при катании на велосипеде, во время длительных пеших прогулок и при носке тесного белья. В особо тяжелых случаях симптомы вульводиний могут появляться во время обычной ходьбы или сидения или даже в неподвижном состоянии.

Продолжительность вульварного вульводинита варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Симптомы часто появляются после того, как женщина перенесла якобы травму или «инфекцию» половых органов. Достаточно часто жжение, покалывание, раздражение или увлажнение в области преддверия влагалища сопровождается симптомами интерстициального цистита, уретрита и другими урогенитальными симптомами.

Эпидемиология

Эпидемиология этого заболевания изучена мало. Исследования подтверждают, что вульводинит чаще всего встречается в возрасте 20—30 лет. Однако возраст варьирует в зависимости от обследованной группы пациенток, а популяционных исследований распространенности вульводинии не проводилось. Часто с момента появления симптомов до обращения к врачу проходит много лет, и это может исказить истинный возраст, в котором чаще всего встречается заболевание, в сторону его увеличения. Среди женщин, обратившихся в венерологическую клинику, частота вульводинита составила 1,3% и возростала до 10% среди пациенток, предъявляющих жалобы на боль в области вульвы. Вульводинит чаще встречается у женщин белой расы в сравнении с афроамериканками. Пока не ясно, чем это обусловлено — генетической предрасположенностью или социально-культурными особенностями.

Этиология

Предложено несколько теорий возникновения заболевания, однако оказалось, что не существует универсальной причины и скорее всего вульвовагинит обусловлен многими причинами. Выяснение этиологии затрудняется тем, что ранее больным ставили иные диагнозы и назначали неадекватное лечение.

Существует мнение, что заболевание имеет неинфекционную этиологию, или неинфекционные факторы могут принимать участие в его развитии, или каким-то образом быть связанными с ним. Предполагают возможную роль раздражающего действия влагалищных выделений, имеющих щелочную реакцию, обусловленную дефицитом эстрогенов, тяжелым цервицитом и уменьшением количества или отсутствием лактобактерий при бактериальном вагинозе. Кроме того, вульвовагинит может быть связан с предшествующей химиотерапией, склеротическим лишеном вульвы, синдромом раздраженной кишки и интерстициальным циститом.

Гистопатология

Гистологическое исследование не подтверждают диагноз, но позволяет исключить другие заболевания. Биопсия выявляет неспецифическое воспаление, легкую гиперплазию эпителия слизистой или нормальную ее гистологическую картину. При этом инфильтрат состоит главным образом из Т-лимфоцитов и плазматических клеток, располагающихся в эпителии слизистой. В меньшей степени воспаление распространяется на соединительную ткань вокруг малых желез преддверия влагалища и их выводных протоков. Нейропатологические исследования тканей преддверия влагалища с применением электронной микроскопии выявили наличие интраэпителиальных аксонов в выводных протоках малых желез преддверия влагалища. Аксоны соприкасаются с нейроэндокринными клетками, продуцирующими серотонин. Этот факт, а также выявление вещества P, играющего роль в нейрогенном воспалении, свидетельствует о возможной роли нервной системы в патогенезе заболевания. Кроме того, при вульвовагините наблюдают пролиферацию нервных волокон, иннервирующих преддверие влагалища. У больных с вульвовагинитом увеличена концентрация интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α .

В таблице перечислены специфические этиологические причины вульводинии, но в большинстве случаев это идиопатический процесс. Также довольно часто встречается мульти-

Таблица

Органические причины вульводинии

Инфекции	Травмы	Системные заболевания	Раздражители	Пре- и инвазивные состояния	Другие
Бактериальный вагиноз	Сексуальное насилие	Системная красная волчанка	Мыло, интимная косметика	Сквамозноклеточная карцинома	Аллергический дерматит
Кандидоз	Физическое повреждение	Болезнь Бехчета	Антисептики	Интраэпителиальный рак вульвы	Экзема Псориаз
Трихомоноз		Болезнь Крона	Влагалищные суппозитории, кремы, гели		Лихен плоский или склеротический (атрофический)
Папилломавирусная инфекция		Синдром Шегрена	Лазеротерапия		Пузырчатка (pemphigus) или pemphigoid
Генитальный герпес			5-фторурацил		Гидраденит гнойный (hidradenitis suppurativa) – воспаление апокринных желез
Бартолинит					
Герпес зостер					

факторная вульводиния, при которой определяется сразу несколько причин.

Диагностика

Диагностика вульвовагинита основывается на комбинации симптомов и клинических признаков. Больные обыч-

но жалуются на болезненность при прикосновении к области преддверия влагалища. Провоцирующими факторами служат половые контакты, использование влагалищных тампонов и ношение тесного нижнего белья. При осмотре выявляют эритему в преддверии влагалища и точечную болезненность при прикосновении ватным тампоном.

Предположить наличие вульводинии можно уже при сборе анамнеза. При гинекологическом осмотре, проводя тампоном по вульве и слизистой оболочке преддверия влагалища, фиксируют изменения чувствительности этих зон. Необходимо отметить наличие язвочек, папиллом и увеличение бартолиновых желез.

Для исключения органической природы вульводинии можно провести следующие тесты.

- Проба с КОН, измерение рН, исследование на грибы *Candida* и другие пробы для исключения специфического вульвовагинита.
- При наличии изъязвлений – культуральное исследование на герпес.
- Кольпоскопия и вульвоскопия для уточнения характера изменения тканей и с целью исключения интраэпителиальной неоплазии.
- Биопсия (под местной анестезией) из подозрительных зон.

Иногда применяют вульвоскопию, которая выявляет очаги эритемы размером 3–10 мм, в большинстве случаев при отсутствии отека или язв. Характерна резкая болезненность очагов эритемы. Прилегающая к очагам поражения слизистая оболочка внешне нормальная и безболезненная. Проводимая проба с уксусной кислотой может быть как положительной, так и отрицательной.

Лечение

Вульводиния трудно поддается лечению. При наличии специфических (органических) причин лечение должно проводиться обстоятельно. При неспецифическом процессе лечебные мероприятия крайне затруднительны. Подбор терапии может занять недели или даже месяцы. Следует подчеркнуть, что у некоторых женщин наблюдается спонтанная ремиссия, в то время как у других множественные попытки терапии не приводят к полному купированию симптомов. Не существует стандартной методики эффективной терапии для всех пациенток, а быстрое исчезновение симптомов вульводинии скорее необычная ситуация даже при комплексном ле-

чении. Многие пациентки отчаиваются из-за неудачных попыток найти причину дискомфорта и часто меняют врачей в надежде найти причину заболевания.

Контролируемых клинических исследований, сравнивающих эффективность методов лечения с плацебо или друг с другом, немного или вообще нет, в связи с чем ведение пациенток с синдромом вестибулита представляет собой комплексную проблему, включающую психологическую поддержку, медикаментозное симптоматическое и патогенетическое лечение, хирургическое лечение и рациональную психотерапию. Эссенциальную вульводинию и вульварный вестибулит часто лечат с использованием ингибиторов обратного захвата норадреналина, таких как amitriptilin. Этот ряд препаратов часто используется для лечения хронического болевого синдрома, не имеющего определенной причины. Ингибиторы обратного захвата норадреналина блокируют нервные импульсы в области вульвы. Однако часто возникают побочные эффекты: сонливость, сухость во рту, снижение памяти и прибавка в весе. Реже может отмечаться нарушение зрения, спутанность сознания и бред, запоры (особенно у пожилых женщин), снижение сексуальности, сердцебиение и нарушение глотания.

С целью минимизации побочных эффектов часто используется методика постепенного увеличения дозы препарата. Молодым женщинам amitriptilin назначают по 10–25 мг на ночь с постепенным еженедельным увеличением на 10–25 мг, доводя дозу до 100–150 мг. Более пожилым женщинам рекомендуется начинать с дозы 5–10 мг с еженедельным увеличением ее на 10 мг. Часто хороший клинический эффект достигается уже при дозе 50 мг на ночь, но может быть рекомендована и более высокая доза – 100 мг.

Возможно местное применение лидокаина и других препаратов для уменьшения боли и зуда, таких как гидроксизин гидрохлорид (атаракс). Стандартные применяемые дозы атаракса – 50 мг в день (12,5 мг утром, 12,5 мг днем, 25 мг на ночь).

Пациенткам рекомендуется следующие мероприятия:

- устранять избыточную влажность в области вульвы;
- избегать использования в области вульвы раздражающих веществ;
- промывать вульву холодной водой после туалета;
- использовать мягкие сорта мыла во время душа;
- использовать свободную одежду, особенно во время занятий спортом;

- при полоскании белья не использовать химическое мыло или другие раздражители;
- во время менструации пользоваться только 100% хлопковыми прокладками.

В дополнение к антидепрессантам иногда используются другие методы терапии: чрезкожная электро-нейростимуляция, местные аппликации кортикостероидов, местные инъекции интерферона, продолжительная антимикотическая терапия, диета с цитратом кальция и с уменьшением оксалатов, лазеротерапия в пульсовом режиме и хирургическая коррекция. Что касается последнего, то не проведено долгосрочных исследований, подтверждающих эффективность этого метода.

Локальные инъекции препаратов интерферона показаны в случае развития вульварного вестибулита при папилломавирусной инфекции. Но так как стойкого улучшения добиться не удастся, этот вид терапии применяется редко.

Диета с низким содержанием оксалатов используется исходя из предположения, что жжение в области вульвы может быть связано с высокой концентрацией оксалатов в моче. Одна группа ученых отметила значительные улучшения у пациентов, использующих такую диету с добавлением цитрата кальция. Однако повторные исследование в этом направлении не проводились.

По данным различных авторов, успех хирургической коррекции (модифицированная перинеопластика) при вульводинии составляет 60–80%. Однако хирургический подход должен использоваться у женщин с длительным и тяжелым вестибулитом, когда другие методы терапии не дали положительных результатов. Абляция преддверия влагалища CO₂-лазером не дает хороших результатов и в ряде случаев приводит к ухудшению симптомов вульводинии.

У большинства пациенток с хроническим идиопатическим болевым синдромом отмечают проявления депрессии, поэтому важно при лечении учитывать эмоциональные и психосексуальные аспекты вульводинии. При данном заболевании наряду с помощью квалифицированного специалиста пациенткам необходима подробная информация о заболевании и относительно благоприятном его прогнозе и постоянная психологическая поддержка со стороны лечащего врача.

2

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

А. И. Волабуев, В. А. Сеницын, Т. В. Руднева

Спектр патологии молочных желез достаточно широк: это пороки и аномалии развития, воспалительные заболевания, дисгормональные дисплазии, доброкачественные и злокачественные опухоли, туберкулез, актиномикоз и другие заболевания.

Однако самой грозной патологией являются злокачественные опухоли, на долю рака среди которых приходится 95%. В настоящее время рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин, и за последние 20 лет отмечен 20% прирост смертности от злокачественных опухолей. Во всем мире за год выявляется 540 тыс. новых случаев рака молочной железы, в России – 34 тыс. Выявляемость на 100 тыс. женского населения в год в России составляет 36,3, в Москве – 51,4. Смертность составляет примерно одну треть от показателя заболеваемости. Неутешительными являются показатели, характеризующие вероятность возникновения данного заболевания на протяжении жизни. К примеру, в США 10% всех женщин могут заболеть раком молочной железы, в России – около 4%.

Известно, что ранняя диагностика – один из реальных путей улучшения результатов лечения, эффективность которого находится в прямой зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Говоря о проблемах диагностики, следует остановиться на так называемых факторах риска, знание которых может помочь в прогнозировании возникновения рака молочной железы, формировании групп риска, проведении профилактических мероприятий. Фактор риска — понятие больше эпидемиологическое, чем этиологическое. *Факторы риска* не определяют развитие заболевания, а существенно увеличивают вероятность его возникновения. Рассмотрим некоторые из них:

- наследственность и генетические факторы. В большом числе популяционных и клинико-генеалогических исследований было показано, что в семьях больных раком молочной железы среди их кровных родственников данное заболевание встречается достоверно чаще — в 4,5–7 раз. Считается, что максимальное влияние этого фактора приходится на возрастную группу в 30–45 лет;
- факторы репродуктивного анамнеза. Существуют данные, что определенное значение имеет возраст наступления менархе: фактором риска является возраст до 12 и позже 15 лет. Большинство исследователей отмечают увеличение риска развития рака молочной железы с увеличением возраста наступления естественной менопаузы. Если она наступает в возрасте 55 лет и старше, риск возрастает в 2–3 раза. Неблагоприятными факторами считаются позднее начало половой жизни (25 лет и старше), ее отсутствие или нерегулярность.

При оценке генеративной функции обращают внимание на число родов или их отсутствие: риск резко возрастает у нерожавших, одинаков у рожавших 1–4 раза и значительно снижается при рождении 5 и более детей. Негативными факторами являются первые роды в возрасте 35 лет и старше, а также отсутствие лактации.

- Антропометрические данные являются отражением определенных метаболических процессов: негативное значение имеют крайние показатели роста и избыточный вес.
- Состояние иммунной системы, на изучении которой построена известная теория нарушения иммунологического надзора. Этим объясняется в определенной степени возникновение злокачественных опухолей.
- Ионизирующее излучение, работа на химических предприятиях, проживание в экологически неблагоприятных регионах, чем, видимо, можно объяснить более высокую (в 1,5–2 раза) заболеваемость у жительниц крупных промышленных городов.

- Табакокурение, употребление алкоголя, нарушение психоневрологического статуса, травмы молочной железы и др.
- Прямое значение диетических факторов спорно. Описано отрицательное влияние чрезмерного употребления в пищу животных жиров.
- Как фактор риска рассматривается возраст. Чем старше женщина, тем выше вероятность заболевания.
- Большое значение как фактора риска придается доброкачественным заболеваниям молочных желез. Это заключение основано на известной концепции — «всякий рак имеет свой предрак». Действительно, многие клинико-эпидемиологические исследования показывают, что возникновению опухолей, как правило, предшествует то или иное предопухоловое состояние. Исследования в этом направлении имеют не только теоретическое, но и безусловно практическое значение, поскольку выявление и лечение предопухоловых состояний являются профилактикой злокачественных новообразований.

Изучение эпидемиологии доброкачественных заболеваний позволяет выявить общие факторы риска с раком молочной железы. При анализе данных, посвященных сравнительному изучению эпидемиологии доброкачественных заболеваний и рака молочной железы, выявляются определенные противоречия. Одни исключают общность в этиологии этих процессов, другие отмечают тождественность факторов риска. В более детальных исследованиях, отмечается, что разные формы доброкачественных заболеваний имеют разную эпидемиологическую близость к раку молочной железы.

Необходимо отметить, что все доброкачественные заболевания молочной железы являются в той или иной степени фактором риска. Однако наиболее опасны внутрипротоковая папиллома, киста, узловые формы мастопатии. Наименьший риск представляет фиброаденома. Иногда рак молочной железы развивается и без предшествующих доброкачественных изменений, во всяком случае, без их клинических проявлений. Следует отметить, что разделение факторов риска на различные группы весьма условно. Это, по-видимому, объясняется сложными, полиэтиологическими аспектами канцерогенеза.

Несмотря на актуальность проблемы рака молочной железы, следует отметить, что на его долю приходится лишь 3–5% от всей патологии молочных желез. Остальную часть состав-

ляют доброкачественные заболевания, которые часто вносят в жизнь женщин значительный дискомфорт.

Диагностика рака молочной железы и доброкачественных заболеваний основана на единых принципах. Она должна носить комплексный характер: обязательно участие онколога, рентгенолога, специалиста по ультразвуковой диагностике, морфолога, а также при необходимости других специалистов. Учитывая резкое увеличение патологии молочных желез, значительно большую роль в диагностическом и лечебных процессах должны играть врачи акушеры-гинекологи. Это самые посещаемые женщинами специалисты, поэтому их онкологическая настороженность может спасти не одну жизнь. Не следует забывать об обучении женщин приемам самообследования.

При клиническом обследовании очень важно обратить внимание на данные анамнеза, учитывая при этом все перечисленные факторы риска, сопутствующие заболевания, в первую очередь гинекологического и эндокринологического профиля. Клиническое обследование дает возможность оценить состояние кожи, ареол и сосков (при этом следует обратить внимание на участки уплощения, втяжения, отека кожи, втяжение и эрозию сосков), определить наличие и характер выделений из сосков. Правильно проведенная пальпация в различных позициях позволит выявить опухолевидные образования, их размеры, консистенцию, подвижность, контуры, связь с окружающими тканями, кожей и соском. При этом обязательно должны быть обследованы зоны регионарного лимфооттока – подмышечные, над- и подключичные области.

Для изучения состояния молочных желез применяется ряд диагностических методов.

Маммография – это рентгенологическое исследование молочных желез без применения контрастных веществ. Метод безопасен для обследуемых и отличается высокой диагностической эффективностью (до 98%). Рентгенограммы молочных желез (маммограммы) производят на специальных аппаратах-маммографах. Аппарат снабжен устройством для компрессии молочной железы во время съемки с автоматическим контролем экспозиции и стереотаксическим устройством для пункции и забора материала для цитологического анализа.

Обследование выполняется в первую фазу менструального цикла – с 5-го по 12-й день менструального цикла, в менопаузе маммография проводится в любое время. Маммограммы производятся в прямых, боковых и косых проекциях. Следует

иметь в виду, что косая медио-латеральная проекция является наиболее информативной, так как позволяет визуализировать не только ткани собственно молочной железы, но и аксиллярную область.

Помимо пленочной маммографии разработана *электромаммография*, при которой изображение получают на бумаге. Лучевая нагрузка снижена при этом в 2—4 раза. Однако из-за недостаточного качества аппаратов и артефактов она не приобрела сторонников. Хорошие перспективы имеет, по-видимому, *цифровая маммография*. Ее достоинства: уменьшение лучевой нагрузки и улучшение качества изображения.

Кроме бесконтрастной маммографии широкое распространение имеют две методики искусственного контрастирования: *дуктография* (контрастирование протоков) и *пневмокистография* (контрастирование полости кисты).

Показанием к дуктографии является наличие выделений из сосков, особенно кровянистых или «янтарных». Подобные выделения могут являться симптомом внутрипротоковой папилломы или рака. На рентгенограммах (дуктограммах) отображается система долевого молочного протока с его разветвлениями. На основе этого можно судить о топографии протока, типе ветвления, проходимости и главное — о наличии внутрипротоковых опухолей. При выявлении кисты производят пункционную биопсию, эвакуируют ее содержимое и вводят воздух в объеме удаленного содержимого. На рентгенограммах (пневмокистограммах) отображается внутренняя поверхность стенок кисты, что позволяет обнаруживать внутрикистозные разрастания.

Прекрасным союзником рентгеновской маммографии стало *ультразвуковое исследование* молочных желез. Ультразвуковые аппараты последнего поколения оснащены специализированными малогабаритными высокочастотными датчиками 7,5—15 МГц с динамической фокусировкой. В этих датчиках сочетаются высокая разрешающая способность и лучшая контрастность при уменьшении зернистости получаемого изображения. Использование импульсной доплерографии и цветового доплеровского картирования, энергетической доплерографии позволяют повысить точность ультразвукового исследования.

Простота, возможность многократного повторения и безвредность данного исследования общеизвестны. Оно наиболее информативно при исследовании «плотных» молочных желез у молодых женщин, при выявлении кист, в том числе очень мелких, внутрикистозных разрастаний,

в дифференциальной диагностике кист и фиброаденом. Пункцию молочной железы можно проводить под ультразвуковым наведением. Недостатком метода является сравнительно большой процент ложноположительных заключений при доброкачественных образованиях и ложноотрицательных при злокачественных образованиях, расположенных в жировой ткани.

В последнее время в комплексной диагностике заболеваний молочной железы используется *магнитно-резонансная томография (МРТ)*. Этот метод не регистрирует микрообызвествления, но четко определяет рак небольших размеров, кисты, фиброаденомы, парастернальные и субпекторальные лимфатические узлы. МРТ позволяет оценить ангиогенную активность опухоли, состояние имплантата после протезирования молочной железы, выявить рецидив опухоли.

Вновь оживился интерес к радионуклидной диагностике рака молочной железы, когда было установлено свойство накапливаться в нем различных радиофармпрепаратов. *Сцинтиграфия* особенно информативна при «плотной» молочной железе, у женщин с пальпируемым образованием, но не дающим изображения на маммограмме, для диагностики рецидивов рака.

В том же направлении используется *термография* — метод регистрации теплового излучения с помощью специального аппарата-термографа. Эффективность этого метода невысока из-за большого числа ложноположительных заключений о наличии рака в молочной железе и ложноотрицательных заключений при доброкачественных узловых образованиях.

Использование опухолевых маркеров имеет невысокую диагностическую ценность, а чаще применяется для прогноза течения заболевания.

Существенным этапом в установлении диагноза служит *морфологический метод*. Материалом для цитологического исследования являются выделения из сосков, пунктаты из опухолевидных образований, соскобы с изъязвленных участков, содержимое кист и т.д.

На современном этапе наибольшее значение для массовой диагностики заболеваний молочных желез имеет рентгеновская и ультразвуковая маммография.

Особое внимание следует уделить скрининговым программам, а именно маммографическому скринингу. Главная задача таких программ — раннее, доклиническое выявление злокачественных опухолей, что может позволить снизить смертность при раке молочной железы на 23–50%.

До сих пор не существует единой общепринятой классификации заболеваний молочных желез. В последние годы широкое применение нашла классификация, которая наиболее четко отражает клинико-рентгенологические и морфологические аспекты.

Заболевания молочных желез делятся на доброкачественные дисплазии, злокачественные опухоли и другие патологические состояния.

Среди *доброкачественных дисплазий* выделяют диффузные и локальные формы. К диффузным доброкачественным дисплазиям (мастопатиям) относят аденоз, фиброаденоз, диффузные фиброзно-кистозные мастопатии. К локальным формам дисплазий относятся кисты, фиброаденомы, дуктэктазии и узловые пролифераты.

Различают три степени выраженности диффузного поражения, что условно определяется по соотношению соединительнотканного, железистого компонентов и жирового фона.

1-я степень — нерезко выраженная, когда жировая ткань преобладает над паренхимой.

2-я степень — средняя — состояние, при котором жировая ткань и плотные структуры находятся примерно в равном соотношении.

3-я степень — выраженная — структура молочных желез представлена преимущественно железистыми и соединительнотканными элементами. Жировая ткань представлена скудно.

Такое распределение мастопатий по степени выраженности процессов при всей своей условности имеет прикладное значение для диагностики и выбора тактики лечебных мероприятий, а также сроков динамического наблюдения.

Диффузная кистозно-фиброзная мастопатия — рентгеновская картина разнообразна. Отмечается нарушение структуры молочной железы. Определяется множество округлых расплывчатых теней — гиперплазированных долек. Видны утолщенные тяжи, крупнопетлистая деформация стромы. Островки жировой клетчатки чередуются с участками фиброза.

Аденоз — мастопатия с преобладанием железистого компонента. Морфологическим субстратом является неосумкованная гиперплазия железистых долек. На маммограммах определяется множество округлых расплывчатых теней.

Фиброаденоз — представлен комбинацией гиперплазированных железистых долек и внутريدольковой соединительной ткани. На рентгенограммах можно увидеть диффузно расположенные множественные микрокальцинаты.

На эхограммах при диффузных доброкачественных дисплазиях паренхима молочных желез может приобретать более высокую эхогенность за счет чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов среди менее эхогенных железистых структур. Отмечаются утолщение стенок, увеличение просвета, неровность контуров протоков, карманообразные расширения в виде гипозоногенных зон по ходу главной оси протока.

На фоне мастопатий часто встречаются **кисты**. Пальпаторно киста определяется как опухолевидное образование округлой формы, плотно-эластической консистенции, не связанное с окружающими тканями. На рентгенограммах кисты дают округлые или овальные тени разной величины — от 0,5 до 4—5 см и более. Тень кисты однородна, очертания ровные. Многокамерная киста имеет полициклический контур.

При эхографии определяются типичные признаки содержащих жидкость образований: округлая форма, четкие ровные контуры, анэхогенная эхоструктура без отражения, сжимаемость.

Как правило, при выявлении кисты более 1 см в диаметре производится пункция с аспирацией ее содержимого, введение в полость кисты воздуха с последующей рентгенографией. Пневмокистограммы дают возможность получить изображение внутренних стенок кисты (внутрикистозные разрастания и пр.). Содержимое кисты подвергается цитологическому исследованию.

Узловая мастопатия (узловая пролиферация). При пальпации определяется образование плотной консистенции с нечеткими контурами. На рентгенограмме представлена ограниченными участками гиперплазированной железистой ткани высокой плотности без четких границ. Эхография узловых форм характеризуется появлением единичных или множественных участков сниженной эхогенности без четких контуров и границ. При данной патологии необходимо проведение пункционной биопсии с цитологическим исследованием.

Фиброаденома — доброкачественная опухоль, возникающая из эпителия железистых долек. Пальпаторно определяется плотное округлое подвижное образование с гладкими контурами. На рентгенограммах визуализируется правильный овальной или округлой формы образование с четкими контурами без перифокальной реакции. Длительно существующие фиброаденомы могут подвергаться обызвествлению. Своим особенным вариантом фиброаденом является филлоидная опу-

холь, напоминающая фиброаденому, но достигающая крупных размеров — до 7–10 см в диаметре.

Эхографически фиброаденома визуализируется как округлое образование с четкими ровными контурами без дополнительных акустических эффектов. Подобные образования подлежат пункционной биопсии с цитологическим исследованием.

Внутрипротоковая папиллома — опухоль, располагающаяся в просвете млечного протока. При этом наблюдаются выделения из сосков, которые подвергаются обязательному цитологическому исследованию. При подозрении на наличие данной патологии производится дуктография, позволяющая уточнить диагноз. Внутрипротоковая папиллома визуализируется также при эхографии в виде изолированного расширения протока или солидного образования округлой формы, различной экзогенности без эффекта дистального ослабления.

Злокачественные опухоли молочных желез. Подавляющее большинство приходится на рак (аденокарцинома). Неэпителиальные злокачественные опухоли встречаются редко. К вторичным злокачественным опухолям относятся метастатические поражения.

При пальпации злокачественные опухоли имеют плотную консистенцию, малоподвижны, спаяны с окружающими тканями, имеют нечеткие контуры. Нередко пальпируются увеличенные регионарные лимфатические узлы, в более запущенных стадиях имеются так называемые кожные симптомы («лимонная корочка», умбиликация, морщинистость и т.д.). При диффузных формах рака молочной железы обращают на себя внимание увеличение молочной железы, гиперемия и отек кожи, болезненность, повышение температуры, что очень похоже на картину острого гнойного мастита.

Злокачественные опухоли различного гистологического строения не имеют на маммограммах каких-либо специфических черт.

Необходимо иметь в виду, что опухоли диаметром до 1 см обычно не пальпируются, особенно при больших размерах молочных желез и их повышенной плотности.

Возможности маммографии зависят от композиции разных тканей в молочной железе. При преобладании железистой ткани заметить опухолевый узел бывает затруднительно. В подобной ситуации дополнительную информацию может дать ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. На фоне жировой инволюции, типичной для старшего возраста, по маммограммам удается определить даже образование величиной 2–3 мм.

Остановимся подробнее на рентгеновском изображении злокачественных опухолей. Главный признак — это изображение опухоли. Размеры ее могут быть различны. Тень раковой опухоли на снимке всегда меньше, чем ее размеры при пальпации. Это объясняется тем, что вокруг опухоли развиваются процессы сморщивания, участки инфильтрации и отека ткани. «Раковый» узел обычно имеет форму круга или овала. Причем часто с какой-либо стороны от него отходит дополнительный выступ, направленный к соску, называемый раковым мостиком. Часто опухоль составлена из нескольких прилегающих друг к другу узлов. Иногда, и это неблагоприятный для диагностики вариант, тень опухолевого инфильтрата бесформенна.

Вторым по важности признаком рака на маммограммах является микрокальцинация. Этим термином обозначают мельчайшие скопления известковых солей в зоне новообразования. Микрокальцинаты обычно расположены в центральных участках опухоли на месте распадающихся раковых клеток, в просвете протоков. Чем больше микрокальцинатов на ограниченном участке, тем выше вероятность злокачественного образования. Особое значение выявление микрокальцинатов приобретает в тех случаях, когда не удается с уверенностью очертить изображение новообразования. Тогда симптом микрокальцинации может оказаться решающим.

Внимательной оценке подлежат очертания опухоли. Ее контуры неровны. Наблюдаются зубчатость и мелкая волнистость краев узла. От него могут отходить различной величины и формы лучи — спикулы.

Существенным признаком растущей опухоли может быть изменение структурного рисунка железы на ограниченном участке. Более того, если сопоставить маммограммы правой и левой молочных желез, то можно заметить и локальную асимметрию их структуры в зоне растущей опухоли.

О степени распространенности опухолевого процесса, в частности при метастатическом поражении подмышечных лимфоузлов, можно судить по результатам аксиллографии (рентгенографии подмышечных зон).

Внутрикистозный рак. Выявляется посредством описанной выше пневмокистографии: на внутренних стенках кисты обнаруживаются плоские, дугообразные или дольчатые разрастания.

При эхографии в большинстве случаев узловые формы рака молочной железы представляют собой гипозоногенные образования. Их эхоструктура разнообразна и зависит от нали-

чия участков некроза, фиброза, кальцинатов, опухолевых сосудов. При диффузной форме определяются утолщение кожи, повышение эхогенности жировой клетчатки, сеть гипоехогенных, параллельных и перпендикулярных коже трубчатых структур (расширенные инфильтрированные лимфатические сосуды). При этом на фоне повышенной эхогенности паренхимы молочной железы невозможно дифференцировать ее составные части.

Кроме доброкачественных дисплазий и злокачественных опухолей следует остановиться на других патологических состояниях молочных желез. Проведение маммографии информативно при некоторых аномалиях развития. Так, например, при эктопической закладке железистой ткани уточняется состояние добавочной молочной железы или добавочной доли (часто она расположена в подмышечной области).

Воспалительные процессы. Острые маститы являются нередким поражением, особенно в послеродовом периоде. На маммограммах отмечается интенсивное гомогенное затемнение с нечеткими границами и инфильтрацией субареолярной области. При неблагоприятном варианте может сформироваться абсцесс. Очень внимательно следует относиться к пациентам, у которых мастит возникает вне периода лактации, так как часто клинические проявления мастита могут маскироваться так называемым маститоподобным раком.

При воспалительных заболеваниях молочной железы большую диагностическую ценность имеет ультразвуковое исследование. Диффузная форма мастита характеризуется утолщением кожи, возрастанием эхогенности подкожной клетчатки и паренхимы с потерей четкости их дифференциации. Вовлеченные в воспалительный процесс млечные протоки характеризуются наличием гипоехогенного гнойного содержимого.

Как при рентгеномаммографии, так и при эхографии очень сложно дифференцировать воспалительные изменения и отечно-инфильтративную форму рака молочной железы.

Патологический секрет, выделяемый молочными железами, независимо от менструации, беременности, лактации, наблюдается в связи с различными патологическими изменениями. Причина такой секреции может быть как экстра-, так и интрамаммарной. Наиболее частыми интрамаммарными причинами являются внутрипротоковая папиллома, интраканаликулярная фибroadенома, гиперпластическая пролиферация эпителия при некоторых формах мастопатий и, что особенно важно, злокачественная опухоль. Патологические вы-

деления могут быть односторонними и реже – двусторонними. Выделения могут быть жидкими, густыми, мазеподобными, серозными, молокообразными, зеленовато-бурыми или кровянистыми. Секрет может выделяться из соска самопроизвольно или при надавливании. Все выделения подвергаются обязательному цитологическому исследованию.

На маммограммах при осложнениях после пластических операций отчетливо видны смещение протеза, сморщивание, фиброз, жировые кисты, обызвествления и разрыв капсулы протеза.

Комплексное маммологическое обследование – это реальный путь повышения уровня ранней диагностики, а следовательно, и улучшения результатов лечения рака молочной железы и доброкачественных заболеваний.

akusher-lib.ru

РОЛЬ РЕНТГЕНОМАММОГРАФИИ, УЗИ И МРТ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ МАСТАЛГИЕЙ

*В.И. Кулаков, А.И. Волобуев, В.О. Панов,
О.Е. Озерова, Т.В. Руднева, М.М. Панова,
Е.А. Кулабухова, О.Б. Швецова*

Введение

Уни- и билатеральная боль в молочных железах, называемая «масталгия» или «мастодиния», является больше, чем широко распространенным симптомом. Тяжелая масталгия снижает трудоспособность женщины, нарушает качество жизни.

Так, отмечено, что масталгия снижает обычную сексуальную активность у 48% женщин, нарушает социальную адаптацию у 12%, ухудшает условия труда и учебы у 8% пациенток (Ader D.N., Browne M.W., 1997).

Боли в молочных железах — одна из основных причин, побуждающих женщину обратиться к врачу.

Масталгия может быть двух типов — циклическая и нециклическая — в зависимости от связи с менструальным циклом.

Нециклическая масталгия, не связанная с менструальным циклом, может быть симптомом следующих заболеваний:

- склерозирующего аденоза — усиление пролиферации эпителия в терминальных протоках и дольках, что приводит к сдавлению нервных окончаний и воспринимается как боль;
- аденомы и фиброаденомы молочной железы;
- реактивного склероза соединительной ткани молочной железы;
- липосклероза;
- рака молочной железы — боль не очень характерный симптом, но она может быть;
- Тейтц-синдрома — воспаление костохрящевых сочленений позвоночника, от которых боль по ребрам иррадирует к груди и воспринимается пациенткой как боль в груди.

Циклическая масталгия может быть одним из симптомов предменструального синдрома, начальным и основным симптомом мастопатии.

Доброкачественные заболевания молочных желез, сопровождающиеся болевыми ощущениями, наблюдаются у 60–75%

женщин репродуктивного возраста. Тяжелая масталгия может мешать нормальной жизни, нарушать сон, вмешиваться в отношения в семье и с окружающими (Runnebaum В., Rabe Т., 1997). Вместе с тем циклическая масталгия, как правило, является основным начальным симптомом мастопатии, когда морфологические признаки заболевания еще не могут быть диагностированы.

По результатам контролируемого исследования среди французских женщин циклическая масталгия может являться маркером «восприимчивости» к раку молочной железы (Plu-Bureau G. et al., 1992).

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что масталгия – патологическое состояние, которое требует диагностики и лечения.

Визуализация молочных желез остается одной из наиболее важных проблем в диагностической радиологии. В нашей стране сложилось мнение о самодостаточности комплексной клинической и рентгено-сонографической диагностики молочных желез и, следовательно, об экономической нецелесообразности нового метода – магнитно-резонансной маммографии. Однако, как свидетельствуют данные литературы, все задачи визуализации новообразований молочной железы полностью не решены. Наибольшие сложности для диагностики заболеваний молочных желез представляют женщины, имеющие большие молочные железы и развитую железистую ткань, а также женщины с выраженной болевой формой кистозно-фиброзной мастопатии, у которых неинформативна пальпация и невозможна адекватная компрессия для маммографии. Кроме того, как при рентгеномаммографии, так и при УЗИ существуют зоны молочных желез, труднодоступные для визуализации.

Особенности рентгено-сонографического исследования не позволяют проследивать состояние молочных желез в процессе лечения. В связи с этим в нашем исследовании для диагностики состояний молочных желез у пациенток с масталгией, помимо рентгеномаммографии и УЗИ, применялся метод магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 112 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, обратившихся в научно-поликлиническое отделение НЦ АГиП РАМН с жалобами на боли и нагрубание молочных желез, наличие уплотнений в них, на отделяемое из сосков.

Все пациентки после тщательного клинического и лабораторного обследования были разделены на три группы в зависимости от возраста:

1-я группа – 32 женщины раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет);

2-я группа – 60 пациенток позднего репродуктивного возраста (от 36 до 45 лет);

3-я группа – 20 женщин перименопаузального возраста (от 46 до 55 лет).

Бесконтрастная рентгеномаммография была произведена на аппарате BMI Biomedical International (Италия) в двух проекциях (прямой и боковой) для каждой железы.

Ультразвуковое исследование молочных желез было произведено на приборе Aloka SSD-650 (Япония), Siemens Elegra с частотой датчика от 7 до 9 МГц.

Все МР-томограммы были получены на МР-томографе Magnetom Harmony фирмы Siemens (Германия) с напряженностью поля 1,0Т, без введения МР-контрастных средств, с использованием специальной маммографической катушки (MAGNETOM Symphony Application Guide Numaris 3.5 VA11F, 2001).

Клиническая характеристика больных и результаты исследований

Первую группу составили 32 молодые женщины от 18 до 35 лет, средний возраст – $26,1 \pm 1,4$ лет.

Клиническая оценка состояния молочных желез проводилась всем пациенткам и включала в себя сбор анамнеза, осмотр и пальпацию молочных желез.

Жалобы на боли в молочных железах во II фазе менструального цикла предъявляло 32 женщины (100%), боли в молочных железах и галакторрею – 5 (14,3%).

При осмотре молочных желез у всех пациенток определено правильное, соответствующее конституциональным особенностям развитие молочных желез.

Пальпация молочных желез проводилась дважды: в первую фазу менструального цикла и перед менструацией. В первую фазу менструального цикла молочные железы у всех пациенток были мягкие, безболезненные; выделения из сосков отмечены у 5 женщин (14,3%). Во вторую фазу менструального цикла в молочных железах определялась мелкая и крупная зернистость, глубокая пальпация была болезненной у 20 женщин (62,5%). У 8 (25%) пациенток появлялась болезненность при соприкосновении с тканью, гиперемия отдельных участков поверхности молочной железы.

Вторая группа – 60 женщин позднего репродуктивного возраста, от 36 до 45 лет, средний возраст составил $40,3 \pm 3,2$ лет.

Чаще всего больные предъявляли жалобы на боли и чувство напряжения в молочных железах перед менструацией.

51 (85%) женщина предъявляла жалобы на боли и нагрубание молочных желез различной степени выраженности. У 27 (45%) больных боли были постоянными, тянущими, у 18 (35,3%) боли иррадиировали в плечо, лопатку, подмышечную область. У 41 (68,3%) больной боли возникали в предменструальный период и беспокоили в течение 7–5 дней до менструации.

6 (10%) пациенток жаловались на отделяемое из сосков. У всех женщин отделяемое появлялось при сильном надавливании в виде капли секрета.

На небольшие уплотнения в молочных железах жаловалась 21 (35%) больная. У большинства женщин уплотнения локализовались в верхне-наружных квадрантах.

Длительность заболевания ФКМ колебалась от 3 мес. до 20 лет, в среднем 2,4 года. 17 женщин (28,3%) по поводу ФКМ наблюдались у онколога.

При осмотре молочных желез правильное, соответствующее конституциональным особенностям развитие молочных желез, с правильно сформированным соском отмечено у 50 (83,3%) пациенток. Патологические изменения в виде рубца на коже после произведенных оперативных вмешательств на молочной железе выявлено у 6 (10%) пациенток, втянутый сосок у 3 (5%) женщин. Макромастия наблюдалась у 1 (1,7%) пациентки.

У 30 женщин (50%) определялись плотные мелкие дольки, более выраженные перед менструацией, в 41,6% (25 женщин) наблюдений пальпаторно железы представлялись плотно-эластичными с неоднородной тяжистой структурой. У 5 пациенток (8,3%) пальпировались округлые образования небольших размеров в верхне-наружных квадрантах, не спаянные с окружающими тканями. Регионарные подмышечные лимфатические узлы пальпировались у 3 (5%) женщин, несколько увеличенные в размерах, чувствительные при глубокой пальпации. Выделения из сосков выявлены у 6 (10%) пациентов.

3-ю группу составили 20 пациенток перименопаузального возраста (46–55 лет), средний возраст которых составил $50,1 \pm 3,1$ лет.

Все пациентки предъявляли жалобы на периодические боли в молочных железах. У 10 (50%) женщин ноющие боли ир-

радиировали в плечо, лопатку, подмышечную область, ребра. У 5 (25%) женщин боли имели предменструальный характер и беспокоили в течение 3–5 дней до менструации. 5 женщин (25%) предъявляли жалобы на боли ноющего характера.

При осмотре молочные железы сформированы правильно соответственно типу телосложения, у одной пациентки (5%) – рубец на коже после пункции кисты.

При пальпации молочные железы были мягкими, безболезненными у 12 женщин, туго-эластической консистенции у 8 пациенток. Регионарные подмышечные лимфатические узлы не пальпировались.

Результаты инструментального обследования молочных желез пациенток 1-й группы

При ультразвуковом исследовании соотношение железистой, жировой и соединительнотканного компонентов, соответствующее норме, без патологических изменений обнаружено у 12 женщин (37,5%). Нарушение соотношения тканей в виде увеличения или уменьшения жировой ткани, гипер- или гипоплазии железистого компонента выявлены в 14 наблюдениях (43,8%), увеличение количества соединительной ткани или ее уплотнение – у 5 пациенток (15,6%).

Наличие мелких кист и расширение протоков диагностированы в 17 случаях (53,1%), увеличение количества железистой ткани – в 9 (28,1%).

Единичные мелкие фиброаденомы обнаружены у 8 женщин (25%).

МР-маммография проведена у 8 женщин в первую фазу менструального цикла. Результаты исследования коррелировали с данными ультразвукового исследования: нормальная структура без патологических образований выявлена у 3 пациенток; гиперплазия железистого компонента, наличие мелких кист – у 2; гиперплазия железистого компонента, мелкие фиброаденомы – у 3. На фоне имеющихся изменений у одной пациентки обнаружены добавочные дольки в подмышечных областях с обеих сторон, у 2 девушек – неравномерное двустороннее развитие железистой ткани.

Таким образом, при комплексном клиническом, ультразвуковом и магнитно-резонансном обследовании обнаружено, что у женщин молодого репродуктивного возраста с масталгией в структуре изменений преобладает смешанная форма ФКМ (53,1%). При этом наиболее часто встречается сочетание аденоза и мелких кист (28,1%) и нормальная

структура молочных желез (37,5%), реже наблюдаются единичные кисты на фоне неизменной структуры молочных желез (12,5%).

Результаты инструментального обследования молочных желез пациенток 2-й группы

С целью уточнения состояния молочных желез всем пациенткам второй группы была произведена бесконтрастная маммография, 33 произведено ультразвуковое исследование молочных желез, 25 — магнитно-резонансная томография молочных желез.

При рентгеномаммографическом обследовании у 5 пациенток (8,3%) патологические изменения в молочных железах отсутствовали.

Гиперплазия железистой ткани выявлена у 35 (58,3%) больных; на рентгенограммах отмечалось наличие множественных теней неправильной формы с нечеткими расплывчатыми контурами. Каждая тень соответствовала участку лобулярной гиперплазии. В совокупности очаги затемнения давали неоднородную, неравномерную тень, занимающую почти всю железу.

Узловые образования (у 7 пациенток — 11,7%) имели вид просветлений неправильной формы, неоднородной структуры, с нечеткими расплывчатыми контурами, плавно переходящими в окружающую ткань.

Диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента представлена на рентгенограммах в виде округлых, овальных или неправильных форм уплотнений с четкими ровными контурами и ободком просветления на фоне пестрого неоднородного рисунка, обусловленного чередованием жировой, соединительной и железистой ткани (20 женщин — 33,3%). Размеры кист колебались от 0,1 до 0,9 см. Кисты с неоднородным внутренним содержимым обнаружены у 6 пациенток.

Молочная железа с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией с преобладанием фиброзного компонента (30 женщин — 50%) на рентгенограмме интенсивно затемнена, узкая полоска просветлений обусловлена подкожно-жировой клетчаткой. Контур отдельных участков лобулярной гиперплазии подчеркнуты, а не разрыхлены.

Инволютивные изменения представляют собой замещение паренхимы жировой тканью (20 пациенток — 33,3%). Жировая ткань на рентгенограмме представляет собой равномерное просветление в виде «облака».

При ультразвуковом исследовании молочной железы прежде всего определялось соотношение железистой, жировой и соединительной ткани и соответствие этого соотношения возрастной норме. Нормальная УЗ-картина наблюдалась у 2 женщин (6%).

Сонографически картина смешанной диффузной фиброно-кистозной мастопатии характеризовалась неоднородностью, представляла собой чередование участков железистой ткани с многочисленными тяжистыми структурами высокой эхогенной плотности, неправильной формы; данная картина наблюдалась у 9 пациенток (27,3%).

Аденоз определялся как увеличение относительного количества железистой ткани. Обычно эхогенность паренхимы имеет промежуточное значение между эхогенностью жира и фасциальных структур. У 11 пациенток (33,3%) позднего репродуктивного возраста было выявлено увеличение количества железистой ткани, не соответствующее возрасту.

При уплотнении фиброзного компонента (3 пациентки — 9%) на эхограмме отмечается утолщение стенок, увеличение просвета, неровность контуров протоков. Паренхима может приобретать более высокую эхогенность за счет чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов среди менее эхогенных железистых структур.

Кистозные изменения характеризовались тем, что на фоне измененной эхоструктуры молочной железы визуализировались эхонегативные образования различных диаметров (2–12 мм в диаметре), чаще округлой или овальной формы с четкими ровными контурами, с выраженным акустическим эффектом. Чем меньше кисты, тем они были более округлой формы, чем их размер больше, тем более они овальной формы. Часто определялись карманообразные расширения в виде гипоехогенных зон по ходу главной оси протока. Эти выпячивания протока трудно дифференцировать с кистами. Нами диагностированы мелкие кисты и расширенные протоки у 21 пациентки (63,6%).

На эхограммах фиброаденомы визуализировались в виде образования сниженной эхогенной плотности, без четких контуров и границ, нередко причудливой формы. Мелкие фиброаденомы (до 1,5 см в диаметре) обнаружены у 7 пациенток (21,2%).

Фиброно-жировая трансформация диагностирована у 2 пациенток (6%).

МР-маммограммы коррелировали с данными рентгенологического и ультразвукового исследования.

Анализ данных комплексного обследования молочных желез у пациенток позднего репродуктивного возраста показал, что большинство женщин (91,7%) страдали различными формами ФКМ, причем 66,7% имели смешанную форму мастопатии. При этом на фоне диффузных доброкачественных изменений молочной железы у 7 пациенток (11,7%) диагностированы мелкие фиброаденомы до 1,5 см в диаметре, у 6 женщин (10%) обнаружены кисты 0,8–1,2 см в диаметре, у 2 из них с неоднородным внутренним содержимым. Лишь 8,3% женщин позднего репродуктивного возраста с масталгией имели нормальную структуру молочных желез.

Результаты инструментального обследования молочных желез пациенток 3-й группы

С целью уточнения состояния молочных желез в третьей группе была произведена бесконтрастная маммография 20 пациенткам, МР-томография — 7 пациенткам.

При комплексном обследовании молочных желез имели место две разновидности структуры молочных желез: фиброно-жировая трансформация и смешанная форма ФКМ. В возрасте перименопаузы фиброно-жировая трансформация может рассматриваться как естественная реакция ткани молочной железы на угасание ГЯС, в то время как ФКМ — остаточные явления мастопатии, возникшей ранее.

Выводы и обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что чаще всего боли в молочных железах возникают при мастопатии. При этом частота ФКМ возрастает в репродуктивном возрасте, достигает максимума в позднем репродуктивном возрасте, что согласуется с данными литературы. Интенсивность же масталгии имела обратную зависимость у пациенток нашего исследования. Наиболее выраженная масталгия, клинически проявляющаяся увеличением и нагрубанием долей молочных желез, иногда «каменистой» плотности, гиперемией кожных покровов, резкой болезненностью при поверхностной пальпации, встречалась у пациенток молодого возраста с предменструальным синдромом. Боли, возникающие в предменструальный период, в основном были связаны с увеличением объема железистого компонента молочных желез. Боли в течение всего менструального цикла, усиливающиеся перед менструацией, как правило, возникали на фоне мелко-кислого изменений в сочетании с гиперплазией железистой ткани. Интенсивность и продолжитель-

ность болей зависели, по-видимому, от степени выраженности железистого компонента. При этом важную роль играет гормональный гомеостаз организма. Постоянные тянущие боли, не связанные с менструальным циклом, иногда иррадиирующие в подмышечную область, плечо и др., были диагностированы у пациенток с увеличением объема и плотности фиброзной ткани. Периодические болевые ощущения, покалывания в области молочных желез выявлены у пациенток перименопаузального возраста на фоне угасания функции репродуктивной системы и инволюции молочных желез.

Бесконтрастная маммография явилась ведущим методом оценки состояния молочных желез у пациенток старше 35 лет, так как у молодых женщин развитая железистая ткань создает трудности визуализации. Известно, что маммография наиболее объективно и достоверно отражает характер морфологического субстрата патологических изменений.

Ультразвуковое исследование проводится для оценки патологических процессов и в качестве основного метода исследования молочных желез у пациенток моложе 35 лет. Это неинвазивный метод, свободный от вредного воздействия на чувствительную к радиации железистую ткань молочной железы.

Из анализа данных литературы следует, что комплексное клинико-рентгенологическое исследование, скрининг-маммографические программы с использованием по показаниям УЗИ и обязательным патоморфологическим исследованием позволяют диагностировать большое количество заболеваний молочной железы, особенно у женщин старшей возрастной группы. Между тем эта система не всегда оправдывает себя при обследовании молодых женщин с развитой железистой тканью молочных желез; у женщин с так называемой плотной молочной железой, которых становится все больше в связи с расширением активной гормональной контрацепции и удлинением репродуктивного возраста.

Магнитно-резонансная томография молочных желез, развиваясь как альтернативный метод визуализации, заняла определенное место в диагностическом комплексе, дополняя традиционные методы визуализации. МРТ основана на принципиально новом подходе получения изображения как анатомических структур, так и физико-химических явлений. В основе метода лежит регистрация взаимодействия атомных ядер водорода — протонов — с мощным статическим магнитным полем. Обзорность МР-маммографии позволяет получить дополнительную информацию обо всех участках железы и всех ее лимфатических коллекторах.

МР-маммография благодаря высокому мягкотканному разрешению хорошо дифференцирует жировую, железистую ткань и строму железы. Интенсивность МР-сигнала (зависящая прежде всего от протонной плотности, T1 и T2 времен релаксации) варьирует соответственно типу ткани и выбранной импульсной последовательности. Жировая, мышечная ткань и прилежащие ткани оказывают взаимное влияние на контрастность изображения. В основном интенсивность сигнала от тканей молочной железы зависит от пропорции соотношения жира, воды и соединительной ткани, причем жировая ткань с наиболее ярким и стабильным сигналом является хорошим фоном для контрастирования других тканей.

Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование — взаимодополняющие методы при диагностике заболеваний молочных желез. УЗИ позволяет с высокой точностью распознавать узловые образования (особенно кисты), оценить диффузные изменения. Однако диагностическая эффективность метода при диагностике опухолей размером менее 1 см составляет 58%. Кроме того, эхография имеет ряд серьезных недостатков. В первую очередь, это невозможность различать микрокальцинаты, являющиеся одним из первых признаков малигнизации, трудности распознавания опухолей на фоне жировой ткани. Это метод с большой вероятностью субъективной оценки. Имеются трудности воспроизводства при динамическом контроле за состоянием молочной железы в связи с невозможностью строгой стандартизации условий получения изображения. Метод МР-маммографии наиболее стандартен, легко воспроизводится в последующем при необходимости контроля.

Наибольшие сложности диагностики заболеваний молочных желез возникают у женщин, имеющих крупные молочные железы и развитую железистую ткань, а также у женщин с выраженной болевой формой фиброзно-кистозной мастопатии, у которых неинформативна пальпация и невозможна адекватная компрессия при маммографии. Преимуществом МР-маммографии перед рентгеномаммографией является возможность избежать выравнивающей компрессии. Известно, что неправильно произведенная компрессия искажает представления о локализации патологического участка молочной железы. Кроме того, повышенная компрессия может вызвать резкую боль у женщин с мастопатией. Компрессия затруднена у пациенток с крупными молочными железами, инфильтративно-отечной формой рака.

При рентгеномаммографии и при УЗИ существуют зоны молочных желез, труднодоступные для визуализации. МРТ позволяет визуализировать мало- или недоступные для этих методов исследования области: ретромаммарную клетчатку, добавочные доли, основание молочной железы при ее большом объеме, состояние грудины и ребер.

Многослойность и многопроекционность визуализации при МР-маммографии повышают диагностический эффект, тогда как при традиционных методах исследования порой бывает сложно дифференцировать узловую форму мастопатии, жировой некроз, аденоз и злокачественные поражения. Метод ЯМР позволяет легко различать кистозные и солидные образования. Обязательным условием проведения МРТ является предварительное ознакомление с данными рентгеновской маммографии, поскольку при МРТ не выявляются микрокальцинаты, характеризующие наличие злокачественности у 38–40% опухолей.

Таким образом, в определенных клинических ситуациях клинико-рентгено-сонографического обследования бывает недостаточно для точного определения структурных особенностей ткани молочных желез. В нашем исследовании это пациентки с выраженной болевой формой мастопатии, крупными молочными железами, а также пациентки молодого репродуктивного возраста с отечной формой ПМС и выраженной мастодинией. Высокоинформативным оказался метод МРТ.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

*С.С. Чистяков, О.П. Гребенникова,
З.Р. Габуня, В.Н. Прилепо*

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологических заболеваний среди женщин России стоит на 1-м месте, составляя 18,3%. При этом больные с запущенными стадиями заболевания составляют 42%, а умирают в течение первого года со дня постановки диагноза РМЖ 12,6%. Такой высокий уровень «запущенности» объясняется низкой медицинской культурой населения России, а также низкой онкологической грамотностью врачей общей лечебной сети и отсутствием у них онкологической настороженности.

Несмотря на то что молочная железа доступна осмотру, пальпации и другим исследованиям, у 51,7% больных от момента появления клинических признаков РМЖ до постановки диагноза проходит от 1 до 6 месяцев. Поэтому своевременная диагностика рака молочной железы является проблемой не только онкологов, но и всех врачей и в первую очередь — врачей общей лечебной сети, или, как сейчас их модно называть, «врачей первого контакта».

Среди мероприятий, направленных на раннюю диагностику РМЖ, очень важным является своевременное выявление доброкачественных опухолей и предопухолевых заболеваний молочной железы.

К доброкачественным опухолям относятся аденома молочной железы, аденома соска, внутрипротоковая папиллома, фиброаденома и листовидная опухоль.

Аденома

Редкая опухоль, образующаяся в результате пролиферации железистых элементов молочной железы. Опухоль имеет выраженную капсулу. Пальпаторно — это эластичное новообразование с гладкой поверхностью, не связанное с кожей и окружающими тканями. Имеет тенденцию к росту. Кожные симптомы отсутствуют.

Аденома соска

Редкая опухоль. Раньше ее называли «цветущая папиллома соска». Микроскопически обнаруживаются в протоках соска и околососковой зоны сосочковые пролифераты цилиндрического и миоэпителия. Клинически не отличается от болезни Педжета. Характеризуется серозно-кровянистыми выделениями из соска, который может иногда изъязвляться и покрываться корочкой. При пальпации в толще соска обнаруживается мягко-эластичный узел. Кожные симптомы отсутствуют. Регионарные лимфоузлы не поражаются. Расценивается как предраковое состояние.

Внутрипротоковая папиллома

Одиночные папилломы, как правило, располагаются в субареолярной зоне, часто в кистозно-расширенном протоке или молочных синусах. Как считает большинство исследователей, единичные папилломы не имеют тенденции к малигнизации. Клинически проявляются кровянистыми выделениями из соска. Диагноз ставится при цитологическом исследовании выделений из соска. Локализация папилломы определяется методом дуктографии. Однако если при цитологическом исследовании выделений из соска обнаружены клетки рака, то во избежание их распространения по протоку дуктография не производится. Множественные папилломы располагаются в периферических отделах молочной железы и обладают высокой потенцией к малигнизации.

Фиброаденома

Часто встречающаяся опухоль смешанного соединительнотканного и эпителиального строения. Диагностируется в любом возрасте, но чаще — в 20–45 лет. Нередко бывают множественными. В некоторых случаях, особенно у подростков, фиброаденомы могут быстро расти и достигать значительных размеров. Клинически при пальпации определяется плотная округлая опухоль с четкими границами, подвижная, не спаянная с окружающими тканями и кожей.

Листовидная опухоль

Встречается в любом возрасте, чаще в 40–50 лет. В литературе известно около 30 названий этой опухоли (гигантская фиброаденома, филлоидная опухоль, филлоидная цистосаркома, фиброаденома с саркоматозной стромой, филлоидная фиброаденома и др.). Чаще всего она возникает из внутрипротоковых фиброаденом. В большинстве случаев имеет доб-

рокачественный характер. Может достигать 20 см в диаметре. Характеризуется бурным ростом. Клинически листовидная опухоль представляет собой хорошо отграниченное уплотнение, чаще дольчатого строения, состоящее из нескольких узлов, сливающихся между собой. Если опухоль имеет размеры более 3 см, кожа над ней может быть истончена, растянута, блестяща, могут быть видны расширенные подкожные вены.

К предопухолевым заболеваниям молочных желез прежде всего относятся различные варианты дисплазии молочных желез или по современной терминологии фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). ФКБ, более известная как фиброзно-кистозная мастопатия, является одним из основных заболеваний молочных желез, относящихся к потенциальным источникам развития РМЖ. По определению ВОЗ (1984) она представляет собой комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочных желез с формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в молочной железе изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но не обязательно, сосуществуют. Различают непролиферативную и пролиферативную формы ФКБ. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, при резко выраженной пролиферации – 31,4%. По данным гистологических исследований операционного материала, РМЖ сочетается с ФКБ в 46% случаев.

Фиброзно-кистозная болезнь является следствием дисгормональных расстройств в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, регулярные циклические изменения в них в половозрелом возрасте, а также изменения и функция в период беременности и лактации происходят под воздействием и контролем целого комплекса гормонов: рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ), пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов и, конечно же, эстрогенов и прогестерона. Любые нарушения баланса гормонов сопровождаются диспластическими изменениями тканей молочных желез. Однако, по мнению многих авторов, самую значительную роль в этом играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2–20 раз выше,

чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

Прогестерон, наоборот, в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленному эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови. Дефицит прогестерона в тканях молочной железы в основном и является причиной ФКБ. Определенную роль в развитии фиброзно-кистозной болезни может играть повышение уровня пролактина в сыворотке крови, которое сопровождается отеком, нагрубанием и болезненностью молочных желез во вторую фазу менструального цикла.

Причин возникновения дисгормональных расстройств большое количество. По данным Л.Н.Сидоренко (1991), основными из них являются следующие.

1. Фрустрирующие ситуации, которые присутствуют в жизни каждой женщины (неудовлетворенность семейным положением, а также своим положением в обществе, бытовые конфликты, конфликтные ситуации на работе, психические стрессы, неблагоприятные сексуальные факторы и др.). Известно, что любой стресс сопровождается угнетением иммунной системы за счет гиперпродукции кортикоидов и снижения функции тимиколимфатической системы.

2. Факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, аборт, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.).

3. Гинекологические заболевания, и в первую очередь — воспалительные процессы в малом тазу.

4. Эндокринные нарушения (например, дисфункция щитовидной железы).

5. Патологические процессы в печени и желчных путях.

6. Наследственная (генетическая) предрасположенность.

Клинически ФКБ подразделяется на диффузную, диффузно-узловую, фиброзно-кистозную и узловую формы, которые, по сути, являются разными этапами одного процесса.

Диагностика заболеваний молочной железы основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, пункции узловых образований и подозрительных участков и цитологическом исследовании пунктата.

Прежде чем приступить к исследованию молочных желез у женщин в детородном возрасте, необходимо уточнить фазу менструального цикла. Целесообразно исследовать молочные железы в I фазе цикла — на 2–3-й день после окончания менструаций, так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок.

Для осмотра молочных желез женщине необходимо раздеться до пояса и встать лицом к источнику света, после чего врач оценивает внешний вид желез, обращая внимание на все проявления асимметричности (контуров, окраски кожи, положения сосков и т.д.). Затем исследуемая должна поднять руки, и железы еще раз осматриваются в этом положении. После осмотра производится пальпация молочных желез сначала в положении больной стоя, а затем лежа на спине. Одновременно пальпируются подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы. При обнаружении каких-либо изменений в молочных железах производятся маммография и ультразвуковое исследование.

Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях. В настоящее время является наиболее распространенным методом инструментального исследования молочных желез. Достоверность его достаточно велика. Например, при раке молочных желез она достигает 95%, причем этот метод позволяет выявлять доклинические, т.е. непальпируемые (менее 1 см в диаметре) опухоли. По маммограммам опытный рентгенолог-маммолог может судить о нарушениях гормонального статуса у женщины. Однако к использованию данного метода имеются противопоказания: молодой возраст пациенток (до 35 лет), беременность и лактация. Кроме того, информативность маммографии недостаточна при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин.

Ультразвуковая эхография молочных желез завоевывает все большую популярность. Этот метод безвреден, что при необходимости позволяет многократно повторять исследования. Он имеет большую диагностическую ценность, чем маммография, при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также при выявлении кист, в том числе и мелких (диаметром 2–3 мм), при этом без дополнительных вмешательств дает возможность судить о состоянии эпителия выстилки кис-

ты и проводить дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами. Кроме того, ультразвуковой метод является ведущим при исследовании лимфатических узлов и при исследовании молочных желез с диффузными изменениями (при дисплазиях). Однако результаты УЗ-исследования зависят от уровня квалификации врача и технических параметров используемого УЗ-сканера и УЗ-датчиков.

При обнаружении узлового образования или подозрительного участка необходима пункция его с последующим цитологическим исследованием полученного материала.

Лечение доброкачественных опухолей оперативное – секторальная резекция молочной железы с обязательным срочным гистологическим исследованием удаленного участка.

Лечение ФКБ проводится в зависимости от ее формы. При всех узловых формах, особенно пролиферативных, производится секторальная резекция молочной железы с обязательным срочным гистологическим исследованием удаленного сектора. После операции, поскольку причина болезни (дисгормональные расстройства) не устранена, больным необходимо проводить длительное консервативное лечение.

При кистах производится пункция их и эвакуация содержимого, которое отправляется на цитологическое исследование. Если есть возможность воспользоваться современным ультразвуковым сканнером, позволяющим достоверно оценить состояние эпителия выстилки кисты, пневмокистографию можно не производить. В противном случае киста заполняется воздухом и делается пневмокистография. Если стенки кисты гладкие и в ее полости нет никаких разрастаний, проводится консервативная терапия в течение полугода, после чего повторяется комплексное обследование больной. Если киста спалась и полость ее облитерировалась, продолжается консервативная терапия. Если же киста наполнилась жидкостью вновь, показаны операция (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием) и продолжение консервативной терапии. В случаях, когда при ультразвуковом исследовании или при пневмокистографии выявляются патологические разрастания эпителия выстилки, показано оперативное лечение с последующей консервативной терапией. Оно показано также, когда при цитологическом исследовании содержимого кисты обнаруживаются признаки пролиферации, и особенно атипии. При множественных узлах или кистах выполняются широкие резекции молочной железы, вплоть до подкожной мастэктомии.

Учитывая, что ФКБ является следствием дисгормональных расстройств, основной задачей консервативного лечения

является нормализация гормонального статуса больной. Поэтому при наличии воспалительных заболеваний женской половой сферы, печени, желчевыводящих путей, гипотиреозе лечение следует начинать с устранения этой патологии.

Поскольку значительную роль в возникновении дисгормональных нарушений, а следовательно, и ФКБ, играют факторы социально-бытового характера, врачу необходимо все усилия направить в первую очередь на повышение адаптационных возможностей организма больной. Ввиду того что врач не в состоянии изменить социально-бытовые условия жизни женщины, он должен попытаться изменить ее отношение к фрустрирующим ситуациям, в которых она постоянно оказывается. Поэтому консервативное лечение ФКБ должно включать в себя, прежде всего длительный прием витаминов групп А, В, С, Е, РР, Р, так как помимо адаптогенных свойств они благоприятно воздействуют на ткань молочной железы: витамин А обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы, витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В₆ снижает уровень пролактина, витамины Р и С улучшают микроциркуляцию и уменьшают локальный отек молочной железы. Наряду с витаминами больные должны принимать седативные средства и адаптогены (элеутерококк, родиолу розовую и др.), которые одновременно являются психостимуляторами. Длительность приема указанных препаратов не менее 4 мес. Затем делается двухмесячный перерыв и вновь начинается четырехмесячный цикл лечения. Всего не менее 4 циклов. Таким образом, полный курс лечения составляет 2 года.

Многие схемы лечения ФКБ включают в себя препараты йода. В большинстве случаев это оправданно, поскольку йод оказывает нормализующее влияние на биосинтез эстрогенов и прогестерона. Однако в связи с тем, что йод подавляет секреторную активность щитовидной железы, у больных с гипофункцией последней микройодтерапия не рекомендуется. Она также противопоказана при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Многие больные ФКБ жалуются на болезненное нагрубание молочных желез во второй половине менструального цикла. Это так называемый синдром предменструального напряжения молочных желез. Он обусловлен дефицитом прогестерона или избытком пролактина в тканях молочной железы, что приводит к отеку соединительной ткани железы, сопровождающемуся ее болезненным напряжением. В этих случаях за 7–10 дней до менструации следует начать прием мяг-

ких мочегонных средств (листья брусники, мочегонный чай), или фуросемида 10 мг (1/4 табл.) или триампура 1/4 табл. в сочетании с препаратами калия.

Поскольку причиной фиброзно-кистозной болезни в основном является дефицит прогестерона в тканях молочной железы, встает вопрос о гормональном лечении этого заболевания. Однако системная гормонотерапия требует осторожного подхода, ее должен проводить высококвалифицированный специалист, имеющий возможность осуществлять контроль за гормональным фоном. В противном случае велика вероятность осложнений и побочных реакций. В настоящее время для лечения фиброзно-кистозной болезни молочных желез и синдрома предменструального напряжения все большую популярность завоевывает препарат для наружного применения, выпускаемый лабораторией «Безен-Исковеско» (Франция), под названием «Прожестожел 1%». Он содержит микронизированный прогестерон растительного происхождения и выпускается в виде геля с содержанием 1 г прогестерона в 100 г геля. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона в «Прожестожеле 1%» идентичны эндогенному. Несомненным преимуществом препарата является то, что он применяется наружно, и основная масса прогестерона остается в тканях молочной железы (в кровоток поступает не более 10% гормона), что не отражается на уровне прогестерона в сыворотке крови, благодаря чему не наблюдаются побочные реакции. Препарат очень эффективен при мастодинии. Его применение благоприятно сказывается на состоянии тканей молочной железы при ФКБ. Обычно рекомендуют наносить на каждую молочную железу по 2,5 г препарата непрерывно или во 2-ю фазу менструального цикла на протяжении 3 мес.

Проведение адаптогенного лечения ФКБ в сочетании с прожестожелем можно рассматривать как метод патогенетической терапии этого заболевания.

Проведение адекватного патогенетического лечения ФКБ является одним из звеньев профилактики рака молочной железы.

В заключение необходимо подчеркнуть, что консервативному лечению подлежат только диффузные формы фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Все узловые формы подлежат лечению у онкологов, потому что за доброкачественным новообразованием может скрываться злокачественное, а адекватное лечение рака молочной железы является крайне сложной проблемой.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Т. Т. Тагиева

Проблемы, связанные с заболеванием молочных желез (ЗМЖ), в последние годы получили особенно важное значение, что связано в первую очередь со значительным ростом онкологической патологии этой локализации. Достаточно сказать, что рак молочной железы является основной причиной смертности женщин репродуктивного возраста, заняв первую строку в перечне всей онкологической патологии.

Первый пик заболеваемости раком молочных желез приходится на репродуктивный возраст (30–40 лет), в котором число заболевших составляет 80–100 случаев на 100 000 женщин. В последующие годы жизни происходит прогрессирующий рост частоты рака. Если в 50 лет он регистрируется в 180 случаях, то в возрасте старше 65 лет — в 250 случаях на 100 000 женщин. Самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез является мастопатия, встречающаяся у 20–60% женщин, чаще в возрасте от 30 до 50 лет.

В последнее время интерес к заболеваниям молочных желез значительно возрос, поскольку с повышением социальной активности женщин, изменением качества жизни и условий труда любые заболевания, даже функционального характера, снижающие трудоспособность женщин, не могут оставаться без внимания врачей.

Мастопатия, или фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) — это дисгормональные доброкачественные заболевания молочных желез, характеризующиеся гиперплазией ее ткани. С клинических позиций выделяют диффузную и узловую формы мастопатии. Подобное разделение удобно, так как при этих формах тактика ведения больных различная. Принято различать непролиферативную и пролиферативную формы ФКБ. Считается, что степень риска развития рака молочных желез возрастает при кистозных изменениях и зависит от выраженности протоковой и внутريدольковой пролиферации.

В последние годы изучение роли гормональных факторов в этиопатогенезе заболеваний молочных желез приобретает

особую актуальность, поскольку признано, что многие формы рака и мастопатии являются гормонально-зависимыми заболеваниями и развиваются под влиянием множества факторов эндо- и экзогенного характера.

Молочная железа является органом-мишенью для половых гормонов. Известно, что рост и развитие молочных желез, циклические изменения, происходящие в этом органе в период полового созревания, изменения, связанные с беременностью и лактацией, происходят под воздействием целого ряда гормонов: гонадотропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ), пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропных гормонов, андрогенов, кортикостероидов, и в первую очередь эстрогенов и прогестерона. Решающая роль в развитии дисгормональных заболеваний молочных желез отводится прогестерондефицитным состояниям, при которых избыток эстрогенов вызывает пролиферацию всех тканей молочных желез.

Среди эстрогенов наиболее важную роль в жизнедеятельности молочной железы играет эстрадиол. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует дифференцировку и развитие протоков молочной железы, усиливает митотическую активность эпителия, инициирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

Прогестерон, противодействуя этим процессам, предотвращает развитие пролиферации, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленных эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы. В связи с этим общепринятым является положение о том, что изменение синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона имеет фундаментальное значение в возникновении рака молочных желез.

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза особое место занимает пролактин, который оказывает многообразное действие на ткани молочных желез, стимулируя обменные процессы в эпителии молочных желез на протяжении всей жизни женщины. По данным исследований последних лет, у большинства пациенток развитие и прогрессирование мастодинии связаны

с повышением уровня пролактина. Еще на ранних этапах изучения мастопатии была отмечена связь между развитием доброкачественных заболеваний молочных желез и повышением уровня пролактина, что связано с его способностью увеличивать число рецепторов эстрадиола в тканях молочных желез. При этом повышенная секреция гормона происходит кратковременно, нерегулярно, чаще в ночное время, в связи с чем может не фиксироваться при стандартном проведении гормонального обследования.

Пролактин совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочной железы, стимулируя лактацию, способствует активному росту эпителиальных клеток, особенно в сочетании с прогестероном, повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов эстрадиолу, в связи с чем может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез. Вне беременности и лактации патологическое повышение пролактина может явиться причиной напряжения молочных желез: нагрубания, болезненности, увеличения объема.

Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельный фактор и особенно в сочетании с гиперэстрогенией является фактором высокого риска развития заболеваний молочных желез. В настоящее время определено большое количество факторов, способствующих возникновению и развитию патологии молочных желез. К ним относятся:

- наследственный фактор (наличие доброкачественных и злокачественных новообразований у родственниц по материской линии);
- нейроэндокринные нарушения;
- возраст старше 40 лет. Фактор возраста остается наиболее мощным и естественным канцерогеном. Пик подъема показателей заболеваемости РМЖ к 50 годам является характерным как для стран с низким, так и с высоким уровнем заболеваемости. Отмеченная закономерность позволяет предположить наличие определенной связи между упомянутым возрастным периодом и генезом РМЖ. В период от 45 до 50 лет в организме женщины происходят существенные гормональные изменения, обусловленные началом наступления менопаузы, что является нормальным физиологическим процессом, при котором происходит определенное снижение адаптационных возможностей организма и устойчивости эндокринной системы к воздействию различных факто-

ров. В связи с этим вероятность развития опухолей молочных желез в этот период возрастает;

- искусственное прерывание беременности;
- ожирение. Известно, что при сочетании ожирения с диабетом и артериальной гипертензией риск рака молочных желез повышается втрое;
- длительный психический стресс;
- поздняя первая беременность;
- отсутствие, короткий или продолжительный период грудного вскармливания;
- возраст первых родов. Женщины, родившие двоих детей до 25 лет, имеют втрое меньший риск развития ЗМЖ по сравнению с имевшими только одного ребенка;
- раннее менархе и поздняя менопауза. Данный фактор косвенно свидетельствует о роли гиперэстрогении в патогенезе возникновения ЗМЖ и РМЖ, поскольку именно эстрогены являются определяющим фактором и от их количества зависят начало и продолжительность менструального цикла на протяжении жизни женщины.

Среди различных органов-мишеней репродуктивной системы, подверженных эстрогензависимым гиперпластическим процессам, молочные железы поражаются наиболее часто, что связано с анатомо-физиологическими особенностями их строения, характеризующимися преобладанием в структуре железистого компонента.

Результаты исследований последних лет (Прилепская В.Н., 1992; Бурдина Л.М., 1987) свидетельствуют о высокой частоте патологических изменений в молочных железах при различных гинекологических заболеваниях. У 60–92% женщин репродуктивного возраста гиперпластические процессы в половых органах сочетаются с диффузными доброкачественными заболеваниями молочных желез, что связано с единством патогенеза и морфологических процессов, происходящих в органах-мишенях — в матке и молочных железах.

Показано, что у женщин с нерегулярным менструальным циклом преимущественно по типу олигоменореи заболевания молочных желез наблюдаются в 64,5% случаев, причем гиперпластические процессы в молочных железах обнаруживаются в 2 раза чаще, чем в эндометрии. При гинекологических заболеваниях, сопровождающихся дисфункциональными маточными кровотечениями, сопутствующее поражение молочной железы выявляется в 57,6% случаев. При вторичной аменореи поражение молочных желез встречается у 43,6% пациенток, среди больных с СПЯ — в 25% случаев.

Наиболее часто мастопатия клинически проявляется предменструальным синдромом, обычно возникающим во вторую фазу менструального цикла или за несколько дней до ожидаемой менструации и включает в себя целый комплекс физических, вегетативных и эмоциональных симптомов. При этом на первый план выступают боли различного характера и интенсивности. В ряде случаев заболевание молочных желез может проявляться тяжелыми субъективными ощущениями в виде продолжительных болей, иррадиирующих в область плеча, в подмышечную область, лопатку, что является типичным проявлением диффузной мастопатии, которое выделяется в особую группу, именуемую масталгия (мастодиния и т.д.)

Масталгия часто сочетается с головными мигренеподобными болями, отеками, неприятными ощущениями внизу живота (метеоризм, запоры), повышенной нервной возбудимостью, беспокойством и чувством страха в предменструальный период. Предполагается, что развитие симптомов масталгии связано с различного рода нарушениями: относительным увеличением уровня пролактина, эстрогенов, изменением метаболизма эссенциальных жирных кислот, психоэмоциональными нарушениями и целым рядом других факторов.

Перед назначением лечения проводится дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований молочных желез с использованием маммографии и УЗИ молочных желез, пункционной биопсии с цитологическим исследованием аспирата (по показаниям). Проведенное обследование направлено на выявление диффузных форм мастопатии, которые подлежат консервативному лечению. Узловые формы мастопатии, внутрипротоковые папилломы и доброкачественные опухоли подлежат хирургическому лечению.

Кроме того, проводится обследование, направленное на выявление сопутствующих гинекологических заболеваний, наличие которых может повлиять на выбор метода лечения. С этой целью проводится УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки, по показаниям — лапароскопия.

В лечении ФКБ ведущее место занимает системный подход, который подразумевает обязательное лечение экстрагенитальной патологии, коррекции функций важнейших органов и систем (в том числе печени), психоэмоционального статуса женщины.

Несмотря на то что история лечения мастопатии насчитывает более 100 лет, до сегодняшнего дня не существует единой точки зрения на методы терапии этого заболевания. Еще не создана единая модель патогенетической терапии, позволяющая дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных комплексов. Остаются совершенно неясными вопросы, касающиеся продолжительности терапии, обеспечивающей нормализацию гормонально-метаболических показателей. Несомненно, лечение больных с доброкачественными заболеваниями молочных желез должно быть комплексным, длительным, с учетом гормональных особенностей, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

В лечении и профилактике заболеваний молочных желез большое значение придается правильному питанию. Известно, что характер питания может оказывать влияние на метаболизм стероидных гормонов. Диета, содержащая значительное количество жиров и мясных продуктов, приводит к снижению содержания в плазме крови андрогенов, повышению уровня эстрогенов. На основании указаний Комитета по питанию и борьбе с раком Академии наук США рекомендуется в отдельные пищевые продукты добавлять компоненты антиканцерогенного действия (отруби, жирорастворимые витамины и др.). Особо важное значение придается достаточному содержанию в рационе витаминов, а также достаточному содержанию грубоволокнистой клетчатки, поскольку доказаны ее антиканцерогенные свойства. Соблюдение этих рекомендаций играет важную роль в профилактике заболеваний молочных желез, особенно для женщин критического возраста (45–55 лет), когда резко возрастает частота онкологических заболеваний.

Терапия ФКБ может быть консервативной или хирургической. Консервативная терапия допустима лишь при диффузной форме мастопатии и предусматривает сочетанное применение витаминно- и энзимотерапии, иммуномодулирующих и нейролептических средств, антигистаминов и антипростагландинов, гормональных и спазмолитических препаратов, фитотерапии и ряд других методов лечения.

За последние годы в среде медицинской общественности возрос интерес к применению лечебных природных факторов, что можно заметить по увеличению частоты использования лекарственных препаратов растительного происхождения. В 70-е годы в связи с успехами в области фармакохимии доля растительных препаратов в арсенале лекарственных

средств составляла всего 30%, а к концу XX века она увеличилась до 50% и имеет тенденцию к росту. Это отчасти связано с тем, что многие природные лекарственные средства способны уменьшать нежелательные эффекты ксенобиотиков и оказывать достаточно выраженный терапевтический эффект, особенно при лечении хронической патологии.

Возможности нетрадиционных методов лечения в акушерстве и гинекологии отражены в многовековой истории человечества. Известно, что врачи древности с их помощью успешно лечили такие недуги, как маточное кровотечение, воспалительные заболевания органов малого таза, облегчали вынашивание беременности и роды, а также широко применяли при лечении мастопатии.

В клинической практике широкое распространение получили различные фитотерапевтические сборы, которые в зависимости от поставленных задач обладают противовоспалительным, седативным, болеутоляющим, иммуномодулирующим действием. Сбор рекомендуется назначать во вторую фазу менструального цикла и использовать длительно. Они могут применяться и как фон для других терапевтических средств, потенцируя их действие.

Одним из наиболее эффективных средств лечения мастопатии, предменструального синдрома является комбинированный гомеопатический препарат Мастодинон, представляющий собой 15% спиртовой раствор с вытяжками из лекарственных трав: цикламена, чилибухи, ириса, тигровой лилии. Препарат разработан и выпускается германской фирмой «Бионорика» во флаконах по 50 и 100 мл.

Действие препарата заключается в снижении повышенного уровня пролактина за счет допаминергического эффекта, что способствует сужению протоков, снижению активности пролиферативных процессов, уменьшению образования соединительнотканного компонента. Препарат в значительной мере уменьшает кровенаполнение и, следовательно, отек молочных желез, способствует снижению болевого синдрома, обратному развитию дегенеративных изменений тканей молочных желез.

Вместе с тем употребление растительного препарата Мастодинон, нормализующего уровень пролактина, способствует восстановлению функции яичников, облегчает течение климактерического синдрома и поддерживает здоровье женщин в период менопаузы.

Известно, что нередко выраженные болевые ощущения в молочных железах, чувство страха перед онкологическим

заболеванием значительно ухудшают физическое и психическое состояние женщин. В подобных случаях даже необоснованное чувство страха приводит к развитию дистресс-синдрома, что не только усугубляет течение мастопатии, но и способствует повышению риска развития онкологических заболеваний, поскольку стресс является одним из факторов риска развития рака молочных желез. Многочисленные исследования свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте Мастодинона, который заключается в значительном улучшении эмоционального состояния женщин, исчезновении дискомфорта в молочных железах. Мастодинон рекомендуется принимать по 30 капель утром и вечером не менее трех месяцев без перерыва (вне зависимости от менструального цикла). Длительность приема препарата не ограничена.

Одним из положительных качеств фитотерапии является тот факт, что растительные препараты действуют значительно мягче химически синтезированных гормональных средств, не обладая побочными явлениями, в связи с чем в некоторых случаях растительные препараты имеют преимущества перед применением сильно и быстро действующих современных препаратов.

Для лечения мастопатии часто применяются фитогормоны – сложные соединения растительного происхождения, которые сходны по своему действию и структуре с половыми гормонами. Фитоэстрогены или природные эстрогены обладают потенциальной противораковой биологической активностью.

Типичные фитоэстрогены (лигнан и изофлавоны) в большом количестве присутствуют в сое, проросших зернах пшеницы, семенах, ягодах.

Специалистам в области профилактической медицины хорошо известен тот факт, что в странах Запада частота рака молочной и предстательной железы значительно выше, чем среди населения Юго-Восточной Азии. Со временем было установлено, что эта закономерность во многом объясняется высоким потреблением соевых продуктов в странах этого региона. И лишь недавно удалось идентифицировать и выделить те биологически активные вещества, которые обуславливают онкопрофилактическое действие соевых продуктов. Речь идет о так называемом изофлавононе, активнейшим представителем которого является генестеин и даидзеин. Очень высокая концентрация генестеина содержится в растительном продукте, который с давних пор составляет основу традиционного японского питания, в сое. При изучении физиологи-

ческих свойств изофлавонов было установлено, что они обладают слабой эстрогенной активностью, что объясняет их антиатерогенное и антитромботическое действие, а также способность предотвращать возрастную резорбцию костной ткани и развитие остеопороза.

Широкое распространение при лечении доброкачественных заболеваний молочных желез получил препарат Кламин, который является растительным адаптогеном, обладающим антиоксидантной, иммунокорректирующей, гепатопротективной активностью, оказывающим энтеросорбирующий и легкий слабительный эффект. Препарат способствует снижению пролиферативной активности тканей, позитивно воздействует на кисты и активизирует функцию щитовидной железы. Таблетированный препарат Кламин вырабатывается из липидного комплекса бурых морских водорослей — ламинарии сахаристой и микрокристаллической целлюлозы.

Другим важным компонентом Кламина, обуславливающим антиканцерогенный механизм действия, является хлорофиллин — натуральный антиоксидант, содержащийся в растительной пище и по данным некоторых авторов тормозящий канцерогенез в молочной железе, коже и в печени.

Биологический эффект Кламина также определяют входящие в его состав некоторые макро- и микроэлементы, такие как кальций, магний, цинк, йод, калий, марганец, железо, кобальт, медь и т.д. Наиболее известным антиканцерогенным микроэлементом является селен. В многочисленных исследованиях показано, что в регионах с низким содержанием селена в почве, воде и продуктах питания частота рака среди населения значительно выше.

Одной из важнейших характеристик Кламина является наличие в его составе йода (1 табл. содержит 50 мкг йода), поскольку дефицит йода в воде, продуктах питания является одной из причин эндемического зоба, аденом щитовидной железы, гипотиреоза, ожирения, мастопатии и других гормонально-метаболических сдвигов, нервных и психических нарушений, а также является фактором, повышающим онкологический риск. Учитывая то, что оптимальное потребление йода взрослым человеком должно составлять 100–200 мкг в сутки, Кламин в рекомендуемой дозе (2–3 табл. в день) полностью восполняет данный дефицит.

В комплекс лечения заболеваний молочных желез включают витаминотерапию. Дефицит витаминов может служить пусковым механизмом в развитии мастопатии. Наиболее часто применяют витамины группы А, Е, В и D. Витамины спо-

способствуют нормализации функции яичников, надпочечников и щитовидной железы, стабилизируют деятельность периферической и центральной нервной системы, укрепляют иммунную систему организма, оказывают антиоксидантное действие. На протяжении последних 20 лет клиницисты обращают пристальное внимание на то обстоятельство, что гиповаминоз, особенно дефицит витамина А, может привести к образованию опухолей молочных желез и легких, что связано с нарушением синтеза белкового носителя, необходимого для мобилизации ретинола в печени. Считают, что выраженный противоопухолевый эффект ретиноидов основан на их способности препятствовать активизации канцерогенов в организме за счет иммуностимулирующего действия на уровне клеточного и гуморального иммунитета.

Витамин А содержится исключительно в животных продуктах – молоке, сливочном масле, яйцах, печени, рыбьем жире и т.д.

Известно, что существует зависимость между обеспеченностью организма витамином D (кальциферол) и риском развития рака молочной железы. Лабораторные исследования позволили установить, что витамин D обладает прямым антипролиферативным эффектом на опухолевые клетки и способствует их дифференциации. Кальциферол оказывает самое активное действие на минеральный обмен веществ, регулируя в тканях соотношение кальция и фосфора. Витамин D содержится в яйцах, рыбе, сливочном масле, маргарине.

Витамин С (аскорбиновая кислота) обладает многогранной биологической активностью: стимулирует деятельность желез внутренней секреции, кроветворение, усиливает адаптационные возможности организма, сопротивляемость к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Механизм положительного действия аскорбиновой кислоты при заболеваниях молочных желез объясняется его способностью улучшать показатели иммунитета, повышать функциональную активность надпочечников, являющихся одним из важных звеньев защиты организма от стрессовых воздействий. Витамин С содержится в щавеле, сельдерее, свекле, грецких орехах и т.д.

Важнейшая роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма принадлежит витаминам группы В. Несмотря на то что витамин В₁ (тиамин) не обладает прямым антиканцерогенным действием, он представляет собой фармакотерапевтический препарат широкого спектра действия, который успешно применяется у больных с сердечно-сосудис-

тыми заболеваниями, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, при нервно-психических расстройствах, невралгии, спазмах периферических сосудов. Поскольку заболевания молочных желез сопутствуют подобные расстройства, витамин В₁ целесообразно включать в комплексное лечение. Витамин В₂ (рибофлавин) относится к окислительно-восстановительным ферментам и является наиболее активным ингибитором возникновения опухолей. Учитывая достаточно выраженный дефицит витамина В₂ у больных с недостаточной функцией щитовидной железы, данному контингенту особенно показан прием рибофлавина. Вместе с тем более чем у 40% женщин с мастопатией наблюдается гипотериоз, в связи с чем витамин В₂ должен входить в комплекс мероприятий, направленных на лечение ФКБ.

Большое количество витамина группы В присутствует в пшеничных отрубях, проросшей пшенице, дрожжах, печени рыб.

В понятие «витамин Е» объединена большая группа природных и синтетических веществ, обладающих биологической активностью альфа-токоферола. Доказано, что у женщин с низким содержанием витамина Е в крови повышен риск развития рака молочной железы.

Таким образом, при дефиците витаминов повышается отрицательное воздействие на организм неблагоприятных экологических условий, вредных факторов производства, нервно-эмоционального напряжения и стресса, повышается чувствительность организма к радиации, сокращается продолжительность жизни. Следовательно, любой вид лечения больных с мастопатией целесообразно проводить на фоне витаминотерапии.

В консервативном лечении мастопатии широко используют **адаптогены** — это группа веществ в основном растительного происхождения, которые обладают стимулирующим действием и повышают устойчивость организма к неблагоприятным влияниям окружающей среды. К адаптогенам относятся: женьшень, элеутерококк, лимонник китайский, цветочная пыльца и др. Установлено, что адаптогены существенно повышают противоопухолевую резистентность организма, способствуют нормализации обменных процессов, повышают устойчивость организма к стрессорным воздействиям, стимулируют синтез ряда эндогенных биостимуляторов, активизирующих иммунную систему.

В качестве негормонального метода лечения при ЗМЖ широко применяются *ингибиторы синтеза простагландинов*,

играющие основную роль в генезе масталгии. При применении индометацина наблюдается значительное улучшение клинической симптоматики в виде снижения выраженности болевого синдрома, отека тканей, что в свою очередь приводит к предупреждению развития фиброзных изменений в тканях молочных желез. Противопоказанием к применению индометацина являются заболевания желудочно-кишечного тракта. Препарат назначается по 1 табл. 2 раза в день во 2-ю фазу менструального цикла. Курс лечения зависит от выраженности клинического эффекта.

Анаболические стероидные препараты также широко включают в комплекс лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Такие препараты, как Норабол, являются ингибиторами синтеза половых стероидных гормонов, в частности эстрадиола, и обладают антипролиферативным действием. Назначаемая доза по 200 мг в день. Курс терапии от 3 до 6 мес., в зависимости от клинического эффекта.

В последние годы при лечении мастопатии стали широко применяться *ферментные препараты*. Системная энзимотерапия была внедрена в клиническую практику 25 лет назад. В последнее время в нашей стране она начинает приобретать все большую популярность. К парентеральным формам протеолитических ферментов относится, в частности, препарат Вобензим, обладающий противоотечным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием.

Учитывая гормональную регуляцию молочных желез, в последние годы проводится терапия доброкачественных заболеваний молочных желез с помощью гормональных препаратов.

Однако, по данным ряда авторов, не все больные с диффузными формами мастопатии должны подвергаться гормональному лечению. При отсутствии клинических данных о наличии генитальной патологии и нарушений эндокринной регуляции проводить системную гормонотерапию, направленную только на лечение заболеваний молочных желез, нецелесообразно, за исключением тех случаев, когда все другие возможности исчерпаны.

Следует отметить, что назначение гормональных средств требует тщательного предварительного обследования и правильного подбора препаратов, поскольку при неудачном выборе терапии могут наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей молочных желез, вплоть до развития узловых образований, возникновения кист и т.д.

В консервативном лечении мастопатии в последние годы успешно применяют *антиэстрогены*. Одним из таких препа-

ратов является тамоксифен, механизм действия которого основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в тканях молочных желез. Многолетний опыт показывает, что препарат успешно применяется в онкологической практике в терапии рака молочных желез. Кроме того, с внедрением антиэстрогенов в клиническую практику появилась реальная возможность успешного лечения ЗМЖ. Рекомендуемая доза препарата – 10–20 мг в сутки в течение 3–6 мес. После 10–12-недельного приема препарата значительно уменьшаются симптомы масталгии, рентгенологически отмечается уменьшение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов. Противопоказанием к его применению являются тромбозы, беременность, нарушения свертывающей системы крови.

В последние годы изучается эффективность представителя нового поколения антиэстрогенов – ралоксифена, блокирующего α -эстрогеновые рецепторы молочной железы и эндометрия. В клинике препарат применяется для профилактики остеопороза в виду его специфического действия на костную ткань. В настоящее время проводится изучение возможности применения ралоксифена при доброкачественных заболеваниях молочных желез.

Бромкриптин (парлодел) – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи – эргокриптина, специфический агонист дофаминовых рецепторов. Ввиду стимулирующего действия на дофаминовые рецепторы гипоталамуса бромкриптин тормозит секрецию пролактина и соматотропного гормона гипофиза уже через несколько часов после приема. Бромкриптин нашел широкое применение в гинекологической, неврологической, нейрохирургической практике, в частности для лечения микро- и макроаденом гипофиза. Весьма эффективно и патогенетически обоснованно применение препарата у больных с пролактиномами гипофиза, а также при функциональной гиперпролактиновой аменорее и бесплодии. При мастопатии препарат назначают с целью коррекции проявлений латентной гиперпролактинемии. Противопоказаниями к применению препарата являются сердечно-сосудистая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, психические заболевания. Препарат применяется в дозе 1,25 мг или 2,5 мг в день; курс лечения от 3 до 6 мес.

С целью лечения диффузной ФКБ применяют антигонадотропины. Даназол – производное синтетического стероида 17- α -этинилтестостерона. Препарат вызывает снижение

частоты пульсирующих выбросов гонадотропных релизинг-гормонов (Гн-РГ) в гипоталамусе, оказывает прямое действие на стероидогенез в яичниках, конкурентно связывая ряд ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов. Не оказывает эстрогенного действия, обладает слабой андрогенной активностью с сопутствующим анаболическим эффектом. Назначается по 200–300 мг в сутки на протяжении 1 месяца с последующим снижением дозы – по 100 мг в день в течение 2 мес. ежедневно, затем на протяжении еще 2 месяцев по 100 мг с 14-го по 18-й день менструального цикла.

Однако терапия даназолом сопровождается многочисленными обменными расстройствами и побочными эффектами: аменорея, увеличение массы тела, изменение артериального давления и т.д. Противопоказания к применению препарата – беременность, лактация, порфирия.

С 80-х годов начато применение агонистов ГнРГ (нафарелина, декапептил-депо, бусерелина и др.), которые блокируют гонадотропную функцию гипофиза и подавляют секрецию ЛГ, ФСГ. Вследствие этого уменьшается содержание в крови половых гормонов (особенно эндогенных эстрогенов), что соответствует состоянию фармакологической менопаузы. Сообщения о применении агонистов Гн-РГ немногочисленны, однако многие авторы отметили их эффективность у больных мастопатией при лечении ряда гинекологических заболеваний.

Среди гормональных препаратов последнего поколения, применяемых при лечении ЗМЖ, особого внимания заслуживает комбинированный стероидный препарат Ливиал (Тиболон). В клинической практике Ливиал применяют для лечения больных с менопаузальными расстройствами. Уникальность данного препарата заключается в том, что активное стероидное соединение, являясь производным 19-норстероидов, обладает одновременно эстрогенным, гестагенным и слабым андрогенным действием. Препарат обладает способностью изменять метаболизм эстрадиола путем быстрого и активного связывания его с эстрогенными рецепторами молочных желез и путем перехода эстрадиола в менее активную фракцию – эстрон сульфат, который практически не вызывает пролиферативных процессов в органах-мишенях. Ливиал в дозе 2,5 мг подавляет секрецию гонадотропинов, не стимулируя пролиферацию эндометрия. Применяют по 2,5 мг в сутки на протяжении 1–3 мес. Противопоказанием к применению являются беременность, гормонально-зависимые

опухоли, тромбозы, кровотечения из половых путей неясной этиологии.

В консервативном лечении мастопатии важная роль принадлежит *низкодозированным гормональным контрацептивам*. Многие исследователи сходятся во мнении о протективном действии этих препаратов в отношении доброкачественных заболеваний и рака молочных желез. Установлено, что прием гормональных контрацептивов на протяжении года снижает риск возникновения мастопатии на 50–75%, риск развития рака молочных желез – в 2 раза. Механизм действия КОК включает в себя подавление гонадотропной функции гипофиза посредством торможения выработки синтезируемых гипоталамусом рилизинг-гормонов, что приводит к торможению овуляции. Лечебное воздействие препаратов выражается в уменьшении и исчезновении симптомов масталгии в течение первых месяцев применения, при этом наблюдается прогрессивное снижение частоты (40%) фиброзно-кистозной мастопатии. Учитывая потенциальную роль эстрогенов в развитии мастопатии, наиболее предпочтительны низкодозированные гормональные контрацептивы, содержащие не более 0,035 мг этинилэстрадиола (Мерсилон, Фемоден, Регулон, Новинет, Силест и др.).

При назначении эстроген-гестагенных препаратов врачи нередко сталкиваются с определенными сложностями, связанными с потенциальным риском развития сосудистых и тромбоэмболических осложнений у женщин позднего репродуктивного возраста, даже если речь идет о низкодозированных препаратах последнего поколения. В связи с этим следует тщательно учитывать противопоказания к назначению гормональных препаратов. Согласно рекомендациям ВОЗ (1995 г.), гормональные контрацептивы абсолютно противопоказаны интенсивно курящим женщинам с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе, при тяжелой форме сахарного диабета, тяжелых заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях органов репродуктивной системы.

Чаще всего в терапии мастопатии используются *гестагены*. Учитывая патогенез развития мастопатии, эта терапия по существу является наиболее патогенетически обоснованной. С фармакологической точки зрения гестагены подразделяются на синтетические и натуральные. Наименьшим побочным действием обладает натуральный прогестерон и его производные (медроксипрогестерон ацетат, мегэстрол ацетат, дидрогестерон, хлормадион ацетат), которые нейтрализуются в же-

лудке, в связи с чем для их применения используют парентеральные пути введения. Наиболее часто в качестве гестагенной терапии применяются производные тестостерона.

Примолют-норэтистерон используют в дозе 5–10 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3–6 мес.

Норколут — норэтистерон применяют по 5 мг в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Противопоказания: беременность и лактация, злокачественные новообразования половой системы, тромбозы, острые гепатиты.

Дюфастон (дидрогестерон) — аналог природного прогестерона, который не обладает андрогенной, эстрогенной и кортикоидной активностью. Назначают в дозе 5–10 мг в сутки во 2-й фазе менструального цикла.

Основные трудности при назначении системных (*per os*, в/м и т.д.) гормональных препаратов, особенно у женщин в возрасте старше 40 лет, связаны с наличием факторов риска (гипертония, избыточная масса тела, курение и т.д.), а также сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, ограничивающих их применение. Кроме того, в ряде случаев пероральный путь введения приводит к функциональным нарушениям со стороны желудка и печени, повышению массы тела. Изолированное применение больших доз гестагенов может нарушать липидный спектр крови, способствовать развитию атеросклероза, гипертонической и варикозной болезни. Парентерально введенные препараты, депонируясь в организме, могут создавать высокую концентрацию гормона в плазме крови и не обеспечивать поддержания постоянного уровня гормонов в организме. Этого недостатка лишен локальный — трансдермальный способ введения гестагена. С этой точки зрения перспективны препараты местного действия, не обладающие системными побочными эффектами. Подобным образом введенные гормональные препараты достигают органов-мишеней, не разрушаясь в печени и не оказывая неблагоприятного действия на организм.

Прожестожель — это препарат местного действия для трансдермального применения на область молочных желез, содержащий натуральный прогестерон в количестве 1 г в 100 г геля.

Накожные аппликации на область молочных желез применяются с целью повышения концентрации натурального прогестерона в тканях молочных желез. Воздействуя на состояние эпителия и сосудистой сети, прожестожель не оказывает влияния на уровень прогестерона в плазме крови. Кроме

того, концентрация гормона в ткани в 10 раз больше, чем в системном кровотоке, что позволяет уменьшить по сравнению с пероральным путем введения применяемую дозу препарата. Препарат назначают по 2,5 мг на кожу каждой молочной железы 1–2 раза в день в непрерывном режиме или с 16-го по 25-й день менструального цикла на протяжении 3–6 мес. Противопоказаний к применению не выявлено.

Таким образом, терапии доброкачественных заболеваний молочных желез необходимо уделять не меньшее внимание, чем онкологическим или воспалительным процессам. Безусловно, они не представляют серьезной угрозы для жизни, однако качество жизни пациенток в ряде случаев страдает существенно. Современной науке еще не удалось до конца установить причину развития этих заболеваний и создать узконаправленные патогенетические лекарственные средства, однако существующие уже сейчас препараты позволяют с достаточной эффективностью воздействовать на основные симптомы, существенно снижая социальный дискомфорт, вызываемый этими заболеваниями.

3

БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ

Т.А.Назаренко

Согласно данным эпидемиологических исследований, частота бесплодных пар среди супругов детородного возраста колеблется от 8 до 15%, а в ряде регионов Российской Федерации имеет тенденцию к увеличению.

Среди причин обращения за медицинской помощью в гинекологические подразделения НЦ АГиП РАМН бесплодие составляет почти половину случаев – 48%.

Проблема фертильности является одной из актуальных проблем гинекологии и андрологии. При бесплодии супружеской пары имеется крайне редкое сочетание социального, психического и практически всегда физического нездоровья в семье.

Хотелось бы привести одно высказывание, полностью отражающее принципы диагностики и лечения бесплодия: «Не упускать ничего важного, но и не делать ничего лишнего, не растягивать процесс обследования и лечения, заводя его в тупик и тратя больше чем нужно материальных средств».

Последние десятилетия XX столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм бесплодия. Если в начале XX в. научно обоснованных методов преодоления инфертильности практически не существовало, то в конце этого же столетия проблему диагностики и лечения бесплодия можно считать принципиально решенной.

Основными научными достижениями, позволившими решить эту проблему, явились:

1) расшифровка механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины;

- 2) синтез и клиническое применение гормональных препаратов;
- 3) использование эндоскопических методов диагностики и лечения;
- 4) разработка и внедрение в клиническую практику методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Использование современных гормональных, ультразвуковых и эндоскопических методов позволило диагностировать форму бесплодия и определить тактику лечения больной в течение нескольких дней обследования, тогда как раньше на это требовались месяцы и даже годы. Несомненна экономическая целесообразность применения современных, высокоинформативных диагностических методик, несмотря на их высокую стоимость.

Быстрое, четкое и правильное установление причин бесплодия супружеской пары является наиболее важным, а может быть, и главным этапом, определяющим дальнейший успех лечения.

Стандартизированная программа ВОЗ (1997) по обследованию и лечению бесплодных супружеских пар содержит полный набор клинических и диагностических тестов; в ней выделены 21 фактор женского и 19 факторов мужского бесплодия. Бесспорно, что доля мужских и женских причин бесплодия приблизительно равна, поэтому необходимо проводить обследование обоих супругов.

Ведущими причинами бесплодия являются: трубно-перитонеальный фактор (40–50%), эндокринные нарушения (15–30%), эндометриоз (20–30%), мужской фактор (20–40%); бесплодие неясного генеза наблюдается в 5–10% случаев (данные НЦ АГиП РАМН, 1999 г.).

Именно эти патологические состояния, составляющие 85–90% причин бесплодного брака, достаточно быстро диагностируются при использовании современных высокоинформативных диагностических методов и достаточно успешно лечатся при правильном определении последовательных этапов лечебных мероприятий.

Следует отметить, что практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 и более факторов, нарушающих репродуктивную функцию.

Современные диагностические методы позволили практически устранить так называемое идиопатическое бесплодие, когда причина бесплодия не установлена. Однако все исследователи признают, что у 5% бездетных супружеских пар доступными методами диагностики не удается обнаружить ана-

томические и функциональные дефекты репродуктивной системы.

К редким формам бесплодия относится маточное, связанное, помимо отсутствия матки, с заращением ее полости, выраженными внутриматочными синехиями, повреждением базального слоя эндометрия. Сочетание с грубыми анатомическими изменениями в малом тазу может быть следствием туберкулеза половых органов, значение которого возрастает в последние годы.

Роль цервикального фактора несомненна, однако, как правило, вторична, так как нередко выявляются сочетанные изменения в репродуктивной системе.

Иммунологические причины бесплодия еще окончательно не выяснены, поскольку вопрос о взаимосвязи между локальным иммунным ответом и периферическими сывороточными реакциями остается открытым. По данным некоторых авторов, в структуре женского бесплодия иммунологические факторы занимают около 3%.

Несмотря на то что у больных с миомой матки может наступить беременность, которая донашивается до срока родов, в некоторых случаях эта опухоль является единственным отклонением от нормы у бесплодной пациентки. По мнению ряда авторов миома матки может быть причиной бесплодия у 5% женщин.

В настоящее время для достоверной, быстрой и четкой диагностики причины бесплодия имеются все условия: современные высокоинформативные диагностические методы и значительный практический опыт по этой проблеме. Необходимо обоснованно и аргументированно использовать имеющиеся возможности, быстро и объективно оценить состояние репродуктивной системы, определить причину бесплодия и помнить, что затягивание этого процесса снижает шансы на успех в восстановлении фертильности.

Эндокринное бесплодие

Единственный признак, объединяющий все формы эндокринного бесплодия, — ановуляция. Механизм формирования ановуляции — нарушение реализации связей в системе гипоталамус—гипофиз—яичники. Причинами этого могут быть повреждения на различных уровнях репродуктивной системы и нарушение функции других эндокринных желез. Поэтому принцип лечения эндокринного женского бесплодия заключается в восстановлении процесса овуляции.

Прежде чем выбрать адекватные и эффективные методы, восстанавливающие овуляцию и приводящие к успешной реализации репродуктивной функции, необходимо четко оценить уровень повреждения и функциональные резервы репродуктивной системы, т.е. выделить клинко-патогенетические формы нарушения.

Синтез и внедрение в клиническую практику прямых и непрямых стимуляторов овуляции позволили достаточно успешно решать проблему достижения беременности у больных с эндокринным бесплодием (эффективность достигает 50–90%).

Успех индукции овуляции определяется последовательным выполнением трех основных принципов:

1) тщательным предварительным клинко-гормональным обследованием с применением дифференциально-диагностических проб, позволяющим выделить клинко-патогенетические варианты ановуляторных нарушений и подобрать группы больных для индукции овуляции;

2) подготовительной терапии к циклу стимуляции — овуляции в зависимости от выделенного клинко-патогенетического варианта;

3) выбора оптимальной схемы стимуляции овуляции с динамическим клинко-лабораторным контролем стимулированного цикла.

Индукторы овуляции представлены двумя группами препаратов: не прямые — кломифен-цитрат, препараты бромэргокриптина, гонадолиберины; прямые — мочевые гонадотропины, рекомбинантные гонадотропины.

Кломифен-цитрат может быть эффективен при следующих условиях:

- возраст больной до 30 лет;
- длительность нарушения менструального цикла не более 5 лет;
- длительность бесплодия не более 2 лет;
- нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или нормогонадотропной аменореи;
- ранее стимуляторы овуляции не использовались;
- достаточная эстрогенная насыщенность (положительная проба с прогестероном);
- лабораторные параметры: ЛГ до 10 МЕ/л, ФСГ — 5–7 МЕ/л, E2 — 150–200 пмоль/л, Т и ПРЛ — норма.

Кломифен-цитрат противопоказан при гипоталамо-гипофизарной недостаточности (гипогонадизме или после применения агонистов Гн-РГ).

Во время лечения необходим клинико-лабораторный контроль циклов индукции овуляции.

Схема лечения кломифен-цитратом стандартная: в первом цикле индукции применяют препарат в дозе 50 мг в сутки с 5-го по 9-й день цикла. При отсутствии овуляции во втором цикле назначают 100 мг кломифен-цитрата в сутки с 5-го по 9-й день цикла. Повторные циклы индукции можно проводить в течение 3—4 циклов. При отсутствии эффекта (беременность не наступает) переходят к стимуляции овуляции человеческими менопаузальными гонадотропинами — ЧМГ (пергонал, хумегон, меногон), ФСГ (пурегон, гонал-Ф) + ЧХГ (прегнил, профази, хорагон).

Для снижения секреции пролактина применяют препараты бромэргокриптина — парлодел, бромокриптин.

В 1971 г. проф. А. Schally расшифрована химическая структура гонадотропин-рилизинг гормона (гонадолиберина) — это пептид, состоящий из 10 аминокислотных остатков. Гонадолиберин используют в схемах индукции овуляции.

Метод заключается в стимуляции собственной гонадотропной функции гипофиза путем экзогенного введения гонадолиберина в пульсирующем режиме, как это имеет место в спонтанном менструальном цикле. Аналог гонадолиберина препарат Лютрелеф («Ферринг», Германия) вводится в локтевую вену женщины через постоянный катетер в дозе 20 мкг на пульс через каждые 89 мин в течение 1 мин. Работа аппарата программируется автоматическим таймером. Аппарат Цикломат крепится на теле женщины с помощью эластического пояса. Через 10 дней лечения производится зарядка в аппарат новой дозы препарата Лютрелеф. На один курс расходуется 2—3 дозы препарата. Лечение продолжается 20—30 дней. Контроль осуществляется по тестам функциональной диагностики. Обычно к 7—9-му дню лечения в яичниках регистрируется начало фолликулогенеза, к периовуляторному периоду определяется 1—2 доминантных фолликула. Таким образом, при стимуляции овуляции гонадолиберин в пульсирующем режиме параметры стимулированного цикла приближены к спонтанному. Лечение хорошо переносится женщинами, проведение его возможно в амбулаторных условиях, женщина может сохранять трудоспособность. Не требуется проведения ультразвукового и гормонального мониторинга. В то же время спектр эндокринных нарушений, эффективно корректируемых пульсирующим введением гонадолиберина, ограничен: лечение наиболее эффективно (70, 3% беременностей) при гипоталамической форме аменореи.

История применения гонадотропных препаратов для лечения бесплодия начинается с 1932 г., когда были получены гонадотропины животного происхождения. В 1963 г. из мочи получены гонадотропины человека — человеческие менопаузальные гонадотропины человека (ЧМГ). В 1996 г. фирма «Органон» представила препарат рекомбинантного ФСГ — пурегон.

Индукторы овуляции имеют свои достоинства и недостатки. Достоинство кломифен-цитрата — низкая стоимость. Однако применение его возможно только при нормальном уровне эстрогенов и отсутствии анатомических изменений гипофиза и гипоталамуса; препарат обладает антиэстрогенным эффектом на цервикальную слизь и эндометрий, на фоне его использования отмечены высокая частота кистообразования и низкая частота наступления беременности.

Гонадолиберин высоко эффективен для индукции монофолликулярного роста, дает низкую частоту синдрома гиперстимуляции яичников, но менее эффективен при индукции множественной овуляции, не применяется при заболеваниях гипофиза, дорогостоящий.

Гонадотропные препараты высоко эффективны в большинстве случаев: при гипо- и нормоэстрогенных состояниях, заболеваниях гипофиза (кроме гиперпролактинемии), как для индукции моно-, так и мультифолликулярного роста.

Результаты индукции овуляции при эндокринном бесплодии, по данным НЦ АГиП РАМН за 1999 г., по частоте наступления беременности в течение 6 мес. составляют при гипоталамо-гипофизарной недостаточности — 82%, при гипоталамо-гипофизарной дисфункции — 51%, при гиперпролактинемии — 72%.

Эндометриоз

Среди различных причин бесплодия эндометриоз занимает одно из ведущих мест. Патогенез происхождения и развития эндометриоза не является до конца ясным.

Не вызывает сомнения тот факт, что эндометриоз является причиной бесплодия. Увеличение частоты эндометриоза влечет за собой и возрастание частоты бесплодия. Сведения о частоте бесплодия при эндометриозе весьма разноречивы, но достаточно убедительны — от 30–40 до 60–80% (в среднем 50%).

Однако если патогенез эндометриоза во многом не ясен, то еще более неясным является вопрос патогенеза бесплодия при этом состоянии. Известно, что эндометриоз не всегда и не у всех женщин приводит к бесплодию. В последние годы

уделяется значительное внимание роли иммунной системы в патогенезе бесплодия при эндометриозе. Имеющиеся публикации по состоянию общего и локального иммунитета пока не дают обоснованного и логичного объяснения этого феномена. Вероятно, это будет возможно в недалеком будущем.

Наружный генитальный эндометриоз как причина бесплодия является лапароскопическим диагнозом. При наличии бесплодия и сохраненном ритме менструаций, двухфазной базальной температуре, отсутствии воспалительных заболеваний, проходимых маточных трубах, фертильной сперме мужа можно вполне обоснованно предполагать наличие наружного генитального эндометриоза, который подтверждается при лапароскопии у 70–80% больных. Лапароскопическая картина эндометриоза хорошо известна и описана (классификация АОП, 1985).

Разработаны схемы лечения эндометриоза. Лечение бесплодия при наружном генитальном эндометриозе должно начинаться как можно раньше. Наиболее эффективным и рекомендуемым для клинического применения следует считать эмпирически разработанное двухэтапное лечение, состоящее из хирургической лапароскопической деструкции эндометриоидных гетеротопий (I этап – хирургический) и последующего назначения препаратов, блокирующих функцию яичников (II этап – медикаментозный).

При хирургическом вмешательстве необходимо тщательно выявить и коагулировать все видимые эндометриоидные гетеротопии, удалить кисты, разделить сращения.

Консервативное лечение эндометриоза прошло несколько этапов: использование эстроген-гестагенных препаратов, антигонадотропинов (даназол), препаратов антипрогестеронового действия (гестринон), агонистов гонадолиберина (золадекс, люкрин, декапептил-депо, диферелин). Сравнительная оценка эффективности медикаментозных средств убедительно доказала преимущество агонистов гонадолиберина для лечения эндометриоза:

1) люкрин-депо в ампулах 3,75 мг (Abbott Laboratories, США), активное вещество – лейпрорелин-ацетат, одна инъекция в месяц;

2) золадекс в шприц-ампулах 3,6 мг (Zeneca, Великобритания), активное вещество – гозерелин-ацетат, одна инъекция в месяц;

3) декапептил-депо в ампулах 3,75 мг (Ferring, Германия), активное вещество – трипторелин-ацетат, одна инъекция в месяц;

4) диферелин в ампулах 3,75 мг (Beaufour Ipsen International, Франция), активное вещество — трипторелин, одна инъекция в месяц.

Доказано, что курс лечения, в течение которого осуществляется терапевтический эффект, должен составлять не менее 6 мес. Тревогу вызывают побочные эффекты, наблюдаемые при применении аГн-РГ и обусловленные выраженной гипострогией. Наиболее значимым из них является снижение плотности костной ткани. В этой связи рекомендуется назначение заместительной гормональной терапии на фоне лечения аГн-РГ; ЗГТ не снижает лечебного действия препаратов, но нивелирует побочные эффекты.

Проведение медикаментозного лечения больным в послеоперационном периоде позволяет:

1) добиться rebound-эффекта после отмены медикаментозной терапии, который в значительной степени увеличивает шансы наступления беременности;

2) обеспечить адекватную продолжительность так называемого периода временной атрофии имплантатов, необходимого для полноценного развития и имплантации бластоцисты;

3) устранить эндометриоидные гетеротопии, оставшиеся по каким-либо причинам после оперативной лапароскопии.

Эффективность лечения бесплодия при эндометриозе составляет 40–65% и зависит от степени распространения эндометриоидных гетеротопий и в большей степени от наличия и выраженности спаечного процесса в малом тазу, являющегося следствием длительно существующей и распространившейся патологии.

Необходимо отметить, что полученные высокие результаты восстановления репродуктивной функции, представленные во многих работах, вероятно, касаются лишь малых форм эндометриоза различной степени распространения без выраженного спаечного процесса в малом тазу и у впервые леченых женщин.

Отсутствие беременности в течение 8–12 мес. после окончания лечения, как правило, приводит к рецидиву эндометриоза у подавляющего числа больных. Поэтому в случае отсутствия эффекта от комплекса проведенных оперативных и консервативных мероприятий необходимо рекомендовать супружеской паре методы вспомогательной репродукции.

Трубно-перитонеальное бесплодие

Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин, бесспорно занимая ведущее место в структуре бесплодного брака, явля-

ется и самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции.

Трубно-перитонеальная форма бесплодия выявляется в среднем у половины всех пациенток, обращающихся по поводу лечения бесплодия. Считается, что преобладает трубный фактор (35–40%), а перитонеальная форма бесплодия встречается в 9,2–34% случаев.

Причины формирования трубно-перитонеального бесплодия: перенесенные ранее воспалительные заболевания органов малого таза; внутриматочные манипуляции, в том числе искусственные аборты; перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости; эндометриоз.

По данным ВОЗ, одно- или двусторонняя окклюзия маточных труб может сформироваться у 15% пациенток после аппендэктомии, у 60–80% пациенток после оперативных вмешательств на яичниках, консервативной миомэктомии, по поводу трубной беременности, особенно выполненных по экстренным показаниям.

Как свидетельствуют данные ретроспективного анализа, выраженность спаечного процесса в малом тазу коррелирует со степенью спаечной болезни в брюшной полости и зависит от объема проведенного вмешательства. Обширный спаечный процесс в малом тазу выявляется после операций консервативной миомэктомии, резекции яичников, по поводу внематочной беременности, выполненных традиционным доступом. Образование спаек приводит к смещению и фиксации органов малого таза в нефизиологическом положении с локальным нарушением гемодинамики и их функции. В связи с этим методом выбора при проведении плановых оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста следует считать эндоскопический доступ.

Внедрение в клиническую практику с начала 80-х годов XX в. метода диагностической и хирургической лапароскопии явилось новой вехой в лечении трубно-перитонеальных форм бесплодия.

Лапароскопия дает точную оценку состояния органов малого таза, состояния и проходимости маточных труб, степени распространения спаечного процесса в малом тазу.

С течением времени происходило совершенствование эндоскопической техники, накопление опыта, что способствовало появлению различных модификаций оперативных вмешательств. Применение CO₂-лазера, различных клеев, про-

текторов спайкообразования оказались перспективными способами профилактики спаечного процесса и восстановления функциональной активности маточных труб. Большое внимание уделялось ведению послеоперационного периода, разработке реабилитационных мероприятий, препятствующих повторному образованию спаек. Это физиотерапевтические воздействия, плазмаферез, лазеро- и озонотерапия крови.

Результаты восстановления репродуктивной функции зависят от длительности заболевания и степени выраженности анатомических изменений органов малого таза.

При незначительных изменениях в малом тазу (I–II степени спаечный процесс по классификации Hulka) эффективность восстановления репродуктивной функции после эндоскопических операций достаточно высока – 25–45%. У больных с I степенью распространенности спаечного процесса и при отсутствии сопутствующих причин бесплодия (неполноценность спермы мужа) реконструктивные операции были эффективны у 40–45% пациентов; при II степени выраженности спаечного процесса – у 30–35% больных, при III – у 15% пациенток, при IV – лишь у 8%.

Результаты оперативного лечения при трубно-перитонеальном бесплодии, по данным НЦАГиП РАМН за 1999 г., по частоте наступления беременности в течение 1 года составляют при спаечном процессе I–II степени 45%, при непроходимости единственной трубы 10%, при гидросальпинксе 5%, при спаечном процессе III–IV степени 2,5%.

Признавая незначительную эффективность реконструктивных операций на маточных трубах при длительном патологическом процессе и выраженных анатомических изменениях в малом тазу, исследователи, занимающиеся методами вспомогательной репродукции, отмечают, что успех ЭКО снижается при наличии гидро- и сактосальпинксов, выраженного спаечного процесса с вовлечением в него яичников. Вследствие этого, по всей видимости, лапароскопия является не только желательным, но и скорее всего обязательным этапом в лечении больных с выраженными изменениями в малом тазу. Во-первых, объективно и точно оценивается состояние органов малого таза. Во-вторых, производятся оперативные вмешательства, направленные на восстановление анатомических соотношений органов малого таза и подготовку к применению в последующем репродуктивных технологий по программе ЭКО: при сактосальпинксах и гидросальпинксах больших размеров – тубэктомия, овариолизис, проведение реконструктивно-пластических

операций на теле матки и яичниках, коагуляция очагов эндометриоза и т.д.

Логично предположить, и подобные сообщения имеются в литературе, что предлагаемая тактика будет способствовать повышению эффективности программы ЭКО и более успешному лечению бесплодия у больных с выраженными анатомическими изменениями в малом тазу.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)

В 1934 г. появилось первое сообщение нашей соотечественницы О.В.Красовской об удачном оплодотворении яйцеклеток кролика *in vitro*. В 1978 г. родился первый ребенок после ЭКО – в результате оплодотворения ооцитов человека *in vitro*, разработанного и осуществленного эмбриологом Робертом Эдвардсом и гинекологом Патриком Стептоу в Великобритании.

К методам ВРТ относят инсеминацию, ЭКО и ПЭ, ГИФТ/ЗИФТ, ИКСИ и его модификации (PESA, MESA, TESA), донацию ооцитов и программу «суррогатное материнство».

По количеству попыток ЭКО, производимых в мире ежегодно, по данным НЦ АГиП РАМН за 1998 г., лидирует Франция, где производится около 27 000 попыток ЭКО в год. Далее следуют Германия, Нидерланды, Швеция. В России в год производится около 5000 попыток ЭКО.

По данным многоцентровых исследований средняя эффективность использования ВРТ на один лечебный цикл составляет 20–35%, что сопоставимо с показателями естественной фертильности человека.

Современные высокоэффективные методы лечения бесплодия – гормональные препараты, эндоскопические методы и вспомогательные репродуктивные технологии – являются звеньями одной цепи, конечная цель которой – максимально быстрая реализация фертильности. Эти методы не являются антагонистами, а взаимно дополняют друг друга.

При выборе метода лечения бесплодия супружеской пары приоритетны современные методы с высокой стоимостью и эффективностью, а не «старые» с низкой стоимостью и эффективностью.

Эффективность лечения бесплодия зависит от возраста и длительности предыдущего лечения. Так, среди первично обратившихся в Центр пациенток в возрасте до 25 лет эффективность лечения составила 55%, при длительности лечения до 5 лет перед обращением в Центр – 25%. Среди первично

обратившихся в Центр пациенток в возрасте 36–42 года эффективность лечения составила 15%, а при длительности лечения более 10 лет до обращения в Центр – менее 5%.

Таким образом, в настоящее время существуют организационные проблемы в сфере оказания лечебной помощи при бесплодии в браке: недостаточное количество специализированных клиник, недостаточная информированность пациенток, отсутствие преемственности между медицинскими учреждениями.

Основными направлениями в решении проблемы восстановления и сохранения репродуктивной функции являются фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне; разработка новых медицинских технологий; организация лечебного процесса.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

И. Е. Корнеева, В. Ю. Смольникова

Частота бесплодных браков в России колеблется от 8 до 17% и не имеет тенденции к снижению. В структуре причин нарушения репродуктивной функции у женщин доля больных с генитальным эндометриозом (ГЭ) составляет около 40%.

Эндометриоз определяют как гормонально-зависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушений иммунного гомеостаза, сущность которого заключается в разрастании ткани, сходной по своему строению и функции с эндометрием, находящимся за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки. Несмотря на то что уже более 100 лет патогенез заболевания интенсивно изучается, ГЭ во многом продолжает оставаться «загадкой». До настоящего времени обсуждаются теории его возникновения. При этом большинство исследователей предполагают, что для развития заболевания необходимо хотя бы три условия: ретроградный ток менструальной крови, наличие в этой крови жизнеспособных клеток эндометрия, их прикрепление к брюшине с последующей имплантацией и пролиферацией.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза ГЭ, до настоящего времени не существует однозначного ответа на вопросы, в чем именно заключается причина нарушения репродуктивной функции у данного контингента больных и почему при одинаковой стадии развития патологического процесса так различна клиническая картина заболевания.

Патогенез бесплодия при ГЭ связывают с механическими, эндокринными, перитонеальными, иммунологическими факторами. При этом степень механических повреждений определяется стадией развития заболевания, сочетанием с другими патологическими процессами в организме, а также состоянием периферических органов-мишеней. Имеются данные о нарушениях функционального состояния системы гипоталамус-гипофиз-яичник, о чем свидетельствуют изменения ритма и уровня секреции гонадотропных и стероидных гормонов в зависимости от локализации ГЭ и стадии его рас-

пространения. Предполагают, что роль других указанных факторов реализуется через систему иммунного гомеостаза. По мнению ряда исследователей, длительная экспозиция компонентами менструального содержимого вызывает активацию системы локального иммунитета и приводит к изменению свойств перитонеальной жидкости, в результате чего создаются условия, приводящие к увеличению вероятности появления, разрастания и выживания эндометриоидных гетеротопий в нетипичных местах. Происходящий одновременно процесс изменения функции базофильных лейкоцитов перитонеальной жидкости приводит к нарушению процессов овуляции и возникновению феномена неовулирующего фолликула. Таким образом, разнонаправленные изменения параметров клеточного иммунитета в перитонеальной жидкости способствуют выживанию попавших в брюшную полость клеток эндометрия как из-за снижения эффективности защитных клеточных реакций, так и благодаря повышению выработки факторов, усиливающих рост и размножение клеточных элементов. Эти процессы служат благоприятным фоном для реализации основных патогенетических механизмов развития ГЭ.

Диагностика ГЭ в амбулаторных условиях основывается на изучении особенностей клинической картины заболевания (наличие дисменореи, диспареунии, бесплодия, нарушений менструального цикла), данных гинекологического исследования, а также результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и гистеросальпингографии (ГСГ). Однако результаты многочисленных работ, посвященных изучению ГЭ, свидетельствуют о том, что указанных данных недостаточно для подтверждения диагноза и определения стратегии лечения. Например, дисменорея, являющаяся наиболее типичным симптомом ГЭ, также часто встречается не только при трубно-перитонеальном бесплодии, но и в группе здоровых фертильных женщин. Показано, что характер и интенсивность болевого синдрома при ГЭ зависят от типа личности больных, а терапия плацебо устраняет болезненные менструации у 41% женщин.

До настоящего времени не удалось разработать специфических и чувствительных маркеров, позволяющих на основании результатов скринирующих исследований установить диагноз ГЭ.

Таким образом, на этапе амбулаторного обследования не существует ни одного патогномоничного клинико-лабораторного признака ГЭ. Верификация диагноза возможна лишь

при прямом визуальном осмотре органов малого таза с помощью лапароскопии. Эндоскопическое обследование позволяет оценить стадию распространения патологического процесса в соответствии с классификацией, принятой в настоящее время, и произвести термодеструкцию очагов эндометриоза или их иссечение. После проведения хирургического лечения при отсутствии органических поражений маточных труб и выраженного спаечного процесса в малом тазу беременность наступает в 30–52% случаев, а повторная лапароскопия не оправдывает надежд на восстановление фертильности у данной категории больных. При этом не существует четкой зависимости между вероятностью наступления беременности, степенью распространения и локализацией эндометриодных поражений.

Особенности гисто- и патогенеза ГЭ позволили сформулировать и обосновать для применения в широкой клинической практике двухэтапную концепцию ведения данного контингента больных, согласно которой *лечение бесплодия при ГЭ* целесообразно начинать как можно раньше. Оно должно включать в себя две составляющие: разрушение эндометриодных гетеротопий как фактора, поддерживающего функционирование порочного круга и усугубляющего течение заболевания, а также последующее лечебное воздействие, направленное на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость в течение периода времени, достаточного для ликвидации или уменьшения нарушений иммунного гомеостаза как одного из основных механизмов возникновения и развития ГЭ.

Медикаментозная терапия ГЭ требует индивидуального подхода к каждой пациентке в зависимости от ее возраста, особенностей клинической картины заболевания, а главное конечной цели лечения бесплодия, которой является наступление беременности. Необходимое условие эффективного медикаментозного воздействия – временное и обратимое угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с помощью препаратов, обладающих свойствами антигормонов, наиболее эффективными из которых являются аналоги гонадотропных рилизинг-гормонов (аГн-РГ). В настоящее время аГн-РГ наиболее часто используются в клинической практике ввиду того, что практически не имеют противопоказаний. Однако в связи с развитием гипоестрогенного состояния на фоне лечения и, как следствие, остеопороза, наиболее целесообразно применять их не более 6 мес. Частота наступления беременности при использовании аГн-РГ ко-

леблется от 35 до 70%, при этом характер побочных действий указанных соединений, их степень влияния на состояние соматического здоровья, обменные процессы и систему гемостаза минимальны.

Одним из аналогов естественного ГнРГ является диферелин — препарат, производимый компанией Beaufour Ipsen (Франция). Диферелин был первым препаратом в форме пролонгированного высвобождения, ставшим доступным для клинической практики в 1986 г. При длительном ежедневном введении или применении депонированной формы диферелин вызывает стойкое подавление гонадотропной функции аденогипофиза со снижением уровней гонадотропных гормонов и стероидогенной активности яичников, вызывая стойкий, но полностью обратимый в течение 80–120 дней после прекращения действия препарата кастрационный эффект.

Стратегия послеоперационного лечения больных с ГЭ заключается в назначении депо-формы препарата в дозе 3,75 мг с 1–2-го или 20–21-го дня менструального цикла, следующего за лечебно-диагностической лапароскопией. Длительность медикаментозного лечения определяется индивидуально и колеблется от 3 до 6 мес. с кратностью введения диферелина 1 раз в 28 дней (рис. 1).

Дооперационное назначение препарата оправдано у некоторых категорий больных, первой из которых являются пациентки с тяжелым течением заболевания при условии ранее верифицированного диагноза и предстоящим повторным хи-



Рис. 1. Комбинированное лечение эндометриоза: послеоперационная терапия

рургическим вмешательством. Вторая категория — это женщины, у которых при лапароскопии, произведенной для выявления причины бесплодия и оценки состояния репродуктивных органов, выявляются 3–4 стадии распространения ГЭ, выраженный спаечный процесс с вовлечением петель кишечника, а также другие сочетанные патологические изменения органов малого таза. В этих случаях выполнение органосохраняющих операций представляет значительные сложности. Оперативное вмешательство может нанести непоправимый вред репродуктивной системе: привести к серьезным осложнениям общехирургического характера, потере репродуктивных органов, значительно усложнить дальнейшую тактику ведения больной вплоть до лишения шансов на восстановление репродуктивной функции. В рассмотренной ситуации представляется целесообразным ограничиться диагностическим хирургическим вмешательством с последующим назначением депонированной формы диферелина в течение 3 мес. и повторным хирургическим вмешательством в необходимом объеме на фоне медикаментозной псевдоменопаузы. Вопрос о продолжении назначения диферелина в послеоперационном периоде решается индивидуально. Результаты клинических исследований свидетельствуют о явной пользе последующего медикаментозного воздействия у данного контингента больных (рис. 2).

Однако даже после комбинированной терапии не исключены рецидивы заболевания, но их частота может быть значительно меньше при проведении медикаментозного лечения

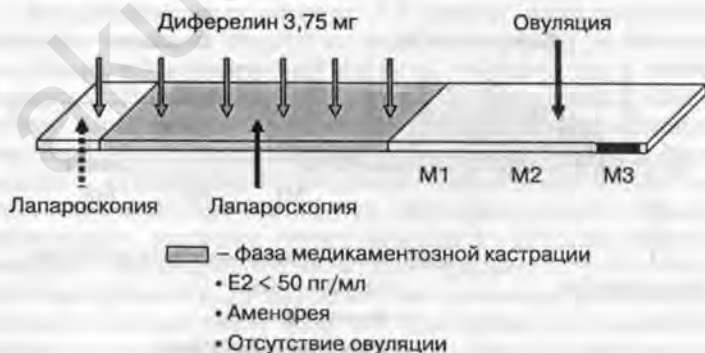


Рис. 2. Комбинированное лечение эндометриоза: предоперационная терапия

сразу после операции. Полагают, что послеоперационное лечение наряду с положительным влиянием на состояние иммунного гомеостаза организма женщины позволяет ликвидировать микроскопические эндометриоидные гетеротопии, не удаленные во время операции.

Целесообразность проведения повторной лапароскопии у пациенток с ГЭ определяется рецидивом клинических проявлений заболевания, а не наличием бесплодия. Данные повторной лапароскопии свидетельствуют о том, что рецидив ГЭ через 12–16 мес. после окончания медикаментозного лечения возникает у 91% женщин. Причем интенсивность рецидивирования у половины из них прямо пропорциональна степени распространения ГЭ при первом обследовании. Однако повторные курсы медикаментозной терапии ГЭ эффективны лишь в 17% случаев.

Обобщая данные литературы о возможностях восстановления репродуктивной функции у женщин с ГЭ можно заключить, что лечение этого заболевания должно быть начато как можно раньше после подтверждения диагноза. Наиболее перспективным в плане восстановления репродуктивной функции признан двухэтапный метод лечения ГЭ (хирургическое и медикаментозное).

Изучение накопленной частоты наступления беременности после окончания медикаментозного лечения позволило обосновать наиболее целесообразный период ожидания наступления беременности, а именно первые 6–12 мес. после восстановления регулярного менструального цикла (см. рис. 3). Отсутствие беременности в течение указанного времени является показанием к дальнейшему лечению в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Развитие метода экстракорпорального оплодотворения ооцитов и переноса эмбрионов в полость матки женщины (ЭКО и ПЭ) наметило новый подход к лечению бесплодия при ГЭ. В настоящее время метод ЭКО и ПЭ все чаще используется для достижения беременности у данного контингента больных. При использовании в схемах индукции супер-овуляции предварительной десенситизации гипофиза а-ГнРГ частота наступления беременности у женщин с ГЭ составляет 40% на 1 перенос эмбрионов в полость матки. Вероятность наступления беременности у женщин с бесплодием при ГЭ в циклах ВРТ зависит от локализации и стадии распространения генитального эндометриоза, вовлеченности в патологический процесс яичников и их способности адекватно реаги-

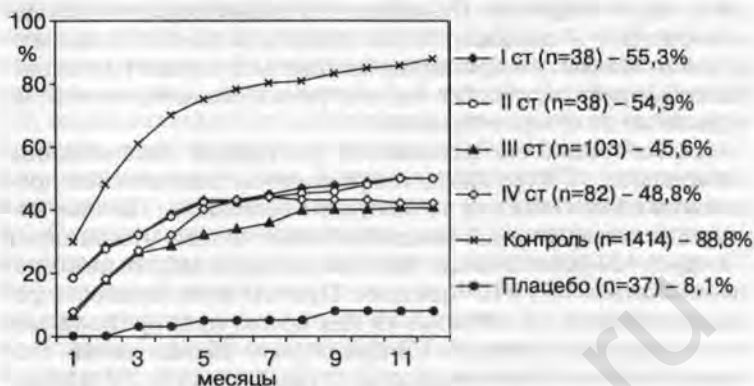


Рис. 3. Накопленная частота наступления беременности в течение первого года ожидания зачатия (Волков Н.И., 1996)

ровать на проведение гонадотропной стимуляции, количества, интенсивности дробления и способности к имплантации перенесенных в полость матки женщины эмбрионов.

В настоящее время показано, что эффективность реализации программ ВРТ у пациенток с бесплодием и ГЭ зависит от полноценности проведения всех предшествующих этапов лечения. При этом факторами, повышающими частоту наступления беременности являются: 2-этапное комбинированное лечение заболевания вне зависимости от стадии его распространения до проведения программы ЭКО и ПЭ, отказ от выжидательной тактики и применение ВРТ непосредственно после завершения лечения женщин старше 37 лет, со сниженными функциональными резервными возможностями яичников, при сочетании наружного генитального (НГЭ) с аденомиозом, использовании метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) при сложной клинической ситуации.

При тяжелых стадиях заболевания, возрасте женщины старше 35 лет, резекции яичников в анамнезе, сочетанных нарушениях репродуктивной системы наиболее целесообразно использовать методы ВРТ непосредственно после завершения лечения НГЭ. Наступление беременности не является окончательным параметром эффективности программы ЭКО и ПЭ, так как беременность может осложняться прерыванием, прекращением развития плода, внематочной беременностью. Поэтому только нормально протекающая беременность,

своевременные роды и рождение здорового ребенка являются объективным критерием эффективности лечения.

ГЭ любой локализации и стадии распространения оказывает негативное влияние на все этапы реализации программы ЭКО и ПЭ, которое заключается в снижении активности процессов фолликуло- и оогенеза при проведении гонадотропной стимуляции, оплодотворяемости ооцитов и интенсивности дробления эмбрионов.

Показано, что НГЭ I–II стадии распространения оказывает наименее выраженное влияние, в то время как с увеличением тяжести заболевания ухудшаются результаты в отношении не только количества, но и качества ооцитов и эмбрионов. В группе женщин с НГЭ III стадии распространения, у которых оперативное вмешательство на яичниках ограничивалось только коагуляцией эндометриоидных гетеротопий, значительно снижены показатели фолликуло- и оогенеза даже при нормальных базальных значениях ФСГ в плазме крови. У женщин с НГЭ IV стадии распространения и резекцией яичников в анамнезе снижены как их функциональная активность, так и резервные возможности, что выражается в неспособности адекватно реагировать на проводимую гонадотропную стимуляцию. Очевидно, это связано не только с причиной и объемом произведенного ранее оперативного вмешательства, приводящего к количественному дефициту фолликулов, но и отрицательным влиянием ряда факторов на гонадотропин-обусловленную регуляцию фолликулогенеза. Исследования подтверждают, что оперативное вмешательство на яичниках у больных с НГЭ должно проводиться в высококвалифицированном медицинском учреждении, с использованием максимально щадящего объема и обязательным последующим назначением адекватной медикаментозной терапии. Временной промежуток между проведенным оперативным вмешательством и последующим проведением ЭКО и ПЭ должен быть сокращен у таких женщин до минимума.

В группе женщин с НГЭ и аденомиозом параметры фолликуло-, оогенеза и раннего эмбриогенеза значительно снижены в сравнении с группой женщин, имеющих НГЭ I–II стадии распространения. Возможно, что патогенетические механизмы, обусловившие развитие аденомиоза, ведут к значительному снижению функциональной активности яичников у таких женщин. О неудовлетворительном качестве ооцитов, полученных у женщин с аденомиозом, свидетельствуют низкая интенсивность дробления развившихся в результате оплодотворения эмбрионов и небольшое количество пе-

ренесенных эмбрионов в полость матки, в том числе и с соответствующей дню культивирования интенсивностью дробления, что отражается на показателях имплантации. Кроме того, возможности имплантации эмбрионов при аденомиозе ограничены наличием патологических анатомо-физиологических и рецепторных особенностей эндометрия. У пациенток данной группы выявляются самые высокие репродуктивные потери, что вероятно обусловлено нарушением функциональной активности матки в связи с локализацией в ее стенках эндометриоидных гетеротопий, приводящих к самопроизвольному прерыванию беременности.

Обобщение данных литературы, а также анализ собственного клинического опыта позволяют считать обоснованным алгоритм восстановления репродуктивной функции пациенток с бесплодием при ГЭ, позволяющий повысить эффективность лечения в 1,5 раза.

В заключение необходимо отметить, что при лечении любых форм бесплодия клиницист сталкивается с проблемой выбора наиболее оптимального способа лечения, который должен определяться клинико-патогенетической формой заболевания, установленной на основании прямого визуального осмотра органов малого таза с помощью лапароскопии. В подавляющем большинстве случаев восстановление репродуктивной функции при бесплодии — сложный многоступенчатый процесс, где врачу надлежит принимать решение на основе критического анализа различных аспектов заболевания у каждой конкретной пациентки. При этом не следует увлекаться какими-либо отдельными видами лечения, зачастую бесполезными, и пытаться восстановить естественную фертильность женщины с помощью длительной консервативной терапии или повторных хирургических вмешательств. Наилучших результатов удастся добиться при адекватном применении комбинированного индивидуально подобранного лечения и своевременном использовании методов ВРТ. Программа ЭКО и ПЭ, являясь одним из возможных методов лечения бесплодия, позволяет почти при всех формах нарушения репродуктивной функции и условии своевременного применения увеличить частоту наступления беременности в 1,5–2 раза. Однако максимальная результативность лечения может быть достигнута только в определенный промежуток времени, каким, согласно клиническим исследованиям, являются первые 2–3 года от момента обращения бесплодной супружеской пары. При более длительной терапии репродуктивная система женщины утрачивает способность адекватно

реагировать на любое воздействие, будь то хирургическое или лекарственное, даже в программах ВРТ, в связи с чем вероятность наступления беременности является крайне низкой.

Мы надеемся, что приведенные нами алгоритмы восстановления репродуктивной функции окажутся полезными для врачей широкой клинической практики и позволят добиться наступления беременности у подавляющего большинства больных с бесплодием и ГЭ.

akusher-lib.ru

РОЛЬ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ФАКТОРА ПРИ БЕСПЛОДИИ

Е. Г. Назаренко

В связи с тем что шейка матки является первым барьером на пути сперматозоидов, а также в силу доступности ее обследования интерес к роли ее в процессе наступления беременности возник давно.

Первоначально ей приписывалась главная роль при бесплодии. Еще в XIX в. итальянские эскулапы Гримо де Кои, Мартин Сент-Ант (1837) предположили, что основной причиной бесплодия является узость цервикального канала. Проводились работы по расширению цервикального канала и даже его клиновидной экцизии, что давало, как ни странно, в некоторых случаях положительные результаты.

Этого же мнения придерживались Я.Н.Полонский и С.С.Регменский в 20-х годах XX в. Они считали, что стеноз наружного или внутреннего зева является препятствием для прохождения сперматозоидов, но не является таковым для эритроцитов, которые в 4–5 раз меньше их. Кроме того, они полагали, что щелочная среда, которая содержится в цервикальном канале, в недостаточном количестве попадает во влагалище и не способна нейтрализовать кислую среду в нем, что в свою очередь пагубно влияет на жизнеспособность сперматозоидов. В то же время проводились работы по исследованию состава шеечной слизи и роли эстрогенов.

В дальнейшем интерес к этой области несколько угас, и только в 1949 г. М.Н.Побединский вновь вернулся к этой теме, отметив, что 15,3% женщин с непроходимыми маточными трубами перенесли различные операции на шейке матки. Исследованием состояния шейки матки при нарушениях менструального цикла и бесплодии в 60-е годы занимались Н.И.Кузавова, А.Л.Каплан, М.М.Абрамова, М.В.Гудкова и др. В связи с ограниченными техническими возможностями тех лет в их работах присутствуют лишь рентгенологические и гистологические методы исследования. Особая роль приписывалась форме цервикального канала, а также рассматривалась роль сфинктерного аппарата истмуса, действующего вследствие особо сильных ритмических сокращений в овуляцию как насос, создающий отрицательное давление и засасывающий сперму в полость матки.

В настоящее время считается, что доля шейчного фактора среди причин женского бесплодия составляет не менее 5%.

Появление кольпоскопии позволило оценить состояние эндо- и экзоцервикса. Известно, что цервикальный канал шейки матки покрыт цилиндрическим эпителием, а влагалищная часть шейки матки – многослойным плоским. Поскольку шейка матки является гормонально зависимым органом, в ней происходят циклические изменения. Так, в работах Т.А.Фокиной (1994) было отмечено, что при нарушении менструального цикла частота патологии шейки матки повышается в 5 раз, а нелеченые фоновые заболевания приводят к возникновению начальных форм рака шейки матки в 12–13,5% наблюдений. Из них в 2/3 наблюдений рак шейки матки развивается на фоне лейкоплакии с атипией. Следует отметить, что в последние 5 лет (1996–2000 гг.) увеличилось число случаев позднего выявления рака шейки матки, причем каждая пятая женщина умирает в течение года с момента установки диагноза.

При вторичной аменорее фоновые заболевания шейки матки встречаются почти в 70% случаев гиперпролактинемии, 60% – гиперандрогении и 10% – гипофункции яичников различной этиологии (Прилепская В.Н., 1990).

В последние годы активно изучается воздействие на шейку матки различных инфекционных патогенных и условно-патогенных агентов (Устюжанина Л.А., 1999; Бебнева Т.Н., 2001; Роговская С.И., 2002; Быковская О.В., 2003; Allart J.P., 2000; Zhang S., 2000).

Несмотря на то что шейка матки составляет с телом матки единое анатомо-функциональное образование, она обладает рядом автономных функций. Во-первых, обеспечивает выделение менструальной крови и секрета из полости матки и проникновение спермы через нее в полость матки, а затем в маточные трубы. Кроме того, шейка матки – это важный заслон от инфекционных агентов. Во время беременности предохраняет плод и его оболочки от контакта с внешней средой, а в родах, постепенно раскрываясь, способствует наиболее щадящему приспособлению плода к воздействию внешних факторов.

Образование шейки матки происходит путем слияния мюллеровых каналов на 12–16-й неделе эмбриогенеза. В ней различают влагалищную (видимую) часть и надвлагалищную, располагающуюся выше прикрепления стенок влагалища к матке, состоящую из соединительной и мышечной ткани. Канал шейки матки имеет веретенообразную форму длиной

от наружного зева до перешейка 4 см, шириной не более 4 мм. В репродуктивном возрасте в шейке матки в течение нормального менструального цикла происходят циклические изменения, связанные с влиянием гормонов яичников. Отверстие канала шейки матки с 8–9-го дня менструального цикла начинает расширяться, в нем появляется прозрачная стекловидная слизь, количество которой значительно увеличивается к середине цикла. Слизь выделяют множество желез, расположенных в цервикальном канале; она является уникальным вязким полужидким гелем, состоящим из матрицы – нерастворимого гликопротеина (муцина) и воды, содержащей растворенные соли. Под воздействием стероидов матрица слизи подвергается структурным изменениям, вызывающим изменения реологических свойств. Под действием эстрогенов микрофибриллы цервикальной слизи располагаются параллельно, создавая микроканалы и облегчая миграцию сперматозоидов. Паталогические сперматозоиды, особенно с патологией головки, не могут пройти через эти каналы. Но даже активно подвижные сперматозоиды могут проникнуть через эту решетку только в середине цикла, в остальные дни их прохождение или сильно затруднено, или практически невозможно.

Движение слизи осуществляется от внутреннего зева к наружному, причем более мощный поток движется по периферии, что обеспечивается колебанием микроворсин эпителия эндоцервикса. Считается, что этим обеспечивается отбор высокоактивных сперматозоидов, способных преодолеть ток цервикальной слизи.

В цервикальной слизи сперматозоиды накапливаются и порциями периодически поступают в полость матки и труб. Но перед этим они подвергаются еще одному важному процессу – капацитации. Он происходит с момента попадания сперматозоидов в цервикальный канал и до встречи с яйцеклеткой в течение нескольких часов под действием факторов женского организма, подготавливая сперматозоиды к оплодотворению. В этот момент происходит как бы «дозревание» сперматозоидов, в результате которого одни поверхностные антигены исчезают, а другие появляются. За счет этого происходит гиперактивация сперматозоидов, что дает им возможность связываться с зона *pillicuda* яйцеклетки и оплодотворять ее. Происходящая акросомальная реакция является конечной стадией капацитации.

Подсчитано, что в эякуляте человека в среднем содержится $3 \cdot 10^8$ сперматозоидов. В женских половых путях они со-

храняют способность к оплодотворению максимально до 6 сут. В феномене их направленной миграции через шейку матки в полость матки, а затем в маточную трубу играет большую роль хемотаксис. В клеточной мембране сперматозоидов существуют рецепторы к агентам хемотаксиса – N-формилпептидам.

Обычно сперматозоиды быстро проходят цервикальный канал и через 5 мин их уже можно обнаружить в маточной трубе. Но на характер и структуру слизи могут оказывать влияние многие факторы. В частности, это могут быть врожденные и приобретенные анатомические изменения на шейке матки: после медицинских абортов, разрывов шейки в родах, хирургических вмешательств (например, конизации, крио- и лазерной деструкции), что может привести к сужению или частичному заращению цервикального канала, а также к уменьшению количества шеечной слизи. Это может быть аномальное положение шейки, колонизация шейки матки микроорганизмами, цитотоксичными по отношению к сперматозоидам (например, *Ureaplasma urealyticum*). Также может оказывать неблагоприятное влияние и хронический воспалительный процесс, при котором образуется цервикальная слизь, препятствующая продвижению сперматозоидов, чаще вызываемый условно-патогенными микроорганизмами, такими как стрептококки, стафилококки, гарднерелла. И наконец, препятствовать проникновению сперматозоидов в полость матки могут антиспермальные антитела в цервикальной слизи, хотя не все исследователи согласны с этим.

При обследовании бесплодных супружеских пар в 4–40% случаев (в среднем 25% по ВОЗ, 1985) патологических отклонений не обнаруживается. При наличии регулярной половой жизни в течение 1 года, отсутствии какой-либо патологии у обоих супругов и отсутствии беременности бесплодие рассматривается как «необъяснимое». Предполагают, что причиной 10–20% случаев «необъяснимого» бесплодия являются иммунологические факторы (Терехина Л.Н., 1991). Антиспермальные антитела (АСАТ) могут присутствовать как у одного, так и у обоих партнеров.

У мужчин процент сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, и локализацию АСАТ на поверхности сперматозоидов определяют с помощью общепринятого, рекомендованного ВОЗ MAR (mixed antiglobulin reaction) теста. При наличии активно-подвижных сперматозоидов в эякуляте проводят прямой MAR-тест, который считается нормальным, если не превышает 40%. При отсутствии активно-по-

движных сперматозоидов используют непрямой MAR-тест с использованием спермы донора.

Впервые доказано участие иммунной системы в возникновении бесплодия в 1932 г. Baskin, который обнаружил, что у женщин, которым была введена цельная человеческая сперма, развивался иммунный ответ на антигены сперматозоидов и в дальнейшем возникало стойкое бесплодие.

О возможности продукции антител к сперматозоидам известно с прошлого века (Мечников И.И., 1899; Landstener, 1900), но, несмотря на это, роль их до настоящего времени остается спорной. Лишь у 1% фертильных женщин были обнаружены значительные уровни АСАТ, в то время как у женщин с бесплодием «неясного» генеза этот процент составил 15. Однако нельзя отвергнуть тот факт, что среди женщин с бесплодием более трех лет частота беременностей в группе с АСАТ была ниже, чем в группе без АСАТ. Большая часть самопроизвольных абортс также наблюдалась среди пациенток с наличием АСАТ в анамнезе. При ЭКО, по данным некоторых исследователей, процент удач снижается при выявлении АСАТ. Поэтому в настоящее время многие исследователи склонны считать, что АСАТ скорее относительная, чем абсолютная причина бесплодия. Супружеские пары с выявленными АСАТ следует считать субфертильными, а не стерильными, так как антитела к сперматозоидам способны снижать, но не всегда предотвращать вероятность наступления беременности.

АСАТ обнаруживаются как в сыворотке крови, так и в других секретах репродуктивного тракта (перитонеальной жидкости, цервикальной слизи и т.д.). Причем выявление АСАТ в сыворотке крови не обозначает обязательного присутствия их в цервикальной слизи, и наоборот. Например, при наружном генитальном эндометриозе содержание АСАТ выше, чем в сыворотке крови (Филиппова Р.Д., 1993). У фертильных женщин их содержание одинаково.

В литературе нет единого мнения по поводу влияния различных классов АСАТ на процессы фертилизации, а также их локализации на поверхности сперматозоидов. Однако у женщин все три класса иммуноглобулинов встречаются с одинаковой частотой, у мужчин процент иммуноглобулинов класса IgG и IgA выше. При наличии IgM их локализация обычно бывает на кончике хвоста, что приводит к нарушению миграции через цервикальную слизь, но не препятствует оплодотворению.

Антиспермальные антитела могут вызвать нарушение репродуктивной функции на различных уровнях: нарушение

сперматогенеза, ингибция ферментативной активности сперматозоидов, капацитации и акросомальной реакции сперматозоидов, пенетрации сперматозоидами цервикальной слизи и передвижения в ней, а также цитотоксическое или иммобилизирующее действие на сперматозоиды при наличии адекватных уровней комплемента. Кроме того, сперматозоиды, покрытые антителами, подвергаются усиленному фагоцитозу макрофагами; нарушается процесс имплантации.

Шейка матки является наиболее важным местом проявления локального иммунного ответа на спермальные антигены и может служить барьером при наличии в цервикальной слизи АСАТ. В шейке находится наибольшее число плазматических клеток, способных синтезировать секреторный компонент sIgA. Считают, что благодаря большому молекулярному весу и более сложной молекулярной структуре он способен в большей степени нарушать процессы фертилизации (Николаева М.А., Голубева Е.Л., Короткова И.В., 1997).

Частота обнаружения АСАТ в цервикальной слизи у женщин с бесплодием составляет от 20 до 62%, однако только у половины женщин, имеющих АСАТ в сыворотке крови, антиспермальные антитела находят в цервикальной слизи. Для выявления антител в цервикальном канале слизь в перiovуляторный период набирают туберкулиновым шприцем и инкубируют вместе со спермой супруга. Делать это нужно как можно более бережно, чтобы не травмировать нежный эпителий шейки матки за счет отрицательного давления, создаваемого в шприце, так как наличие даже небольшого количества эритроцитов в цервикальной слизи может отразиться на результате анализов (уменьшение АСАТ). Важно исключить наличие инфекционных агентов, которые могут также исказить картину, особенно при повышении уровня IgM.

Затем методом проточной цитофлуорометрии определяют процент живых сперматозоидов, покрытых АСАТ трех классов иммуноглобулинов. Тест возможно проводить, если результат MAR-теста мужа отрицателен, т.е. равен 0%. Клинически значимыми уровнями считаются для IgG класса – 14%, для IgA – 15%, для IgM – 6%. Если АСАТ выявляются у партнера, анализ цервикальной слизи на АСАТ проводят, используя сперму донора или «отмытую» сперму мужа.

Важное значение имеют правильное проведение и оценка результатов посткоитального теста (ПКТ), или пробы Шуварского–Симса–Хунера. Проводится он как можно ближе к овуляции, время которой можно определить по цервикальному числу по шкале Insler (оценка по 5 параметрам: объему,

вязкости, растяжимости, кристаллизации, клеточности, за каждый из которых дается от 0 до 3 баллов). Оптимальным является число 10. Время наступления овуляции можно рассчитать по формуле: $K - 17$, где K — продолжительность менструального цикла. Важным является определение рН влагалищного содержимого (норма 3,5–5,8) и цервикальной слизи (норма 7–8,5). Время после полового акта должно составлять от 2 до 12 ч (по рекомендации ВОЗ), оптимально — 6–8 ч. После полового акта пациентка должна лежать с приподнятым тазовым концом в течение 30 минут. Воздержание у мужчины должно составлять от 3 до 5 дней; по возможности следует исключить прием алкоголя, физических нагрузок, стрессов накануне сдачи анализа. Материал забирают из 3 мест: заднего свода влагалища, наружной и внутренней части цервикального канала. Тест считается положительным при обнаружении 5 и более сперматозоидов в поле зрения с поступательным движением и «качающихся» не более 25%.

Следует отметить, что при выявлении достоверно высоких уровней АСАТ в цервикальной слизи ПКТ примерно в половине процентов случаев может быть положительным, в то время как присутствие АСАТ в эякуляте сопровождается отрицательным посткоитальным тестом. Полагают, что это происходит из-за того, что АСАТ в эякуляте снижают способность сперматозоидов пенетрировать цервикальную слизь за счет их аутоагглютинации в эякуляте и так называемого феномена качания. Этот феномен может быть вызван присутствием АСАТ в цервикальной слизи. Кроме того, антитела к антигенам сперматозоидов могут нарушать нормальное движение ресничек эпителия цервикального канала, что также приводит к нарушению пенетрации сперматозоидами цервикальной слизи. Наличие положительного ПКТ, несмотря на присутствие локальных АСАТ у мужчин и женщин, может быть обусловлено иммунными супрессивными факторами семенной плазмы или отсутствием компонентов комплемента в цервикальной слизи. Отрицательный ПКТ, а также наличие выраженного «феномена качания» при нормальной спермограмме и хорошем качестве цервикальной слизи, являются показанием для тестирования на АСАТ.

Основным методом снижения уровня АСАТ у женщин является длительное использование (не менее 6 мес.) презерватива для исключения антигенной стимуляции. Однако этот метод мало эффективен, так как снижение уровня антител происходит достаточно медленно. Глюкокортикоидная иммуносупрессия не получила широкого распространения. Пред-

принимались попытки лечения антибиотиками при скрытой инфекции и эстрогенами в преовуляторный период с целью улучшения качества цервикальной слизи и уменьшения уровня иммуноглобулинов, но без видимых результатов. Наиболее распространенным методом лечения является искусственная инсеминация спермой мужа или донора в зависимости от показаний (Пшеничникова Т.Я., 1991). Перспективным является иммуноцитотерапия лимфоцитами мужа или донора; этот метод лечения находится в стадии изучения (Николаева М.А., Голубева Е.Л.).

Таким образом, шеечный фактор включает анатомические, структурные и функциональные изменения шейки матки, нарушающие нормальное продвижение сперматозоидов в полость матки либо приводящие к их гибели.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В ПРОГРАММЕ ЭКО И ПЭ, ИКСИ

Ж.И.Глинкина, В.А.Бахарев, Б.В.Леонов,
И.Г.Дзенис

СЛОВАРЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

Аллель – одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Анеуплоидия – отсутствие или избыток одной или нескольких хромосом нормального набора.

Аутосомы – соматические хромосомы.

Гетерозигота – особь с двумя различными типами аллелей в определенном локусе (нормальном и мутантном), находящимся в транс-положении.

Гомозигота – особь с аллелями одинакового типа в определенном локусе (нормальными или мутантными), находящимися в транс-положении.

Гомологичные хромосомы – парные хромосомы диплоидного организма, имеющие одинаковую величину, форму и строение наследственного материала.

Гоносомы – половые хромосомы (X, Y).

Деления – утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов хромосомы.

Инверсия – поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до субхромосомного фрагмента, включающего несколько генов.

Кариотип – полный набор хромосом диплоидной клетки (кариотип человека в норме 46, XX или 46, XY).

Мозаицизм – присутствие в организме двух или более генетически различных клеточных популяций.

Моносомия – утрата целой хромосомы в хромосомном наборе.

ПЦР – многомиллионное увеличение числа копий определенного участка ДНК *in vitro* с помощью ферментативного синтеза.

Полисомия – присутствие одной из хромосом более чем в двух экземплярах.

Полиплоидия – увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору ($3N$, $4N$ и т.д.).

Теломера – концевой участок хромосомы. Специализированная структура, обеспечивающая стабильность линейной молекулы ДНК.

Транслокация – мутация, при которой происходит перемещение гена или участка хромосомы из одного локуса в другой.

Несбалансированная транслокация – транслокация, при которой вместе с участком хромосомы теряется часть уникальных генов, что приводит к патологии.

Реципрокная транслокация – транслокация, при которой происходит обмен участками между двумя хромосомами хромосомного набора.

Робертсоновская транслокация – транслокация акроцентрических хромосом групп D и G.

Сбалансированная транслокация – транслокация, при которой присутствуют все уникальные гены.

Уникальные гены – гены, представленные единственной копией в гаплоидном наборе хромосом.

Фенотип – совокупность признаков организма, контролируемый определенным генотипом.

FISH – Fluorescent In Situ Hybridization (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductase regulator (ген трансмембранного регулятора муковисцидоза).

HLA (Human Leucocyte Antigens) – генетический регион главного комплекса гистосовместимости человека, находящийся на 6-й хромосоме человека и кодирующий антигены системы HLA.

Социально-экономический прогресс в развитых странах, в том числе и в России, повлек за собой принципиальные изменения поведения человека. В последние сто лет все реже встречаются многодетные семьи. В течение репродуктивного периода в жизни женщины только одна или две беременности заканчиваются родами. При этом достаточно часто беременность наступает после 30 лет. В связи с этим возникает тенденция к сохранению часто единственной беременности любой ценой и любыми методами. Необходимо отметить, что в настоящее время эта беременность нередко наступает после применения различных вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция суперовуляции, ЭКО и др.), что создает дополнительные условия для сохранения в популяции

предрасположенности к рождению детей с наследственными и врожденными заболеваниями.

Во избежание появления потомства с генетической патологией у этой группы пациентов необходимо проведение профилактических мероприятий, которые обычно реализуются через медико-генетические консультации.

Основные показания для направления супружеских пар на медико-генетическое консультирование: 1) рождение ребенка с наследственными заболеваниями или врожденными пороками развития; 2) наличие у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития; 3) кровнородственный брак; 4) возраст матери старше 35 лет; 5) неблагоприятные воздействия факторов внешней среды в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии; массивная лекарственная терапия; рентгенодиагностические процедуры; производственные вредности); 6) наличие самопроизвольных выкидышей и мертворождений неясного генеза, первичной аменореи; бесплодия супругов (после исключения гинекологической патологии); 7) неблагоприятное течение данной беременности (угроза прерывания, многоводие или маловодие, гипотрофия плода, изменения показателей сывороточных маркеров крови матери).

Желательно, чтобы каждая супружеская пара прошла медико-генетическое консультирование до планирования деторождения.

При медико-генетическом консультировании врач-генетик получает сведения о репродуктивной функции самого пациента и его родственников (наследственные заболевания, ранняя детская смертность, врожденные пороки развития, бесплодие, невынашивание беременности и т.д.). На основании полученной информации врач делает заключение о необходимости проведения тех или иных генетических исследований у супружеской пары перед программой ЭКО и ПЭ, ИКСИ. Эти результаты помогут специалисту выяснить причину возникновения у них нарушений в репродуктивной функции и определить риск появления потомства с наследственной или врожденной генетической патологией у супружеской пары.

В данной главе будут рассмотрены показания к проведению тех или иных генетических исследований супружеских пар программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ, современные возможности определения ранее не диагностированных генетических нарушений, их влияние на репродуктивную функцию. В за-

ключение будет представлен алгоритм генетического обследования пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ.

Возникновение патологических состояний репродуктивной системы может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наличием наследственной предрасположенности к заболеванию.

Медико-генетическое консультирование показывает, что каждая 8-я супружеская пара с нарушением репродуктивной функции нуждается в цитогенетической диагностике (Loan D., 1987).

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН было обследовано 669 пациентов (342 женщины и 327 мужчин), включенных в программу ЭКО и ПЭ, ИКСИ. Исследование лимфоцитов крови выявило 32 аномальных кариотипа (4,8%). Нарушения кариотипа среди мужчин были обнаружены у 5,5% (или 56% от общего числа лиц с aberrантным кариотипом), среди женщин – 4,1% (или 44% от общего числа лиц с aberrантным кариотипом). У 6 из 18 мужчин с хромосомными нарушениями был обнаружен кариотип, характерный для синдрома Клайнфельтера, который был представлен как полной, так и мозаичной формами. Остальные мужчины имели варианты сбалансированных транслокаций, в которых участвовали аутосомы разных групп.

У 10 из 14 женщин выявлены нарушения в комплексе половых хромосом, характерные для синдрома Шерешевского–Тернера, которые были представлены мозаицизмом; один из клонов имел кариотип 45, X. Одна женщина из этой группы имела несоответствие кариотипа 46, XY – женскому фенотипу.

Инверсии хромосом были выявлены и у мужчин, и у женщин. Они были представлены в основном инверсией 9-й хромосомы, которая преобладала в кариотипах женщин. Характер хромосомных нарушений представлен в таблице 1.

Анализ результатов кариологического исследования пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ установил, что самыми частыми нарушениями кариотипа (у 18 из 32) были изменения, связанные с нарушением комплекса половых хромосом. Эти данные совпадают с данными литературы. Большинство авторов обнаружили, что аномалии гоносом составляют до 2/3 всех хромосомных нарушений (Курило Л. и др., 1997).

Наиболее часто встречающимися хромосомными заболеваниями (синдромами), обусловленными нарушением комплекса половых хромосом, являются синдром Шерешевско-

Таблица 1

**Кариологическое исследование пациентов
программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ**

Число наблюдений с патологией кариотипа (N=32)	Кариотип
Мужчины N=18 (56% от общего процента хромосомной патологии)	
3	47, XXУ
1	46, XY/47, XXУ (3%/97%)
1	46, XY/47, XXУ (96%/4%)
1	47, XYУ
1	46, XY/47, XYУ (96%/4%)
1	46, XY/46, XX (94%/6%)
8 наблюд. (44,4%)	
4	45, XY, t (13/14)(q10q10)
1	46, XY, t (3/5)(qter q15)
1	46, XY, t (7/16)(q21q22)
1	46, XY, t (8/15)(q13qter)
7 наблюд. (38,9%)	
1	46, XY, inv 9
1	46, XY, inv 7
2 наблюд. (11,1%)	
1 (5,6%)	46, XY/47, XY+mar (67%/33%)
Женщины 14 (44% от общего процента хромосомной патологии)	
1	45, X/46, XX (4%/96%)
1	46, XX/47, XXX (98%/2%)
1	45, X/46, XX/47, XXX (6%/91%/3%)
1	45, X/46, XX/47, XXX (6%/92%/2%)
1	45, X/46, XX/47, XXX/48, XXXX (4%/95%/0,7%/0/3%)
1	46, Xdel (X)(p21.3)
1	45, X/46, Xi (Xq) (20%/80%)
1	45, X/46, Xi (Xq)/47, XXi (Xq) (94%/3%/3%)
1	46, XX/46, XXq- (96%/4%)
1	46, XY
10 наблюд. (71,4%)	
2 (14,4%)	46, XX, inv 9
1 (7,1%)	46, XX, inv 8(p11q13)
1 (7,1%)	45, XX, t (13/14)(q10q10)

го—Тернера у женщин, синдром Клайнфельтера и полисомия Y-хромосомы у мужчин.

Синдром Шерешевского—Тернера среди новорожденных девочек встречается с частотой 1:5000. При моносомии X-хромосомы развивается типичная форма дисгенезии гонад.

Примерно у половины пациентов с синдромом Шерешевского—Тернера обнаруживается хромосомный мозаицизм (45, X/46, XX) в результате нерасхождения X-хромосом на ранних стадиях развития эмбриона. В зависимости от соотношения клонов XX/X фенотип больных может проявляться от типичной картины заболевания до нормального фенотипа.

Причиной синдрома Шерешевского—Тернера могут быть структурные нарушения одной из X-хромосом, которая имеет вид кольцевой хромосомы, изохромосомы, делеции короткого плеча X-хромосомы или др. У части больных с синдромом Шерешевского—Тернера обнаруживается в кариотипе присутствие Y-хромосомы или кольцевые и маркерные ее фрагменты. Г.Р.Осиповой (1997) было показано, что у 15,4% больных с синдромом Шерешевского—Тернера (кариотип 45, X) в лимфоцитах крови был обнаружен ген SRY, который свидетельствовал о наличии тканевого мозаицизма и присутствии Y-хромосомы. Идентификация этих хромосомных фрагментов имеет принципиальное значение, так как известно, что наличие Y-хромосомы в кариотипе пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера часто сопровождается малигнизацией дисгенетичных гонад и требует высокой онкологической настороженности. Опухоли дисгенетичных гонад у таких пациентов до 16 лет выявляются в 10,2% случаев; во второй и третьей декадах жизни процент этот возрастает до 30—35% (Розовский И.С. и др., 1977).

Учитывая эти обстоятельства, идентификация Y-хромосомы и ее хромосомных фрагментов чрезвычайно важна, однако это не всегда возможно при использовании классического цитогенетического метода. В этом случае применяют молекулярно-цитогенетический FISH-метод, с помощью которого можно идентифицировать хромосомы и определять их количество. Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет не только на метафазных, но и на интерфазных клетках проводить исследование. Кроме того, с помощью этого метода можно проанализировать большое количество клеток, что ограничено при классическом цитогенетическом анализе. Это имеет принципиальное значение при установлении небольшого процента клона клеток с хромосомными нарушениями.

Примером практического использования FISH-метода в лаборатории клинической эмбриологии НЦ АГиП РАМН было уточнение принадлежности маркерной и кольцевой хромосом у больных с синдромом Шерешевского—Тернера, что имеет принципиальное значение для выбора метода лечения. В обоих случаях было установлено, что эти фрагменты являются частью X-хромосомы. Кроме того, этот метод позволил уточнить хромосомный диагноз и определить соотношение клонов у пациентки со сложным хромосомным мозаицизмом, который был представлен 46, XX/45, X/47, XXX/48, XXXX (95% /4% /0,7% / 0,3% соответственно).

Вышесказанное свидетельствует о важности сочетания методов кариологического исследования и гибридизации *in situ* для уточнения хромосомного диагноза, особенно у пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ.

В большинстве случаев полная или частичная потеря одной X-хромосомы ведет к абсолютному бесплодию. Однако в 1960 г. (Bahner F.) появилось первое сообщение о фертильности пациентки с синдромом Шерешевского—Тернера и с кариотипом 45, X. С того времени в печати накопилось достаточно много работ, в которых сообщается о наступлении беременностей у женщин с этим синдромом. В частности, F.Din Kelmann и соавт. наблюдали 28 пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера, у которых наступила беременность. У 6 из них кариотип был 45, X, у остальных — мозаицизм (45, X/46, XX; 45, X/47, XXX; 45, X/46, XX/47, XXX). Обращают на себя внимание высокая частота пороков развития в потомстве и неблагоприятный исход беременностей у женщин с этим синдромом. Более подробно исходы беременностей этих пациенток представлены в таблице 2.

Существует предположение, что наличие репродуктивной функции у пациенток с кариотипом 45, X связано с нераспознанным мозаицизмом, присутствием клона клеток с нормальным кариотипом. Это подтверждают исследования, проведенные A.Novac с соавт. (1995), которые у одной и той же больной обнаружили разные кариотипы в лимфоцитах, кожных фибробластах, а также в левой и правой гонадах. Кариотип, определенный в лимфоцитах периферической крови, не в каждом случае определяет ситуацию в гонадах. Приведенные выше данные свидетельствуют, что у женщин с хромосомными мутациями имеется высокий риск созревания яйцеклеток с анеуплоидией.

Частота синдрома Клайнфельтера в популяции — 0,5–2 на 1000 новорожденных мальчиков (полные и мозаичные формы), а полисомии Y-хромосомы — 1 на 1000 (Айала Ф., 1988).

Таблица 2

**Исходы беременностей у пациенток
с синдромом Шерешевского–Тернера**

Исход беременности	Количество наблюдений
Спонтанные аборт	19
Медицинский аборт	1
Мертворождение (у одного из плодов обнаружены пороки развития)	4
Рождение живых детей:	
здоровые дети	39
пороки развития	18
изолированные пороки	13
мозга и сердца	4
синдром Шерешевского–Тернера	5
синдром Дауна	4
Состояние детей неизвестно	8

Как и при синдроме Шерешевского–Тернера, при синдроме Клайнфельтера и синдроме полисомии Y-хромосомы часто встречается клеточный мозаицизм. Предполагается, что у мужчин с этими синдромами клетки герминального эпителия способны к мейозу и из них могут формироваться сперматозоиды как с нормальным гаплоидным хромосомным набором, так и с анеуплоидией.

Помимо аномалий половых хромосом многие авторы отмечают у пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ повышенный процент сбалансированных хромосомных aberrаций аутосом по сравнению с общей популяцией. В общей популяции, по данным P.Jacobs (1974), сбалансированные транслокации встречаются с частотой 0,1%. Среди пациентов программы ИКСИ их частота достигает 6,2% у мужчин и 9,8% у женщин (Van der Ven et al., 1998).

Робертсоновские транслокации составляют большинство транслокаций у бесплодных мужчин, причем наиболее часто в перестройку вовлечены хромосомы 13 и 14. Частота этих аномалий значительно повышена по сравнению с общепопуляционным уровнем.

У женщин – носителей сбалансированных хромосомных транслокаций часто наблюдаются особенности менструальной и репродуктивной функций (см. табл. 3 и 4).

Эта группа женщин составляет значительную часть пациентов, нуждающихся в лечении с помощью методов вспомогательной репродуктивной технологии.

Таблица 3

Особенности менструальной функции у женщин со сбалансированными хромосомными перестройками (СХП)

Особенности менструальной функции	Женщины с СХП n=55	Женщины контрольной группы n=33
Поздние менархе	12 (21,8%)	7 (21,2%)
Менструации установились ч/з 3 года	7 (13%)	—
Нерегулярный менструальный цикл	6 (11%)	1 (3%)
Болезненные менструации	6 (11%)	2 (6%)
Обильные менструации	10 (20%)	3 (9%)

Таблица 4

Исходы беременностей у женщин со сбалансированными хромосомными перестройками (СХП)

Исход беременности	Число наблюдений
Самопроизвольное прерывание и неразвивающаяся беременность	71 (44,9%)
Рождение ребенка с пороками развития	63 (39,9%)
Аntenатальная гибель плода и смерть ребенка в раннем детском возрасте неясного генеза	14 (8,9%)
Рождение здорового ребенка	10 (6,3%)

С введением в практику метода преимплантационной генетической диагностики (ПГД) появилась возможность определения хромосомных нарушений у эмбрионов, родители которых имеют хромосомные мутации и включены в программу ЭКО и ПЭ, ИКСИ. О важности этого метода свидетельствуют случаи рождения здоровых детей после профилактической ПГД у супружеских пар с хромосомными нарушениями в кариотипе.

ПГД проводится в период раннего эмбриогенеза *in vitro*. В случае, когда у родителей в кариотипе имеется хромосомная транслокация, эта диагностика позволяет исключить наличие патологии, но не может ответить на вопрос, имеется ли в кариотипе эмбриона сбалансированная транслокация, как у родителей, или она отсутствует. Только последующая пренатальная диагностика может это установить.

Перенос эмбрионов со сбалансированным кариотипом исключает рождение детей с хромосомной патологией, спо-

способствует нормальному развитию беременности и своевременным родам в программе ЭКО и ПЭ, ИКСИ.

До сих пор остается открытым вопрос о влиянии хромосомных вариантов в кариотипе на репродуктивную функцию. К хромосомным вариантам относят увеличенный околоцентромерный гетерохроматин отдельных хромосом 1qh+; 3qh+; 9qh+; 16qh+, Yqh+, а также увеличенные спутники хромосом групп D и G (13, 14, 15, 21, 22).

Гетерохроматические (ГХ) районы являются необходимым элементом, эволюционно закрепленным в структуре всех эукариотических организмов — растений, животных и человека. В геноме человека они составляют 16%. До настоящего времени биологическая роль ГХ остается во многом не выясненной. В то же время установлено, что особенности его строения могут оказывать существенное влияние на функционирование хромосом и уникальных генов, расположенных рядом, что часто сопровождается значительными последствиями для организма.

Имеются наблюдения, что увеличение размеров ГХ могут сочетаться с невынашиванием беременности, дефектами развития, а также возникновением хромосомных заболеваний.

J.Nielsen и соавт. (1974), исследуя частоту увеличения гетерохроматина 9-й хромосомы (9 qh+), установили, что в популяции она равняется 0,3%; у родственников в семьях, где рождались дети с врожденными пороками развития и хромосомными заболеваниями (синдромом Дауна, синдромом Шерешевского—Тернера и др.), частота этого варианта хромосомы увеличивалась почти в 12 раз (3,5%). S.Holbek и соавт. (1974) установили сочетание аномалий развития и нарушение репродуктивной функции с выраженными изменениями размеров гетерохроматических районов хромосом.

Т.Г.Цветкова (1980) изучала вариабельность структурного гетерохроматина в группе супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом (повторные спонтанные аборт, мертворождения, рождение детей с пороками развития) и выявила у них увеличение частоты хромосомных вариантов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было отмечено, что хромосомные варианты чаще определялись у женщин, чем у мужчин в этой группе.

Такие же результаты получила Н.А.Каретникова (1981) при исследовании кариотипа супружеских пар с привычным невынашиванием и у пар, в анамнезе которых были дети с врожденными пороками развития. При сопоставлении особенностей кариотипа, с увеличенными вариантами структур-

ного гетерохроматина (1, 9, 16 и акроцентрических хромосом), с результатами дерматоглифических исследований, характером родословных и с клинической характеристикой отмечено, что с увеличением в кариотипах родителей содержания структурного гетерохроматина возрастает количество и частота патологических признаков в дерматоглифике, частота отягощенных родословных, тяжесть нарушений репродуктивной функции.

И.В.Бутомо и соавт. (1981) проводили изучение гетерохроматических районов 1, 9, 16 и Y-хромосом у детей с болезнью Дауна и отметили у них высокий процент наличия увеличенного гетерохроматина в 9-й хромосоме по сравнению с контрольной группой (16,43% против 9,3% в контроле).

В литературе накоплен обширный материал относительно повышенной частоты вариантов гетерохроматического района хромосомы 9 у детей с множественными пороками, с олигофренией и их родителей.

И.А.Демидова и соавт. (1990) сообщают, что хромосомные варианты довольно часто (до 20%) встречаются у людей при недифференцированных формах умственной отсталости.

Известно, что среди супружеских пар с бесплодием и невынашиванием беременности эти варианты встречаются чаще, чем в популяции. О.Б.Барцева и соавт. (1998) при цитогенетическом обследовании супружеских пар, в анамнезе которых имелось несколько неудач в программе ЭКО и ПЭ, ИКСИ, обнаружила высокий процент хромосомных вариантов.

Однако не все исследователи придерживаются этой точки зрения.

Учитывая разноречивость данных, супружеские пары, включенные в программу ЭКО и ПЭ, ИКСИ и имеющие в кариотипе хромосомные варианты, требуют более тщательного наблюдения во время беременности. Им рекомендуется более частое проведение УЗИ, исследование фетальных сывороточных маркеров по крови матери; при наличии отклонений в показателях рекомендуется проведение пренатальной диагностики.

Учитывая высокий процент хромосомных аномалий среди супружеских пар с бесплодием, рекомендуется, чтобы всем пациентам программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ было проведено цитогенетическое исследование кариотипа по лимфоцитам периферической крови. В случаях подозрения на минимальный скрытый клеточный мозаицизм рекомендуется проведение FISH-анализа по лимфоцитам периферической крови для уточнения диагноза.

Один из путей успешного решения проблем профилактики заболевания связан с выявлением предрасположенности индивидуума к ним. По данным ряда авторов, антигены системы HLA могут быть успешно использованы для этой цели. В настоящее время накоплен большой фактический материал о возможности использовать их в качестве иммунологических маркеров в генетике, судебной медицине, акушерстве, гематологии, трансфузиологии, трансплантологии и других областях. На основании этого появилось новое направление в медицине «HLA и болезни».

Система HLA (Human Leucocyte Antigens) является частью главного комплекса гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex) и располагается на коротком плече 6-й хромосомы.

Согласно современным представлениям, гены системы HLA относят к трем классам. К I классу относят локусы HLA -A, -B, -C, ко II классу – локусы HLA-D/DR, -DQ, -DP, -DN и DO. Регион генов III класса содержит аллели компонентов комплемента C2 и C4, пропердинового фактора (Bf), фактора некроза опухоли (TNF), изоферментов и др., регулирующих иммунные процессы в организме.

Каждый локус представлен серией аллельных генов с разной степенью частоты распределения в человеческих популяциях. Гены HLA имеют кодоминантное выражение, благодаря чему антигены HLA каждого локуса, полученного от обоих родителей, могут быть обнаружены у обследуемого.

В 1980 г. на основании популяционных исследований было сделано 3 главных вывода:

1) антигены гистосовместимости являются общими для всех популяций, населяющих Землю;

2) имеются определенные количественные различия в распределении антигенов гистосовместимости, когда одни и те же антигены в одних расах имеют высокую фенотипическую частоту, а в других представлены лишь в следовых количествах;

3) антигены, представленные в различных расах, в отдельных этнических группах имеют разную фенотипическую частоту, которая характерна для каждой этнической группы этих рас.

Таким образом, антигены HLA обладают определенной специфичностью, что надо учитывать при использовании их в качестве генетических маркеров.

Продукты генов HLA представляют собой антигены на поверхности клеток, органов и тканей, в том числе и лимфоци-

тах, выполняющие роль рецепторов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, помогая отличать собственные и чужеродные структуры. Генетические структуры (гены-антигены) могут быть определены серологическими методами с помощью HLA-сывороток или генетическими (ДНК).

В 1977 г. В. Dupront и соавт., изучая семьи с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной только недостаточностью 21-гидроксилазы (ВДКН-21), обнаружили, что все пораженные в семье имеют идентичный набор антигенов HLA. На основании этого был установлен факт сцепления генов HLA с мутантными аллелями гена CYP21B, кодирующего фермент 21-гидроксилазы (21-ОН). Недостаточность 21-ОН является причиной самого распространенного варианта ВДКН, который составляет 95% от всех форм ВДКН, относится к группе аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний. Особенностью данной формы ВДКН является клинический полиморфизм, в основе которого лежит генетический гетероморфизм. Классические формы заболевания характеризуются тяжелым течением, сопровождаются высокой смертностью новорожденных и врожденными пороками наружных половых органов у девочек. Мягкие формы могут проявляться в разном возрасте, что связано с активностью 21-ОН, которая зависит от особенности мутации гена CYP21B. Эти формы у женщин сопровождаются ранним адренархе, гирсутизмом, нарушениями менструального цикла, ановуляцией, развитием поликистоза яичников (ПКЯ), бесплодием. Частота мягких форм ВДКН-21 составляет 1:100. Однако в разных этнических группах частота мягких форм значительно отличается от средне популяционных (табл. 5) (New M. et al., 1984).

Э.Р.Дуринян (1997) обнаружила у 61% женщин с ПКЯ носительство мутантных аллелей гена CYP21B.

Открытие В. Dupront позволило использовать антигены системы HLA как фенотипические маркеры для диагностики носительства мутантных аллелей гена CYP21B при проведении генеалогических исследований. Широкие популяционные исследования семей, имеющих больных с ВДКН, обнаружили фенотипы HLA, ассоциирующиеся с мутациями гена, которые являлись специфичными для разных этнических групп (табл. 6).

Благодаря полученным данным появилась возможность проводить проспективный поиск мутаций с нарушениями репродукции и гиперандрогенией, формировать группу риска для исследования функции коры надпочечников с помощью

Таблица 5

**Частота встречаемости ВДКН
в различных этнических группах**

Классические формы среди новорожденных		Мягкие формы среди гетерозиготных носителей	
США Мариленд	1:67 000	Евреи Ашкенази	1:27
США Аляска	1:700	Испанцы	1:40
США эскимосы	1:245	Итальянцы	1:300
Англия (Бирмингем)	1:7255	Славяне	
Германия	1:9831		
Австрия (Тироль)	1:8991		
Швейцария	1:15 472		

Таблица 6

**Фенотипы HLA, ассоциирующиеся с ВДКН-21,
в разных этнических группах**

Этническая группа	Фенотип HLA	Источник
Финны	A3 B40 DR1	Partenen J. et al., 1989
Итальянцы	B51	Belvedere M. et al., 1984
Венесуэльцы	B39, Bw62	Layrisse Z. et al., 1987
Французы	A10 B35, A3 B15	Coullin P. et al., 1980
Поляки	A3 B40, A3 B35	Cruz-Marin F. et al., 1981
Японцы	A11 B15 DR4	Dzenis I., Ginalska-Malinowska M., 1990
Немцы	Bw47, B35	Harada Fumiki, 1987
Русские	B14 DQA1 0101/0102 B35, A3 B47	Boehm B.O., 1987 Dzenis I., Evgrafov O.V., 1995

пробы с АКТГ или молекулярно-генетического исследования. Это крайне важно из-за высокой вероятности у них рождения ребенка с ВДКН.

Антигены системы HLA как генетические маркеры приобрели важное значение для выявления предрасположенности к возникновению ряда заболеваний, связанных с мужским бесплодием.

D.Aleksovski и соавт. (1988) при исследовании мужчин югославы с азооспермией и олигозооспермией неизвестной этиологии выявили повышенную ассоциацию антигенов системы HLA с нарушением сперматогенеза. Наиболее частыми антигенами локуса А были А26 и А28, локус В был представлен только антигеном В18.

В.С.Михайличенко и соавторы (1992) исследовали у мужчин – жителей Санкт-Петербурга ассоциации антигенов HLA

системы с бесплодием, обусловленной левосторонним варикоцеле. Обследование 97 бесплодных мужчин с различной степенью олигозооспермии (37 — с I степенью, 36 — со II степенью и 24 — с III степенью) выявило повышение частоты встречаемости антигенов по локусу А — А3, А11, АW19, а по локусу В — В13, В16, В22, В27, В35, а также снижение частоты В5. Наиболее выраженной генетической связью с бесплодием при варикоцеле обладают антигены А3, В13, В22. Они также показали, что наиболее сильную гаметную ассоциацию у этих больных дают гаплотипы А3-В22, А11-В22, АW19-В22.

Повышенная ассоциация антигенов системы HLA с идиопатической азооспермией была найдена также Н. Miura и соавт. (1998) у 65 японских мужчин. Частота антигенов HLA А33, В13 и В44 была значительно выше по сравнению с контрольной группой. Авторы предполагают, что антигены I класса системы HLA являются важными генетическими маркерами предрасположенности к возникновению идиопатической азооспермии.

В последние годы все большее внимание уделяется поиску причин привычного невынашивания беременности и бесплодия неясного генеза.

Исследование Т.В. Карповой (1998), изучавшей женщин, страдающих невынашиванием беременности и бесплодием неясного генеза, принадлежавших к русской популяции, обнаружила особенности фенотипов HLA при данной патологии. Было также выявлено увеличение частоты антигенов HLA-A19, В8, В13, В15, В35, DR5, DR7 у этой группы — 19,0; 9,5; 19,0; 17,5; 22,2; 69,6 и 39,1% соответственно по сравнению со здоровыми женщинами, частота которых составляла 6,3; 3,8; 10,3; 16,7; 29,9 и 22,7% соответственно. Более подробно данные представлены в таблице 7.

Кроме того, следует учитывать HLA-фенотипы женщины и ее мужа.

В настоящее время одну из причин невынашивания беременности связывают с наличием идентичности HLA супругов не менее чем по двум антигенам. Наиболее неблагоприятная картина складывается при наличии 3 или 4 идентичных антигенов в фенотипах супругов. По данным Т.В. Карповой, ведение беременности у этих пар требует сохраняющей терапии. При наличии двух идентичных антигенов в фенотипах супругов частота неблагоприятного исхода беременности без лечения увеличивается с каждым последующим выкидышем и составляет после первого выкидыша 40%, после второго — 83% и после третьего — 100%.

Таблица 7

Встречаемость HLA у женщин при привычном невынашивании беременности и бесплодии

HLA	Патология, n=82 (%)		Физиологическое течение беременности, n=79 (%)
	Привычное невынашивание	Бесплодие	
A19	19,0*	16,7	6,3
A3	20,0	44,4	20,3
B8	9,5	11,1	3,8
B13	19	16,7	10,3
B15	17,5	31,6*	10,3
B35	22,2	31,6	16,7
DR5	69,6**	75	29,9
DR7	39,1	62,5	22,7
A3, B35	11,1	16,6	1,3
A1, B8	6,3	11,1	1,3
A19, B15	6,3	11,1	1,3
A2, B15	11,1	22,2	3,8

* Различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

** Различия статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таким образом, всем пациентам программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ необходимо проводить HLA-типирование и результаты учитывать при лечении супружеских пар данным методом. Это позволит сократить процент выкидышей и предотвратить рождение детей с наследственной патологией, тем самым повышая эффективность данного метода лечения.

Причиной полного или частичного угнетения процесса сперматогенеза может явиться делеция Y-хромосомы. Ген, контролирующий гаметогенез у мужчин, расположен в эухроматиновой части длинного плеча Y-хромосомы – фактор азооспермии (AZF).

В AZF-участке Y-хромосомы определяются три неперекрывающихся локуса: AZFa, AZFb, AZFc, делеции в которых сопровождаются нарушениями сперматогенеза различной степени тяжести. Позднее M.Kent-Ferst с соавт. (1999) идентифицировали еще один регион – AZFd, расположенный между AZFb

и AZFc участками. В дальнейшем в каждом локусе были обнаружены гены, принимающие участие в гаметогенезе.

Делеции локуса AZFa встречаются довольно редко и наиболее часто связаны с азооспермией, проявляющейся синдромом «только клеток Сертоли типа 1» (СКС1) и реже с тяжелой олигозооспермией. СКС1 характеризуется полным отсутствием сперматогенного эпителия внутри семенных канальцев, возникшим в результате первичного дефекта в период раннего сперматогенеза.

Делеции, охватывающие весь регион AZFb, связаны с азооспермией, возникшей в результате прекращения мейоза и созревания сперматозоидов на стадии сперматоцитов. В таких случаях пункция яичка, как правило, не позволяет получить зрелые сперматозоиды. Делеция части региона AZFb приводит к возникновению олигозооспермии.

Делеции локуса AZFc являются наиболее распространенными и приводят к различным нарушениям сперматогенеза: от слабой олигозооспермии до крипто- и азооспермии. При этом у большинства пациентов с делецией локуса AZFc и азооспермией при пункции яичка или эпидидимуса могут быть получены и успешно использованы в циклах ИКСИ тестикулярные сперматозоиды. Делеции, включающие весь AZFc регион и выходящие за его границы (AZFb+c и AZFa+b+c), по мнению многих авторов приводят к полному отсутствию тестикулярных сперматозоидов.

Делеции локуса AZFd могут иметь широкий диапазон нарушений сперматогенеза от тяжелой тератозооспермии до олигозооспермии.

Эти данные свидетельствуют о том, что размер и характер микроделеций могут иметь прогностическое значение в плане возможности получения гамет для проведения ИКСИ. Обнаружение микроделеций у пациентов позволяет избежать бессмысленного гормонального и хирургического лечения. Многие авторы рекомендуют проводить исследование AZF-локусов у всех бесплодных мужчин при концентрации сперматозоидов менее 5 млн/мл и при азооспермии.

В настоящее время нет данных о негативном влиянии AZF-микроделеций на частоту оплодотворения, дробления и имплантации в результате применения метода ИКСИ. При этом возникает проблема наследования сыновьями данной патологии. В настоящее время известно о многих случаях передачи делеций от отцов сыновьям при лечении бесплодия методом ЭКО и ПЭ, ИКСИ. Однако большинство родителей сознательно пошли на риск, зная о нем заранее.

Учитывая вышесказанное, супружеским парам (если у отцов обнаружены делеции AZF-локусов) необходимо проводить преимплантационную диагностику с целью переноса эмбрионов женского пола.

Мужчин с обструктивной азооспермией при двустороннем и одностороннем отсутствии семявыносящих протоков необходимо тестировать на наличие мутации в гене муковисцидоза. Мутации гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) сопровождаются азооспермией и аномалиями семявыносящих протоков и эпидидимиса. Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков среди бесплодных мужчин встречается с частотой 1–2%. Муковисцидоз (МВ) относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям, обладающим высоким клиническим полиморфизмом, в основе которого лежит генетический гетероморфизм. Носительство МВ достаточно широко распространено с частотой 1/25 жителей в североевропейской популяции.

Ген МВ локализован на длинном плече 7-й хромосомы (7q31), содержит 27 экзонов и его длина составляет 250 кб. Описано более 900 мутаций в гене МВ. Разные мутации в гене CFTR могут приводить к различной степени инактивации функции хлорного канала, что, в свою очередь, напрямую коррелирует со степенью тяжести течения заболевания.

Мутация deltaF508 встречается примерно в 70% случаев всех мутаций в популяции и представляет собой делецию трех пар оснований в экзоне 10.

Мягкие формы МВ возникают в результате мутации R117H, в гомозиготном состоянии или в компаунде с другими аллелями, в том числе с deltaF508. Они часто обнаруживаются у пациентов с врожденной закупоркой семявыводящих канальцев (vas deferens). При этом клиника муковисцидоза у таких пациентов, как правило, отсутствует или стерта.

P.Jezeguel и соавт. (2000), исследуя 47 пациентов с патологией семявыводящих протоков на наличие мутаций в гене CFTR, отметили, что наиболее частыми были мутации deltaF508 (44,7%) и аллель 5T (36,2%). Аллель 5T вызывает снижение нормального уровня CFTR мРНК. Частота этого аллеля в общей популяции составляет около 5%. Авторы пришли к выводу, что комбинация в гене CFTR 5T аллеля и какой-либо мутации, характерной для муковисцидоза, в парном аллеле является наиболее частой причиной врожденного двустороннего отсутствия семявыводящих протоков. Аллель 5T, по мнению некоторых авторов, может являться причиной на-

рушения сперматогенеза различной степени тяжести и идиопатического бесплодия у женщин, особенно в тех случаях, когда аллель находится в гомозиготном состоянии.

В связи с потенциально фатальной природой данного заболевания для потомства исследование на мутации гена MB должно стать правилом в случае подозрения на врожденные поражения семявыносящих протоков или эпидидимиса у отца.

Введение в медицинскую практику процедуры ИКСИ позволило мужчинам с отклонениями в спермограмме иметь своих биологических детей. Однако одним из наиболее обсуждаемых вопросов, связанных с данной методикой, остается безопасность данного метода для потомства. У мужчин, включенных в программу ИКСИ, самыми распространенными нарушениями сперматогенеза являются олиго-, астено-, терато-, зооспермии, которые могут встречаться по отдельности или в сочетанной форме — олигоастенотератозооспермии (ОАТ). Различные отклонения в морфологии сперматозоидов считаются противопоказанием к проведению ИКСИ, так как предполагается, что сперматозоиды при ОАТ подвержены более частым нарушениям мейоза. Поэтому в последнее время в мире уделяется большое внимание исследованию уровня хромосомных aberrаций в половых клетках пациентов с нарушением репродуктивной функции. Представления о характере хромосомных аномалий в мужских половых клетках необходимы для понимания механизмов их происхождения и наследования. Полученные данные служат основой для разработки методов профилактики хромосомной патологии.

Исследования генетической патологии сперматозоидов проводят с помощью FISH-метода с применением специфических зондов на различные хромосомы. Многие авторы применяют трехцветный FISH-анализ. Чаще используют зонды на X-, Y-хромосомы с добавлением зонда на соматическую хромосому. Добавление пробы на соматическую хромосому необходимо для дифференцирования диплоидного набора клетки от дисомии половых хромосом.

Исследования сперматозоидов у мужчин с анеуплоидией в кариотипе по лимфоцитам крови (полные и мозаичные формы синдрома Клайнфельтера и синдрома полисомии Y) с применением трехцветного FISH анализа (зонд на X, Y и 18 хромосомы) на анеуплоидии, по данным разных авторов, показало у них высокий процент сперматозоидов с патологическим кариотипом по сравнению с нормой — 2,31–3,9% против 0,43–1,46%. Эти данные о повышенном проценте анеуп-

лоидий в сперматозоидах пациентов с синдромом Клайнфельтера и синдрома полисомии Y совпадают с данными других авторов, которые также отмечают высокий процент генетической патологии в половых клетках этих пациентов. Учитывая высокий процент сперматозоидов с хромосомными aberrациями у этих больных, выше перечисленные авторы рекомендуют исследовать у них сперматозоиды перед проведением процедуры ИКСИ для установления потенциального риска появления в их потомстве ребенка с генетической патологией.

Изучение хромосом в сперматозоидах, полученных от мужчин с ОАТ, включенных в программу ИКСИ, выявило повышенный процент анеуплоидий по сравнению с контрольной группой. По данным M.Pang (1999), частота дисомий аутосом составила 5,4% у мужчин с ОАТ по сравнению с 0,05–0,2% в контроле; частота диплоидных сперматозоидов у пациентов с ОАТ была 0,4–9,6%; в контрольной группе — 0,04%. По данным L.Colombego и соавт. (1999), эта закономерность также была найдена. Однако процент анеуплоидий был несколько ниже, а показатели контроля значительно выше: 2,7% у мужчин с ОАТ против 1,8% в контроле.

По данным нашей лаборатории процент анеуплоидий в сперматозоидах мужчин с ОАТ составил в среднем 0,62%, это значение превышает в 2,5 раза значение контрольной группы (0,25%). В своей работе мы использовали зонды к X- и Y-хромосомам фирмы Vysis. Исследуя сперматозоиды на анеуплоидии только при астенозооспермии нами не было найдено различий в результатах опытной и контрольной групп. Некоторые авторы также отмечают, что при низкой подвижности сперматозоидов не наблюдается повышенный процент сперматозоидов с хромосомной патологией.

Учитывая результаты исследований, все вышеперечисленные авторы предполагают, что использование сперматозоидов пациентов с олигоастенотератозооспермией в программе ИКСИ может привести к увеличению частоты хромосомных патологий у потомков. Уже опубликованы работы, посвященные пренатальной диагностике плодов, полученных с помощью ИКСИ. Исследователи показали, что риск патологии по половым хромосомам повышается до значения 1%, а D. van Opstal и соавт. (1997) доказали, что это обусловлено отцовской патологией. Некоторые авторы полагают что, хромосомные мутации de novo после ИКСИ встречаются чаще, чем в популяции. Они отметили, что риск малых врожденных пороков развития был 2,5 раза выше у мальчиков, чем у девочек.

Схема 1

Алгоритм генетического обследования пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ



На основании приведенных выше данных многие авторы указывают на необходимость проведения пациентам программы ИКСИ преимплантационной диагностики. Это позволит повысить процент успешной имплантации, уменьшить риск спонтанного аборта и предупредить рождение ребенка с генетической патологией у пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ. Вышеперечисленные авторы также рекомендуют последующее проведение пренатальной диагностики пациентам программы ИКСИ.

Таким образом, большую роль перед введением пациентов в программу ЭКО и ПЭ, ИКСИ играет генетическое консультирование. Очень важно объективно информировать супружеские пары о характере генетических изменений (если таковые имеются), о риске наследования хромосомных и генных нарушений потомством, о возможностях преимплантационной генетической диагностики, так как решение о лечении путем вспомогательных репродуктивных технологий, включая ИКСИ, принимает супружеская пара.

И в заключение предлагаем алгоритм генетического обследования пациентов программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ (схема 1).

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА ГОНАДОТРОПИН- РИЛИЗИНГ ГОРМОНА ГАНИРЕЛИКСА В ПРОГРАММЕ ЭКО

Б.В.Леонов, *К.А.Яворовская, Е.А.Осина*

Успехи фармакологии привели к необходимости пересмотра схем индукции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом предпочтение отдается наиболее эффективным, безопасным и экономичным препаратам. Существенный шаг вперед был сделан в результате внедрения протоколов, включающих в себя использование рекомбинантных гонадотропинов. В настоящее время создалась перспектива значительного пересмотра стандартов стимуляции суперовуляции в программах ВРТ благодаря появлению принципиально нового класса аналогов гонадолиберина — антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ).

В результате контролируемой стимуляции яичников гонадотропинами происходит мобилизация значительно большего числа фолликулов, чем в естественном менструальном цикле, в результате чего концентрация эстрадиола (Е2) значительно превышает физиологический уровень и может вызвать преждевременный пик ЛГ («паразитарный» пик). Такой преждевременный пик ЛГ наблюдается приблизительно в 20% случаев стимуляции яичников гонадотропинами и приводит к преждевременной овуляции, что неблагоприятно влияет на качество ооцитов или приводит к их потере для ВРТ. Для предупреждения «паразитарного» пика ЛГ применяются аналоги ГнРГ.

В 1971 г. в Сан-Франциско А.Schally с соавт. была расшифрована структура ГнРГ (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-NH₂). Эта работа позднее (1977 г.) была отмечена вручением Нобелевской премии в области медицины (Schally A., 1971). На основе химической структуры природного ГнРГ было создано много лекарственных препаратов. В настоящее время выделяют два класса аналогов ГнРГ — агонисты и антагонисты (ант-ГнРГ). Агонисты и антагонисты ГнРГ были получены одновременно в 1972 г., однако внедрение последних в клиническую практику началось значительно позже. Антагонисты ГнРГ первого поколения обладали недостаточно выраженным эффектом, относительно коротким периодом полувыве-

дения, вызывали аллергические реакции и были плохо растворимы. Аллергические реакции (от простого «покраснения» до анафилактического шока) возникали из-за стимуляции рецепторов тучных клеток и высвобождения гистамина. Только третье поколение ант-ГнРГ оказалось лишенным этих недостатков. Современные ант-ГнРГ имеют превосходные показатели по степени подавления пиковой секреции ЛГ и при этом низкий анафилактогенный потенциал. В настоящее время в США и европейских странах зарегистрированы два ант-ГнРГ — ганиреликс и цетрореликс. В 2002 г. ганиреликс зарегистрирован в России.

Механизм действия аналогов ГнРГ

По своей структуре аналоги ГнРГ близки к гонадолиберину, но отличаются более высоким сродством к рецепторам ГнРГ. При связывании с рецепторами ГнРГ в гипофизе агонисты активизируют их и таким образом повышают секрецию ЛГ и ФСГ, но при повторном назначении (используя ежедневную форму агониста ГнРГ) или при применении депонированных препаратов наступает фаза блокады гипофиза (десенситизация), связанная с уменьшением числа рецепторов к ГнРГ на гонадотрофах (River J. et al., 1996). Для надежной десенситизации гипофиза требуется длительное, не менее недели, применение агонистов ГнРГ. При использовании агонистов ГнРГ возникает дефицит эндогенного ФСГ, что требует для достижения адекватной стимуляции применения более высоких доз гонадотропных препаратов. Агонисты гонадолиберина применяются по двум схемам — так называемым короткому протоколу и длинному протоколу. По короткому протоколу гонадотропины назначаются через несколько дней (1–3 дня) после того, как начато введение агонистов ГнРГ. По длинному протоколу стимуляция овуляции гонадотропинами начинается только после того, как наступит фаза десенситизации гипофиза и снизится выработка эндогенных ФСГ и ЛГ. Результаты многочисленных исследований, в том числе данные мета-анализа (Daya S., 1999), показывают, что стимуляция по «длинному» протоколу приводит к более интенсивному росту фолликулов и большей частоте наступления беременности. Поэтому подавляющее большинство специалистов до появления ант-ГнРГ применяли агонисты ГнРГ по «длинному» протоколу.

Механизм действия антагонистов ГнРГ практически противоположен действию агонистов. Ант-ГнРГ непосредственно конкурентно блокируют рецепторы ГнРГ в гипофизе

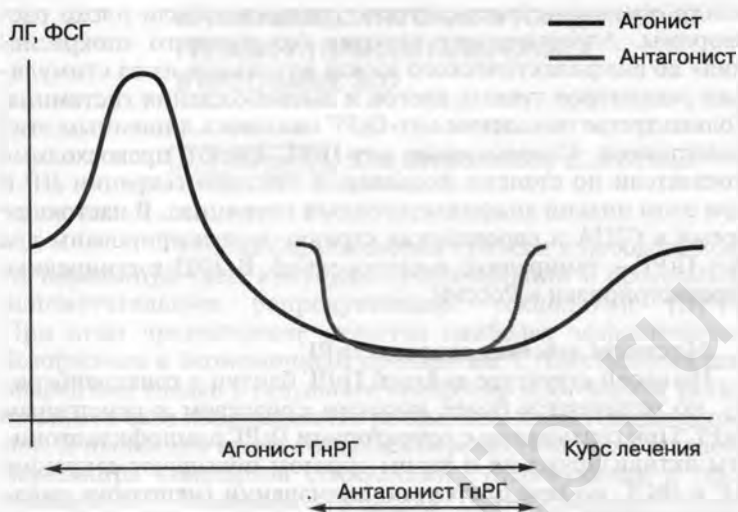


Рис. 1. Показаны характерные различия между действием агонистов и антагонистов ГнРГ. Для достижения эффекта супрессии требуется разная длительность введения

(Felberbaum R., Lunenfeld V. et al., 2002). Активации рецепторов при этом не происходит, и количество рецепторов ГнРГ в гипофизе не снижается. В отличие от агонистов ГнРГ антагонист действует немедленно (снижение уровня ЛГ наблюдается уже через несколько часов) и прочно связывается с рецептором ГнРГ, не вызывая его активации (рис. 1 и табл. 1). Благодаря удачной химической формуле (рис. 2) рецептор-

Таблица 1

Сравнение механизма действия антагонистов и агонистов ГнРГ

Антагонисты ГнРГ (ганиреликс)	Агонисты ГнРГ
Блокада рецептора без активации	Первоначальная активация секреции ФСГ и ЛГ
Конкурентный ингибитор	Десенситизация (блокада) гипофиза
Немедленная и зависимая от дозы супрессия	Снижение числа рецепторов на клетке
Быстрая обратимость	Медленная обратимость

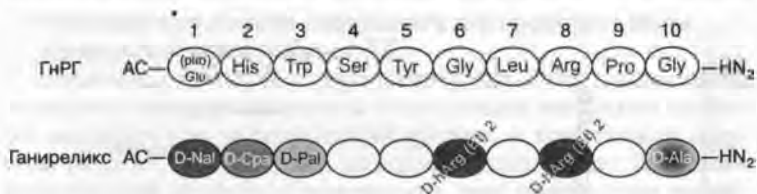


Рис. 2. Сравнение структуры ганиреликса и естественного ГнРГ

связывающая активность ганиреликса превосходит активность природного ГнРГ в 9 раз при минимальной из всех антагонистов ГнРГ способности связываться с рецепторами гистамина.

Подавление функции гипофиза становится более контролируемым. Степень подавления секреции гонадотропинов напрямую зависит от дозы антагониста ГнРГ (Obery J. et al., 1999). Антагонисты ГнРГ назначают во время стимуляции суперовуляции на непродолжительное время, когда фолликулы вступили в завершающую фазу роста и существует риск преждевременного выброса ЛГ (обычно с 6-го дня стимуляции). Эндогенный ФСГ подавляется только в позднюю фолликулиновую фазу; по этой причине для цикла контролируемой стимуляции суперовуляции требуется меньшая доза ФСГ. Более того, действие антагонистов хорошо обратимо. После отмены препаратов функция гипофиза быстро восстанавливается (после инъекции ганиреликса — в течение 2 сут.).

Фармакодинамика ганиреликса

После введения ганиреликса происходит значительное снижение уровня гонадотропинов в крови, причем уровень лютеинизирующего гормона снижается в большей степени, чем уровень ФСГ. Так, после однократного введения 0,25 мг ганиреликса концентрация ЛГ снижается на 74%, а уровень ФСГ — на 32% (Obery J. et al., 1999). Супрессия после однократного введения длится в течение 4–16 ч после инъекции (см. рис. 3).

Период полужизни ганиреликса составляет около 13 ч. На протяжении ежедневного курса применения ганиреликса его концентрация в крови сохраняется достаточной для подавления гонадотропной активности гипофиза и предупреждения преждевременного выброса ЛГ. После многократного введения концентрация ганиреликса в крови сохраняется

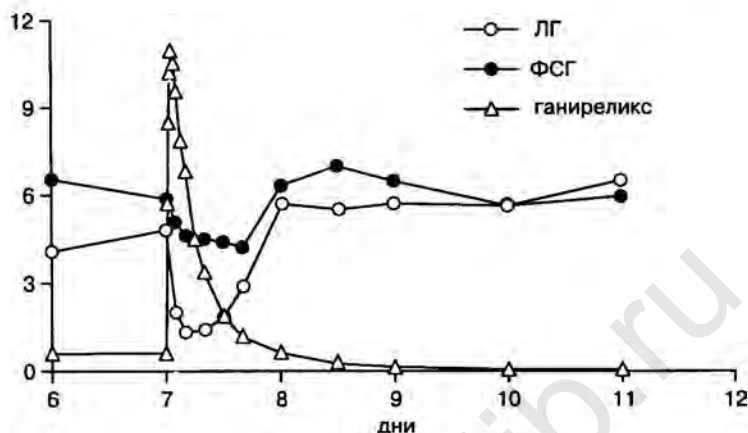


Рис. 3. Уровень ЛГ и ФСГ в сыворотке крови после подкожного, однократного введения 0,25 мг ганиреликса

в эффективных пределах в течение 2–3 дней (Obery J. et al., 1999). Таким образом, фармакокинетику препарата характеризуют: быстрое начало действия (в течение нескольких часов), связанное с высокой биодоступностью и прямым блокирующим действием на рецепторы гонадотрофов; быстрое восстановление уровня гонадотропинов после прекращения инъекций, связанное с быстрым выведением ганиреликса из организма и немедленной обратимостью его действия на рецепторы. Фармакокинетика ганиреликса предсказуема и пропорциональна введенной дозе. Описанные качества препарата (табл. 2) позволяют точно контролировать активность гипофиза, своевременно подавлять ее и восстанавливать.

Таблица 2

Основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства ганиреликса

Период полувыведения — 13 ч
Период последствия — 2–3 дня
Биодоступность после подкожного введения — 90%
Фармакокинетика пропорциональна дозе
Зависимое от дозы подавление функции гипофиза
Быстрое восстановление функции гипофиза после прекращения лечения

Протокол применения ганиреликса для предупреждения преждевременного выброса ЛГ

Введение в клиническую практику ант-ГнРГ ганиреликса позволяет проводить процесс стимуляции яичников на более современном и безопасном уровне, в коротком и простом режиме, что отвечает интересам пациентки. Такие отличительные свойства ганиреликса, как подавление секреции гонадотропинов без интернализации рецепторов на гонадотрофах, быстрый и обратимый характер действия, позволили существенно усовершенствовать протоколы контролируемой стимуляции суперовуляции без снижения ее эффективности.

В первую очередь это касается последовательности назначения ант-ГнРГ и гонадотропинов. Начало введения ганиреликса проводится на относительно поздних стадиях фолликулогенеза, на этапе появления лидирующего фолликула, достигшего 14 мм в диаметре (по данным УЗ-мониторинга). В отличие от агонистов ГнРГ ганиреликс вводится в течение короткого промежутка времени и на достаточно позднем этапе ЭКО, эндогенная выработка ФСГ в начале стимуляции суперовуляции не изменяется. Более того, после введения ганиреликса секреция ФСГ снижается в меньшей степени, чем ЛГ (Felberbaum R., Lunenfeld B. et al., 2002). Следовательно, требуются меньшая продолжительность лечения и меньшие дозы экзогенного ФСГ, чем при применении агонистов ГнРГ по «длинному» протоколу (см. рис. 4).

Во всех исследованиях ант-ГнРГ ганиреликса стимуляция фолликулогенеза осуществлялась рекомбинантным фоллитропином бета («Пурегон», Органон Нидерланды). Стимуляцию с помощью рекФСГ можно начинать в обычном режиме на 2–3-й день менструального цикла. Ганиреликс применяется подкожно, один раз в день. Предпочтительно начинать вводить ганиреликс на шестой день стимуляции рекФСГ. Применение ганиреликса может быть отложено при отсутствии фолликулярного роста на фоне рекФСГ. В этом случае начинать введение ганиреликса нужно с того дня, когда по крайней мере один фолликул достигнет 14 мм в диаметре (по данным УЗ-мониторинга).

Режим дозирования рекФСГ подбирается и корректируется индивидуально для каждой пациентки и зависит от числа и размера растущих фолликулов и от уровня эстрадиола. Применение ганиреликса должно продолжаться до того момента, пока фолликулы не достигнут 17 мм в диаметре. Лютеинизация фолликулов вызывается путем введения овуляторной до-

Применение ганиреликса



Применение агонистов ГнРГ

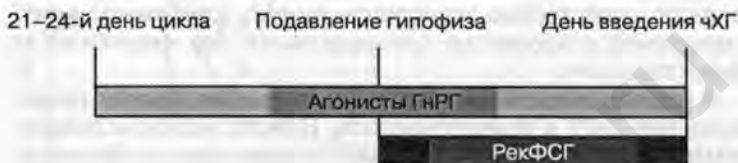


Рис. 4. Графическое сравнение протокола стимуляции суперовуляции рекФСГ с применением ганиреликса и с применением агонистов ГнРГ по длинному протоколу.

* В случае бедного ответа со стороны яичников назначение ганиреликса может быть отложено до тех пор, пока один из фолликулов не достигнет диаметра 14 мм и более. В случае выраженного роста фолликулов введение ганиреликса может быть начато с пятого дня стимуляции суперовуляции.

зы человеческого хорионического гонадотропина (чХГ). Последняя инъекция ант-ГнРГ проводится в день введения овуляторной дозы чХГ. В настоящее время проводятся также исследования (Fauser В., Itskovitz-Eldor J. et al., 2002) по применению агонистов ГнРГ в качестве триггеров овуляции (например, трипторелин в дозе 0,1–0,2 мг).

Требуется строго соблюдать ежедневный режим применения ганиреликса, поскольку препарат обладает коротким периодом полувыведения и быстрой обратимостью эффекта. Время между двумя инъекциями ганиреликса, также как и время между последней инъекцией ганиреликса и введением чХГ, не должно превышать 30 ч. Вводить препарат лучше приблизительно в одно и то же время дня для предупреждения преждевременного выброса ЛГ.

Следует заметить, что в клинических исследованиях поддержка лютеиновой фазы проводилась с помощью препаратов прогестерона и чХГ согласно обычной практике центров, участвовавших в исследованиях. В то же время, поскольку после отмены ант-ГнРГ функция гипофиза восстанавливает-

ся быстро, ожидается, что в протоколах с антагонистами гонадолиберина потребуется меньшая степень поддержки лютеиновой фазы, особенно с применением чХГ, чем в протоколах с агонистами ГнРГ (Albano C. et al., 1998).

Оптимальная доза ганиреликса, которая бы предупреждала преждевременное высвобождение ЛГ во время контролируемой стимуляции суперовуляции, была определена в ряде многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных исследований в 13 центрах ЭКО с участием 333 женщин (Itskovitz-Eldor J. et al., 1998). Применялись шесть разных дозировок ганиреликса от 0,0625 мг до 2 мг. Было показано, что доза 0,25 мг является оптимальной: были получены самая высокая частота имплантации эмбрионов (21%), частота беременности (34% на попытку и 27% на перенос) и минимальная частота преждевременной лютеинизации (менее 1%). При использовании больших доз снижалась частота имплантации, при меньших дозах ганиреликса резко возрастал риск преждевременного выброса ЛГ. В настоящее время не существует данных в пользу целесообразности применения других доз ганиреликса. Вопрос об использовании больших доз у женщин с индексом массы тела более 35 кг/м² находится на этапе исследований.

Клинический опыт применения ганиреликса

В крупных международных исследованиях показаны высокая эффективность ганиреликса, его безопасность, а также ряд преимуществ перед применением агонистов ГнРГ (Worm G., 2000; Fluker M., 2001).

Настоящее исследование проводилось в рамках III фазы клинических испытаний ганиреликса (предрегистрационные испытания в России).

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ант-ГнРГ ганиреликса у женщин, проходящих лечение с помощью метода ЭКО и ПЭ. Исследование проводилось по стандартам GCP (добросовестной клинической практики).

Под нашим наблюдением находились 30 женщин, обратившихся для проведения ЭКО и ПЭ. Средний возраст пациенток составил $31,4 \pm 0,8$ лет. Бесплодие было первичным у $46,6 \pm 2,9\%$ женщин, вторичным у $53,4 \pm 2,9\%$. В структуре бесплодия обследованной группы пациенток трубно-перитонеальное бесплодие наблюдалось у $66,7 \pm 2,4\%$, мужской фактор у $40,0 \pm 2,5\%$, эндометриоз у $3,33 \pm 1,2\%$, бесплодие неясного генеза у $3,33 \pm 1,2\%$ пациенток. Длительность бесплодия

варьировала от одного года до 14 лет, в среднем составила $5,9 \pm 0,6$ лет.

Стимуляция овуляции начиналась со 2–3-го дня менструального цикла препаратом рекомбинантного ФСГ Пурегоном («Органон», Нидерланды). Ганиреликс применялся с 6-го дня стимуляции ± 2 дня, вводился подкожно в дозе 0,25 мг, однократно. Проводился ультразвуковой и гормональный (ЛГ, ФСГ, E2, P) мониторинг. Критерием назначения овуляторной дозы человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) Прегнила («Органон», Нидерланды) являлось наличие в яичниках, по данным УЗИ, фолликулов диаметром 17–20 мм и толщина эндометрия 10 мм и более. Спустя 35–36 ч производился забор ооцитов путем трансвагинальной пункции, их оплодотворение при необходимости с использованием техники интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Перенос эмбрионов в полость матки осуществлялся на 3–5-й день после оплодотворения. Поддержку лютеиновой фазы проводили комбинированным применением чХГ и натуральных гестагенов (дюфастон, утрожестан).

Длительность стимуляции суперовуляции (число дней введения рекФСГ) варьировала от 8 до 15 дней, в среднем составила $8,7 \pm 0,3$ дня. Длительность применения ганиреликса – от 2 до 11 дней, в среднем $4,2 \pm 0,3$ дня. Общая средняя доза рекФСГ, полученного одной пациенткой за цикл стимуляции, составила $1658,3 \pm 97,7$ МЕ.

В результате стимуляции суперовуляции, по данным УЗИ, наблюдалось созревание от 2 до 16 фолликулов, в среднем $7,2 \pm 0,9$. На момент назначения овуляторной дозы чХГ ни в одном случае не наблюдалось ультразвуковых признаков преждевременной лютеинизации или овуляции. Концентрация уровня ЛГ в крови в среднем составляла в первый день стимуляции $6,8 \pm 0,3$ МЕ/л, в день начала применения ганиреликса $5,7 \pm 0,4$ МЕ/л, в день введения чХГ $3,5 \pm 0,2$.

Стандартная процедура ЭКО проводилась в $60,0 \pm 2,3\%$ случаев, оплодотворение методом ИКСИ в $40,0 \pm 2,3\%$ случаев. В группе, в которой оплодотворение проводилось стандартным ЭКО, количество полученных яйцеклеток в среднем составило $5,8 \pm 0,8$. В группе, в которой оплодотворение проводилось методом ИКСИ, среднее количество зрелых яйцеклеток составило $6,8 \pm 0,9$. Качество эмбрионов оценивалось по степени фрагментации. Доля эмбрионов отличного качества (I степени) составила $79,7 \pm 2,8\%$, доля эмбрионов хорошего качества (II степени) составила $18,8 \pm 1,9\%$ и удовлетворительного качества (III степени) составила $1,6 \pm 0,6\%$. В среднем

осуществлялся перенос $2,7 \pm 0,4$ эмбрионов. Производили перенос эмбрионов только отличного и хорошего качества. Беременность, подтвержденная повышенным уровнем в крови хорионического гонадотропина, через 2 нед. после переноса эмбрионов, наступила в 6 из 30 случаев ($17,1 \pm 3,1\%$) в расчете на одну попытку лечения. В расчете на 1 перенос, биохимическая беременность наступила в $20,0 \pm 3,7\%$. У одной из 6 пациенток с диагностированной биохимической беременностью произошел самопроизвольный выкидыш на ранних (доклинических) сроках. Беременность, подтвержденная ультразвуковым методом исследования, была диагностирована у 5 пациенток. Таким образом, частота клинической беременности составила $13,9 \pm 2,5\%$ в расчете на попытку и $16,7 \pm 3,0\%$ в расчете на перенос эмбрионов.

В исследуемой группе только у одной пациентки наблюдалось развитие синдрома гиперстимуляции яичников легкой степени тяжести. Средняя концентрация эстрадиола в день пункции фолликулов и аспирации ооцитов составила 2685 ± 267 пмоль/л. Случаев аллергических реакций или непереносимости в ответ на введение ганиреликса обнаружено не было.

В результате исследования был сделан вывод о том, что применение ганиреликса позволяет эффективно предотвратить преждевременный выброс ЛГ, что приводит к получению достаточного количества зрелых ооцитов, высокому уровню оплодотворения и к достаточной частоте имплантации. При этом отмечаются низкий процент развития синдрома гиперстимуляции яичников и хорошая переносимость препарата.

Новые возможности применения ганиреликса

Применение ганиреликса открывает новые возможности для индукции овуляции.

Так, предлагается вместо чХГ в качестве триггера овуляции использовать однократное введение агонистов ГнРГ, которые бы вызвали высвобождение эндогенных ЛГ и ФСГ. Эта возможность вызвать индукцию овуляции без увеличения риска развития СГСЯ была испытана J. Itskovitz с соавт. (2000). С этой целью авторы использовали дозу трипторелина (декапептил) $0,2$ мг у 8 пациенток, у которых имелся высокий риск развития СГСЯ (по крайней мере, 20 фолликулов диаметром более 11 мм и/или уровень сывороточного эстрадиола более 3000 пг/мл). В день, когда должна была проводиться индукция овуляции, среднее число фолликулов >11 мм составляло $25,1 \pm 4,5$, а средние концентрации E2 — 3675 ($2980-7670$) пг/мл. Через 4 ч пос-

ле инъекции агонистов ГнРГ и высвобождения эндогенных гонадотропинов сывороточные концентрации ЛГ и ФСГ составили 219 МЕ/л и 19 МЕ/л соответственно. Среднее число полученных ооцитов было $23,4 \pm 15,4$, из которых 83% были зрелыми (находились в метафазе II второго деления мейоза). При этом ни у одной из 8 пациенток не появились симптомы СГСЯ. Беременность от переноса полученных в этом цикле стимуляции эмбрионов наступила в 4 случаях (50%). Исследователи пришли к заключению, что агонисты ГнРГ могут применяться в качестве эффективного триггера высвобождения эндогенного овуляторного ЛГ с целью достижения ооцитами зрелости и с целью предупреждения развития СГСЯ у пациенток высокого риска. При сравнении эндокринного профиля после инъекции чХГ или инъекции трипторелина в схемах с ганиреликсом наблюдался более физиологичный пик ЛГ именно при введении агониста (Fauser B., Itskovitz-Eldor J. et al., 2002). Возможно, эти исследования позволят в ближайшем будущем отказываться от использования чХГ в качестве триггера овуляции.

Еще одной особенностью стимуляции с ант-ГнРГ является потенциальная возможность у ряда пациенток отказаться от поддержки функции желтого тела в посттрансферном периоде (Albano C. et al., 1998). Ганиреликс как препарат с коротким периодом полувыведения открывает в данном аспекте новые перспективы.

В настоящее время продолжают исследования по применению ганиреликса при некоторых онкологических заболеваниях (таких как рак простаты, рак яичника), доброкачественной гиперплазии простаты, миоме матки (Grundker C., 2002; De Blok S., 2001; Westphalen S., 2002; Shaw R., 2002; Zlotta A., 2002).

РОЛЬ СОМАТОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ЭКО И ПЭ

Б. В. Леонов, К. А. Яворовская, Н. Д. Фанченко,
Р. Н. Щедрина, Н. В. Дмитриева

В последние годы в мировой и отечественной литературе все более пристальное внимание уделяется участию вырабатываемого в передней доле гипофиза гормона роста (ГР) в репродуктивной функции женщины. Учитывая топографическую близость в аденогипофизе расположения центров выработки гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и ГР, существуют данные, указывающие на прямое участие ГР в процессах овуляции и имплантации (Вихляева Е. М., 2000).

Вырабатываемый в передней доле гипофиза гормон роста или соматотропный гормон (СТГ), не являясь специфическим гормоном репродуктивной системы, тем не менее оказывает большое влияние на процессы репродукции. Известно, что как избыток, так и недостаток продукции СТГ может вызвать нарушения функции репродуктивной системы (Мельниченко Г. А., 1999).

Доказательством отрицательного влияния гиперпродукции соматотропного гормона на функцию репродуктивной системы является тот факт, что лечение акромегалии и нормализация уровня СТГ в крови приводит к восстановлению функции репродуктивной системы, вплоть до полного восстановления генеративной функции (Леопов В. В., 1998).

До сих пор в клинической практике при предварительном обследовании женщин, как правило, соматотропная функция гипофиза не оценивалась.

В исследованиях, проведенных в лаборатории клинической эмбриологии и лаборатории эндокринологии НЦ АГиП РАМН было установлено, что частота эндокринных нарушений у бесплодных супружеских пар в два раза больше, чем у практически здоровых людей (Abd El-Hamid M.W., 1988). При этом нарушение соматотропной функции гипофиза по типу гиперпродукции СТГ на сегодняшний день обнаруживается у 45% женщин, страдающих бесплодием и обратившихся с целью проведения метода ЭКО и ПЭ, тогда как в 1998 году эта цифра составляла 27,9%.

В последнее время в литературе появились сообщения об увеличении числа пациенток с так называемыми молчащими

аденомами гипофиза. У таких пациенток с высоким уровнем ГР и верифицированной аденомой гипофиза по данным МРТ клиническая картина акромегалии практически отсутствует. Однако у данного контингента пациенток выявлена высокая частота нарушений функции репродуктивной системы.

В связи с тем что не только выраженные формы нарушения продукции соматотропного гормона, но и субклинические формы этой патологии сопровождаются нарушениями функции репродуктивной системы, представляется актуальным детальное изучение роли СТГ в реализации программы ЭКО и ПЭ у женщин, страдающих бесплодием, с целью их подготовки к программе и повышения эффективности ее реализации.

СТГ секретируется в передней доле гипофиза соматотрофами, которые составляют около 50% всех клеток аденогипофиза и контролируется гормонами, секретируемыми гипоталамусом, которые попадают в гипофиз через системы воротных кровеносных сосудов.

Гормон роста представляет собой полипептид, состоящий из 191 аминокислоты. Он необходим для нормального роста, хотя действует преимущественно опосредованно за счет стимуляции синтеза в печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), известного также под названием соматомедин-С.

Метаболические эффекты ГР проявляются в усилении липолиза (кетогенное действие), повышении продукции глюкозы печенью и снижении захвата глюкозы тканями (диабетогенное действие), а также повышении синтеза белка (анаболическое действие).

Влияние гормона роста на организм весьма многообразно. Положительно влияя на величину костной и мышечной ткани, ГР проявляет эффекты анаболического гормона посредством ИФР-1. Результаты недавних исследований, зафиксировавших высокое содержание ИФР-1 в желтом теле и эндометрии, начинают использоваться на практике при проведении фертилизации женщин с гонадотропным гипогонадизмом *in vivo*, когда к лечению гонадотропинами добавляется терапия генно-инженерным ГР, что приводит к дозозависимому увеличению содержания гонадотропинов и наступлению беременности (Марова Е.И., 1999).

Необходимо отметить липолитический эффект ГР, результатом которого является снижение объема жировой массы. Посредством ИФР-1 и ИФР-2 соматотропный гормон оказы-

вает анаболические эффекты на рост и дифференцировку клеток, хондрогенез, линейный рост.

Являясь контринсулярным гормоном, ГР повышает уровень гликемии, стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз.

Выделение гормона роста находится под сложным физиологическим контролем, осуществляемым как двумя гипоталамическими гормонами — гормоном, высвобождающим ГР (ГВГР, или СТГРГ), и гормоном, ингибирующим высвобождение ГР (соматостатин), так и другими гормонами.

В гипофизе соматомедин-С осуществляет отрицательную обратную связь, модулируя эффекты СТГРГ, а в гипоталамусе совместно с самим ГР он стимулирует выделение соматостатина.

Концентрация гормона роста в крови значительно колеблется в течение дня. Физиологическая секреция происходит в форме спорадических выбросов, длящихся 1–2 ч, преимущественно во время сна. Пиковые концентрации могут достигать 40 МЕ/л.

Импульсы секреции СТГ хорошо выражены в состоянии покоя, однако проявления активности в повседневной жизни, такие как прием пищи, физические нагрузки, стресс, сон, а также падение концентрации глюкозы в крови, голодание могут оказывать модулирующее действие на характер секреторного профиля гормона роста.

Кроме внешних факторов на секрецию СТГ влияет целый ряд внутренних факторов. Среди них стимулирующее действие оказывает увеличение концентрации аминокислот в крови, повышение плазменного инсулина, уровня кортизола, тироксина и трийодтиронина. Половые стероиды стимулируют выработку ГР. Именно этим объясняется повышение уровня ГР при беременности. У женщин с поликистозом яичников, а также у пациенток, получающих терапию эстрогенами, уровень ГР повышен.

Глюкокортикоиды являются антагонистами СТГ. Как показал M.W.Abd El-Namid (1988), большие дозы глюкокортикоидов могут почти полностью затормозить его действие. В работе этого автора показано, что суточный ритм секреции СТГ так же, как и амплитуда его импульса и его дневной уровень, коррелирует с суточной динамикой изменения концентрации эстрадиола в крови. Эти факты являются прямым доказательством взаимодействия этих двух гормонов, а следовательно, и взаимодействия двух эндокринных функций — соматотропной и репродуктивной. Корреляции суточного ритма секреции СТГ с тестостероном не обнаружено.

Следует отметить, что наиболее достоверным критерием диагностики нарушений синтеза ГР является определение вырабатываемого в печени инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1) — основного ростового фактора-посредника ГР в сыворотке крови. Это связано с тем, что концентрация ИФР-1 на протяжении суток остается относительно постоянной в отличие от импульсного колебания ГР.

При избыточной секреции гормона роста вследствие опухоли гипофиза у детей развивается гигантизм, а у взрослых — акромегалия; недостаточность синтеза СТГ проявляется в виде задержки роста у детей, у взрослых клинически это состояние обычно протекает бессимптомно.

По данным ряда авторов повышение уровня гормона роста в 95% случаев обусловлено наличием опухоли гипофиза — соматотропиномы. Достаточно редко встречается экстрагипофизарная локализация опухоли. Менее 1% опухолей связано с повышением секреции соматотропин-рилизинг гормона (СТРГ) гипоталамусом.

Эктопированные опухоли, продуцирующие СТГРГ из островковых клеток поджелудочной железы, бронхов, желудочно-кишечного тракта, легких, составляют 2% (Марова Е.И., 1999).

Имеются единичные описания развития злокачественных опухолей — сарком, хотя инвазивный рост соматотропином довольно частое явление. Необходимо обратить внимание на различия между понятиями «злокачественность» и «инвазивность». Гипофизарная опухоль является злокачественной в тех случаях, когда обнаруживаются отдаленные метастазы в органы и ткани. Сам факт инвазии не является признаком злокачественной опухоли гипофиза (Марова Е.И., 1999).

Опухоли гипофиза составляют приблизительно 10% внутримозговых опухолей и представляют собой одну из форм новообразований эндокринной системы у человека, вызывающих клиническую картину, проявляющуюся в основном синдромами гипер- или гипосекреции тех или иных гормонов передней доли гипофиза или симптомами, связанными с непосредственным воздействием массы самой опухоли на окружающие структуры гипоталамо-гипофизарной области. Недиагностированные при жизни аденомы гипофиза распространены более широко и обнаруживаются в 11–23% всех аутопсий. Опухоли гипофиза, как правило, доброкачественные. Признаки локальной инвазии опухоли выявляются при патоморфологическом исследовании в 42% случаев (Shellock F.G., 1994).

С внедрением в клиническую практику метода компьютерной томографии качество лучевой диагностики стало принципиально иным, поскольку появилась возможность рентгеновскими методами увидеть мягкотканые образования в нетрадиционной для рентгенологии поперечной плоскости (Марова Е.И., 1990).

В настоящее время практически повсеместно используются томографы III и IV поколений, оснащенные программами спирального сканирования. Точность диагностики повышается благодаря использованию для усиления изображения внутривенного введения рентгеноконтрастных препаратов (Марова Е.И., 1999).

Если в 70–80-е годы большинство исследователей приводило данные о возможности визуализации опухолей sellarной области в 30–65% случаев, верифицированных затем оперативно или при аутопсии, то в последнее десятилетие использование современных компьютерных томографов и усовершенствованных методик контрастного усиления изображения позволило повысить качество диагностики до 72–90% (Elster A.D., 1993).

Наиболее распространенная рентгенологическая классификация аденом гипофиза базируется на определении их размеров: микроаденомы – это новообразования до 1 см в диаметре, макроаденомы – опухоли более 1 см.

Особенно внимательно следует относиться к ранним рентгенологическим симптомам микроаденомы гипофиза. Такими симптомами являются: 1) локальный остеопороз спинки турецкого седла; 2) тотальный остеопороз стенок турецкого седла с сохранением нормальной структуры костей свода черепа; 3) истончение стенок турецкого седла; 4) истончение и выпрямление передних или задних клиновидных отростков.

Соматотропиномы находятся на втором месте по частоте опухолевого поражения гипофиза (20–25% по отношению ко всем аденомам). Примерно в 80% случаев диагностируются аденомы с эндопараселлярным распространением. Для соматотропином наиболее характерен инфраселлярный рост по направлению к основной пазухе клиновидной кости. Супраселлярная экспансия СТГ-продуцирующих аденом и хиазмальный синдром встречаются реже, чем при пролактиномах или «неактивных» аденомах.

Соматотропиномы с супраселлярным ростом встречаются примерно в 40% наблюдений (Мельниченко Г.А., 1999).

Однако в ряде случаев даже КТ с применением контрастного вещества не дает четкой информации о наличии адено-

мы, характере ее распространения. В этих случаях оптимальным методом диагностики является магнитно-резонансная томография (МРТ).

В последние годы МРТ приобретает все большее значение в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной области и становится методом выбора при обследовании больных с подозрением на наличие аденомы гипофиза. Получение срезов толщиной 2—3 мм в любой плоскости, отсутствие артефактов от костных структур основания черепа дает возможность по характеру сигнала от аденогипофиза судить не только о наличии аденомы, но и ее внутренней структуре (кровоизлияния, кисты и т.д.); при этом четко визуализируется воронка гипофиза и прилежащие структуры, таких как перекрест зрительных нервов и кавернозные синусы (Кущель Ю.В., 1993)

Возможность проведения исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях (сагиттальной, аксиальной и фронтальной) позволяет получить дополнительную информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях sellarной области, более точно определить степень вовлечения в процесс параселлярных структур. Отсутствие лучевой нагрузки и возможность применения данного метода многократно особенно ценно для динамического наблюдения за опухолями гипофиза на фоне проведения лечения.

Таким образом, учитывая тот факт, что гиперпродукция СТГ встречается у пациенток программы ЭКО и ПЭ достаточно часто при отсутствии специфических жалоб, нам представляются актуальными детальное исследование роли гормона роста в реализации программы ЭКО и ПЭ, разработка алгоритма обследования таких пациенток, схем подготовки и стимуляции суперовуляции, динамического контроля для повышения безопасности реализации программы.

С этой целью нами было обследовано 2200 женщин активного репродуктивного возраста, обратившихся в Центр для лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ, из них 336 женщин были обследованы более детально. В данную группу вошли пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, мужья которых имели фертильную сперму. Кровь для исследования забирали из локтевой вены, утром (до 11 ч) натощак, в горизонтальном положении. Уровень гормонов оценивался в раннюю фолликулиновую фазу цикла, учитывая физиологическое повышение уровня СТГ в периовуляторный период и фазу расцвета желтого тела.

Уровень СТГ оценивался с помощью хемилюминесцентного метода, используя автоматический анализатор «Immu-lite» и реактивы фирмы «DPC» (США).

При анализе полученных результатов были использованы рабочие нормативы концентрации СТГ в крови в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла для женщин репродуктивного возраста – 0,2–7,0 мМЕ/л.

Повышенный уровень гормона роста у пациенток программы ЭКО и ПЭ не был связан с приемом фармакологических препаратов (в том числе гормональных), способных повлиять на продукцию СТГ, так как предварительное обследование женщин проводилось перед началом программы до использования каких-либо гормональных и негормональных препаратов.

Доля пациенток с повышенным уровнем соматотропина в крови составила 45,5%. Интервал колебания уровня СТГ у них составил от 7 до 90 мМЕ/л. Число пациенток с концентрацией гормона выше 10 и выше 20 мМЕ/л примерно одинаково и составляет 35%. Уровень гормона до 10 мМЕ/л отмечен у 24% женщин. Доля пациенток с концентрацией гормона выше 50 мМЕ/л составляет 6%. Одновременное повышение уровня ПРЛ и СТГ наблюдалось у 6% женщин.

336 пациенток с гиперпродукцией СТГ и ПРЛ вне зависимости от степени повышения были обследованы с использованием ЯМР-томографии.

На основании этих исследований наличие микроаденомы гипофиза было установлено у 22% пациенток с повышенным уровнем пролактина. Причем пациентки разделились поровну между теми, кто имел только повышенный уровень пролактина (44,5%), и теми, кто имел наряду с повышенным уровнем пролактина и повышенный уровень СТГ (55,5%).

У пациенток с повышенным уровнем СТГ в крови микроаденома на основании результатов ЯМР-томографии была установлена в 28% случаев. При этом 85,7% пациенток имели только повышенный уровень СТГ и 14,3% одновременно повышенный уровень СТГ и ПРЛ.

Таким образом, частота выявления микроаденом гипофиза у пациенток с повышенным уровнем ПРЛ и СТГ практически одинакова. В то же время доля пациенток с повышенным уровнем СТГ почти в 4 раза выше, чем с повышенной концентрацией пролактина в крови. В группе пациенток с повышенным уровнем ПРЛ и СТГ при анализе корреляции наличия микроаденомы с продуцируемыми ею гормонами картина значительно различается. У женщин с повышенным уровнем

нем только СТГ в 85,7% случаев выявляется микроаденома; в то время как у пациенток с одновременно повышенным уровнем СТГ и ПРЛ микроаденомы обнаруживаются в 6 раз реже (14,3%). Частота выявления макроаденом у пациенток с одновременно повышенным уровнем ПРЛ и СТГ практически одинакова и составляет соответственно 8,7 и 9,0%.

Конечным результатом улучшения параметров фолликулогенеза, увеличения жизнеспособности эмбрионов и интенсификации их дробления при адекватной коррекции повышенного уровня СТГ является повышение конечной эффективности программы ЭКО и ПЭ в 3–3,5 раза. Особого интереса заслуживает высокий процент наступления спонтанных беременностей на фоне коррекции (без использования вспомогательных репродуктивных технологий).

Таким образом, частота выявления гиперпролактинемии у бесплодных пациенток программы ЭКО и ПЭ не выходит значительно за пределы таковой у популяции здоровых людей, в то время как повышенный уровень СТГ у них обнаруживается значительно чаще и составляет почти половину обследуемых. Особый интерес представляет тот факт, что эти женщины не обнаруживают каких-либо клинических проявлений акромегалии, а менструальный цикл у большинства из них регулярный.

Полученные нами факты не представляются уникальными, так как в литературе последних лет имеются сообщения о выявлении так называемых молчащих (без клинических проявлений) микроаденом, которые, однако, сопровождаются нарушениями репродуктивной и генеративной функции (Sauter D., 1991).

Следует отметить, что наиболее достоверным критерием диагностики нарушений синтеза ГР является определение вырабатываемого в печени инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1) – основного ростового фактора-посредника ГР в сыворотке крови. Это связано с тем, что концентрация ИФР-1 на протяжении суток остается относительно постоянной в отличие от импульсного колебания ГР.

Для безопасности программы ЭКО и ПЭ решение вопроса о природе обнаруженного нами явления – имеем ли мы дело с начальными этапами развивающейся патологии (акромегалии) или с самостоятельным синдромом, формирующимся на фоне повышения уровня ГР и приводящим к нарушению репродуктивной функции, – представляется чрезвычайно актуальным, так как при реализации программы используются большие дозы различных гормональных препаратов, не ин-

дифферентных для соматотропной функции гипофиза. Кроме того, основным риском программы ЭКО и ПЭ является синдром гиперстимуляции яичников, который сопровождается еще более резким повышением уровня ГР.

На сегодняшний день мы не можем ответить на вопрос о природе повышенного уровня ГР у значительной доли женщин программы ЭКО и ПЭ. Однако, учитывая все вышесказанное нами, был разработан алгоритм обследования, коррекции, индивидуального подбора схем стимуляции супероовуляции, мониторинга процесса стимуляции и периода после переноса эмбриона в матку.

Результаты реализации разработанного нами алгоритма свидетельствуют как о влиянии выявленных при предварительном обследовании повышенного уровня ГР на репродуктивную и генеративную функции пациенток программы ЭКО и ПЭ, так и на реальное повышение конечной эффективности программы.

Представленная работа имела своей целью привлечь внимание клиницистов к необходимости предварительной оценки соматотропной функции гипофиза при обследовании бесплодных женщин. Введение в практику предлагаемого нами алгоритма позволило повысить эффективность программы ЭКО и ПЭ, получить высокий процент спонтанных беременностей и подойти к решению вопроса о природе повышенного уровня ГР у женщин программы ЭКО и ПЭ.

4

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ: МЕДИЦИНСКИЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

В. И. Кулаков

В настоящее время одной из главных характеристик демографического развития России является депопуляция, то есть естественная убыль населения.

Превышение уровня смертности над рождаемостью впервые было отмечено в 1992 г. и к 2001 г. достигло почти двукратной величины, а в некоторых сельских районах европейской части разрыв был еще больше. В итоге за последние 10 лет население страны сократилось на 3,5 млн человек, несмотря на то, что потери от естественной убыли почти наполовину компенсируются притоком мигрантов (рис. 1).

В России сложилась ситуация, характеризующаяся резким падением суммарного коэффициента рождаемости с 2,0 до 1,25, снижением доли повторных рождений с 51 до 31%. Депопуляция приобрела уровень национальной проблемы, поскольку затронула практически все регионы и крупные этнические группы. На этом фоне низкая рождаемость в России стала одним из главных факторов сокращения численности населения.

Особую остроту депопуляция приобрела у государствообразующего этноса — русских, составляющих более 4/5 населения. Именно этот факт доказывает исключительную опасность депопуляции для будущего России.

В настоящее время репродуктивное здоровье становится важной проблемой общего здоровья населения. Во-первых, оно затрагивает интересы наиболее активной его части — населения трудоспособного возраста, поскольку границы фер-

тивного возраста (15–49 лет) и трудоспособного возраста (16–55/59 лет) очень близки. Во-вторых, репродуктивное здоровье каждого данного поколения оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье последующего поколения, а репродуктивное поведение данного поколения способствует формированию определенного «репродуктивного менталитета» у последующего.

На состояние репродуктивного здоровья значимое влияние оказывает соматическое и психическое здоровье населения. За последние годы увеличилась доля заболеваний с хроническим, рецидивирующим течением, возросло число заболеваний системы кровообращения, нервной системы, мочеполовых органов, инфекционных болезней. Отмечен рост числа психических заболеваний, алкоголизма, наркомании. В 2 раза за последние 5 лет возросло число болеющих туберкулезом.

Большую тревогу вызывает рост инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) и СПИДа. Увеличение числа больных ИППП и СПИДом происходит на фоне роста токсикомании, наркомании, алкоголизма.

В последние годы практически сформировалась новая большая группа риска – это дети и подростки, рано начинающие половую жизнь, употребляющие алкоголь и наркотики, занимающиеся подпольной проституцией.

К началу репродуктивного периода каждый подросток имеет по крайней мере одно хроническое заболевание; выросла частота инвалидности с детства, частота ранних аборт и венерических заболеваний среди подростков.

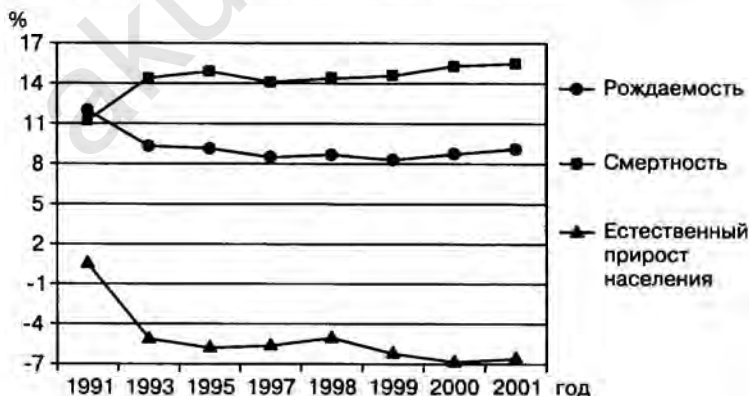


Рис. 1. Демографические показатели в России

Весомые размеры приобрел рост заболеваемости репродуктивной системы женского организма. Возросло число расстройств менструального цикла у подростков и у взрослых женщин (в 3,5 и в 2 раза соответственно); число заболеваний воспалительного характера за последние 7 лет увеличилось у подростков в 5,4 раза, у взрослых в 1,3 раза; в 1,1 раза увеличилась частота онкологических заболеваний женских половых органов; число заболевших сифилисом среди девочек до 14 лет увеличилось в 112 раз, у девушек-подростков в 67,2 раза, у взрослых женщин в 49 раз.

Проблема аборта для России продолжает оставаться национальной. Так, из 10 беременностей 7 заканчиваются абортами, причем каждый 10-й аборт у лиц в возрасте до 19 лет, а более 2 тыс. абортов ежегодно производится у подростков до 14 лет. Сохраняется высокий уровень осложнений после абортов (рис. 2).

Рост заболеваний репродуктивной системы и соматической патологии во многом определяет увеличение числа осложнений во время беременности и родов, в результате чего число нормальных родов в России снизилось до 31,1%. Следствием этого является наличие неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья новорожденных детей. Каждый третий рожденный ребенок имеет отклонения в состоянии здоровья. Отмечается высокий процент рождения недоношенных и не-

**В России за год производится
более 2,5 млн абортов, в том числе
у 11% женщин в возрасте до 19 лет**



На 100 родов регистрируется 191 аборт

Рис. 2. Количество абортов в год в России

зрелых детей, сохраняется высокий уровень младенческой и материнской смертности.

Важным аспектом репродуктивного здоровья населения являются лечение бесплодия и невынашивания беременности.

Частота бесплодных браков в России превышает 15%, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является критическим уровнем. В стране, по неполным подсчетам, зарегистрировано 5,5–6,5 млн бесплодных супружеских пар (рис. 3).

Показатель женского бесплодия возрос с 53,2 в 1990 г. до 66,1 в 2000 г. (на 100 тыс. женщин), то есть почти на четверть за 10 лет. Динамика мужского бесплодия еще более показательна: доля его в структуре бесплодных браков, по различным данным клинической статистики, возросла почти на 50%.

На сегодняшний день можно считать проблему излечения бесплодия принципиально решенной. Использование современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволяет восстановить репродуктивную функцию у большинства больных (см. рис. 4). Этому способствовали научные достижения последних десятилетий: расшифровка механизмов эндокринного контроля менструального цикла, синтез и клиническое применение гормональных препаратов, использование эндоскопических методов диагностики и лечения, разработка и внедрение в клиническую практику методов экстракорпорального оплодотворения.

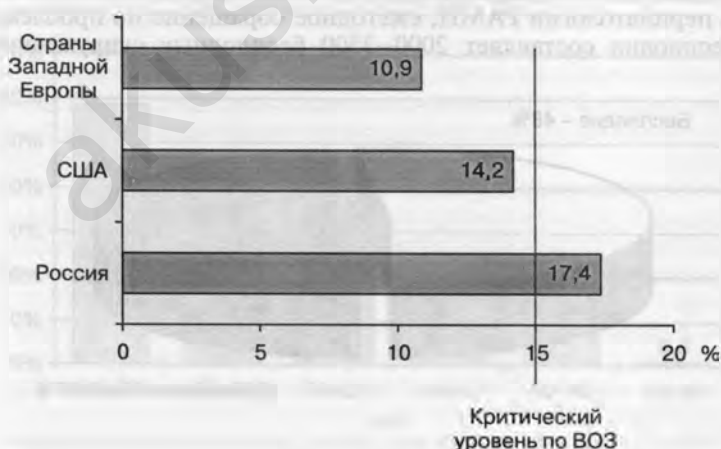


Рис. 3. Частота бесплодия в браке

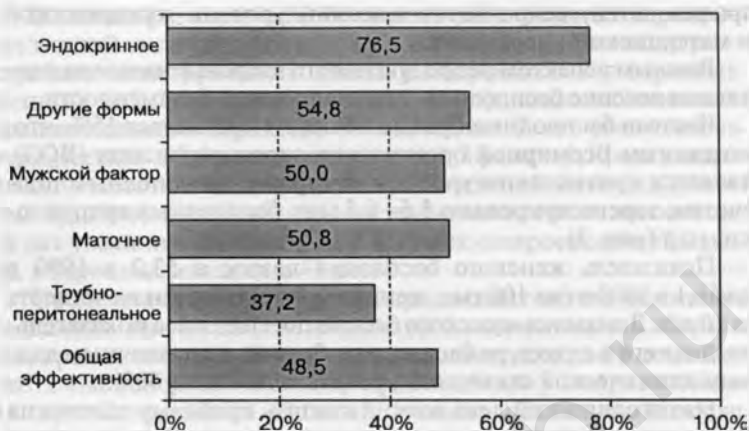
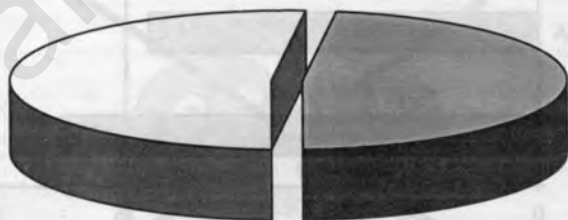


Рис. 4. Эффективность восстановления репродуктивной функции в зависимости от основных клинических форм бесплодия с использованием методов ВРТ

Использование современных диагностических и лечебных методик позволяет в течение 2–4 мес. обследования установить причины бесплодия у 99,6% больных и добиться восстановления репродуктивной функции в течение 12–15 мес. лечения у 60–70% ранее бесплодных супружеских пар.

По данным научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, ежегодное обращение по проблеме бесплодия составляет 2000–3500 бесплодных супружеских

Бесплодие – 48%



Другие причины – 52%

Рис. 5. Причины обращения за медицинской помощью в гинекологические подразделения НЦ АгиП РАМН

пар (рис. 5), из них беременность после лечения наступает приблизительно у 1000. Таким образом, рождается около 1500 детей (учитывая многоплодные беременности) у ранее бесплодных пациентов.

Однако реальная эффективность излечения бесплодия в масштабах страны значительно ниже и не превышает 25–30%. Основной причиной этого является неправильная тактика ведения больных, а именно: процесс обследования больных растягивается до 2–3 лет; используются рутинные методы, не дающие возможности выявить причину бесплодия; больные обращаются в несколько (до 4) лечебных учреждений, не специализированных по проблеме бесплодного брака; у каждой третьей пациентки применяется неэффективное, а нередко и вредящее репродуктивному здоровью пациентки лечение. В результате этого средний возраст женщин, обратившихся в специализированные лечебные учреждения, составляет более 30 лет, длительность бесплодия около 10 лет, длительность предыдущего лечения более 5 лет, более 60% больных приобретают дополнительные факторы бесплодия. Эффективность лечения бесплодия снижается в 3–4 раза от исходно предполагаемой; при этом возрастают материальные затраты на лечение (см. рис. 6 и 7).

Можно бесспорно утверждать, что эффективность лечения бесплодия определяется быстрым и обоснованным выявлением основной причины бесплодия; перспективным определением этапов восстановления репродуктивной функции;

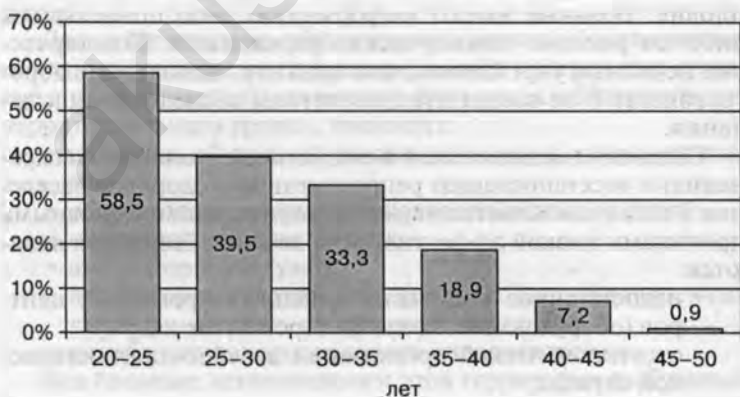


Рис. 6. Эффективность восстановления репродуктивной функции в зависимости от возраста пациенток

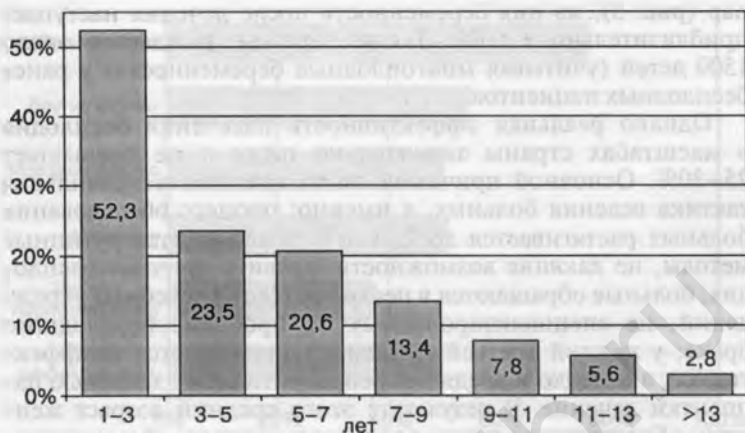


Рис. 7. Эффективность восстановления репродуктивной функции в зависимости от длительности бесплодия

преимуществом между этапами лечения; сосредоточением всех этапов лечения в едином специализированном лечебно-диагностическом блоке.

На практике эти принципы не соблюдаются. Ни одно звено государственных лечебных учреждений (женская консультация, консультация «Брак и семья», «Центры планирования семьи», гинекологические отделения больниц) не соответствуют в полном объеме задачам лечения бесплодия. Больные имеют информацию либо понаслышке, либо по рекламе коммерческих учреждений. Коммерческие лечебные учреждения, как правило, используют дорогостоящие и не всегда нужные методы обследования и лечения.

Состояние медицинской и социальной помощи по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья населения России оказывается неудовлетворительным. Основными причинами низкой эффективности лечения бесплодия являются:

- недостаточное количество специализированных центров (оборудование, квалифицированные кадры);
- отсутствие четкой организации лечебно-диагностической службы;
- отсутствие программы профилактических мероприятий в связи с высокой частотой аборт как способа регулирования рождаемости; высокой частотой заболеваний,

передаваемых половым путем; инвазивностью хирургических вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, недостаточным использованием эндоскопических методов диагностики и лечения.

К 2001 г. в стране насчитывался 331 центр планирования семьи и репродукции, но зачастую в таких центрах нет необходимого оборудования и оснащения, квалифицированных специалистов.

Крупные медицинские центры, способные эффективно решать проблему бесплодия, сосредоточены преимущественно в столицах – Москве и Санкт-Петербурге. На периферии, даже в больших городах, не говоря уже об окраинах и сельских районах, такой помощи практически нет. Препятствием является высокая стоимость современных методов лечения бесплодия, составляющая, в среднем, 2000–5000 долларов США на одну бесплодную пару. Вследствие этого значительная часть населения России не может получить медицинскую помощь, необходимую им для рождения ребенка.

Нельзя не отметить отсутствие помощи государства этой категории населения. Эта помощь крайне необходима сегодня и должна быть адресной, направленной конкретной семье.

При оптимальной организации лечебно-диагностической помощи, наличии современного оборудования и высококвалифицированных кадров один специализированный центр репродукции даст возможность восстановить репродуктивную функцию у 2500–5000 бесплодных супружеских пар в год.

Для действительно эффективного лечения бесплодия необходимо создание специализированных центров или структур при крупных объединенных больницах областного или территориального уровня, имеющих:

- персонал, обученный по специальности «репродуктология»;
- оборудование – ультразвуковое, эндоскопическое;
- стационар не более 20 коек;
- амбулаторную службу;
- лабораторную службу (лаборатории: эндокринологические, клинические, иммунологические);
- службу экстракорпорального оплодотворения.

Все больные, относящиеся к этой территории и обращающиеся по поводу лечения бесплодия, должны сразу же направляться в указанные специализированные лечебные учреждения.

Обобщение опыта лечения бесплодия позволило нам сформировать концепцию диагностики и лечения бесплодия в браке, которая предполагает:

- диагностику причин бесплодия с помощью стандартизированного алгоритма обследования в течение 2–3 мес. от момента обращения супружеской пары;
- перспективное определение этапов восстановления репродуктивной функции;
- преемственность между этапами лечения;
- проведение всех этапов диагностики и лечения, включая использование вспомогательных репродуктивных технологий, в едином специализированном лечебно-диагностическом центре.

Пристального внимания медиков заслуживает состояние физического, психического и интеллектуального здоровья детей, рожденных в результате лечения бесплодия. Мнение общественности по этому вопросу неоднозначно. Сегодня мы можем абсолютно обоснованно и ответственно говорить о том, что дети здоровы физически и психически, а их интеллектуальный уровень значительно выше, чем средний у сверстников. Это, прежде всего, объясняется рождением в семье желанного и долгожданного ребенка, поэтому родители тратят все свое время, любовь и внимание на воспитание и развитие детей.

Имеющийся опыт показывает, что ранее бесплодные супружеские пары являются самыми лучшими родителями. Среди таких семей практически нет разводов и «брошенных» детей. Если среднее число детей среди женщин репродуктивного возраста составляет 1,2, то среди пациенток, успешно лечившихся по поводу бесплодия, — 2,3, т.е. женщины подвергаются повторным курсам лечения, несмотря на его высокую стоимость, чтобы иметь второго, третьего, а иногда и четвертого ребенка. Дети здоровы, любимы и счастливы благодаря воспитанию в семье.

Немаловажным фактором, снижающим репродуктивный потенциал населения, являются репродуктивные потери вследствие невынашивания желанной беременности. По статистике каждая пятая желанная беременность прерывается. Причины этого явления достаточно многообразны, но несомненно значение социальных факторов: экологии, питания беременной, режим труда и отдыха, доступность квалифицированной медицинской помощи. Решение этой проблемы способствовало бы ежегодному рождению тысяч желанных детей.

Наименее решенным аспектом в проблеме бесплодного брака являются диагностика и лечение различных форм мужского бесплодия. Методы вспомогательной репродукции, такие как ИКСИ и его модификации, позволяют решить проблему отцовства при олигозооспермии и астенозооспермии, но вряд ли можно говорить о наличии на сегодняшний день четкого, научно обоснованного алгоритма, раскрывающего этиологию, патогенез различных нарушений сперматогенеза и дающего эффективные рекомендации по диагностике и лечению различных форм мужского бесплодия.

Дальнейшие перспективы в вопросах восстановления и сохранения репродуктивной функции человека видимо будут развиваться в трех основных направлениях.

Первое – фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне, позволяющие выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза, овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, nidации и имплантации яйцеклетки, эмбриона. Знания вышеуказанных механизмов обусловят эффективное проведение целого ряда профилактических и лечебных мероприятий, направленных на восстановление и сохранение репродуктивной функции у женщин и мужчин.

Второе – дальнейшая разработка новых медицинских технологий: методы вспомогательной репродукции; новые препараты и схемы стимуляции овуляции; модификация эндоскопических операций; внедрение в акушерско-гинекологическую практику методов предимплантационной и пренатальной диагностики, которые будут осуществляться как на базе фундаментальных биологических исследований в области репродукции, так и на основе развития медицинской техники.

И наконец третье направление – это совершенствование методов организации лечебного процесса. Только хорошая организация позволит действительно внедрить в практическое здравоохранение новые медицинские технологии, разработанные на основе результатов фундаментальных исследований.

Состояние репродуктивного здоровья населения является предметом интереса не только медицинской практики, но и мировой общественности. Репродуктивное здоровье женщин выделяется своей общественно-политической значимостью, так как оно напрямую связано со здоровьем детей, а следовательно, – с будущим государства и нации.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОК В КОМПЛЕКСЕ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АБОРТА

И.С.Савельева

Практически все население России репродуктивного возраста прибегает к различным методам регулирования числа рождаемых детей и сроков их появления на свет. При этом, несмотря на некоторые позитивные сдвиги, сохраняется неблагоприятное соотношение между практикой прерывания беременности и практикой ее предотвращения, т.е. собственно планированием семьи. Прерывание беременности, или искусственный аборт, продолжает занимать неоправданно большое место в структуре методов регуляции рождаемости, а уровень аборт в России остается одним из самых высоких в мире. Даже если сравнивать Россию только со странами, имеющими сходный уровень рождаемости, число аборт на 100 родов в России иногда превышает соответствующий показатель других стран в 5, 10 раз, а то и более. Несмотря на то что за последние 10 лет (1990–2000 гг.) как абсолютное число аборт, так и число аборт на 1000 женщин фертильного возраста сократилось вдвое, абортами по-прежнему заканчивается большая часть беременностей – 64,2% или чуть меньше – 2/3 в 1999 г.

Результаты исследовательского проекта, осуществляющегося на территории Пермской области НЦ АГиП РАМН при поддержке Engenderhealth, Американского агентства по международному развитию и московского офиса «Гедеон Рихтер», свидетельствуют, что 70% женщин делают аборт в активном репродуктивном возрасте (21–34 г.), причем каждая вторая женщина моложе 24 лет. По данным, полученным в этом исследовании, суммарный коэффициент аборт составил 2,6 аборт в среднем на одну женщину. Широко распространено повторное прерывание беременности в течение календарного года: 29,6% женщин имели повторные аборт, каждая третья женщина после родов в течение ближайших 6 мес. после родов имела прерывание беременности. Для большинства прерывающих беременность основные причины: «сейчас не время» (29,2%), социально-экономические причины (24,5%), нежелание иметь детей (18,9%). 16% женщин, которым был произведен аборт в последние 5 лет, требовалось лечение осложнений. Таким образом, подавляющее число жен-

щин нуждается в длительном использовании эффективных методов контрацепции и необходимости лечения осложнений после аборта.

Не всегда только женщины «виноваты» в том, что часто прерывают нежелательную беременность. Отсутствие образовательных программ для населения, особенно для молодежи, не способствуют формированию «культуры здоровья». Так, данные анкетирования молодежи в 6 регионах Российской Федерации (проект «Репродуктивное здоровье и репродуктивные права молодежи РФ» Фонда ООН по народонаселению, 2000) свидетельствуют о невысоком уровне знаний в области репродуктивного здоровья и последствиях искусственного прерывания беременности (ИПБ). Согласно данным опроса молодых людей, посещающих центры планирования семьи, только 6% опрошенных считают ИПБ фактором риска для репродуктивного здоровья и 14% признают важность использования контрацепции с целью предупреждения наступления нежелательной беременности. Только 2% молодых людей считают, что аборты не способствуют здоровому образу жизни, несмотря на то, что 80% знают о возможном возникновении бесплодия в результате аборта, а каждый третий — об отрицательных последствиях аборта на репродуктивное здоровье и последующую беременность. Существующая система здравоохранения и отношение медицинских работников к процедуре аборта и реабилитации женщин после него свидетельствуют о том, что качество оказания услуг не является таким, каким должно быть. Так, среди перенесших процедуру аборта только 61,1% женщин когда-либо беседовали о контрацепции с медработником; после аборта консультирование по вопросам планирования семьи получили только 17,8% женщин. Половина врачей (48,4%) консультируют женщин после аборта сами; другая половина (45,2%) — направляют в другие лечебные учреждения. При этом нет уверенности в том, что эти женщины доберутся до врачей. 80,6% медицинских работников уведомили женщин после аборта о времени восстановления фертильности. Однако меньше половины (47,1%) женщин правильно знали это время. Рекомендации по методу контрацепции перед выпиской из лечебного учреждения получили только 1% женщин. В то же время из мировой практики известно, что женщина вероятнее всего будет использовать метод контрацепции, если он будет предложен ей непосредственно в лечебном учреждении и не потребуются дополнительных визитов для его назначения.

Альтернативой прерыванию беременности как методу регулирования рождаемости служит ее предупреждение с помощью различных методов и средств, препятствующих зачатию. К сожалению, национальных данных о распространенности и структуре используемой контрацепции в России не существует. Минздрав России публикует сведения о числе женщин, использующих внутриматочную (ВМС) и оральную контрацепцию (ОК) и состоящих при этом под наблюдением у врача. Согласно данным Минздрава России на конец 1999 г., 16,5% всех женщин репродуктивного возраста пользовались внутриматочными средствами и 7,2% — гормональными; показатели варьируют по регионам страны. Эти данные скорее всего являются неполными, особенно в отношении гормональных средств, которые отпускаются в аптеках без рецепта. Даже те женщины, которые, применяя один из указанных методов контрацепции, консультируются с врачом, но нерегулярно, попадают в статистику только в год обращения в поликлинику. Кроме того, отсутствует информация о длительности и прекращении использования методов контрацепции.

Взаимосвязь между использованием контрацептивов и частотой аборта является сложной, и улучшение доступа к квалифицированному обслуживанию в сфере планирования семьи вносит определенный вклад в снижение их числа. Результаты исследований, проведенных в различных странах, показывают, что с расширением контрацептивного выбора и улучшением доступа к услугам по планированию семьи, уровень абортос снижается.

Контрацепция после аборта. Многие женщины хотят применять методы контрацепции после аборта, особенно если беременность была незапланированной или нежеланной. В этот период времени медицинский работник может помочь женщине подобрать надежный метод контрацепции, который обеспечит ей необходимое время для восстановления здоровья, решения вопроса о времени наступления следующей беременности, проблем диагностики и лечения в случае самопроизвольного прерывания беременности. Важность предохранения от следующей нежелательной беременности определяется и тем, что частота осложнений абортос повышается в зависимости от их количества. Так, по данным Н.Л. Никифоровского и соавт. (2000), при наличии 1–2 абортос вероятность возникновения осложнений составляет 3–4%; при наличии в анамнезе 3–4 — 18–20%; женщины, перенесшие 6–7 абортос, в 100% случаев рискуют иметь осложнения. Важным преимуществом контрацепции

после аборта является тот факт, что некоторые методы контрацепции легче начать использовать сразу после аборта, а в некоторых случаях их необходимо предложить женщине сразу после процедуры. Использование гормональных методов контрацепции после аборта может рассматриваться и как профилактика некоторых гинекологических заболеваний (таких как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные изменения репродуктивных органов и др.), и как патогенетическое средство при лечении осложнений (нарушения менструальной функции, воспалительные процессы внутренних половых органов). Кроме того, женщина, начавшая использование методов контрацепции, в дальнейшем будет находиться под наблюдением медицинских работников, что является залогом правильного использования контрацептивных методов, с одной стороны, и возможностью проведения гинекологического скрининга, с другой стороны.

Восстановление фертильности после аборта. Женщины, не желающие в настоящее время иметь беременность или те, кому по медицинским причинам беременность противопоказана, нуждаются в использовании эффективных методов контрацепции сразу после аборта. Срочность начала контрацепции определяется сроками ближайшей, возможной овуляции: овуляция может наступить уже в течение ближайших 2–4 нед. после аборта и у 75% женщин – в течение 6 нед. до наступления менструации. Особенно быстро фертильность восстанавливается у женщин, прервавших беременность на ранних сроках. В соответствии с этими данными для профилактики наступления нежелательной беременности женщины должны быть проконсультированы о методах планирования семьи сразу после аборта или во время лечения осложнений аборта либо во время последующего визита женщины в лечебное учреждение (если этот срок составляет не более 10–14 дней). По мнению экспертов ВОЗ, в случае отсутствия тяжелых осложнений или специальных противопоказаний все контрацептивные методы безопасны и эффективны при их немедленном послеабортном использовании (Lahteenmaki P., 1993). Назначение того или иного метода контрацепции зависит от клинической ситуации у конкретной женщины, необходимого обследования перед назначением метода, противопоказаний для каждого метода и качества консультирования. Если имеются осложнения, от их характера в значительной мере зависит последующий выбор метода контрацепции.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) отвечают всем требованиям, предъявляемым к методам предохранения от беременности после аборта: высокая эффективность; безопасность; возможность использования сразу после аборта независимо от наличия инфекционных осложнений; способность восстанавливать нормальный менструальный цикл, уменьшать кровопотерю; наличие других неконтрацептивных положительных эффектов. Применение этого метода не связано с половым актом, что также является преимуществом для большинства женщин после аборта. Кроме того, существует определенный контингент женщин, выбравших методы, которые в силу различных клинических ситуаций не могут быть использованы сразу после аборта. Таким женщинам можно предложить КОК в качестве временного метода, а затем рекомендовать использование выбранного ею метода. Например, при выборе метода внутриматочной контрацепции в качестве долговременного и наличии инфекционных осложнений после аборта КОК можно рассматривать как временный метод, который женщина может использовать в течение 3 мес. после ликвидации воспалительного процесса с дальнейшим переходом на внутриматочный метод контрацепции.

В настоящее время российский рынок представлен достаточно широким выбором КОК: монофазные – ригевидон, регулон, новинет («Гедеон Рихтер»), микрогинон, фемоден, логест («Шеринг»), силест («Янссен-Силаг»), марвелон, мерсилон («Органон»); трехфазные КОК: три-регол («Гедеон Рихтер»), тризистон и триквилар («Шеринг»), три-мерси («Органон»). И хотя окончательный выбор останется за женщиной, в этом периоде им вероятнее всего подойдут монофазные препараты. Прочное место на российском рынке завоевали гормональные контрацептивы, предлагаемые компанией «Гедеон Рихтер». Важным является тот факт, что этой фирмой обеспечивается весь возможный спектр препаратов (высоко-, низко- и микродозированные, а также трехфазные контрацептивы). Кроме того, российские специалисты на своем практическом опыте смогли убедиться в эффективности, безопасности, доступности и высокой приемлемости этих контрацептивов.

Рекомендации по применению КОК после аборта. Независимо от сроков прерывания беременности рекомендации такие же, как и для женщин, применяющих их в обычное время. Предпочтительным является назначение КОК в день аборта. Первая таблетка должна быть применена не позднее пятого дня после операции; в этом случае ее контрацептивная защи-

та наступает сразу же и никаких дополнительных средств не требуется. Начинать использование КОК после 5-го дня нецелесообразно. В такой ситуации можно рекомендовать барьерные методы (презерватив в комбинации со спермицидами) и отложить начало приема первой таблетки до следующей менструации. Первый день менструации – лучшее время начала использования таблеток. Женщина может пользоваться методом так долго, как долго она заинтересована в контрацепции. Существует вероятность того, что женщине после аборта будет назначен короткий (не более 7 дней) курс терапии антибиотиками. В этой ситуации, если методом выбора будет оральная гормональная контрацепция, женщине необходимо рекомендовать в течение 7 дней использование дополнительных мер защиты.

Минимальные побочные эффекты, которые могут возникать на фоне приема КОК в первые несколько месяцев, при приеме в послеперинатном периоде сглаживаются и регистрируются в меньшем проценте случаев; если же и возникают, то при соблюдении необходимых правил, исчезают самостоятельно без лечения к третьему-четвертому циклу приема.

Противопоказания к использованию КОК (главным образом, эстрогенного компонента): табакокурение (15 сигарет в день) в возрасте старше 35 лет; уровень артериального давления $>160/100$ мм рт.ст. и выше; сосудистые изменения, тромботические осложнения в анамнезе или в настоящее время; ишемическая болезнь сердца в настоящее время или в анамнезе; поражения клапанного аппарата сердца; наличие эстрогензависимых опухолей, опухолей печени, декомпенсированной формы сахарного диабета.

Необходимость проведения профилактических и реабилитационных мероприятий определяется теми осложнениями, которые встречаются после аборта. Частота *осложнений искусственного прерывания беременности* по данным российских авторов колеблется в широких пределах: от 1,6 до 52% (Сотникова Е.И., 1990; Кулаков В.И., 1996; Коваленко И.В., 1998). Эти осложнения особенно опасны в связи с тем, что влияют в последующем на генеративную функцию женщин. Наиболее многочисленной группой осложнений являются воспалительные заболевания органов малого таза, а эндометрит остается наиболее распространенным послеперинатным осложнением, частота которого может достигать 30% (Дергачева Т.И., 1993; Коваленко М.И., 1998). Нередко послеперинатные воспалительные процессы в органах малого таза принимают затяжное хроническое течение, являясь причиной выраженных

анатомических повреждений гениталий, приводящих нередко к бесплодию, невынашиванию беременности и возникновению внематочной беременности. Региональные данные показывают, что каждая шестая женщина вскоре после аборта нуждается в медицинской помощи по поводу осложнений (Шнейдерман Н.А. и др., 1988; Линева О.И. и др., 1998). Чаще всего это инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, которые могут возникать как в раннем, так и в отдаленном интервале времени у 10–20% женщин; эндокринологические осложнения в основном в более отдаленные сроки – у 40–70% женщин (Сотникова Е.И., 1990; Дергачева Т.И. и др., 1993). Обе группы осложнений, как правило, тесно связаны между собой: даже однократно перенесенный воспалительный процесс приводит в дальнейшем к нарушениям менструального цикла у 68,5% молодых женщин (Новиков Е.И., 1998).

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы прослеживаются на всех уровнях. У женщин после аборта снижается секреция ЛГ, уменьшается или отсутствует овуляторный пик ЛГ, появляются дополнительные, по величине равные овуляторному, пики как в первую, так и во вторую фазы цикла. Выявленные нарушения характера и уровня выделения ЛГ гипофизом сопровождаются, как правило, нарушением гормональной функции яичников у большинства женщин в первом менструальном цикле после аборта. При всех формах нарушения функции яичников выявлено умеренное снижение секреции эстрогенов, изменение фракционного состава в пользу эстрогена, нарушение ритма выделения эстрогенов. Наряду с изменениями эндокринной функции яичников и более умеренным снижением функции коры надпочечников имеет место выраженная активация симпатико-адреналовой системы, повышающая еще больше уже и без того повышенный уровень катехоламинов (Коридзе М.Н., 1988).

Дефицит эстрогенов после аборта является причиной *торможения процессов пролиферации эндометрия*, что неблагоприятно влияет в дальнейшем на его прегравидарную трансформацию. Искусственное прерывание беременности, при котором имеет место травма эндометрия, может изменять свойства рецепторов к половым стероидам и тем самым приводить к нарушению специфического ответа со стороны матки (Гриценко Г.И., 1980). Изучение восстановления структуры эндометрия у пациенток после традиционного аборта в 7–9 нед. беременности позволило выявить два варианта: формирование смешанной формы гипопластического эндометрия, кото-

рый развивается при воздействии малых концентраций обоих видов половых стероидов, и формирование железисто-кислотной гиперплазии эндометрия по смешанному типу, что свидетельствует об относительной гиперэстрогении и сниженном влиянии гестагенов.

В результате прерывания беременности могут происходить изменения в молочных железах. Структура молочных желез изменяется за счет значительного увеличения железистых элементов и объема желез. При малых сроках беременности выраженной перестройки в структуре молочных желез не происходит, в связи с чем оптимальным для прерывания беременности является срок до 6 нед. Прерывание беременности в более поздние сроки происходит уже в период активной физиологической пролиферации железистой ткани молочных желез и может, оказывая отрицательное воздействие, явиться «пусковым» механизмом перехода физиологической пролиферации в патологический процесс и приводить к развитию мастопатии.

Операция искусственного аборта, как бы осторожно она ни проводилась, неизбежно сопровождается *травматизацией шейки матки*, особенно у первобеременных женщин. В.О.Вехновский (1985) установил, что после операции могут наблюдаться различные патологические изменения на влагалищной части шейки матки, включая и предраковые заболевания, что обуславливает необходимость разработки профилактических мероприятий для этой категории женщин. Автор показал, что назначение эстроген-гестагенных препаратов с 5-го дня после аборта способствует улучшению эпителизации шейки матки. В.Н.Прилепская (1997) получила положительные результаты лечения эктопии шейки матки три-реголом.

Представляется интересным анализ исследований, посвященных изучению влияния прерывания первой беременности на возникновение в дальнейшем злокачественных опухолей гормонально зависимых органов (Ременник Л.И., 1986). Установлено, что аборт вызывает резкое нарушение начавшихся в организме процессов адаптации к сосуществованию с плодом: внезапно нарушается деятельность эндокринной, иммунной, нервной и других систем по механизму, определяемому некоторыми авторами как «гормональный удар». При повторных абортах такие изменения могут накапливаться, приводя в итоге к хроническим эндокринным расстройствам, и прежде всего к прогестерон-дефицитным состояниям. Последние, в свою очередь, способствуют нарушению механизмов регуляции клеточного роста и дифференциации,

ухудшению иммунного статуса организма и прямо или косвенно приводить к развитию опухоли.

В ряде исследований в России и за рубежом оценивалась роль искусственных абортов в возникновении *рака шейки матки*, и в большинстве случаев было показано существенное значение этого фактора в возникновении предопухолевых заболеваний и рака этой локализации (Paffemberger R. et al., 1977; Romieu I. et al., 1990). Так, исследование «случай-контроль», проведенное в Париже и 7 других городах Франции, установило 5-кратное повышение риска у женщин с двумя и более абортами в анамнезе по сравнению с женщинами, не имевшими искусственных абортов (Paffemberger R. et al., 1977). Предполагаемое канцерогенное действие искусственного аборта на матку может быть обусловлено как нарушением эндокринного статуса этих гормонально зависимых органов, так и механическим травмированием слизистой оболочки шейки матки и эндометрия в ходе операции и возможной инфекцией. В результате этой травмы нередко развиваются хронические воспалительные процессы в тканях матки и ее придатках, на фоне которых могут возникать клеточная атипия и дисплазии разной степени выраженности. Последние, спустя много лет, могут претерпеть злокачественную трансформацию или ускорить действие внешнего канцерогенного агента. Когортное исследование медицинских сестер в Канаде, судьба которых прослеживалась в течение 30 лет, показало, что у женщин с искусственным абортom в анамнезе достоверно повышена частота мастопатии и других доброкачественных заболеваний молочных желез (Schlesselman J., 1989). В целом ряде зарубежных исследований, проведенных в США, Израиле, Франции и других странах, были получены статистически достоверные данные об увеличении риска рака молочной железы в связи с ранними (до первых родов) или многократными абортами (Murray P. et al., 1989; Schlesselman J., 1989); при этом показатели относительного риска колебались в пределах 1,5–4,0. Однако результаты других исследований не подтвердили такой зависимости (The cancer and Steroid Hormone Study of the Centers of Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, 1986).

В связи с увеличением частоты эндометриоза в популяции молодых нерожавших женщин, имевших в анамнезе прерывание первой беременности, высказываются предположения о связи *эндометриоза* с абортom. Признаки формирующегося эндометриоза, подтвержденного гистероскопически, были

выявлены при клинических проявлениях нарушений менструального цикла после аборта у каждой второй женщины (Гатина Г.А. и др., 1987).

При изучении влияния искусственного аборта на состояние *вегетативной нервной системы* было установлено, что в среднем у 30% женщин, перенесших прерывание беременности в первом триместре, возникают эмоционально-вегетативные расстройства, которые в клинике нервных болезней расцениваются как синдром вегето-сосудистой дистонии. Кроме того, было показано, что эмоциональный стресс способствует нарушению иммунологических механизмов защиты от инфекции, что повышает вероятность развития воспалительных изменений в послеоперационном периоде (Гатина Г.А. и др., 1987).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что искусственное прерывание беременности при несложном течении операции и послеоперационного периода даже у практически здоровых рожавших женщин может вызвать изменения гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, которые в основном носят временный характер. Первичным звеном в механизме этих изменений является угнетение гонадотропной функции гипофиза, которое проявляется в снижении выделения лютеинизирующего гормона и нарушении его циклической продукции. Следствием нарушения ритма и уровня выделения ЛГ у большинства женщин в первом менструальном цикле после аборта является нарушение функции яичников, которое протекает по типу ановуляции или недостаточности желтого тела и клинически проявляется в несвоевременном наступлении и изменении характера очередной после аборта менструации. Восстановление гипофизарно-яичниковых взаимоотношений происходит у подавляющего большинства женщин в течение первых трех менструальных циклов. Однако у ряда женщин нарушения в системе гипофиз—надпочечники—яичники сохраняются на протяжении более длительного времени, приобретая стойкий характер; при этом они могут не иметь выраженных клинических проявлений.

Поиск эффективных мер профилактики и реабилитации можно разделить на несколько направлений: лечение медицинских осложнений, включая применение медикаментозных средств; активное использование физических факторов, местной терапии вагинальных инфекций; обоснование включения иммунокорректирующей терапии; создание системы диспансерного наблюдения за женщинами, перенесшими пре-

рывание первой беременности; контрацепция. Приоритетной задачей является разработка мероприятий, предупреждающих возникновение отдаленных осложнений (обострение или возникновение воспалительных заболеваний репродуктивных органов и функциональные нарушения в системе гипоталамус—гипофиз—яичники). Учитывая то, что основная часть прервавших беременность женщин заинтересована в сохранении своей репродуктивной функции, решение этой задачи представляется наиболее актуальной в научном и практическом плане.

Учитывая возможные неконтрацептивные эффекты КОК, их применение после аборта можно рассматривать как патогенетическое. Неконтрацептивные эффекты КОК условно можно разделить на терапевтические (т.е. оказывающие прямое лечебное воздействие) и защитные (т.е. предупреждающие развитие той или иной патологии). Терапевтическое воздействие КОК оказывают при нарушениях менструальной функции, гиперандрогении, эндометриозе, миоме матки, синдроме поликистозных яичников, доброкачественной патологии молочных желез. Профилактическое — при воспалительных заболеваниях половых органов, раке яичников и раке эндометрия, доброкачественной патологии молочных желез, эктопической беременности и функциональных овариальных кистах.

Результаты различных исследований показали преимущества использования комбинированных низкодозированных гормональных препаратов сразу после аборта: организм женщины после начала их использования легче переносит послеабортный гормональный «стресс». Было показано, что угнетение выработки гонадотропных релизинг-гормонов и гонадотропинов гипоталамусом и гипофизом создает в организме искусственный цикл с базальными значениями собственных эстрогенов и прогестерона без флюктуаций, что напоминает фон ранних сроков беременности. Данные последних научных исследований определили, что половые стероиды проявляют свое влияние на синтез и ответ норэпинефрина, допамина, серотонина, гонадотропин-релизинг гормона, кортикотропин-релизинг фактора и бета-эндорфина через нейротрансмиттеры и нейропептиды. Таким многофункциональным действием и определяется та широта воздействия на нейроэндокринную систему, которая свойственна КОК: регуляция синтеза эстрогенов в растущем фолликуле и процесса атрезии фолликулов, регуляция синтеза простагландинов и бета-эндорфинов, контроль над деятель-

ностью сердечно-сосудистой системой, терморегуляцией и др. (Genazzani A. et al., 1997).

Использование комбинированных гормональных контрацептивов способствует более быстрому восстановлению менструального цикла и снижению вероятности возникновения выраженной воспалительной реакции в органах малого таза. На фоне приема КОК быстро восстанавливается регулярный менструальный цикл с продолжительностью кровотечений не более 2–4 дней. Исследования, проведенные при использовании КОК, содержащих 0,03 мг этинил эстрадиола и 0,15 мг левоноргестрела, подтвердили эффективность такой терапии. Данные последних исследований свидетельствуют о хороших результатах применения современных низко- и микродозированных препаратов, в состав которых входит дезогестрел. На фоне регулярного менструального цикла уменьшаются объем и продолжительность менструальных кровотечений. Около 90% женщин, принимающих оральные контрацептивы, имеют регулярный цикл и меньший объем кровопотери во время менструации (в среднем, на 50%). Благодаря этому снижается риск развития железодефицитной анемии. В 1992 г. датские исследователи обнаружили в крови женщин, использующих КОК, достоверно более высокий уровень железа, чем у неиспользующих этот метод контрацепции; при этом содержание железа в крови возрастало пропорционально числу лет применения. Этот аспект является очень важным в настоящее время, особенно у женщин, которым искусственный аборт производится повторно или сразу после родов.

Известно, что после прерывания беременности частота развития дисменореи резко возрастает. Положительный эффект гормональных контрацептивов после аборта объясняется их механизмом действия; подавление овуляции приводит к снижению уровня прогестерона, необходимого для синтеза простагландинов, наступлению ранней фазы пролиферации. Снижая порог возбудимости гладкомышечной клетки и ее сократительную активность, КОК способствуют уменьшению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышцы матки, что приводит к исчезновению или снижению выраженности симптомов дисменореи. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность микродозированных КОК (новинет), сопоставимую с низко- и высокодозированными препаратами (Серебренникова К.Г. и др., 2001). Назначение эстроген-гестагенных препаратов с 1-го дня после аборта способствует профилактике эндометриоза

и улучшению эпителизации шейки матки у первобеременных (Серов В.Н. и др., 1984; Сотникова Е.И., 1990).

На фоне изменений, происходящих в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники в результате аборта, в 2–4% случаев могут возникать опухолевидные образования яичников, которые представлены в основном ретенционными образованиями (фолликулярные кисты и кисты желтого тела). Лечебный эффект КОК связывают с подавлением выработки гонадотропинов, снижением продукции андрогенов и подавлением секреции андрогенов (дегидроэпиандростерона сульфат) надпочечниками. Длительный прием КОК повышает уровень глобулинсвязывающего белка, что приводит к снижению уровня свободного тестостерона. Особенно выражено это действие у монофазных низкодозированных дезогестрелсодержащих таблеток (регулон, марвелон, новинет, мерсилон). Применение КОК по стандартной схеме в течение 6–9 мес. приводит к уменьшению размеров яичников и подавляет пролиферацию эндометрия.

Одним из серьезных достоинств КОК является то, что прием оральных контрацептивов хотя бы в течение года уменьшает риск развития доброкачественных заболеваний молочных желез на 50–75%, причем защитные свойства увеличиваются по мере увеличения длительности приема. Лечебный эффект гормональных контрацептивов на молочные железы может быть связан как с прямым антипролиферативным действием на гиперпластические процессы в молочных железах, так и с восстановлением нормальной менструальной функции. Лечебное воздействие выражается в уменьшении или исчезновении болезненности и нагрубания молочных желез, регуляции менструального цикла. Через 12 месяцев приема КОК при УЗИ у каждой второй женщины выявляется регресс диффузных гиперпластических процессов в молочных железах. Выбор КОК определяется его способностью связываться с андрогенными рецепторами, поэтому препаратами первого выбора являются низкодозированные монофазные КОК, содержащие прогестины с низкой андрогенной активностью (дезогестрел, гестоден).

Использование низкодозированных КОК способствует снижению вероятности возникновения выраженной воспалительной реакции в органах малого таза. Доказан высокий терапевтический эффект препарата Три-Регол® с купированием болевого синдрома, нормализацией менструального цикла (Пестрикова Т.Ю. и др., 1999). Действие КОК является суммарным результатом сгущения цервикальной слизи

и уменьшения количества менструальной крови. Густая цервикальная слизь препятствует попаданию бактерий в полость матки; истонченный эндометрий не создает среды, способствующей росту бактерий; малое количество крови во время менструации также не создает условий для размножения бактерий и их продвижения по направлению к маточным трубам. В многоцентровом исследовании, проведенном в США, было установлено снижение частоты госпитализаций по поводу острых воспалительных процессов в органах малого таза после аборт в два раза у женщин, применявших гормональную контрацепцию по сравнению с теми, кто не использовал этот метод (Svensson L. et al., 1984).

Многочисленные исследования подтвердили положительное влияние комбинированных оральных контрацептивов на функцию мозга и эмоциональное состояние женщины, улучшение памяти и настроения. Было установлено, что эстрогеновый компонент КОК снижает концентрацию моноаминооксидазы, что способствует повышению уровня серотонина (особенно в кортикомедиальных миндалинах и базальном отделе гипоталамуса), повышает возбудимость мозга и способствует тем самым улучшению настроения. Длительное, без перерывов применение КОК приводит к более выраженному положительному результату, что является важным в процессе реабилитации женщин после аборта.

При длительном (4–5 лет и более) применении КОК появляются их защитные, непротивопоказательные свойства. Профилактика онкологических заболеваний женской половой сферы, миомы матки, эндометриоза, лечебный эффект при анемии, мастопатии, различных нарушениях менструальной функции — это лишь немногие из этих свойств, а учитывая, что женщины после аборта представляют «группу риска» по вышеперечисленным заболеваниям и состояниям, КОК являются препаратами первого выбора после аборта.

Многолетний опыт развитых служб планирования семьи подтверждает правильность тезиса о том, что послеабортное обслуживание по вопросам контрацепции снижает вероятность последующих нежелательных беременностей и аборт, а также позволяет сохранить репродуктивное здоровье женщин, перенесших эту процедуру. Комбинированная оральная контрацепция является самым безопасным и эффективным методом при условии правильного и длительного применения после аборта; имеет множество непротивопоказательных преимуществ; обеспечивает быстрое восстановление фертильности. Единственным недостатком КОК является то,

что они не защищают от ИППП. Индивидуально подобранные гормональные контрацептивы являются и неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий после аборта. Патогенетическое обоснование лечебного действия КОК определяется их влиянием на функцию гипоталамо-гипофизарной системы и органы-мишени. Комплексное воздействие эстроген-гестагенных препаратов в раннем послеоперационном периоде после аборта позволяет снизить число послеоперационных осложнений в 4–5 раз, что делает применение КОК сразу после аборта оправданным.

akusher-lib.ru

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АБОРТ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.М.Астахова

В настоящее время в мировой практике, в том числе и в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, накоплен достаточно большой опыт применения медикаментозных средств, способных вызывать прерывание беременности без оперативного вмешательства.

Первые исследования по применению биологически активных веществ, а именно простагландинов, с целью прерывания ранней беременности как альтернатива хирургическим вмешательствам были предприняты и описаны в 1971 г. Клинические исследования по изучению натуральных (классических) простагландинов показали, что для достижения приемлемого эффекта (более 90%) необходимы высокие многократные дозы простагландинов, приводящие к большому количеству серьезных побочных реакций, таких как диаррея, тошнота, рвота, а также к необходимости использования обезболивающих средств из-за сильных абдоминальных болей. Следующим этапом явилось создание синтетических аналогов простагландинов, особенно группы E, которые оказались эффективнее своих предшественников, более специфичными в отношении миометрия и в меньшей степени вызывали побочные реакции. Однако синтетические аналоги простагландинов по ряду объективных причин также не нашли широкого клинического применения для прерывания беременности в I триместре.

В результате дальнейших научно-практических исследований, посвященных данному вопросу, появилась новая группа синтетических стероидных препаратов – антипрогестины, обладающие выраженной антипрогестероновой активностью. В начале 80-х годов французской фирмой Roussel Uclaf синтезирован антипрогестин RU-486 (мифепристон). Мифепристон одобрен и разрешен для клинического применения во Франции, в Великобритании, Швеции, Китае, затем в Израиле, Финляндии, Швейцарии, США и в ряде других стран. В настоящее время этот же препарат под торговым названием мифегин выпускается французской фирмой Exelgyn. В России в 90-е годы был воспроизведен аналог мифепристона – пенкрофтон, а в 2002 г. зарегистрирован отечественный пре-

парат Мифегин. Мифегин и пенкрофтон после клинических испытаний разрешены для клинического применения с целью прерывания беременности раннего срока (до 6 нед.).

Механизм действия антипрогестинов основан на их антипрогестероновом эффекте. Обладая очень сильным родством к рецепторам прогестерона, мифепристон действует как конкурентный антагонист этого гормона. Антипрогестероновый эффект обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне его рецепторов в децидуальной ткани, миометрии и трофобласте, что приводит к подавлению развития трофобласта, отторжению децидуальной ткани и возникновению маточного кровотечения по типу менструальноподобной реакции, что клинически проявляется прерыванием беременности. Помимо эффекта на миометрий и децидуальную ткань мифепристон индуцирует размягчение и расширение шейки матки. Важным шагом в изучении механизма его действия явилось обнаружение способности мифепристона повышать чувствительность миометрия к эндо- и экзогенновводимым простагландинам. Это послужило основой для выбора наиболее приемлемой методики медикаментозного прерывания беременности, а именно применения мифепристона в сочетании с аналогами простагландинов.

Кроме антипрогестеронового эффекта мифепристон обладает антиглюкокортикоидным действием за счет связывания с глюкокортикоидными рецепторами, а также слабо выраженным антиандрогенным эффектом.

Эффективность прерывания беременности с помощью антипрогестинов зависит от срока беременности. Так, клиническая эффективность применения мифепристона в форме монотерапии, т.е. без сочетания с простагландинами, в разные сроки I триместра беременности составляет: 70% — при прерывании 7–8-недельной беременности, 88% — в 6 нед. беременности, 93% — в 5 нед. и 98% — при прерывании беременности в сроке 2–3 нед. Применение мифепристона в комбинации с синтетическими аналогами простагландинов позволяет повысить эффективность медикаментозного аборта до 98–100%.

Большой опыт применения мифепристона показал, что наиболее оптимальной дозой, необходимой для эффективно и безопасно медикаментозного аборта, является дозировка 600 мг.

При прерывании беременности раннего срока (до 6 нед.) мифепристон может применяться:

- в виде монотерапии — 600 мг одномоментно;

- в сочетании с синтетическими аналогами простагландинов — 600 мг мифепристона с последующим назначением через 48 ч 400 мкг мезопростола.

Основными критериями для медикаментозного прерывания беременности являются:

- наличие маточной беременности, обязательно подтвержденной данными УЗИ;
- размеры матки, соответствующие предполагаемому сроку беременности;
- срок аменореи не должен превышать 42 дней с первого дня последней менструации.

Противопоказания для медикаментозного аборта подразделяются на абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- внематочная беременность или подозрение на нее;
- беременность на фоне гормональной контрацепции;
- миома матки больших размеров;
- недостаточность функции надпочечников;
- длительная кортикостероидная терапия;
- нарушения свертывающей системы крови, анемия;
- декомпенсированная форма сахарного диабета;
- почечная и печеночная недостаточность;
- наличие острых воспалительных заболеваний.

Относительные противопоказания:

- наличие рубца на матке после оперативных вмешательств;
- миома матки небольших размеров;
- беременность на фоне внутриматочной контрацепции;
- беременность на фоне отмены гормональной контрацепции.

Кроме того, при проведении медикаментозного аборта необходимо соблюдать некоторые *меры предосторожности*:

- следует избегать применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), включая аспирин;
- особую осторожность следует соблюдать при наличии у пациенток астматических и других хронических obstructивных заболеваний легких, сердечно-сосудистых заболеваний и предрасположенности к ним.

Характеризуя *клиническое течение* медикаментозного аборта, в его динамике условно можно выделить два последовательных клинических периода.

I период — латентный — от момента приема препарата до появления первых клинических проявлений прерывания беременности; характеризуется полным отсутствием клинической симптоматики (продолжительность от 24 до 48 ч).

II период — основной — протекает по типу менструально-подобной реакции, начинающейся с кровотечения, по интенсивности равного или незначительно превышающего обычную менструацию и продолжающегося в течение 5–18 дней.

Продолжительность и интенсивность кровотечения находятся в прямой зависимости от срока прерываемой беременности. Так, при 3–4-недельной беременности у большинства пациенток (95%) медикаментозный аборт протекает как обычная менструация. С увеличением срока беременности интенсивность кровотечения может быть намного обильнее менструации, в связи с чем у 5% пациенток может возникнуть необходимость в проведении корректирующей гемостатической терапии: назначение кровоостанавливающих и сокращающих средств — дицинона, викасола, аминокaproновой кислоты, окситоцина и др. И только в 0,2–1% случаев может возникнуть маточное кровотечение, требующее немедленного проведения гемостатического выскабливания слизистой полости матки или инфузионной терапии.

Большинство пациенток (85%) при производстве медикаментозного аборта в ранние сроки беременности не предъявляют никаких жалоб.

Побочные реакции, такие как тошнота, рвота, диарея, слабость, головокружение, лихорадка могут отмечаться у 2–10% пациентов.

Более серьезные побочные эффекты, такие как абдоминальные боли, требующие дополнительной обезболивающей терапии, наблюдаются в 5–15% случаев. Инфекционные осложнения (эндометрит) составляют менее 1%.

Оценка клинической эффективности медикаментозного аборта должна осуществляться по данным динамического наблюдения за состоянием пациентки через одну и две недели после приема препарата. Критериями оценки эффективности медикаментозного прерывания беременности являются:

- положительный исход прерывания беременности,
- подтвержденный при 2-м контрольном визите;
- отсутствие плодного яйца или его элементов в полости матки по данным УЗ-исследования;
- снижение уровня бета-субъединицы ХГ в периферической крови;
- нормальные размеры матки, отсутствие болезненных ощущений. Возможны незначительные слизисто-кровянистые выделения.

При неудачном исходе медикаментозного аборта (неполный выкидыш или прогрессирующая беременность), который по данным литературы может наблюдаться от 0,4 до 13% случаев, должно быть произведено хирургическое (вакуум-аспирация или кюретаж) прерывание беременности.

После медикаментозного аборта в течении 2–3 мес. пациентки должны находиться под наблюдением врача для оценки восстановления менструальной функции и последующего консультирования для подбора метода контрацепции.

Таким образом, применение антипрогестинов (мифепристона) в соответствии с предлагаемыми рекомендациями, является эффективным и безопасным методом прерывания беременности на ранних сроках (до 6 нед.). Преимуществами медикаментозного аборта являются: отсутствие механического повреждающего воздействия на эндометрий, миометрий и шейку матки, а также риска, связанного с анестезиологическими осложнениями; снижение риска восходящей инфекции и связанных с ней осложнений; отсутствие психоэмоциональной травмы, имеющей место при хирургическом аборте, а также неблагоприятного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию, что особенно важно для первобеременных женщин.

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Е.А. Межевитинова

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервнопсихическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

Симптомы ПМС возникают за 2–10 дней до начала менструации и исчезают в первые ее дни или сразу после окончания.

Всего насчитывается около 150 симптомов ПМС, встречающихся в разных сочетаниях, но наиболее характерными являются следующие: повышенная утомляемость, нагрубание и болезненность молочных желез, вздутие живота, тошнота, иногда рвота, нарушение сна и координации, отечность конечностей различной степени выраженности, боли в спине и области таза, увеличение веса, зуд кожи, боли в области сердца, тахикардия. При ПМС также может отмечаться головная боль, головокружение, запоры, жажда. Нередко пациентки жалуются на изменение вкуса, повышение аппетита, повышение температуры, озноб, ухудшение памяти, зрения; может появиться тяга к алкоголю или сладостям и т.д. Часто отмечаются раздражительность, плаксивость, депрессия, агрессивность, нерешительность, забывчивость, ипохондрические мысли, мнительность, повышенная требовательность к окружающим, замкнутость, немотивированный страх перед «ожидаемым несчастьем», ощущение одиночества, плохое настроение или быстрая его смена и др.

Частота ПМС колеблется в широких пределах и составляет от 25 до 90%. У 5–10% женщин симптомы ПМС ярко выражены. Обычно ПМС страдают женщины детородного возраста, однако нередко его проявления отмечаются сразу с наступлением менархе или в пременопаузальном периоде. Данный синдром наблюдается как при овуляторном цикле, так и при ановуляторном. Чаще наблюдается у женщин умственного труда, живущих в городах. (Комарова Ю.А., 1987). Определенную роль играют провоцирующие факторы: роды и аборты, особенно патологические, нервно-психические стрессы, инфекционные заболевания.

Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием. Однако, несмотря на множество попы-

ток определения критериев диагностики ПМС, они еще плохо разработаны.

М.Н.Кузнецова для оценки ПМС распределяла симптомы на 3 группы.

1. Симптомы, являющиеся результатом нервно-психических нарушений: раздражительность, депрессия, плаксивость, агрессивность.

2. Симптомы, отражающие вегето-сосудистые нарушения: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в области сердца, тахикардия, тенденция к изменению АД.

3. Симптомы, характерные для обменно-эндокринных нарушений: нагрубание молочных желез, отеки, метеоризм, зуд, познабливание и озноб, снижение памяти, зрения, жажда, одышка, повышение температуры тела.

В.П.Сметник в зависимости от клинической картины различает 4 клинических формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую (Сметник В.П., Комарова Ю.А., 1987).

Нервно-психическая форма ПМС характеризуется преобладанием таких симптомов, как раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность. Причем если у молодых женщин преобладает депрессия, то в переходном возрасте отмечается агрессивность.

При **отечной** форме ПМС преобладают такие симптомы, как нагрубание и болезненность молочных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам, потливость. Отмечается задержка жидкости до 500—700 мл. Большинство женщин с этой формой заболевания обращаются к терапевту и уж только потом, при неэффективности терапии, к гинекологам.

Цефалгическая форма ПМС характеризуется преобладанием в клинической картине головной боли, раздражительности, тошноты, рвоты, повышенной чувствительности к звукам и запахам, головокружения. У каждой 3-й больной отмечается депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе. Головная боль характеризуется пульсирующей, дергающей болью в височной области, иррадиирующей в глазное яблоко. Головная боль может сопровождаться тошнотой, рвотой, при этом уровень АД не изменяется. Кроме того, рентгенография костей свода черепа и турецкого седла показывает выраженные рентгенологические изменения: сочетание усиления сосудистого рисунка и гиперостоз или

обызвествление шишковидной железы у 75% женщин, страдающих данной формой ПМС. Установлено, что данные изменения свода черепа и турецкого седла, обызвествление твердой мозговой оболочки и лобной кости является тканевым процессом и не связан с общими изменениями кальция в организме женщины.

При **кризовой** форме ПМС наблюдаются симпато-адреналовые кризы. Они начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной и появлением страха смерти. Сопровождаются похолоданием, онемением конечностей и сердцебиением при неизменной ЭКГ. Заканчиваются обильным мочеотделением. Кризы обычно возникают вечером или ночью и наблюдаются, как правило, у женщин с нелеченой нервно-психической, отечной или цефалгической формой.

Наибольшая частота и тяжесть кризовой и цефалгической форм ПМС наблюдаются в переходном периоде жизни женщины, в 16–19 и в 25–34 года отмечается наибольшая частота нервно-психической формы ПМС, а в 20–24 года — отечной.

М.Н.Кузнецова (1970) в зависимости от тяжести ПМС различает легкую и тяжелые формы. К легкой форме ПМС относится появление 3–4 симптомов за 2–10 дней до начала менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов заболевания. К тяжелой форме относят появление 5–12 симптомов за 3–14 дней до менструации, причем 2–5 из них (или все) резко выражены.

Этот же автор выделяет 3 стадии ПМС: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. При компенсированной стадии симптомы болезни с годами не прогрессируют, появляются во 2-й фазе менструального цикла и с наступлением менструации прекращаются. При субкомпенсированной стадии тяжесть симптомов с годами усугубляется. Симптомы ПМС прекращаются только с прекращением менструации. При декомпенсированной форме симптомы ПМС продолжаются в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем, «светлые» промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

Доктор Гай Абрахам, профессор акушерства и гинекологической эндокринологии в Медицинской школе при Калифорнийском университете, ведущий научные исследования по обсуждаемому заболеванию также выделяет 3 степени тяжести ПМС, однако в зависимости влияния симптомов на семейную, производственную жизнь и трудоспособность женщины.

1. Легкая степень ПМС — наличие незначительного количества симптомов, которые не влияют на деятельность женщины.

2. Средней тяжести — симптомы ПМС оказывают влияние на семейную и производственную жизнь женщины, но трудоспособность у нее сохраняется.

3. Тяжелая степень — симптомы ПМС обуславливают потерю женщиной трудоспособности.

В течение многих лет различными исследователями разных стран предпринимались многочисленные попытки прояснить этиологические моменты и патогенетические механизмы ПМС. Имеются многочисленные теории, созданные для объяснения возникновения ПМС. Однако ни одна из них не объясняет всех симптомов, которые могут встречаться.

Гормональная теория. Является наиболее распространенной. В ее основе лежит нарушение соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых. История изучения ПМС насчитывает более 70 лет. Однако данные, касающиеся гормональной теории, до настоящего момента ограничены и зачастую противоречивы. Еще в 1931 г. Frank предположил, что ПМС — это результат гиперэстрогении. В дальнейшем S.L. Israel (1938), изучив состояние эндометрия в предменструальный период, пришел к выводу, что причиной гиперэстрогении и развития ПМС является недостаток секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла. В последующем были проведены и другие исследования, базирующиеся на определении уровней гормонов, биопсии эндометрия и изучении состава цервикальной слизи, которые подтвердили неадекватность функции желтого тела у женщин с предменструальным синдромом. Эстрогены вызывают задержку натрия и жидкости в межклеточном пространстве и приводят к развитию отеков (Johnson J.A., 1970), что обуславливает появление жалоб на пастозность конечностей, нагрубание и болезненность молочных желез, метеоризм, головную боль. Кроме того, под влиянием эстрогенов увеличивается секреция ангиотензиногена печенью, белка, который является предшественником ангиотензина II. Высокий уровень ангиотензина II способствует увеличению продукции альдостерона (Peart W.S., 1978), который в свою очередь приводит к задержке жидкости в организме и отеку. Эстрогены стимулируют клубочковую зону надпочечников, в результате чего также повышается секреция альдостерона. Эстрогены могут накапливаться в лимбической системе и приводить к развитию психоневрологической симптоматики при ПМС. Избыток эстрогенов ве-

дет к гипокалиемии и гипогликемии, которые являются причиной болей в сердце, усталости и гиподинами. Прогестерон обладает натрийдиуретическим эффектом, обусловленным в основном угнетением канальцевой реабсорбции и увеличением клеточной фильтрации. При недостатке прогестерона усиливается задержка жидкости в организме. Однако имеются данные исследований, в которых не отмечено изменений в функции желтого тела; наоборот, максимальное проявление синдрома отмечалось в момент высокой его концентрации. Исследователями был сделан вывод, что, возможно, причиной некоторых случаев развития ПМС может быть не низкий, а высокий уровень прогестерона во 2-ю фазу цикла. Прогестерон задерживает наступление менструального кровотечения и ведет к увеличению дней проявлений ПМС. Поэтому терапия гестагенами в некоторых случаях малоэффективна. В. Faratin в 1984 г. не выявил никаких изменений в уровне эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу цикла при наличии ПМС и предположил, что возможно у некоторых женщин с предменструальным синдромом отмечается повышенная тканевая чувствительность к нормальному уровню эстрогенов или сниженная тканевая чувствительность к прогестерону.

Гестагены в лечении предменструального синдрома используются с 1950 г. Этот метод лечения остается популярным и до настоящего времени. Для определения наличия или отсутствия дисбаланса в концентрации эстрогенов и гестагенов и оценки эффективности лечения ПМС гестагенами необходимы плацебо – контролируемые исследования на достаточном большом количестве материала.

Теория водной интоксикации. В основе данной теории лежит нарушение водно-солевого обмена. Задержка жидкости во 2-ю фазу менструального цикла наблюдаются и в норме, а при предменструальном синдроме она значительно увеличивается. Это объясняется возникающими при ПМС изменениями в системе ренин – ангиотензин – альдостерон, которые приводят к развитию отеков.

Имеется несколько хорошо контролируемых исследований, изучающих баланс жидкости в течение менструального цикла. Результаты этих исследований крайне противоречивы. Одни ученые отметили увеличение веса во 2-ю фазу цикла на 1–3 фунта у 25–40% женщин с ПМС. Другие – отрицают это и объясняют колебание веса индивидуальными причинами. В литературе имеется множество сообщений о предменструальной задержке жидкости в организме женщины. По мне-

нию большинства авторов, задержка жидкости в организме — это одно из проявлений дисбаланса в нейроэндокринной системе. Характер симптомов определяется заинтересованностью тканей, где развивается отек (мозг — головная боль, кишечник — вздутие живота, тошнота и т.д.).

Дискомфорт, тошнота, боль и вздутие живота часто являются проявлениями локального ангионевротического отека кишечника. Возникновение предменструальной мастодинии, масталгии не коррелирует со степенью общей задержки жидкости в организме. Молочная железа в течение менструального цикла увеличивается на 100 мл, начиная с момента овуляции и достигая максимума к первому дню менструации. Перед менструацией происходит усиление кровотока, увеличение содержания жидкости в соединительной ткани, развитие междолькового отека, расширение междольковых протоков, что приводит к увеличению молочной железы. Кроме того, эстрогены увеличивают секрецию гистамина в ткани молочной железы. Исследования, проведенные на животных, дают возможность предположить, что именно секреция эстрогензависимого гистамина ответственна за водную трансудацию и развитие междолькового отека. Термин «Мастодиния» для описания боли в груди первым применил венецианский хирург Бильрот в 1880 г., а различать мастопатию и мастодинию научились только в начале 30-х годов XX в. Фиброзно-кистозная мастопатия — это доброкачественное поражение молочной железы — встречается довольно часто. Мастодиния рассматривается как кардинальный симптом предменструального синдрома, но может встречаться и самостоятельно. Она характеризуется ощущением отечности молочных желез, чувствительностью к прикосновению и болию (масталгия).

Головная боль также часто отмечается при ПМС. Имеются данные о том, что это результат чрезмерной гидратации. Таким образом, большинство авторов считает, что головная боль — результат повышенного внутричерепного давления и назначение препаратов, увеличивающих диурез, приносит облегчение женщинам с ПМС.

Теория гипернадренкортикальной активности и увеличения альдостерона. Эстрогены увеличивают уровень ренина в плазме крови, возможно, в результате увеличения синтеза белка (ангиотензиногена) печенью. В результате этого увеличивается активность ренина и ангиотензина II, что приводит к повышенной выработке и выделению альдостерона. В отличие от эстрогенов прогестерон не увеличивает концентрацию ренина в плазме крови, однако может индуцировать увеличение

его активности, в результате чего увеличивается секреция альдостерона и его выведение. Таким образом, при первичном альдостеронизме происходит обратное всасывание натрия в почечных канальцах, с потерей калия, кальция и накоплением жидкости в тканях, а прогестерон является антагонистом альдостерона и при его недостаточности могут развиться явления вторичного гиперальдостеронизма.

Авитаминоз. Развитие ПМС также может быть связано с наличием авитаминоза во 2-ю фазу цикла.

Витамин В в лечении ПМС используют с 1940 г. Необходимость его использования имеет в основном теоретическое обоснование. Во-первых, витамин В участвует в регуляции обмена эстрогенов; во-вторых, он нормализует продукцию мозгом моноаминов, что приводит к снижению или исчезновению симптоматики ПМС. В 1940 г. M.S.Biskinds впервые предположил, что недостаточность витамина В₆ может привести к избытку эстрогенов в крови и развитию ПМС. Это предположение базируется на результатах исследований, проведенных на мышах, у которых недостаток витамина В₆ замедлял обмен эстрогенов и создавал возможность их накопления. В дальнейшем необходимость использования витамина В₆ была подвергнута сомнению, так как В.Zondek и А.Brezizki (1944) в своем исследовании выявили абсолютно нормальный обмен эстрогенов у женщин с выраженным дефицитом витамина В₆ в течение военного времени. Интерес к витаминотерапии возобновился, когда было выяснено, что витамин В₆ действует как кофермент (пиридоксаль фосфат) в заключительной стадии биосинтеза дофамина и серотонина. Аберантный метаболизм этих моноаминов может быть причиной дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы и привести к изменениям в настроении и поведении. D.P.Rose (1978) после обзора литературы, довольно противоречивой, касающейся взаимодействия витамина В₆ и половых стероидов, пришел к выводу, что избыток эстрогенов может привести к недостатку витамина В₆ как в результате нарушения перераспределения его в тканях, так и в результате стимуляции ферментов печени, которые связывают витамин В₆. Эстрогениндуцированная недостаточность пиридоксаль фосфата (витамина В₆) ведет к снижению синтеза серотонина из триптофана, что и является причиной возникновения депрессий как у женщин, использующих комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (КОК), так и у женщин с ПМС. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании выявлена нормализация обмена триптофана у женщин, ис-

пользующих КОК при введении витамина В₆. Кроме того, имеются сообщения, что недостаток пиридоксаль фосфата может вызвать снижение дофаминэргической функции гипоталамуса и увеличение уровня пролактина в крови. Лечение витамином В₆ способствует усилению секреции дофамина, снижению пролактина и уменьшению или исчезновению симптомов ПМС.

S.Simkins в 1947 г. при лечении гиперфункции щитовидной железы большими дозами **витамина А** выявил, что у женщины, у которой одновременно был диагностирован предменструальный синдром, эта терапия оказала на нее лечебный эффект. J.Argonz и C.Abinzano (1950) сообщили об эффективном лечении ПМС у 30 женщин большими дозами витамина А. В результате данного исследования был сделан вывод, что витамин А также оказывает нормализующий эффект на метаболизм эстрогенов ввиду его гипотиреоидного, антиэстрогенного и диуретического эффекта. Однако до настоящего времени эффективность витаминотерапии — только предположение, и гипотеза о роли витаминов в гормональном обмене веществ должна быть еще доказана. Возможно, что при ПМС имеет место циклический авитаминоз.

Большую роль в развитии ПМС играет **дефицит магния**. Магний — один из 12 основных структурных химических элементов, составляющих 99% элементного состава организма человека. Он необходим для нормального обмена веществ. Ионы магния играют важнейшую роль в процессах регуляции функции практически всех органов и систем. Магний выступает в роли регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. Он является облигатным кофактором 300 ферментов. Кроме того, синтез всех известных на сегодняшний день нейропептидов в головном мозге происходит при обязательном участии магния. Дефицит магния может приводить к селективной недостаточности в мозге дофамина, чем объясняются симптомы беспокойства и раздражительности. Магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона. Его недостаточность вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников, ведет к увеличению секреции альдостерона, чем можно объяснить симптом задержки жидкости в организме.

Состояние хронического стресса, который приводит к активному выходу ионов магния из клетки, алкоголь и гипергликемия также увеличивают риск развития магниевых дефицита. Гиперэстрогения, часто наблюдающаяся при ПМС, усугубляет уменьшение содержания магния в сыворотке кро-

ви. Гипоэстрогения увеличивает выведения магния через почки. Недостаток в организме магния приводит к разрушению рибосом и к повышенной возбудимости нервно-мышечных и других клеток. Недостаток магния может вызвать разнообразную симптоматику. Его клиническое воздействие можно разделить на 4 группы симптомов:

- сердечно-сосудистые: стенокардия, тахикардия, экстрасистолия, аритмия, повышенная склонность к тромбозу, нарушение кровотока, головная боль, мигренеподобный скачок давления;
- церебральные: давящая боль в голове, головокружение, страх, депрессии, плохая концентрация, нарушение памяти, спутанность сознания и т.д.;
- висцеральные: диффузные абдоминальные боли, желудочно-кишечные спазмы, тошнота, рвота, диарея, запоры, спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, гортани, пилороспазм, спазм матки, бронхов и т.д.;
- мышечно-титанические: мышечные судороги в области затылка, спины, лица, глухота, парестезии конечностей, судороги икроножных мышц, подошв, стопы.

Недостаток магния нередко сопровождается гипокальциемией, нарушением содержания витамина D, гиперагрегацией тромбоцитов, что может привести к развитию сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, магний приводит к снижению выработки ПГФ_{2α} клетками эндометрия и вызывает его релаксацию и уменьшение выраженности болевого синдрома. Дефицит магния не просто диагностировать. Легко доступный в клинике анализ крови не дает полной информации о содержании магния в организме, поскольку первоначальное снижение концентрации магния может быть компенсировано высвобождением магния из депо костей. И все-таки при обнаружении концентрации ниже 0,8 ммоль/л плазмы крови практически можно поставить диагноз дефицита магния.

По мнению врачей из США, предменструальный синдром, выражающийся в быстрой смене настроения, напряженностью, головокружениями, головными болями и прочими симптомами, может быть вызван недостатком кальция в организме. Не исключено, что ПМС является первым проявлением дефицита кальция.

Недостаточность ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания, так же как и недостаточность витаминов В₆, А, магния, аскорбиновой кислоты и цинка, по-видимому, играют большую роль в патогенезе ПМС, так как эти факторы обуславливают недостаточность простагландина Е₁. Наруше-

ние синтеза простагландинов в органах женщины (мозге, молочных железах, желудочно-кишечном тракте, почках, репродуктивной системе) может способствовать появлению таких симптомов, как депрессия, раздражительность, нервозность, масталгия, боли и вздутие живота, повышение температуры тела и др. Известно, что PgE_1 и E_2 , синтезирующиеся из жирных кислот, стимулируют синтез прогестерона яйцниками. При их недостаточности наблюдается неадекватный синтез прогестерона, что приводит к гиперэстрогении и развитию ПМС. В 1983 г. Ногтоби, изучая содержание простагландинов, отметил, что дефицит PgE_1 вызывает депрессию, а его избыток может привести к аффективным расстройствам. Увеличение PgE_2 приводит к сокращению интракраниальных сосудов и развитию мигрени.

Известно также, что простагландины стимулируют секрецию антидиуретического гормона, что может привести к отеку и развитию многих симптомов ПМС (вздутию живота, масталгии, головной боли, отекам конечностей и т.д.). То, что во время лютеиновой фазы эндометрий секретирует простагландины, не вызывает сомнений, и нарушение их секреции приводит к развитию ПМС.

Изменение гемодинамики органов малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного увеличением концентрации простагландинов в организме, способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли внизу живота. Под влиянием увеличенной концентрации простагландинов в крови и накопления солей калия и кальция в тканях возникает ишемия других органов и тканей, что приводит к экстрагенитальным нарушениям в виде головной боли, рвоты, диареи, болей в сердце, тахикардии и т.д.

Витамин B_6 и магний способствуют образованию PgE_1 из ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в продуктах питания. Установлено, что уровень $PgF_{2\alpha}$ значительно выше у больных с ПМС, депрессией и ФКМ, чем у здоровых. Недостаток PgE_1 и гиперпродукция $PgF_{2\alpha}$ способствует повышению уровня пролактина.

Некоторые исследователи большую роль в патогенезе ПМС отводит увеличению пролактина во 2-й фазе цикла. Это увеличение, возможно, имеет значение в нарушении психики и способствует задержке жидкости в организме. Однако многие исследователи не выявили повышения пролактина во 2-ю фазу цикла. Некоторые исследователи считают, что у пациен-

ток с ПМС, циклическими болями в молочной железе (масталгией) обнаруживается умеренное повышение пролактина или латентная гиперпролактинемия. Латентная гиперпролактинемия выявляется не всегда. Зачастую она наиболее выражена в конце менструального цикла. Для латентной гиперпролактинемии характерно повышение уровня пролактина в течение суток, особенно во время сна и при стрессе. Таким образом происходит постоянная стимуляция пролиферативных процессов в железистой ткани альвеол и долек молочной железы. Измерения в течение дня показывают нормальный базальный уровень пролактина. Для выявления латентной гиперпролактинемии проводят стимуляцию выброса пролактина с помощью таких веществ, как тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ). Однако и это не всегда способствует определению повышенного уровня пролактина. Возможно, в данной ситуации в развитии ПМС играет роль повышенная тканевая чувствительность к его нормальному уровню.

Доказано, что эстрадиол влияет на **активность нейронов и концентрацию нейротрансмиттеров мозга**.

Еще G.E.Abraham (1980) и E.Geller (1982) полагали, что на настроение влияют именно эстрогены. Они влияют на активность моноаминоксидазы (MAO). Этот фермент участвует в окислении биогенных аминов, таких как **норэпинефрин, эпинефрин, серотонин и дофамин**. Эпинефрин вызывает тошноту, повышенный уровень серотонина – нервное напряжение, бессоницу, сердцебиение, нарушение внимания. Полагают, что дофамин нарушает баланс этих 3 аминов, вызывая нарушение психики. Существует 2 типа MAO: тип А, который дезактивирует все 4 биогенных амина, и тип В, который дезактивирует только дофамин. Эстрогены подавляют активность MAO типа А и повышают активность MAO типа В. При эстрогенной стимуляции образуется много серотонина, норэпинефрина и эпинефрина при относительной недостаточности дофамина, что и способствует появлению раздражительности, нервного напряжения, плаксивости. При выраженной депрессии наблюдается выраженное снижение метаболизма серотонина. С изменением уровня серотонина в спинно-мозговой жидкости связывают проявление суицидных попыток и агрессии у женщин в предменструальном периоде. Полагают, что существует оптимальный уровень серотонина и изменение его в сторону повышения или понижения приводит к агрессии или депрессии. Задержку жидкости в организме также связывают с влиянием серотонина. Поглощенная жидкость частично контролируется ренин-ангиотен-

зиновой системой. При активации этой системы повышается уровень серотонина. В свою очередь он контролирует ренин-ангиотензиновую систему посредством обратной связи. Теория Strickler опирается на нейроэндокринную дисфункцию, где предполагается, что циклические колебания аффекта могут быть связаны именно с дисфункцией серотонина. R.W.Taylor (1977) обнаружил снижение уровня серотонина у пациенток с ПМС во второй фазе цикла. Они слабее реагируют на стимуляцию триптофаном во время поздней лютеиновой фазы по сравнению с фолликулиновой и средней лютеиновой фазами. Автор делает вывод о том, что уменьшение образования серотонина из триптофана может быть причиной ПМС. Впервые на связь колебаний в концентрации мозгового серотонина и аффективных нарушений при ПМС указал A.H.Labrum (1982).

В последние годы в патогенезе ПМС значительное внимание уделяется пептидам промежуточной доли гипофиза: меланостимулирующему гормону и эндогенным опиоидным пептидам — эндорфинам. Меланостимулирующий гормон синтезируется в промежуточной и передней долях гипофиза путем отщепления первых 13 аминокислот от молекулы АКТГ. В настоящее время нет доказательств о влиянии меланостимулирующего гормона на развитие ПМС. Однако этот пептид под влиянием половых стероидов и при взаимодействии с другим пептидом — β -эндорфином может способствовать изменению настроения, поведения и объединять реакции передней и задней доли гипофиза. Эндогенные опиоидные пептиды (β -эндорфин и энкефалин) обнаруживаются не только в коре головного мозга и гипофизе, но и в других тканях организма, включая надпочечники, поджелудочную железу и желудочно-кишечный тракт. Эндорфины ингибируют секрецию ЛГ и стимулируют выброс пролактина путем уменьшения дофаминовой активности. Эндорфины, ингибируя центральные биогенные амины, могут вызывать изменения настроения, поведения, повышение аппетита и жажды. Нагрубание молочных желез, задержка жидкости, запоры и вздутие кишечника могут быть результатом вызванного эндорфинами увеличения уровня пролактина, вазопресина и ингибирующего влияния их на PgE_1 в кишечнике. Изучая роль β -эндорфинов в аффективной патологии, U.Halbreich и J.Endicoff (1982) предположили, что резкое уменьшение последних может «запустить» ПМС. Некоторые проявления этого синдрома похожи на симптомы отмены опиатов. Все исследователи обнаруживают существенное падение уровня β -эндорфинов плазмы

во время предменструального периода у женщин с ПМС. Однако Schagen van Leuwen отрицает роль β -эндорфинов в этиологии ПМС.

В 1925 г. R.Okey и E.Robb сообщили, что уровень глюкозы натощак во время менструации выше. При проведении теста толерантности к глюкозе (ТТГ) область под кривой была более сглаженной, чем в норме, отмечалось также замедленное развитие гипогликемии. В 1944 г. S.Harris обратил внимание на то, что у женщин перед наступлением менструации усиливается чувство голода, повышается аппетит, усиливается нервозность и потоотделение, появляются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и предположил, что имеется взаимосвязь гипогликемии и овариальной функции яичников. Эта взаимосвязь особенно четко прослеживается у женщин с предменструальной нервозностью и желанием сладкого перед менструацией. ТТГ, проведенный после окончания менструации, был в норме. Y.Jung (1971) сообщил о снижении уровня глюкозы в крови у 17% женщин. Однако в этом исследовании не прослежена связь с фазой предменструального цикла и не было уточнено, используют ли женщины заместительную гормональную терапию или гормональную контрацепцию. В литературе имеется несколько сообщений о влиянии уровня стероидов на углеводный метаболизм в течение предменструального цикла. Некоторые исследователи обнаружили снижение ТТГ на протяжении 2-й фазы цикла. R.DeRigo (1978) с коллегами обнаружил 2-кратное увеличение количества рецепторов к инсулину на циркулирующих в крови моноцитах в фолликулиновую фазу цикла по сравнению с лютеиновой. Это стало обоснованием снижения толерантности тканей к углеводам во 2-ю фазу цикла и ее увеличения перед началом менструации. Снижение концентрации рецепторов к инсулину также может быть связано с возникновением периферической инсулинорезистентности, такой же как обнаруживают при сахарном диабете 2-го типа. Увеличение толерантности тканей к углеводам перед менструацией может объяснить появление жажды и желание сладкого в этот период. Однако реактивная гипогликемия не может объяснить появление других симптомов. Кроме того, она может наблюдаться как у женщин с ПМС, так и без него.

Эндогенная гормональная аллергия. Существует также аллергическая теория, согласно которой ПМС является результатом гиперчувствительности к эндогенному прогестерону.

J.Gerber в 1921 г. и E.Urbach в 1939 г. попытались представить доказательства тому, что предменструальная крапивни-

ца — это результат повышенной чувствительности организма к некоему веществу, которое появляется в крови в предменструальный период. Они доказали, что крапивница может быть воспроизведена у женщин введением сыворотки больных ПМС. При подкожном повторном введении сыворотки женщинам с ПМС можно достигнуть десенсибилизации и улучшения симптоматики. Так, 74–80% женщин с ПМС имеют положительную кожную реакцию на введение стероидов. В литературе имеется сообщение о 23-летней женщине, предъявляющей жалобы на появление изъязвлений во рту и на вульве во время предменструального периода; автор расценил это как аллергическую реакцию на эндогенный прогестерон. Также был описан аутоиммунный прогестеронзависимый дерматит, возникающий в предменструальный период. Подобный аллергический дерматит был описан и во время беременности. Антитела к прогестерону определялись методами иммунофлюоресценции. Причина возникновения аутоиммунного процесса не совсем ясна. Однако взаимосвязь между циклически повторяющимся дерматитом и аллергией к стероидам доказана.

Большое количество сторонников имеет теория **психосоматических нарушений**, приводящих к возникновению ПМС. При этом считают, что соматические факторы играют первостепенную роль, а психические следуют за биохимическими изменениями, возникающими в результате изменения гормонального статуса.

Большое число психосоматических симптомов при ПМС создает необходимость дальнейшей разработки данной гипотезы. S.L. Israel (1938) считал, что циклические изменения поведения у женщин с ПМС основаны над подсознательно выраженных психогенных причинах. Он предполагал, что причиной нейроэндокринной дисфункции служат неразрешенные конфликты и скрытые разногласия в супружеской жизни. Сторонники психосоматической теории сообщают об эффективности психотерапии, антидепрессантов и седативных препаратов в лечение ПМС. Противники этой гипотезы отрицают наличие таковой. Проблема заключается в том, что большинство исследований были ретроспективными. Однако обнаруженные циклические эмоциональные изменения коррелировали с циклическими эндокринными сдвигами. A.S. Parker в 1960 г., суммировав все исследования, сделал вывод, что индивидуальные особенности и отношение к окружающей обстановке являются важными в развитии ПМС. Однако все имеющиеся данные подтверждают, что психоло-

гические проблемы появляются после соматических, вызванных биохимическими и анатомическими изменениями, причина которых — гормональная дисфункция.

Некоторые авторы отмечают **наследственный фактор** заболевания.

Таким образом, существует огромное количество различных теорий, объясняющих развитие предменструального синдрома. Однако ни одну из этих теорий нельзя признать полностью правильной. Скорее всего этиология ПМС мультифакторная.

По современным медицинским классификациям выделяется 4 типа этого синдрома в зависимости от преобладания той или иной гормональной нестабильности.

При *первом* варианте, с высоким уровнем эстрогена и низким — прогестерона, на передний план выступают нарушения настроения, повышенная раздражительность, беспокойство и тревога.

Второй вариант, с нарастанием простагландинов, характеризуется увеличением аппетита, головными болями, утомляемостью, головокружением, желудочно-кишечными нарушениями.

Третий вариант, с повышением уровня андрогенов, проявляется слезливостью, забывчивостью, бессоницей, устойчиво сниженным настроением.

При *четвертом* варианте, с усиленным выделением альдостерона, наблюдается тошнота, увеличение массы тела, отечность, неприятные ощущения в молочных железах.

Кроме того, изучение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы у больных с различными формами ПМС показало что снижение уровня прогестерона и повышение уровня серотонина в крови чаще всего наблюдается при отечной форме, повышение уровня пролактина и гистамина в крови — при нервно-психической, повышение уровня серотонина и гистамина в крови — при цефалгической, при кризовой форме отмечается повышение уровня пролактина и серотонина во 2-й фазе цикла и отмечается гиперфункция коры надпочечников.

Следует отметить, что в большинстве случаев встречаются расстройства, свойственные разным вариантам, так что можно говорить лишь о преобладании симптоматики того или иного гормонального дисбаланса.

Независимо от формы ПМС общей для всех клинических групп больных является относительная или абсолютная гиперэстрогения.

Диагностика ПМС. Основа диагноза — циклический характер появления патологических симптомов. Установлению диагноза помогает ведение в течение одного менструального цикла дневника — вопросника, в котором ежедневно отмечаются все патологические симптомы. При всех клинических формах ПМС необходимо обследование по тестам функциональной диагностики, определение пролактина, эстрадиола и прогестерона в крови в обе фазы менструального цикла.

При наличии нервно-психической симптоматики при ПМС необходима консультация невропатолога и психиатра. Из дополнительных методов исследования показаны краниография, ЭЭГ и РЭГ.

При преобладании отеков в симптоматике ПМС следует измерять диурез и количество выпитой жидкости в течение 3—4 дней в обе фазы менструального цикла. Необходимо также исследование выделительной функции почек, определение показателей остаточного азота, креатинина и др. При наличии болей и нагрубании молочных желез показано проведение маммографии и УЗИ в первую фазу менструального цикла.

При головных болях выполняют ЭЭГ и РЭГ сосудов мозга, ЯМР, компьютерную томографию, изучают состояние глазного дна и периферических полей зрения, производят рентгенограмму черепа и турецкого седла, шейного отдела позвоночника, рекомендуется консультация невропатолога, окулиста, аллерголога.

Если ПМС характеризуется симпато-адреналовыми кризами, показано измерение диуреза и АД. В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой необходимо определить содержание катехоламинов в крови или моче, провести УЗИ надпочечников. Проводят также ЭЭГ, РЭГ, исследование полей зрения, глазного дна, размеров турецкого седла и краниограмму черепа, ЯМР, компьютерную томографию, консультацию терапевта, невропатолога и психиатра.

Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивается как ПМС.

Недостаточно изученный патогенез и разнообразие клинических проявлений ПМС обусловили многообразие терапевтических средств при лечении этой патологии, так как клиницисты рекомендуют тот или иной вид терапии исходя из собственного толкования патогенеза ПМС.

Лечение ПМС

Патогенетическая терапия должна сочетать мероприятия, направленные на наиболее выраженные проявления нарушений в гипоталамусе. Рациональная схема лечения включает психотерапию, рациональное питание, лечебную физкультуру, применение транквилизаторов, антидепрессантов, витаминов А, В, С и половых гормонов.

Лечение больных с ПМС начинают с психотерапии. Такие проявления ПМС, как раздражительность и перепады настроения, депрессии, от которых страдает либо сама женщина, либо ее близкие, могут быть скорректированы с помощью методов психо-эмоциональной релаксации или стабилизирующих поведенческих техник. Психотерапевтические беседы должны проводиться не только с больной, но и с родственниками, учитывая, что при ПМС страдает семья. Беседы с больными должны быть направлены на снятие страха.

Необходим совет о режиме труда и отдыха, диеты.

Соблюдение принципов диеты предполагает пищу с высоким содержанием клетчатки. Рекомендуемый рацион должен включать в себя 75% углеводов, 15% белка и 10% жиров. Необходимо уменьшить потребление жиров, так как их использование может повлиять на эффективность работы печени. Некоторые виды говядины содержат небольшое количество искусственных эстрогенов. Слишком большое количество белков также может повысить потребность в минеральных солях. Некоторые специалисты рекомендуют усиленное потребление соков, в первую очередь морковного и лимонного. Хороши также травяные чаи. Избегать же следует пряностей, шоколада, мяса. Особое внимание следует обратить на достаточность витаминов, в первую очередь группы В. Необходимо избегать алкоголя, который истощает запасы витамина В и минеральных солей в организме и нарушает обмен углеводов. Он также снижает способность печени утилизировать гормоны, что может привести к увеличению уровня эстрогенов. Необходимо уменьшить количество напитков с кофеином (чай, кофе, кола). Кофеин может усилить беспокойство, раздражительность и смену настроений, а также увеличить чувство напряжения в молочных железах.

Довольно эффективна **физиотерапия**. При обращении во врачебно-физкультурный диспансер женщине может быть предложена специальная программа: лечебная аэробика в сочетании с гидротерапией — разнообразными приемами водолечения и массажа. Физические упражнения снижают стресс, увеличивают выделение эндорфина. Бег, подъем по

лестнице, велосипед, ходьба или аэробика дает прекрасный результат.

В связи с абсолютной или относительной гиперэстрогенией показана терапия гестагенами (норколут, дюфастон и т.д.). Терапия прогестероном была впервые с успехом применена К. Dalton в 1964 г. Лечение гестагенами способствовало нормализации психоэмоциональных нарушений и уменьшению задержки жидкости в организме. Гормонотерапия назначается не сразу, а после обследования по тестам функциональной диагностики и назначается в зависимости от выявленных изменений.

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН под наблюдением находилось 30 женщин с ПМС, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Всем женщинам был назначен дюфастон по общепринятой методике — по 1 табл. с 11-го по 25-й день цикла в течение 3–6 мес.

При лечении дюфастоном отмечено достоверное снижение частоты развития таких симптомов, как раздражительность, нагрубание молочных желез, вздутие живота, отечность, депрессия, боли в низу живота, повышение АД, увеличение веса. Лечение ПМС препаратом дюфастон оказалось эффективным у 53% женщин, частично эффективным — у 36,7% и неэффективным — всего лишь у 10,3% пациенток. Кроме того, использование препарата в течение 6 мес. у женщин с сахарным диабетом 1-го типа не оказывало влияния на вес тела, АД, уровень гликированного гемоглобина, липидный спектр крови, не изменяло параметры гемостазиограммы и не увеличивало потребности в инсулине, что немаловажно для такого тяжелого контингента больных.

При лечении ПМС используются **гормональные методы, основанные на подавлении овуляции**. Связь ПМС с овуляцией можно считать доказанной: симптомы ПМС не наблюдаются до наступления менархе; исчезают в случае развития гипогонадотропной аменореи; не отмечаются во время беременности; не диагностируются после наступления хирургической и естественной менопаузы. Доказана эффективность подавления овуляции с помощью аналогов ГТ-РГ в отношении широкого круга симптомов ПМС. Можно также использовать агонисты релизинг гормонов, действие которых основано на антиэстрогенном эффекте (даназол, дановал, данол и т.д. по 200–400 мг в день). Однако многие пациенты плохо переносят адренэргические побочные эффекты и менопаузальные симптомы.

Подавление овуляции высокими дозами эстрогенов улучшает самочувствие женщины, однако повышает риск развития рака молочных желез, эндометрия и яичников.

Подавление овуляции монофазными КОК, особенно с использованием высокоселективных гестагенов третьего поколения, в различных возрастных группах представляется перспективным, однако недостаточно изученным.

V. Andersch в 1985 г. в своем исследовании получил данные о положительном влиянии КОК на симптомы ПМС в различных возрастных группах, исключая 18-летних (у них наблюдалось ухудшение течения ПМС). Однако он использовал препараты 2-го поколения, обладающие меньшей селективностью, большим андрогенным и метаболическим эффектом на организм женщины.

В нашем отделении находилось под наблюдением 45 пациенток с теми или иными симптомами ПМС, которым с целью подавления овуляции, облегчения состояния и повышения качества жизни назначался комбинированный эстроген-гестагенный монофазный контрацептив третьего поколения Регулон, который содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Назначался препарат по 1 табл. ежедневно в течение 21 дня, с последующим 7-дневным перерывом. Из существующих производных норстероидов 3-го поколения дезогестрел обладает самым высоким индексом селективности (отношение гестагенного эффекта на организм женщины к андрогенному), меньшим андрогенным и метаболическим влиянием. Эффективность использования данного препарата при ПМС составила 77%. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В связи с частым повышением уровня серотонина и гистамина назначаются антигистаминные препараты (тавегил, диазолин, супрастин, терален и т.д. на ночь) ежедневно за 2 дня до ухудшения состояния, включая 1-й день менструации.

В целях улучшения кровоснабжения и энергетических процессов мозга показано применение ноотропила, аминоклона с 1-го дня цикла в течение 2–3 нед. 2–3 цикла.

При повышении уровня пролактина препаратом выбора является бромкриптин (парлодел) во 2-ю фазу цикла за 2 дня до ухудшения состояния в течение 8–10 дней.

Учитывая повышение уровня альдостерона у больных с отеочной формой ПМС, в качестве диуретических средств можно рекомендовать антагонист альдостерона – верошпирон, диуретический эффект которого умеренно выражен и проявляется на 2–5-й день лечения. Назначают верошпи-

рон за 4 дня до появления симптомов ПМС по 25 мг 2 раза в день до начала менструации. Могут использоваться и другие диуретики, но тогда должны добавляться препараты калия.

Препаратами выбора при лечении ПМС считаются ингибиторы простагландин-синтетазы: напросин (по 240 мг 2 раза в день за 2–3 дня до начала менструации), диклофенак, кетопрофен (кетонал), пироксикам, раптен рапид по 1 табл. 3 раза в день.

Ингибиторы простагландин-синтетазы понижают содержание простагландинов в крови и купируют многие симптомы ПМС. Антипростагландиновые препараты быстро всасываются и действуют в течение 2–6 ч, обладают анальгезирующим действием. Большинство из них необходимо принимать 1–4 раза в день во 2-ю фазу цикла.

Курс лечения, как правило, длится в течение 3 менструальных циклов. Эффект от нестероидных противовоспалительных препаратов, как правило, сохраняется в течение 2–4 мес. после их отмены, затем симптомы возобновляются, но бывают менее интенсивными.

В нашей практике мы широко используем препарат Раптен Рапид у пациенток с ПМС. Раптен Рапид – это калиевая соль диклофенака. Диклофенак калия является дериватом фенил уксусной кислоты, принадлежит к нестероидным противовоспалительным препаратам и используется с 1983 г. Препарат Раптен Рапид обладает выраженным противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. После введения диклофенака в кровь попадает только активное вещество – диклофенак, катионы калия остаются в желудочно-кишечном тракте и выводятся с калом. Раптен Рапид быстро всасывается и проявляет свое действие уже через 30 мин. Выводится из организма данный препарат в основном с мочой в свободной и конъюгированной форме. 30–35% введенной дозы выводится с желчью. Главным механизмом действия Раптен Рапида является ингибирующий эффект на циклооксигеназу, которая способствует превращению арахидоновой кислоты в простагландин. Кроме этого, уменьшая высвобождение медиаторов воспаления из гранулоцитов, базофильных клеток и мастоцитов, данный препарат тормозит процесс воспаления, понижает чувствительность кровеносных сосудов к брадикинину и гистамину, ингибирует синтез протромбина и агрегацию тромбоцитов.

При эмоциональной лабильности с 10-го дня менструального цикла назначают **психотропные средства**: нейролептики (сонопакс) и транквилизаторы (седуксен, рудотель). Эффек-

тивны могут быть антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина) – сертралин, золофт, прозак и т.д.

Для лечения ПМС используется **витаминотерапия**. Витамины А и Е применяются через день – 15 инъекций витамина Е и 15 – витамина А.

Как было описано выше, недостаток витаминов группы В может играть роль в развитии ПМС. Поэтому для лечения ПМС могут использоваться поливитамины, в состав которых входят витамины группы В. Мультивитаминные капсулы Сана-сол содержат витамины А, D₃, Е, С, а также комплекс витаминов В, в том числе фолиевую кислоту. Комплекс витаминов В и витамин С играют важную роль в нормализации функции нервной системы, уменьшают раздражительность, улучшают сон. Фолиевая кислота благотворно влияет на метаболические процессы.

Для восполнения дефицита кальция, связанного с недостаточным его поступлением с пищей, используется препарат Кальций-D₃ Никомед. Это комбинация из 1250 мг карбоната кальция (500 мг кальция) и 200 МЕ витамина D₃. Витамин D₃ способствует полноценному усвоению кальция. Высокая биодоступность карбоната кальция позволяет принимать небольшое количество таблеток для достижения оптимального результата. Применяется по 1 жевательной таблетке 2 раза в день.

Может быть эффективным назначение препарата «Магне В₆», особенно при усилении тревожности и депрессивных состояний во 2-ю фазу цикла.

Магне В₆ – это оптимальная комбинация магния и витамина В₆. Витамин В₆ способствует усвоению магния в кишечном тракте, способствует проникновению магния в клетки, удерживает его внутри клеток. В свою очередь магний способствует активации витамина В₆ в печени. Назначают препарат по 1–2 табл. 2–3 раза в день. Эффективность, по данным Е.А.Межевитиновой и соавт. (2002), составляет 67%.

В лечении ПМС может быть с успехом использована **фитотерапия**. Среди великого многообразия лекарственных растений есть такие, которые способны влиять на эндокринную систему человека. Попытки лечить растительными препаратами различные расстройства, связанные с дисбалансом половых гормонов, привели к открытию лекарственного растения *Agnus castus* (прутняк, «монашій перец», «авраамово дерево»). Еще врачи древней Греции использовали данное растение. Однако к концу XIX – началу XX столетия врачи почти забыли его. *Agnus castus* длительное время ис-

пользовался только в гомеопатии. В настоящее время данное растение вновь привлекает повышенное внимание, что связано с открытиями в фармакологии и убедительными терапевтическими результатами на основе доказательной медицины.

Как выяснилось, «авраамово дерево» воздействует на допаминовые рецепторы гипоталамуса. В гипоталамо-гипофизарной системе эти рецепторы находятся на лактотрофных клетках. Активация этих рецепторов допамином приводит к снижению выделения пролактина. Снижение содержания пролактина вызывает регресс патологических процессов в молочных железах и купирует циклический болевой синдром. Ритмичная выработка и нормализация соотношения гонадотропных гормонов при нормальных уровнях пролактина упорядочивают вторую фазу менструального цикла, ликвидируют дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, тем самым приводят к облегчению и/или излечиванию симптомов ПМС.

В нашем отделении имеется опыт применения препарата, содержащего вышеописанное растение: агнукастон. Агнукастон — это монопрепарат из экстракта плодов «авраамова дерева». Он выпускается в виде раствора (капли) и таблеток, покрытых оболочкой. Назначается по 1 табл. или по 40 капель 1 раз в день. Препарат не является препаратом мгновенного действия и требует приема в течение 3–6 мес.

Лечение ПМС проводят после установления диагноза циклами: 3–6 мес. приема, 3–6 мес. перерыв. В первый цикл назначают витаминотерапию, диетотерапию и т.д. Во 2-й и 3-й циклы назначают диуретические средства, препараты, действующие на ЦНС, гормоны, парлодел. Лечение в течение 3–6 мес., а также психотерапевтическое воздействие, как правило, дает положительный результат. Если симптомы ПМС возобновляются через несколько месяцев, лечение можно повторить.

Таким образом, предменструальный синдром — это достаточно часто возникающее заболевание, этиология и патогенез которого недостаточно изучены. В силу этого нет ни одного лекарственного препарата, который бы был эффективен в отношении всех симптомов одновременно. Одно несомненно: различие состояния до и после лечения — это различие между женщиной, которой симптомы заболевания не позволяют вести нормальный образ жизни, и женщиной с кратковременным появлением симптомов, не требующих обращения к медикаментозным средствам.

В заключение представляем алгоритм обследования и лечения пациенток с предменструальным синдромом.

Алгоритм обследования и лечения ПМС (I)

Образование, заполнение менструального календаря

Возникновение симптомов ПМС в лютеиновую фазу цикла
+
«светлый промежуток» не менее 7 дней

Есть

Нет

ПМС

Консультация смежных специалистов:
терапевта, эндокринолога, кардиолога,
нефролога, психоневролога, психиатра и т.д.

Обследование (в зависимости от предъявляемых симптомов в 1-ю и 2-ю фазы):
диурез, ректальная температура, АД, ЭКГ, креатинин в крови и моче
(проба Роберга), маммограмма или УЗИ молочных желез, гормоны крови:
эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кортизол, ДГА, ДГА-С, альдостерон,
ТТГ, Т3, Т4, пролактин, катехоламины и т.д., УЗИ органов малого таза,
надпочечников, щитовидной железы, биохимический анализ крови, ЭЭГ,
РЭГ, при необходимости ЯМР, компьютерная томография,
рентгенография позвоночника и т.д.

Лечение ПМС согласно результатам обследования

Алгоритм лечения ПМС (II)

Психотерапия, направленная на снятие страха перед болезнью стресса,
ее вызвавшего. Диета (рациональное питание, ограничение алкоголя,
кондитерских изделий, шоколада, сладких напитков, содержащих
кока-колу, напитков, содержащих кофеин (кофе, крепкий черный чай),
приема жирной пищи (чипсы, жареные блюда, соль и т.д.)

Физические нагрузки (физические упражнения: пешая прогулка,
утренние пробежки, аэробика, велосипедный спорт и т.д.)

Физиотерапия: общий массаж, массаж воротниковой зоны, водные
процедуры (плавание, гидромассаж, контрастные ванны и т.д.),
центральная электроанальгезия

Витаминотерапия (комплексы, содержащие витамины А, В, Е и С
(алветил, асвит, триовит, три-ви плюс, супрадин, магне В₆ и др.)

Есть эффект

Нет эффекта

Алгоритм лечения ПМС (III)



ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВОЧЕК. ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ЕГО НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Е. В. Уварова

Сложившиеся демографические условия в России требуют принятия действенных мер по сохранению репродуктивного потенциала населения.

Как известно, репродуктивное здоровье мужчины и женщины во многом зависит от особенностей течения периода детства и полового созревания, соматического здоровья детей, их образа жизни, а также от доступности и качества медицинской помощи юному населению страны. В России в настоящее время около 9,3 млн девочек-подростков. Через несколько лет, вступив в репродуктивный возраст, они будут нести основную нагрузку в воспроизводстве населения. 73,8% подростков относят состояние здоровья к основным ценностям жизни, стоящим впереди ощущения свободы и независимости.

Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях характеризуется нарастанием уровня инвалидности, в первую очередь инвалидности с детства. Ежегодно на 10 млн населения рождается 3–3,5 тыс. детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями разной этиологии. Сохраняется тенденция к замедлению темпов физического развития, значительному увеличению доли заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением.

Возросла частота нарушений становления функции репродуктивной системы и отклонений психосоматического здоровья подростков. Доля абсолютно здоровых девочек снизилась за 10 последних лет с 28,6 до 6,3%. С учетом того что из 76,9 млн женского населения России около 20 млн составляют девочки до 18 лет, общее количество реальных и потенциальных пациенток детских гинекологов достигает 2–2,5 млн человек.

Общая заболеваемость детей до 14 лет в целом по России увеличилась за последнее пятилетие на 21,6%, а подростков 15–17 лет – на 32,2%. Важно отметить, что негативные тенденции коснулись практически всех классов болезней. Наибольшую тревогу вызывает повышение частоты заболеваний эндокринной системы (в 2 раза) и пороков развития матки

и яичников у девочек (почти в 10 раз). По выборочным данным частота гинекологической патологии в популяции подростков (данные профилактических осмотров) увеличилась в среднем с 8% в 1995-м до 14,3% в 2001 г. Причем показатели заболеваемости у девочек-подростков на 10–15% выше, чем у юношей.

У девочек дошкольного и раннего школьного возраста наибольшее число обращений к детскому гинекологу обусловлено воспалением нижних половых путей (35–70%), тогда как у старшеклассниц в структуре гинекологических заболеваний преобладают нарушения менструального цикла (20–54%) с потерей трудоспособности (резко болезненные менструации, сопровождаемые выраженными вегетативными реакциями, и маточные кровотечения). Не менее редкой патологией является гипоменструальный синдром, вплоть до аменореи (16–21%), в сочетании с гиперандрогенными проявлениями и метаболическими нарушениями. По данным официальной статистики МЗ РФ за 2001 год, расстройства менструальной функции зарегистрированы у 153 548 подростков. Это можно объяснить тем, что в детстве дисрегуляция деятельности отдельных систем достаточно быстро нивелируется благодаря сохранному состоянию реакций компенсации. Однако исчезновение клинических симптомов часто оказывается не равнозначным излечению и с началом полового созревания напряжение всех систем обуславливает проявление скрытно протекающих патологических процессов. Причем лишь 1 из 10 больных самостоятельно обращается к детскому и подростковому гинекологу, в результате чего уже в первые годы активного репродуктивного периода жизни у каждой третьей женщины имеются нарушения репродуктивного здоровья. Увеличилось число девочек, являющихся группой абсолютного (пороки развития матки и влагалища, дисгенезия гонад, тестикулярная феминизация) или относительного (задержка полового развития, врожденная гиперплазия коры надпочечников, нарушения менструального цикла, аменорея, эндометриоз, воспаления, в том числе ИППП, гипотиреоз, сахарный диабет) риска бесплодия.

Наряду с этим 75% старшеклассниц имеют различные хронические соматические заболевания и 30% из их числа относятся к III группе здоровья. Прослеживается отчетливая связь этих заболеваний с врожденной неполноценностью соединительной ткани и трофологической недостаточностью вследствие дефектов питания матерей во время беременности и девочек в периоде детства. Соматическая патология нередко яв-

ляется пусковым моментом в развитии нарушений менструального цикла различной степени тяжести. И наоборот, нарушения менструального цикла могут повлечь за собой развитие таких соматических заболеваний, как энцефалопатия, нейроциркуляторная дистония и др.

Указанные закономерности сохраняются на протяжении последнего десятилетия и прослеживаются во всех регионах РФ. Возможные отклонения тех или иных показателей заболеваемости и пораженности репродуктивной системы у девочек, проживающих в различных субъектах РФ, обусловлены точностью диагностики и квалификацией специалистов. Вместе с тем нельзя не учитывать значимость антропогенных и эпидемиологических факторов, образа жизни и условий проживания, что, несомненно, вызывает особую тревогу.

Группу наибольшего риска составляют дети, чуждые навыкам здорового образа жизни, имеющие социально обусловленные вредные привычки, в первую очередь пристрастие к алкоголю, наркотическим и токсическим веществам. Статистические данные МЗ РФ от 2001 г. свидетельствуют о том, что алкоголь пробовали 70% подростков, а синдром зависимости от алкоголизма в разных стадиях заболевания в 2001 г. приобрели 499 девочек до 18 лет. Уровень наркомании среди подростков за 10 лет возрос в 13 раз.

В настоящее время имеет место определенная деформация социального портрета современного подростка. Это связано с недостаточным вниманием государства и общества к проблемам здоровья детей и подростков, со слабой информированностью родителей о вредных привычках и о сексуальной активности их детей, а также с неконтролируемой пропагандой в средствах массовой информации символов «нездорового» образа жизни (табак, пиво, алкоголь, порнография, однополый секс и пр.).

На этом фоне не меньшее беспокойство вызывает ослабление установок подростков на создание семьи и деторождение, что является результатом отсутствия должного воспитания с детства. Неосведомленность об основах анатомии и физиологии репродуктивной системы человека и вытекающее из этого недоразвитие осознания образа женщины — продолжательницы рода имеют место не только у самой девушки, но и у ближайшего ее окружения. Результат — случайная беременность, аборт, сексуальная эксплуатация, малодетность, заниженный уровень «чадолюбия».

Отсутствие данных о сексуальной жизни подростков на национальном уровне не позволяет представить полную кар-

тину сексуального поведения подростков в России. Тем не менее данные выборочных исследований свидетельствуют о значительном возрастании доли подростков, имеющих опыт сексуальных контактов. К середине 1990-х годов возраст приобретения сексуального опыта в России стал сопоставимым с показателями западных стран. Наиболее надежные исследования показывают, что средний возраст сексуального дебюта составляет 17,5 лет для девушек и 16,5 лет для юношей. Несмотря на активную работу врачей, педагогов, религиозных деятелей и прочих специалистов, пропагандирующих гигиенические и сексуальные нормы поведения, здоровый образ жизни и методы планирования семьи, почти каждая десятая жительница России начинает сексуальную жизнь в возрасте до 14 лет. К 18 годам сексуальный опыт имеют приблизительно 70–80% мужчин и более 50% женщин.

Сексуальная активность подростков привела к возрождению из небытия такого явления, как юное материнство. Коэффициент рождаемости у 15–19-летних наших современниц в 2,5 раза выше, чем 30 лет назад. Вклад матерей 15–19 лет в коэффициент рождаемости составляет 14–15%, что некоторыми оппонентами расценивается как положительное явление. Ежегодно каждый десятый новорожденный ребенок в России появляется на свет у матери моложе 15 лет и чаще всего вне зарегистрированного брака.

Отрицательной и, к сожалению, превалирующей стороной проблемы беременности у юных женщин остаются аборт и их осложнения. Общее количество аборт среди подростков России в последние пять лет несколько снизилось: от 252 282 в 1996 г. до 190 264 в 2001 г. Однако доля аборт, произведенных юными женщинами, из года в год остается стабильной. По данным официальной статистики МЗ РФ, в 2001 г. частота аборт у подростков составила 10,2%. Более того, каждый второй аборт у юных женщин (52,8%) был сделан при первой беременности. Этот показатель является одним из самых высоких среди экономически развитых стран. В 2001 г. в 299 случаях беременность у подростков закончилась криминальным аборт, что составило 12,3% из числа всех криминальных прерываний беременности у жительниц России. В указанном количестве не учтены случаи криминального прерывания беременности с помощью частных лиц либо посредством употребления недопустимых доз и типов лекарственных препаратов. Следует отметить, что частота осложнений после аборт у подростков в 2–2,5 раза выше, а материнская смертность в 5–8 раз выше, чем у женщин ре-

продуктивного возраста. Среди умерших после прерывания беременности матерей в 2001 г. подростки составили 11,3%.

Если учесть, что более 50% абортотворят за собой ранние или поздние осложнения, то при отсутствии действенных мер имеет место реальная угроза потери здоровья будущего населения страны.

Ситуация усугубляется, а во многом и определяется отсутствием элементарных гигиенических знаний и информированности населения, прежде всего молодежи, о физиологии и патологии репродуктивной системы, а также об основах профилактики нарушений функции репродуктивной системы в периоде детства и полового созревания.

Спонтанные, случайные половые контакты, часто в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, на фоне безграмотности или халатного отношения к интимной гигиене оказываются основной причиной увеличения у подростков частоты инфекций, передаваемых половым путем. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости сифилисом, гонореей, хламидиозом, вирусными инфекциями. Фактически в последние годы в России возникла эпидемия этих болезней. Рост венерической заболеваемости в наибольшей степени затронул младшие возрастные группы. В последнее 10 лет число детей и подростков, заболевших сифилисом, увеличилось почти в 60 раз. Впервые стал регистрироваться сифилис у детей 10–12 лет, а доля врожденного сифилиса в настоящее время составляет четвертую часть от всех форм заболевания. Быстрыми темпами растет в последние годы число ВИЧ-инфицированных людей. В начале 2001 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции достигло 86 тыс. и 75% новых случаев заражения составила молодежь от 15 до 29 лет.

Не вызывает сомнения, что изменение ситуации возможно только путем совершенствования специализированной образовательной и лечебной помощи детям и подросткам. В этой связи особое значение приобретает выбор наиболее надежных и приемлемых для подростков контрацептивов, среди которых гормональная контрацепция наряду с барьерной контрацепцией занимает основные позиции. В течение последних десяти лет арсенал гормональных контрацептивных препаратов обогатился препаратами, содержащими минимальные дозы гормонов, сочетающими высокую контрацептивную надежность и приемлемость наряду с минимальным количеством побочных эффектов. Преимущества микродозированных КОК, содержащих прогестагены третьего

поколения, заключаются в снижении риска эстрогенозависимых побочных эффектов (тошнота, задержка жидкости, нагрубание молочных желез, головные боли), в минимизации их влияния на углеводный обмен и резистентность к инсулину, на холестеринно-липопротеиновый профиль крови, а также на систему гемостаза.

Особенностью организма подростков являются, как правило, умеренная эстрогенная насыщенность, высокая чувствительность рецепторного аппарата органов-мишеней и относительный дефицит прогестерона. Поэтому подросткам больше всего подходят препараты с низким содержанием эстрадиола и прогестагенами с выраженными гестагенными свойствами. Современные прогестагены (дезогестрел, гестоден, диеногест) в комплексе с минимальной дозой этинилэстрадиола (20–35 мкг) в составе КОК воздействует многогранно: через торможение выброса ЛГ гонадотрофами гипофиза, через подавление синтеза андрогенов яичников, через блокаду активности ферментов конверсии тестостерона в его более активный метаболит. Это свойство обуславливает антиандрогенный эффект в отношении кожи, волос и ногтей таких препаратов, как Регулон и Новинет, Марвелон и Мерсилон, Диане-35, Жанин.

КОК можно рекомендовать как экстренную меру предупреждения беременности в целях реабилитации девушек после аборта, в качестве постоянного высоконадежного способа контрацепции и планирования деторождения.

Современные КОК являются эффективными и безопасными средствами для сохранения и улучшения репродуктивного здоровья юного поколения. Интересно отметить, что длительное использование КОК в течение интергенетического интервала и наличие желанного количества беременностей создают условия функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей.

Современные комбинированные оральные контрацептивы высокоэффективны не только в целях защиты от нежелательной беременности. Они приемлемы для лечения нарушений менструального цикла и ряда гинекологических заболеваний у подростков. Наиболее частыми показаниями к назначению КОК у менструирующих девочек являются ювенильные маточные кровотечения, дисменорея, олигоменорея на фоне формирующегося синдрома поликистозных яичников, дисгормональные доброкачественные заболевания молочных

желез, гиперандрогенные проявления со стороны кожи, волос, ногтей, эндометриоз матки, наружный генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, функциональные кисты яичников.

Во многих городах детские гинекологи с пониманием дела назначают КОК. Вместе с тем результаты ряда социологических опросов свидетельствуют о том, что далеко не всегда юным пациенткам доступны современные КОК.

Важной стороной справедливого решения этой проблемы в России может стать закрепленное на федеральном уровне законодательство о государственных денежных дотациях на обеспечение льготного приобретения КОК девочками, зарегистрированными в системе обязательного медицинского страхования и регулярно наблюдаемыми детскими гинекологами.

Возможным путем реализации этой программы является составление индивидуального прогноза становления репродуктивной системы детей и подростков с выделением группы риска отклонений полового развития, гинекологических заболеваний, нарушений фертильности. Не менее важна организация профилактической и просветительной работы среди подростков, их родителей, педагогов и школьных социальных работников по предупреждению нарушений полового развития и гинекологических заболеваний, по формированию правильных ориентиров на роль семьи и деторождение в обществе.

Реальное обоснование, полноценное обеспечение и жесткий контроль финансирования службы охраны репродуктивного здоровья детей позволят осуществить четкое и последовательное выполнение указанных задач.

КОНТРАЦЕПЦИЯ ПОСЛЕ РОДОВ

В. В. Яглов

Послеродовой период имеет огромное значение в жизни женщины. В это время в ее организме происходят важнейшие физиологические процессы.

Значительные изменения происходят и в половой системе. Так, восстановление слизистой оболочки матки заканчивается к 7–8-й неделе после рождения ребенка. К 8-й неделе восстанавливается и объем полости матки, который уменьшается до 3–5 см³. Уже через 6 нед. после рождения ребенка у 5% кормящих и 15% не кормящих грудью женщин отмечается овуляция. В среднем восстановление менструального цикла после родов у не кормящих и кормящих грудью женщин составляет 9 и 18 нед. соответственно, при этом у каждой второй женщины овуляция опережает первую менструацию.

подавляющее большинство женщин в послеродовом периоде остается сексуально активными: до 95% рожениц возобновляют половую жизнь в течение месяца после родов. Однако беременность в ближайшие месяцы после рождения ребенка нежелательна; от 10 до 25 женщин из 100 обращаются в медицинские учреждения для прерывания беременности в течение первого года после родов. В этой связи становится очевидным, что именно контрацепция является важнейшим направлением в сохранении здоровья женщин после родов.

В настоящее время выбор методов контрацепции, используемых после родов, ограничен. Сложность состоит в том, что универсальных, общеприемлемых методов предохранения от беременности нет. Существующие методы контрацепции делятся на способы для предохранения на длительное и на менее продолжительное время. Выбирая метод контрацепции, следует учитывать следующие факторы: влияние на лактацию и развитие ребенка, эффективность метода, возможность возникновения побочных реакций и осложнений, желание и возраст женщины и т.д.

После родов можно использовать некоторые традиционные методы предохранения от нежелательной беременности, которые включают в себя длительное воздержание от половой жизни, прерванный половой акт или могут основываться на определении незначительных изменений слизи шейки матки.

Главную роль в естественной регуляции фертильности играет аменорея, связанная с длительным грудным вскармлива-

нием ребенка. В то же время рассчитывать на почти 100% эффективность метода можно лишь в первые 6 мес. после родов при отсутствии менструаций и полного или почти полного грудного вскармливания. К преимуществам метода лактационной аменореи относятся доступность для всех без исключения кормящих женщин благоприятное воздействие на ребенка; кроме того, за этот метод контрацепции не надо платить. Однако в последние годы отмечается тенденция к уменьшению вскармливания грудью. Изменения в образе жизни, включая работу женщины вне дома, изменили и режим питания ребенка, привели к уменьшению продолжительности грудного вскармливания и частоты ежедневных кормлений. К 6-му месяцу после родов процент грудного вскармливания уменьшается до 18–20.

Принимая во внимание вышесказанное, может практиковаться раннее применение других методов контрацепции. Так, в случае пребывания женщины в родильном доме послеродовая стерилизация является удобной и достаточно недорогой операцией. После выписки из родильного дома в силу семейных обязанностей женщине трудно вернуться в стационар для операции стерилизации, даже при наличии мотивации к применению этого метода. Предпочтение этой операции отдают супруги в возрасте старше 40 лет, при наличии трех и более детей.

С целью контрацепции после родов могут быть использованы гестагенные препараты, которые являются одним из видов гормональной контрацепции, созданной в связи с необходимостью исключить эстрогенный компонент, негативно воздействующий на лактацию. Особое распространение получили оральные контрацептивы (мини-пили). В частности, широко известен препарат Микролют, который может использоваться на протяжении длительного промежутка времени в непрерывном режиме. Для кормящих грудью женщин рекомендовано применение гестагенов с 6–7-й недели после родов. Практически отсутствуют данные о потенциальных отдаленных эффектах воздействия мини-пилей на детей.

У некормлящих грудью женщин целесообразно использовать комбинированные микродозированные оральные контрацептивы. В частности, препарат Логест с успехом может применяться по истечении 2 мес. после родов, когда овуляция, а значит, и нежеланная беременность становятся реальными.

Требованиям, предъявляемым к средствам предупреждения беременности после родов как у кормящих, так и у некор-

мящих грудью женщин достаточно полно отвечает метод внутриматочной контрацепции. В настоящее время наиболее широко используется в Европе и Америке внутриматочное средство (ВМС) TCu-380A. Процедура введения ВМС практически безопасна в любое время менструального цикла. Введение ВМС в послеродовом периоде, производимое не позднее 48 ч после родов, считается достаточно безопасной и удобной процедурой, не повышающей риска инфицирования, перфорации или кровотечения. Если ВМС не было введено сразу после родов, рекомендуется подождать 6–8 нед., чтобы избежать более высокой частоты экспульсий ВМС, которая наблюдается в период от 1–2 дней до 6 нед. после родов.

В послеродовом периоде можно применять барьерные методы предохранения от беременности (презервативы, спермицидные таблетки, кремы, губки и т.д.). Несмотря на меньшую эффективность, по сравнению с ВМС и гормональными контрацептивами их применение вполне приемлемо в связи с поздним восстановлением менструаций, большим количеством ановуляторных циклов и более поздним восстановлением фертильности, особенно у лактирующих женщин. Положительными и в значительной мере определяющими факторами их популярности является отсутствие системного влияния на организм женщины, лактацию и развитие вскармливаемых грудью детей. Кроме того, презервативы играют важную роль в предотвращении распространения и передачи заболеваний, передающихся половым путем.

Таким образом, в настоящее время имеется большой выбор контрацептивов для применения в послеродовом периоде, однако их использование среди различных контингентов женщин не может быть одинаковым. Необходимо учитывать воздействие метода контрацепции на лактацию, состояние матери и ребенка. Очевидно также, что дальнейшие разработки в области контрацептивной технологии после родов по-прежнему актуальны и будут продолжены.

СЕКСУАЛЬНОЕ НАСИЛИЕ И ЭКСТРЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Т. Н. Бебнева

Введение

Демографическая ситуация в Российской Федерации, по мнению специалистов, неблагоприятна. Отмечается снижение рождаемости, но в основном не за счет использования высокоэффективной контрацепции, как в большинстве европейских стран, а по причине все еще высокого числа легальных аборт. По данным МЗ РФ, в 2000 году этот показатель составил 55 на 1000 женщин фертильного возраста. Большое число беременностей и аборт отмечается у подростков до 16 лет: в 2000 г. их число составило 10,7% случаев, причем, у 1/3 беременность была нежеланной, а у 20% подростков она наступила в результате изнасилования (МЗ РФ, 2000).

Нежелательная беременность продолжает оставаться серьезной проблемой для женщин. За последние несколько лет проблема медицинского аборт и как альтернатива ему контрацепция получили новое звучание. Вопросам контрацепции посвящено большое число исследований, так как проблема предотвращения нежелательной беременности имеет большое медицинское и социальное значение. Существует много методов контрацепции, в том числе и экстренная контрацепция (ЭК).

История

В течение многих столетий женщины после полового контакта применяли различные способы, использовали препараты или приспособления, пытаясь предотвратить наступление беременности. Физические упражнения для выведения извергнутого семени из половых путей, зелья, семена или травы, принимаемые орально или вводимые во влагалище, посткоитальное спринцевание и другие методы, которые известны еще с 1500 г до н.э. и, к сожалению, применяются в наступившем XXI в.

Возможность использования методов срочной гормональной контрацепции начали изучать в середине 1920-х годов; тогда впервые на нескольких видах низших млекопитающих было продемонстрировано, что овариальные экстракты с эстрогенными компонентами обладают антифертильными свойствами. Это открытие привело к использованию эстрогенов

для предотвращения беременности в ветеринарии. В 1960-х годах были проведены первые испытания по посткоитальному введению высоких доз эстрогенов человеку. В 70-х годах была предложена новая схема комбинированного применения эстрогенов и прогестерона, которую называют схемой Юзпе (по имени ее создателя – канадского гинеколога Альберта Юзпе). Первое упоминание о посткоитальном введении ВМС относится к 1976 г.

Посткоитальная экстренная контрацепция имеет множество названий, в частности «аварийная», «неотложная», «срочная», «пожарная» и даже «на следующее утро после...», но, пожалуй, самое удачное название – «экстренная», которое свидетельствует о том, что этот метод должен применяться в экстренных, крайних случаях.

К экстренной, или посткоитальной, контрацепции в настоящее время принято относить те средства, которые женщина может использовать для предупреждения беременности после полового контакта без предохранения (незащищенного полового контакта).

Современная ЭК – это назначение повышенных доз гормонов или посткоитальное введение внутриматочного контрацептива.

Эксперты ВОЗ считают, что многие женщины в мире не знают о существовании достаточно эффективных методов ЭК, в связи с чем своевременно не обращаются к врачу за помощью. Отсутствие информации о методах ЭК является одной из причин высокой частоты возникновения нежелательных беременностей и в последующем искусственных абортов.

В последние годы интерес к данному методу контрацепции существенно возрос, разработаны эффективные схемы ее применения.

Цель ЭК – предотвращение нежелательной беременности после незащищенного полового акта на этапе овуляции, нарушение процесса оплодотворения и имплантации.

Показания. ЭК следует рекомендовать как чрезвычайную меру предохранения от нежелательной беременности женщинам, подвергшимся изнасилованию; при наличии сомнений в целостности использованного презерватива; в тех ситуациях, когда при половом контакте смещается диафрагма; при экспульсии ВМС; пропуске приема оральных контрацептивов или в тех случаях, когда планируемые методы контрацепции по каким-то причинам не могут быть использованы. В назначении посткоитальной контрацепции нуждаются также пациентки, редко живущие половой жизнью, и молодые

женщины, у которых может возникнуть нежелательная беременность после полового контакта без применения контрацептивных средств.

Известно, что вероятность зачатия неодинакова в течение менструального цикла. Риск наступления беременности после полового контакта без предохранения в среднем составляет 20% в течение всех дней менструального цикла и повышается до 30% и более в перiovуляторный период. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что при половом контакте в период овуляции беременность наступает приблизительно у 50% женщин уже в течение первого цикла. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половом тракте женщины сохраняется от 3 до 7 сут., а неоплодотворенной яйцеклетки — 12–24 ч. В этой связи, согласно мнению большинства исследователей, назначать ЭК целесообразно в первые 24–72 ч после полового контакта.

Наиболее эффективными являются два метода ЭК: использование гормональных препаратов и введение внутриматочного контрацептива.

Гормональная экстренная контрацепция

Механизм действия гормональной ЭК, по данным различных авторов, заключается в нарушении менструальной функции, подавлении или отдалении процесса овуляции, нарушении процесса оплодотворения, транспорта оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации. Несмотря на то что мнения о механизме действия гормональной ЭК противоречивы, большинство авторов считают, что основное влияние она оказывает на эндометрий, нарушая процесс имплантации эмбриона.

1. С целью ЭК используют в основном эстроген-гестагенные и гестаген-содержащие препараты. Другие гормональные средства, такие как антигонадотропины, антипрогестины также эффективны, но менее распространены.

Эстрогены. Первыми средствами экстренной контрацепции были эстрогены. Метод был предложен А. Haspels в 60-х годах. Однако первые публикации автора об использовании высоких доз эстрогенов относятся к 1972 и 1976 гг. В литературе имеются сведения об использовании диэтилстильбэстрола, конъюгированных эстрогенов, этинилэстрадиола на протяжении пяти дней после полового акта.

С помощью электронной микроскопии был изучен механизм действия высоких доз эстрогенов. После введения высоких доз этинилэстрадиола в качестве ЭК обнаружено отсут-

ствии системы ядерных канальцев, характерных для секреторной фазы. Морфологические изменения эндометрия свидетельствуют об отсутствии условий для имплантации эмбриона. Работ, посвященных этому методу ЭК, немного, в основном это сравнительные изучения эффективности эстрогенов и других методов ЭК.

Эстрогенный метод признан высокоэффективным, однако при его использовании отмечена довольно высокая частота побочных реакций в виде тошноты и рвоты, не исключены осложнения, связанные с гиперкоагуляцией. Кроме того, большинство исследователей считают, что при неэффективности метода наступившая беременность должна быть прервана ввиду того, что эстрогены могут оказывать тератогенное влияние на плод.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты. Эти препараты являются наиболее распространенными средствами ЭК. Данный метод называют методом Альберта Юзпе, по имени канадского врача, который впервые его применил и начал широко пропагандировать. Метод заключается в двукратном назначении 200 мкг этинилэстрадиола и 1 мг левоноргестрела в течение 72 ч после полового контакта с перерывом в 12 ч. В США и Канаде такое посткоитальное средство выпускается под названием «Оврал» в виде 4 таблеток, каждая из которых содержит 50 мкг этинилэстрадиола и 0,25 мг левоноргестрела. В Германии и Швеции аналогичный препарат называется «Тетрагинон».

Одним из преимуществ этого метода является то, что с целью ЭК можно использовать практически любой, имеющийся в продаже комбинированный гормональный препарат, в том числе и низкодозированный, при этом число таблеток будет варьировать в зависимости от их состава и дозировки.

Эффективность метода Юзпе изучалась разными авторами. По данным А.Юзпе и соавт., она составляет 96–98%, М.Греинин – 98%. Эффективность метода Юзпе зависит от длительности интервала между половым контактом и применением ЭК (чем меньше интервал, тем выше эффективность), а также от дня менструального цикла, в который произошел половой акт. Анализ данных литературы показал, что эффективность данного метода снижается, если незащищенный половой акт произошел непосредственно перед овуляцией.

Побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, головокружения наблюдаются, по данным разных авторов, с различной частотой. Так, Р.Но и М.Кван (2000) отметили тошноту

у 40,5% женщин, рвоту — у 22,4%, головокружение — у 23,1%, болезненность молочных желез — у 22,8%.

Таким образом, метод Юзпе является эффективным средством гормональной ЭК, однако у 1/3 женщин отмечаются побочные явления.

Противопоказания для применения данного метода (определяются в основном наличием эстрогенного компонента в таблетках) следующие: тромбоз эмболия в анамнезе, тяжелые заболевания печени, рак молочной железы и эндометрия. Также нежелательно использовать этот метод женщинам старше 35 лет, молодым многокурящим (>15 сигарет в день), а также женщинам, подвергшимся сексуальному насилию, на фоне которого часто развиваются осложнения.

Гестагены. Синтетические гестагены подразделяются на производные прогестерона и производные тестостерона. С целью ЭК наиболее чаще используются производные тестостерона, которые подразделяются на производные левоноргестрела и норэтистерона. Их способность в больших дозах блокировать овуляцию и предотвращать наступление беременности известно давно. Из этой группы препаратов в нашей стране распространение получил венгерский препарат *постинор*, содержащий в одной таблетке 0,75 мг левоноргестрела, который рекомендуется применять по следующей схеме: одну таблетку — не позднее 72 ч после полового контакта, еще одну — через 12 ч.

Левоноргестрел — синтетическое соединение, структурно родственное норэтистерону, прочно и избирательно связывающееся с рецепторами прогестерона и проявляющее биологическую активность без предварительных превращений. Это наиболее сильнодействующий препарат из производных 19-норстероидов. У него более длительный период полувыведения, так как он не обладает эффектом первичного прохождения через печень, что обеспечивает его 100% биологическую активность.

Левоноргестрел не имеет эстрогенного эффекта и обладает незначительным андрогенным действием, а также выраженным сродством к рецепторам прогестерона. Это и объясняет его наиболее выраженный гестагенный эффект, в частности на эндометрий. Гестагены подавляют митотическую активность клеток эндометрия, вызывают раннюю секреторную его трансформацию, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Кроме того, гестагены способствуют снижению сократительной активности маточных труб за счет снижения сократительной активности и порога возбудимости

мышечных клеток, чем объясняется один из механизмов ЭК — нарушение транспорта яйцеклетки. Гестагены оказывают ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов, и, как следствие, предотвращают овуляцию.

Многие авторы основным механизмом действия гестагенной ЭК считают воздействие на эндометрий, в результате чего нарушаются его чувствительность к половым стероидам и способность имплантировать оплодотворенную яйцеклетку. Однако среди зарубежных исследователей не существует единого мнения относительно эффективности, частоты побочных явлений и нарушений менструального цикла при ЭК гестагенами. Противоречивы взгляды разных авторов и на механизм действия гестагенов. Так, М. Фаркаш (1990) на основании исследования содержания прогестерона в крови на 21-й день цикла показал, что левоноргестрел подавляет овуляцию у большинства женщин. В исследовании китайских авторов 361 женщина получила 0,75 мг левоноргестрела в периовуляторный период одного менструального цикла. Частота наступления беременности составила 1,4%, побочные эффекты отмечены у 33,7%: у 11,5% — межменструальные выделения, у 22,2% — тошнота, рвота. Эти же авторы в 1990 г. провели сравнительное изучение фармакокинетики двух типов посткоитальных контрацептивных таблеток, содержащих 0,75 мг левоноргестрела (производство Венгрии и Китая). Эффективность и побочное действие этих препаратов оказались одинаковыми. Однако всасываемость и биодоступность у таблеток венгерского производства оказались выше, что было доказано более высокой концентрацией препарата в сыворотке крови.

В 1998 г. закончилось рандомизированное контролируемое изучение применения левоноргестрела в сравнении с методом Юзпе для ЭК (ВОЗ). Так как эти два метода гормональной ЭК применяются наиболее часто, целесообразно более подробно изложить результаты исследования. Обследовано 1998 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом в 21 центре разных стран: 997 был назначен метод Юзпе, 1001 — левоноргестрел. Анализ результатов исследования проведен у 979 женщин, применявших метод Юзпе по стандартной методике, и у 976, получивших 0,75 мг левоноргестрела не позднее 72 ч после незащищенного полового акта и повторную дозу через 12 ч. Эффективность левоноргестрела оказалась выше таковой метода Юзпе — соответственно 98,9 и 96,8%. Переносимость левоноргестрела также была лучше, чем метода Юзпе: тошнота отмечалась соответственно

у 23,4 и 50,5% женщин, рвота — у 5,6 и 18,8%, головокружение — у 11,2 и 16,7%, утомляемость — у 16,9 и 28,5% (различия статистически достоверны). Различия в частоте других побочных явлений (головная боль, масталгия, боли внизу живота, межменструальные кровянистые выделения) не были статистически достоверными. Таким образом, эффективность левоноргестрела была выше, а переносимость лучше, чем метода Юзпе. В этом исследовании сделана попытка объяснить, почему левоноргестрел более эффективен, чем метод Юзпе.

Как считают авторы, это связано с особенностями взаимодействия эстрогенов и гестагенов, а также с меньшей дозой содержания левоноргестрела при методе Юзпе. Был сделан следующий вывод: метод Юзпе можно заменить применением левоноргестрела, который более эффективен и характеризуется меньшей частотой побочных явлений. Выраженных нарушений менструального цикла при использовании левоноргестрела, которые отмечены в других работах, в этом исследовании не выявлено.

В последние годы получены данные о том, что гестагены обладают способностью видоизменять нейрогормоны и нейропептиды путем связывания с рецепторами к прогестерону в ЦНС. Прогестерон и его метаболиты способны связываться с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — естественным медиатором мозговой ткани — и оказывать психотропное действие на организм женщины при лечении некоторых форм депрессии, мигрени и др. (Huber J.C., 1998).

Прогестерон оказывает и гипнотический эффект, который используется для лечения предменструального синдрома и психологического стресса (Mac Lusky N.J. et al., 1980). В связи с тем что гестагены вызывают незначительное угнетение ЦНС, их особенно целесообразно назначать в качестве ЭК женщинам, подвергшимся изнасилованию.

Даназол. Даназол представляет собой соединение, обладающее способностью подавлять продукцию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) гипофизом, в результате чего происходит торможение овуляции и атрофия эндометрия. С целью ЭК даназол рекомендуется принимать дважды по 600 мг с интервалом в 12 ч в течение 72 ч после незащищенного полового акта.

В литературе пока еще мало данных об эффективности этого препарата, в основном это сравнительные исследования даназола с другими методами гормональной ЭК. Сравнивая частоту побочных эффектов даназола и метода Юзпе, S.Rowlands и соавт. (1989) показали, что тошнота наблюдается при применении даназола в 6 раз реже, масталгия — в 5 раз

реже. Случаев рвоты при использовании даназола не отмечено. Кроме этого, даназол могут применять пациентки с противопоказаниями к применению эстроген-гестагенных препаратов.

Для того чтобы выводы были более достоверными, необходим анализ результатов применения даназола в качестве ЭК у большого числа женщин.

Мифепристон. Синтетический антипрогестин, известный под названием «RU-486», является стероидным производным норэтистерона. Препарат известен как средство для производства медицинского аборта на ранних сроках. Мифепристон может также использоваться с целью ЭК, особенно в тех случаях, когда женщине противопоказаны другие гормональные методы контрацепции. Для ЭК его можно применять в дозе 600 мг однократно в течение 72 ч или по 200 мг с 23-го по 27-й день менструального цикла. Наиболее часто после приема мифепристона наблюдаются следующие побочные эффекты: тошнота (50%), рвота (20%), головная боль, напряжение в молочных железах, боли в животе.

Отдаленные побочные реакции после применения гормональной ЭК чаще всего проявляются в виде нарушения менструального цикла, ввиду чего при ее назначении следует рекомендовать после очередной менструации применять гормональную контрацепцию в постоянном общепринятом режиме, что способствует нормализации менструального цикла.

Внутриматочная контрацепция. Введение ВМС может быть произведено в течение 5–7 дней после незащищенного полового контакта. Имеются данные о том, что эффективность данного метода выше, чем при использовании метода Юзпе. При назначении внутриматочной контрацепции в качестве ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопоказания к введению ВМС и желание пациентки в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Учитывая риск воспалительных заболеваний матки и придатков в течение первых 10–14 дней после введения ВМС, его нецелесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам при наличии большого числа половых партнеров, при случайных половых связях. В некоторых ситуациях, например, женщинам с воспалительными заболеваниями половых органов в анамнезе целесообразно использовать средства профилактики осложнений (в частности, доксицилин по 0,1 г 2 раза в день, в день введения ВМС и в последующие 5 дней). Важным является то, что ВМС можно применять и тем женщинам, которые обратились к врачу

позже 72 ч после незащищенного полового контакта, когда гормональный метод использовать уже поздно. Абсолютные противопоказания к применению внутриматочной ЭК такие же, как и при внутриматочной контрацепции (беременность, инфекции, передающиеся половым путем, или воспалительные заболевания органов малого таза в настоящем или в последние 3 месяца перед введением ВМС, предшествующий септический аборт или сепсис после родов, кровотечения из половых путей неясной этиологии, рак шейки матки).

Таким образом, эффективность, отсутствие гормонально зависимых побочных явлений, возможность применения позже 72 ч после незащищенного полового акта и дальнейшего длительного использования делают этот метод ЭК перспективным, особенно в тех случаях, когда гормональный метод ЭК использовать уже поздно.

Экстренная контрацепция и сексуальное насилие

В некоторых ситуациях ЭК является единственным методом контрацепции и используется как чрезвычайная мера защиты не только от нежелательной беременности, но и от психической и физической травмы (изнасилование, принуждение к половому контакту).

В последние годы во всем мире усилилось внимание к проблеме сексуального насилия.

Сексуальное насилие — это преступление, при котором человека силой, угрозой или обманом принуждают вопреки его желанию к какой-либо форме сексуальных отношений. По данным ВОЗ, во всем мире как минимум одна из десяти женщин подвергалась изнасилованию один раз в жизни.

Статистика изнасилований в разных странах существенно различается. Так, на 100 тыс. женщин в США приходится 36 изнасилований в год, в Турции — 14, Японии — 12, Англии — 3, Норвегии — 1. Результаты исследований в Канаде показали, что каждая четвертая девочка подвергается насилию в возрасте до 18 лет. Исследования также показали, что дети-инвалиды подвергаются насилию в 2–10 раз чаще.

В России эта проблема приобретает распространенный характер и также рассматривается как общественно значимая.

В связи с серьезными социально-экономическими преобразованиями в нашем обществе произошли объективные изменения в половом поведении населения, в первую очередь подростков и молодежи, что выражается в раннем начале половой жизни, беспорядочных половых связях, способствующих вспышке инфекций, передающихся половым

путем (ИППП), в том числе СПИДа, росту сексуального насилия.

В нашей стране, по данным МВД, ежегодно совершается 14–15 тыс. изнасилований. Причем возраст подвергшихся изнасилованию распределяется следующим образом: до 12 лет – 16%; 13–18 лет – 32%; 19–25 лет – 26%; 26–30 лет – 7%; старше 40 лет – 4%.

Изнасилование для жертвы связано с тяжелой психологической травмой, нарушающей психическое равновесие. Например, Американской психиатрической ассоциацией установлено, что жертва сексуального насилия переживает те же потрясения, что и люди, пострадавшие от землетрясения, травмы на войне, в автокатастрофе, т.е. у них формируется сильнейшее посттравматическое стрессовое расстройство.

Характерным для переживших сексуальное насилие является боязнь рассказать об этом даже близким людям, страх того, что происшедшее с ними станет известным. К сожалению, этот страх не является беспочвенным. Примерно половина респондентов испытали на себе осуждение своих родственников. Кроме этого, другой причиной страха является боязнь беременности от насильника. Среди отдаленных последствий пережитого сексуального насилия могут наблюдаться психосоматические заболевания, нарушение сексуальных отношений во взрослом состоянии, злоупотребление алкоголем, лекарственными средствами.

Последствия пережитого насилия можно разделить на:

- психологические: развитие пограничных реактивных состояний, депрессии, психосоматические расстройства, психосексуальные нарушения;
- социальные: социальная дезадаптация, бродяжничество, вступление в секты, проституция, совершение правонарушений, нарушение процесса обучения;
- медицинские: телесные повреждения различной степени тяжести, вплоть до увечий и смерти. Возможны суицидальные попытки и употребление психоактивных веществ, беременность.

У женщин, подвергшихся сексуальному насилию, гинекологические заболевания наблюдаются в 2 раза чаще, чем в популяции.

Гинекологические проблемы как следствие сексуального насилия могут возникать как непосредственно после насилия, так и в отсроченном интервале времени.

Непосредственно или в течение короткого промежутка времени после совершения акта насилия можно наблюдать:

- вагинальное кровотечение;
- повреждения половых органов;
- инфекции, передающиеся половым путем;
- беременность и аборт;
- инфекции мочевыводящих путей.

Осложнения, возникающие непосредственно после сексуального насилия, проявляются и в более поздние сроки в виде нарушений репродуктивного здоровья:

- дисфункция яичников;
- дисменорея;
- хронические тазовые боли;
- тяжелый предменструальный синдром;
- бесплодие.

Наиболее трагичной является возникшая нежелательная беременность, в результате чего многие пытаются решить эту проблему с помощью аборта, причем нередко нелегального, с соответствующими осложнениями. Точно установлено, что вероятность беременности от однократного полового акта в середине цикла — 30%; в среднем при случайном однократном контакте беременность наступает у 2–4% женщин. Согласно международным исследованиям, у 20% девушек, желающих сделать аборт, беременность наступила в результате изнасилования. В России, по данным МЗ РФ (1997), данные аналогичны. Нежелательная беременность влечет за собой много других проблем.

При сексуальном насилии женщины не защищены от ИППП. Международные исследования показали, что каждая из десяти жертв изнасилования перенесла ИППП. Женщины, инфицированные ИППП, могут иметь осложнения при последующей беременности, включая самопроизвольные выкидыши, сепсис, преждевременные роды. ИППП также повышают их уязвимость перед ВИЧ-инфицированием.

Таким образом, женщины, пережившие изнасилование, в большей степени испытывают ряд серьезных проблем со здоровьем, и в первую очередь риск наступления нежелательной беременности.

Учитывая то, что помимо нежелательной беременности данная группа женщин подвергается риску инфицирования ИППП, следует назначать лишь гормональные методы ЭК.

С целью изучения эффективности, переносимости ЭК с помощью гестагенов и метода Юзпе нами было обследовано 28 пациенток в возрасте от 14 до 20 лет, подвергшихся изнасилованию.

При обследовании мы использовали специально разработанную нами анкету, отражающую личностные, социальные, бытовые, семейные установки.

При изучении социальных характеристик респондентов выявлены следующие параметры: городских жителей было 75%, сельских — 25%, учащихся различных учебных заведений — 78,6% (64,3% — из общеобразовательных школ), работающих — 14,3%, неработающих — 7,1%.

Отдельный блок вопросов анкеты был посвящен вопросам воспитания в родительской семье. У большинства опрошенных семья была неполная: многие росли без отца или без матери (45%): у половины респондентов родители были в разводе. 32,2% подростков жили в семьях со средним и низким достатком. Свободное время проводили со сверстниками 43% подростков, со старшими по возрасту — 36%, с родственниками и знакомыми — 21%. В 23% случаев первый половой акт был актом сексуального насилия. Среди насильников были как знакомые (39%), так и незнакомые люди (61%). Как правило, насилие совершала группа от 2 до 5 человек, значительно реже насильники были одиночками.

Приведенные данные позволяют сделать некоторые обобщения. Сексуальное насилие наиболее часто совершается в отношении несовершеннолетних и во многом по причине того, что защитные функции семьи в отношении детей ослаблены.

В консультацию пациентки обращались, как правило, на 2–3-й день после изнасилования. Всем пациенткам были рекомендованы гормональные методы ЭК. Пациентки были разделены на 2 группы. 1-й группе был рекомендован Постинор (Гедеон Рихтер), 2-й группе — эстроген-гестагенный препарат Овидон (Гедеон Рихтер). Результаты исследования показали, что эффективность препаратов в обеих группах была одинаковой: ни у одной пациентки не наступила беременность. Однако побочные явления в виде тошноты, рвоты, головокружения во 2-й группе встречались в 2 раза чаще. Таким образом, гестагенный метод ЭК является эффективным и хорошо переносимым средством для перенесших изнасилование пациенток.

К сожалению, отсутствие знаний врачей и населения о методах ЭК во многих случаях не позволяет оказать женщине своевременную помощь, что могло бы предотвратить большое число абортов.

Отсутствие знаний подтверждено анализом зарубежных данных, а также наличием собственных исследований. Так, в Великобритании, где комбинированный препарат для ЭК

был зарегистрирован еще в 1984 г., исследование, проведенное десять лет спустя (в 1994 г.), показало, что из 878 женщин в возрасте 16–50 лет лишь 15% знали о его существовании и режиме приема. Ничего не слышали о ЭК 21% женщин. Основная причина незнания лежит в слабой активности служб планирования семьи, медицинских работников и образовательной системы. Существует и другая проблема – отказ от средств ЭК. Согласно исследованиям, также проведенным в Великобритании, из 167 девушек в возрасте 13–19 лет, обратившихся по поводу беременности, 135 (81%) слышали о ЭК, но 119 не воспользовались ею.

Наши данные подтверждают результаты этих исследований. Нами проведено анкетирование 420 молодых женщин (учащихся различных учебных заведений) с целью изучения уровня знаний и использования средств ЭК, которое показало, что 80% из числа опрошенных при первом половом контакте не использовали никаких средств контрацепции, а 40% не знали о наличии средств ЭК. Очевидно, что при проведении консультаций по вопросам планирования семьи и занятий по половому воспитанию больше внимания следует уделять разъяснению риска наступления нежелательной беременности в результате незащищенного полового акта. Не следует недооценивать роль медицинских работников в обеспечении информации о ЭК. Не существует данных о том, какими знаниями обладают медицинские работники в отношении ЭК. Однако, согласно опубликованным данным (1999 г.), в Австралии менее трети врачей включают в свои консультации по методам контрацепции информацию о ЭК.

Важно, чтобы каждая женщина перед применением ЭК обратилась к врачу за консультацией для правильного применения, разъяснения преимуществ и недостатков ЭК. В процессе консультации женщина будет осмотрена, при показаниях обследована, что явится профилактикой гинекологических заболеваний и последующей реабилитации.

Исходя из вышеизложенного следует, что врачи-гинекологи должны знать не только о методах ЭК, но и о правильном консультировании, ведении данных пациенток. Нами были разработаны основные принципы консультирования и ведения пациенток до и после назначения ЭК.

Основы консультирования пациенток до и после назначения экстренной контрацепции

Обследование пациенток, которым рекомендуется ЭК, включает в себя следующее.

1. Оценку даты последней менструации и исключение уже имеющейся беременности. Если у пациентки не было последней менструации в силу других причин (применение инъекционной контрацепции, послеродовой период, кормление грудью, нерегулярный менструальный цикл) или пациентка не помнит дату последней менструации, ЭК нельзя рекомендовать до тех пор, пока не будет проведен тест на беременность.

2. Уточнение времени незащищенного полового акта. Если он произошел более чем 72 ч назад, ЭК можно рекомендовать, но женщина должна быть предупреждена о том, что эффективность ЭК в данном случае снижается.

Прочие методы оценки состояния здоровья не требуются (измерение артериального давления, лабораторные тесты), хотя могут назначаться по другим причинам или желанию женщины.

Необходимо также знать, использует ли пациентка методы контрацепции и это может быть хорошим началом для беседы относительно правильного применения современных методов предохранения от беременности.

Данные собственного исследования позволили разработать ряд *рекомендаций*.

Во время консультирования врач должен информировать пациентку о возможных побочных эффектах после назначения ЭК.

Тошнота и рвота нетипичны при приеме левоноргестрела, поэтому противорвотные препараты обычно не требуются. Однако если рвота происходит в течение первого часа после приема ЭК, то дозу необходимо повторить.

Некоторые пациентки отмечали нерегулярные вагинальные кровотечения в первом цикле или «мазню» после приема ЭК. В этом случае рекомендуется обратиться к врачу.

Пациентки должны знать, что ЭК необязательно вызывает менструацию сразу, у большинства женщин менструация наступает на неделю раньше или на неделю позже положенного срока. Если менструация наступает на неделю позже положенного срока, необходимо рекомендовать пациентке пройти соответствующие тесты на беременность. Учитывая, что в ряде случаев гормональная ЭК ведет к нарушению менструального цикла, то с целью профилактики этих нарушений следует назначать оральные контрацептивы с первого дня менструального цикла после ЭК.

Кроме того, встречаются такие побочные эффекты, как боли внизу живота, напряжение молочных желез, слабость,

головокружение. Эти побочные эффекты обычно появляются в первые дни приема таблеток и исчезают в течение 24 ч. Для снижения дискомфорта и облегчения болей внизу живота или головной боли можно использовать обычные обезболивающие средства.

Медицинское наблюдение за пациентками *после применения ЭК* в первую очередь предусматривает исключение возможной беременности и консультирование относительно выбора длительного метода контрацепции в дальнейшем. После использования ЭК до наступления следующей менструации следует регулярно пользоваться каким-либо дополнительным методом контрацепции. Использование с целью контрацепции оральных контрацептивов или ВМС следует начать со следующего цикла.

Таким образом, ЭК – это разовая контрацепция. Пока не существует методов ЭК, эффективность и безопасность длительного и постоянного применения которых позволили бы рекомендовать их для использования в течение многих менструальных циклов. Однако, как уже было сказано, в определенных ситуациях ЭК является единственной возможностью предотвращения нежелательной беременности.

ПРОБЛЕМЫ ПРЕМЕНОПАУЗЫ И КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ГОРМОНЫ

В. Н. Прилепская, Н. М. Назарова

Проблема пременопаузы — одна из важных и актуальных как в гинекологии, так и в ряде других медицинских специальностей.

Важность данной проблемы определяется и тем, что наступление менопаузы приходится на наиболее продуктивный, социально значимый возраст женщины.

От того, как протекает пременопаузальный период, зависят не только самочувствие женщины, определяющее состояние физического и психического комфорта, но и ее трудоспособность, возможность выполнять разнообразные социальные функции.

Вместе с тем за последние годы число женщин с патологически протекающим климактерическим периодом возрастает и, по данным различных авторов, составляет от 30 до 60%.

Исследования последних лет показали, что половые гормоны контролируют функционирование ряда органов и систем, в частности сердечно-сосудистой, костно-суставной. Дефицит половых гормонов, нарушая гомеостаз, приводит к обострению или возникновению новых соматических заболеваний (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, остеопороза, снижению иммунитета и др.).

Клиническими особенностями пременопаузы являются: изменение психо-эмоциональной сферы, вегето-сосудистые и сексуальные нарушения, тяжелый предменструальный синдром, масталгия, функциональные кисты яичников, рост миомы матки, возникновение опухолевидных образований и опухолей яичников, высокая частота гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез.

Пременопауза и контрацепция

Выбор контрацепции у женщин в возрасте после 45 лет, т.е. в так называемый переходный период, представляет нередко весьма сложную задачу в связи с особенностями этого возрастного периода, связанного с неизбежными процессами постепенного угасания функции яичников, наличием ряда гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, появлением вегетососудистых и других ранних симптомов климактерия.

Несмотря на то что в этом возрастном периоде фертильность снижается, случаи рождения детей у женщин старше 45 лет не так уж и редки. По статистике стран Западной Европы, до 30% женщин в возрасте 45–54 лет имеет регулярный менструальный цикл и способны к зачатию. При этом на фоне регулярного ритма менструаций частота овуляторных циклов достигает 70–95%, а при олигоменорее – до 34%. К данному возрасту большинство женщин уже решило вопрос о числе детей в семье; такие ситуации, как повторное замужество, несчастные случаи с детьми и необходимость родов возникают достаточно редко. В большинстве же случаев при наступлении беременности возникает вопрос об аборте.

Аборты у женщин в пременопаузе значительно чаще сопровождаются различными осложнениями; частота осложнений в 2–3 раза превышает таковую у женщин репродуктивного возраста. Нередко после аборта возникают воспалительные заболевания половых органов, осложнения, связанные с наличием миомы матки, эндометриоза, обострения экстрагенитальной патологии. Доказано, что аборт, произведенный в «переходном» периоде, нередко влечет за собой тяжелое течение климактерического синдрома и является фоном для развития гиперпластических процессов в органах-мишенях – матке и молочных железах.

При выборе метода контрацепции в этом возрастном периоде, помимо надежной профилактики аборта, встает вопрос о том, чтобы избежать влияния на метаболические процессы, которые претерпели (или претерпевают) возрастные изменения на фоне высокой чувствительности женского организма к экзогенным воздействиям. Профилактика и лечение начальных симптомов климактерического синдрома и по возможности замедление процессов старения – это еще одна из основных задач применения тех или иных средств контрацепции в данном возрасте.

Безусловно, наиболее перспективны в этом отношении гормональные контрацептивы, но до появления современных гормональных средств, включая микродозированные препараты и рилизинг-системы, это было мало осуществимым.

Последние исследования показали, что современные микродозированные препараты последнего поколения не оказывают или оказывают минимальный метаболический эффект на женский организм. Ввиду этого они могут быть использованы некурящими женщинами после 40 лет при отсутствии факторов риска, связанных с гиперкоагуляцией (ВОЗ, 1996). К таким факторам риска при применении любых видов гор-

мональной контрацепции относятся в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени, интенсивное курение в сочетании с КОК.

Следует помнить, что гормональные контрацептивы противопоказаны при наличии в анамнезе тромбозов, сердечно-сосудистой патологии, тяжелой формы сахарного диабета, злокачественных новообразований репродуктивной системы.

При отсутствии перечисленных противопоказаний микродозированные препараты можно использовать достаточно широко. Они не только высоко надежны, но и оказывают протективное действие, в том числе при симптомах климактерического синдрома, которые быстро купируются.

Возможностями контрацептивных гормонов в менопаузе являются: эффективная контрацепция, контроль менструального цикла, снижение случаев мено- и метроррагии, анемии, влияние на вегетососудистые и психоэмоциональные нарушения, лечение предменструального синдрома, профилактика рака эндометрия и молочных желез, профилактика и редукция функциональных кист яичников, улучшение состояния кожи и волос.

Нарушения менструального цикла наиболее часто встречаются в менопаузе. В менопаузе происходит нарушение фолликулогенеза в яичниках в результате нарушения циклического образования и выделения гонадотропинов. Было установлено, что прием ОК снижает частоту нерегулярных кровотечений более чем на 30% и на 50% — частоту меноррагий.

На фоне приема таблеток наблюдается регулярный менструальный цикл продолжительностью кровотечений не более 2–4 дней.

Благодаря этому снижается риск развития железодефицитной анемии. В крови женщин, использующих КОК, достоверно более высокий уровень железа, при этом содержание железа в крови возрастало пропорционально числу лет применения таблеток.

Дисфункциональные маточные кровотечения относятся к наиболее частым гинекологическим заболеваниям периода менопаузы, их частота достигает 20%. Нарушение стероидогенеза в яичниках приводит к снижению образования прогестерона и возникновению состояния относительной гиперэстрогении. Стимулирующее действие эстрадиола вызывает пролиферацию эндометрия, в условиях дефицита прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации, что может приводить к развитию гиперплазии эндометрия.

Для профилактики рецидивов ДМК в менопаузе успешно применяются КОК. С этой целью необходимо реко-

мендовать прием какого-либо КОК в циклическом режиме по 1 таблетке в день с 1-го по 21-й день индуцированного цикла в течение 3–6 мес. Препаратами выбора являются микро- и низкодозированные ОК последнего поколения.

Защитный эффект контрацептивных гормонов распространяется на целый ряд патологических состояний репродуктивной системы.

Так, многочисленными исследованиями доказано, что вероятность развития **воспалительных процессов половых органов**, особенно восходящей инфекции, значительно снижается при использовании гормональной контрацепции. Установлено уменьшение в среднем на 50% вероятности развития риска развития воспалительных процессов органов малого таза у женщин, принимающих КОК. Это является результатом сгущения цервикальной слизи и уменьшения количества менструальной крови. Густая цервикальная слизь препятствует попаданию бактерий в полость матки, а истонченный эндометрий препятствует колонизации микроорганизмов.

В комплексе лечения воспалительных органов малого таза целесообразно использование микродозированных ОК в контрацептивном режиме с целью предоставления отдыха репродуктивной системе (временное выключение овуляции) и образования «защитной» слизистой пробки.

У женщин пременопаузального возраста, страдающих дисменореей, чаще всего обнаруживается эндометриоз. В настоящее время основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза является подавление яичниковой секреции эстрадиола. С этой целью применяются различные методы гормональной терапии, включая использование синтетических прогестинов, антигонадотропинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и антигонадотропины считаются наиболее эффективными для лечения данного заболевания. Тем не менее контрацептивные гормоны стали использоваться для лечения эндометриоза раньше других препаратов и не потеряли своего значения до настоящего времени. Методом выбора в таких случаях являются комбинированные оральные контрацептивы, причем предполагается их использование не менее 9–12 мес. в непрерывном режиме. Доказано, что КОК оказывают клинический эффект не только опосредованно — через гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, тормозя в ней циклические процессы и подавляя гонадотропную активность, но и непосредственно действуют на эндометриоидные гетеротопии, вызывая их регресс, гипотрофию и атрофию.

О миоме

У женщин менопаузального возраста довольно часто встречаются *функциональные кисты яичников* (фолликулярные и кисты желтого тела). Женщины переходного возраста, принимающие КОК, подвергаются в 2 раза меньшему риску возникновения фолликулярных кист яичников и кист желтого тела по сравнению с женщинами, использующими другие методы контрацепции.

Известно *положительное влияние эстрогенов на функцию мозга и эмоциональное состояние* у женщин в менопаузе. Кроме того, многочисленные исследования подтвердили влияние оральных контрацептивов на когнитивные процессы, улучшение памяти и настроения. Было установлено, что эстрогенный компонент ОК снижает концентрацию моноаминоксидазы (МАО), что способствует повышению уровня серотонина, повышает возбудимость мозга и тем самым способствует улучшению настроения.

Неконтрацептивные (лечебные) эффекты КОК позволяют использовать их достаточно широко, в том числе и у женщин менопаузального возраста.

Таким образом, среди наиболее изученных преимуществ КОК особый интерес для женщин в менопаузе представляют следующие:

- высокая контрацептивная эффективность;
- регуляция менструального цикла;
- снижение частоты дисфункциональных маточных кровотечений, меноррагии, аменореи, анемии, функциональных кист яичников;
- снижение риска воспалительных заболеваний органов малого таза;
- положительное влияние на симптомы гиперандрогении;
- положительное влияние на кожу (повышение упругости кожи, улучшение ее трофики);
- снижение риска развития рака яичников и эндометрия.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что широкие возможности современных микродозированных ОК не только с целью защиты от наступления непланируемой беременности, но также и с лечебной целью находят применение и у женщин менопаузального возраста. Знание таких возможностей, их использование в практике будут способствовать не только снижению числа аборт, но и сохранению здоровья женщин переходного возраста.

ПРЕФОРМИРОВАННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК СРЕДСТВО УЛУЧШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ПЕРСПЕКТИВЫ ЖЕНЩИН

В. М. Стругацкий

Современные преформированные физические факторы — эффективное средство профилактики, терапии и восстановительного лечения заболеваний половой системы, следствием (осложнением) которых является бесплодие женщины или преждевременная потеря беременности. Поэтому рациональное применение соответствующих процедур может существенно улучшить репродуктивную перспективу гинекологических больных. Важными условиями желаемого результата являются раннее начало воздействий (как правило, в первые сутки госпитализации или послеоперационного периода) и их интенсивный режим, т.е. проведение ежедневно 2, чаще 3 процедур. Это не только способствует повышению клинической эффективности лечения, но и сокращает его сроки. Такая рациональная минимизация продолжительности терапии положительно влияет на психоэмоциональное состояние женщины, стремящейся как можно скорее стать матерью. Интенсификация режима физиотерапии, рекомендуемая нами, не оказывает отрицательного влияния на вегетативную регуляцию сердечной деятельности, центральную гемодинамику и сократительную функцию левого желудочка сердца, а при дисгормональной кардиодистрофии может улучшать сократительную функцию миокарда (Богданова Е.В., 1998).

Ниже приведены результаты плацебоконтролируемых исследований, выполненных под нашим научным руководством (соруководством), в том числе сотрудниками кафедр акушерства и гинекологии №2 ММА им. И.М.Сеченова (зав. — акад. РАМН, проф. А.Н.Стрижаков) и лечебного факультета МГМСУ (зав. — проф. И.Б.Манухин). Клиническими базами проведенных исследований были, кроме ряда отделений НЦ АГП РАМН, клинические больницы Москвы №7, №15 им. О.Ф.Филатова, №61, Измайловская детская №3 и акушерско-гинекологическое объединение г. Королева Московской области. Профилактические, терапевтические и лечебно-восстановительные воздействия преформированными физическими факторами проведены 1124 женщинам в воз-

расте 15–40 лет. Показаниями к назначению процедур были клинические ситуации, ухудшающие репродуктивную перспективу женщин: острое воспаление придатков матки, хирургическое вмешательство на половых органах, искусственное прерывание беременности, осложнения искусственного аборта, хронический эндометрит, а также возможность улучшить окончательный результат операции по поводу трубно-перитонеального бесплодия.

Острое воспаление придатков матки. С первых суток госпитализации в комплексное лечение, ведущим компонентом которого является адекватная антибактериальная терапия, целесообразно включать электромагнитное излучение СВЧ-микроволны дециметрового диапазона. Это способствует усилению клинического эффекта, особенно противовоспалительного и болеутоляющего, сокращению сроков пребывания в стационаре на 1/3, возможности избежать продолжения физиотерапии на постгоспитальном этапе. Высокий клинический результат во многом обусловлен локальным иммунокорректирующим действием электролечебных процедур, о чем свидетельствует нормализация ранее повышенных показателей ИЛ-6 и ИЛ1 β в слизистой оболочке цервикального канала (Лернер Ф.В., 2003).

Операция по поводу доброкачественных опухолей яичников у детей. С первых суток после такого хирургического вмешательства, особенно ургентного, полезно проводить воздействия током надтональной частоты. Они способствуют снижению уровня эндогенной интоксикации в более ранние сроки, а у 80% оперированных – повышению неспецифической реактивности организма и улучшению адаптационных реакций, что присуще восстановительному лечению (Ипатова М.В., 2000). Сокращение периода адаптации больной после операции во многом обусловлено тем, что лечебные физические факторы, по данным специального исследования, выступают в качестве внешнего синхронизатора ритмических колебаний физиологических функций и активного адаптогена (Арсланян К.Н., 1991).

Операция по поводу трубной беременности. После такого хирургического вмешательства лапаротомным доступом с первых суток начинают воздействие переменным магнитным полем низкой частоты, что приводит к уменьшению частоты повторной трубной беременности в 4 раза. Важно отметить, что после операции количество больных с нежелательным повышением частоты сокращений маточных труб составляет без магнитотерапии 18%, а после нее – только 4% (Шмелева С.В., 1998).

Операции по поводу трубно-перитонеального бесплодия.

1. Более высокой результативности такого лечения способствует раннее применение тока надтональной частоты (сложные вмешательства с риском реокклюзии маточных труб), переменного магнитного поля низкой частоты (сочетанные операции на матке и ее придатках) и монополярных прямоугольных импульсов низкой частоты (минимальные анатомические изменения с высокой вероятностью восстановления функционального состояния маточных труб) (Володин С.В., 1995).

2. Клинически целесообразным является отсроченное (через 1 мес. после операции) восстановительное лечение электромагнитным излучением КВЧ: в течение первого года беременности наступила у 38% больных с I–II степенью распространения спаечного процесса в малом тазу и у 21% с III–IV степенью (Силантьева Е.С., 2000). Интересно отметить, что, по данным литературы без восстановительной физиотерапии частота наступления беременности после таких операций не превышает 30% при I степени распространения тазовых перитонеальных спаек и снижается до 8–10% при его IV степени.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения. Применение с первых суток послеоперационного периода интерференционных токов улучшает сократительную способность миометрия так же, как и лекарственные утеротонические средства (достоверные отличия отсутствуют). Имеется идентичность таких существенных клинических показателей, как продолжительность пребывания в стационаре и количество осложнений (Железнова Е.Б., 1994).

Искусственное прерывание первой беременности. Отдаленные результаты проведения электрофореза меди, который начинается в первые сутки после этой операции, оценивали в течение 8 лет. Установлено, что среди тех, кто получил такие процедуры, зачатие в желаемый срок наступило в 2 раза чаще; беременность и роды без осложнений протекали после ранней восстановительной физиотерапии у каждой второй, а без нее – только у каждой пятой женщины (Девятьяров Э.М., 1992).

Инструментальное удаление плодного яйца при неразвивающейся беременности. Переменное магнитное поле низкой частоты, если воздействия начинают в первые сутки после операции, способствует более быстрому прекращению кровяных выделений и боли. Заслуживает внимания то обстоятельство, что после указанных воздействий планируемая беременность

наступает в желаемый срок в 2 раза чаще (Стругацкий В.М., Гатина Т.А., Ипатова М.В., 2003).

Гематометра после искусственного прерывания беременности. Уже после трех воздействий биполярными асимметричными электрическими импульсами, если в полости матки нет остатков плодного яйца, гематометра отсутствует, полость матки, ранее расширенная за счет крови, сгустков и элементов децидуальной ткани, сомкнута (по данным УЗИ). Электротерапия позволяет избежать повторного внутриматочного вмешательства, ухудшающего репродуктивную перспективу, и применения лекарственных средств (Силантьева Е.С., Стругацкий В.М., 2003).

Острый эндометрит после искусственного прерывания беременности. В комплексном лечении, обязательным условием успешности которого является адекватная антибактериальная терапия, проведение на вторые сутки после выскабливания слизистой оболочки стенок матки воздействием постоянным магнитным полем позволяет улучшить процессы заживления раневой поверхности эндометрия. Это доказано с помощью новых критериев течения раневого процесса на основе газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии, позволяющих изучить содержание в очаге инфекции (полости матки) углеводных компонентов – маркеров различных фаз раневого процесса. Благодаря ранней восстановительной магнитотерапии на 5 дней сокращен срок пребывания больных в стационаре и у 85% лечившихся достигнуто полное выздоровление (Коваленко М.В., 1998).

Хронический эндометрит. Биполярные асимметричные электрические импульсы (методика отличается от применяемой при гематометре после искусственного аборта) достоверно уменьшают среднюю продолжительность мажущих кровяных выделений. Отмечено положительное влияние на состояние эндометрия – толщина слизистой оболочки и ее эхоструктура в большей степени соответствуют физиологическим показателям (Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., 2002). Такая восстановительная электротерапия уменьшает вероятность как самопроизвольного прерывания беременности, и особенно ее привычной потери, так и негативного влияния заболевания на реализацию программ вспомогательных репродуктивных технологий – ЭКО и ПЭ.

Все представленные выше результаты научных исследований получены при изучении воздействий только одного лечебного физического фактора. Это обусловлено нашим убеждением в существенной, нередко ключевой роли ответных ре-

акций организма на процедуры в достижении клинического эффекта. При монофакторном лечении такая реакция, за редким исключением, обусловлена влиянием именно этого физического стимула, что позволяет по показаниям варьировать параметры, локализацию, продолжительность и общее количество воздействий, способствуя их большей индивидуализации. Данный вариант не исключает традиционной комплексной физиотерапии (два фактора и даже больше), но является разумной тактической альтернативой, особенно с учетом полиморбидности, присущей современным гинекологическим больным.

akusher-lib.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

И. Ю. Фофанова

Витаминология как область медицинской науки собрала самый большой, после иммунологии, «урожай» Нобелевских премий в XX в., что подчеркивает, с одной стороны, значимость этой проблемы, с другой – выдающиеся открытия в этой области. Наряду с этим проблема микроэлементов (МЭ) и загрязнения окружающей среды была выдвинута как одна из приоритетных и перспективных в программе Национального института здоровья США в 90-х годах XX в. Еще в 1921 г. русский химик Н.Д.Зелинский высказал ценнейшую гипотезу, нашедшую впоследствии блестящее подтверждение, что витамины метаболически необходимы потому, что связаны со структурой и функцией ферментов. Многие эссенциальные МЭ являются каталитическими центрами важнейших ферментов. С установлением факта присутствия МЭ в структуре многих витаминзависимых коферментов стало ясно, что фактически при гиповитаминозах зачастую имеется дефицит **апофермент-витамин-минерального комплекса**.

Массовые обследования, регулярно проводимые лабораторией витаминов и минеральных веществ Института питания Российской академии медицинских наук, свидетельствуют о широком распространении скрытых форм витаминной недостаточности, так называемых гиповитаминозов. При этих состояниях человек получает минимальные количества витаминов, достаточные, чтобы не развился тяжелый гиповитаминоз, но совершенно недостаточные для полноценного, оптимального осуществления жизненных процессов.

Наиболее неблагоприятно обстоит дело с дефицитом витамина С, который выявляется у 70–100% населения (включая беременных и кормящих). У 40–80% недостаточна обеспеченность витаминами группы В и каротином. Среди беременных 77% имеют недостаток фолиевой кислоты. Кроме того, определены целые регионы, дефицитные по ряду макро- и микроэлементов: йод, железо, селен, цинк и т.д.

Обобщая имеющиеся данные (Спиричев В.Б., 2000), базирующиеся на результатах клинико-биохимических обследований нескольких десятков тысяч человек из различных регионов страны, были сделаны следующие выводы.

1. Выявляемый дефицит витаминов носит характер полигиповитаминоза.

Микроэлемент	Регионы, дефицитные по микроэлементам
Йод	Забайкалье, Алтай, Тува, Северный Кавказ, Башкортостан, Ивановская обл., Москва и Московская обл.
Железо	Ярославская, Ивановская и сопредельные с ними севера области, высокогорные области., Курская обл.
Селен	Бурятия, Ярославская обл., Забайкалье
Цинк	Повсеместно

2. Дефицит витаминов обнаруживается не только весной и зимой, но и в летне-осенний периоды и является постоянно действующим фактором.

3. У значительного количества детей, беременных и кормящих поливитаминовый дефицит сочетается с дефицитом макро- и микроэлементов.

Рекомендуемые нормы среднесуточного потребления витаминов

(Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах энергии, МЗ СССР, 1991)

Витамины	Дети (1-6 лет)	Дети (7-17 лет)	Мужчины и женщины	Беременные
С, мг	45-50	60-70	70-100	90-120
А, мкг	450-600	700-1000	1000	1200-1400
Е, мг	5-7	10-15	10	10-14
Д, мкг	10	2,5	2,5	12,5
В ₁ , мг	0,8-0,9	1,0-1,5	1,2-2,1	1,5-2,1
В ₂ , мг	0,9-1,0	1,2-1,8	1,5-2,4	1,6-2,3
В ₆ , мг	0,9-1,1	1,5-1,9	1,8-2,1	2,1-2,5
Ниацин (РР)	10-11	13-20	16-28	16-25
В ₁₂ , мкг	1,0-1,5	2-3	3	4
Фол. к-та, мкг	100-200	200	200	300-400
Пантотен. к-та, мг	3,4	4-7	4-7	4-7
Биотин, мкг	20-25	30-100	30-100	30-100
Вит. К, мкг	15-20	30-65	65-80	65-80

Рекомендуемая суточная потребность в основных минеральных веществах

(Европейские рекомендации по применению витаминов и минералов в период беременности и лактации, Pharmacological Basis of therapeutics, 1996 г.)

Микроэлементы	Дозы
Кальций	1200 мг
Магний	320 мг
Железо	30 мг
Цинк	15 мг
Медь	1,5–3,0 мг
Марганец	2–5 мг
Хром	50–200 мкг
Селен	65 мкг
Йод	175 мкг

Безопасные уровни потребления витаминов

Витамин	Уровень безопасности
B ₁	До 100 раз
B ₂	До 1000 раз
B ₆	До 50 раз
PP (ниацин)	До 100 раз
Пантотонат Ca	До 1000 раз
Фолиевая кислота	До 100 раз
Биотин (вит. H)	До 1000 раз
B ₁₂	До 1000 раз
C	До 1000 раз
A	До 10 раз
D	До 10 раз
E	До 1000 раз
K	До 50 раз

Недостаток метаболического действия витаминов может быть связан не только с прямым дефицитом витамина или его предшественника в употребляемой пище (первичный или эк-

зогенный гиповитаминоз), но и эндогенными причинами (вторичные гиповитаминозы), причинами которых могут быть:

- нарушение всасывания в ЖКТ;
- недостаточный синтез витаминов зубактериальной флорой ЖКТ и клетками организма (для тех витаминов, которые синтезируются из провитаминов в организме);
- «обкрадывание» организма в отношении витаминов паразитами или сапрофитами;
- поступление в организм пищевых или лекарственных антивитаминов;
- нарушение активации или усвоения абсорбированного витамина в результате заболеваний печени, почек и др.;
- энзимопатии, приводящие к метаболической неэффективности витаминов;
- повышенные потери витамина;
- относительная недостаточность при повышении нагрузок: беременность, синдром адаптации и т.д.

Какое же влияние оказывают витамины на организм человека?

Витамин А:

- необходим для образования зрительных пигментов, дифференцировки эпителиальной ткани, активности рецепторов для кальцитриола, развития нервной, хрящевой, костной ткани плода и новорожденного;
- непосредственно участвует в синтетической активности печени, синтезе стероидных гормонов;
- играет важную роль в активации неспецифического иммунитета;
- положительно влияет на состояние кожи, волос, ногтей беременной;
- является антиоксидантом;
- необходим для синтеза соматомединов (посредников СТГ), гликопротеинов;
- тесно связан с уровнем цинка.

Витамин D₃:

- необходим для нормального остеогенеза и минерализации костей;
- поддерживает баланс кальция и фосфора в организме матери, регулирует поступление их через плаценту к плоду;
- способствует оптимальной работе сердечно-сосудистой системы;
- необходим для профилактики рахита у грудного ребенка.

Витамин С:

- является антиоксидантом;
- способствует всасыванию железа из ЖКТ;
- активизирует ферменты, переводящие фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую кислоту;
- участвует в метаболизме билирубина;
- является синергистом витамина D;
- необходим для синтеза коллагена хрящевой и костной ткани;
- укрепляет стенки кровеносных сосудов;
- повышает иммунитет и работоспособность.

Витамин Е:

- участвует в синтезе гормонов беременности и лактации;
- является антиоксидантом;
- является компонентом биологических мембран, образуя комплекс с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами (в основном с арахидоновой), т.е. тормозит простагландиновый каскад;
- способствует формированию клеток крови плода, активирует эритропоэз, синтез гема, регуляцию проницаемости клеточных мембран.

Витамин Е успешно применяют при лечении анемий в любом возрасте, так как, во-первых, железо способствует гемолизу из-за стимуляции свободных радикалов кислорода, для ликвидации которых расходуется витамин Е; во-вторых, потому, что железо прямо нарушает всасывание витамина Е в кишечнике, и, в-третьих, витамин Е стимулирует синтез гема.

Витамин В₁:

- предотвращает токсикоз первой половины беременности, так как препятствует развитию метаболического ацидоза;
- является непосредственным предшественником кокарбоксилазы (тиамина фосфата), которая, в свою очередь, является кофактором дегидрогеназ, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, нуклеотидов, жирных кислот, ацетилхолина и т.д.

Витамин В₂:

- входит в состав многих ферментов, участвующих в транспорте водорода, т.е. дыхании тканей;
- выявлена корреляция между дефицитом рибофлавина и опасностью АГП, невынашивания, неукротимой рвотой беременных, снижением лактации;
- необходим для регуляции кроветворения (синтез эритропоэтина, глобина, сохранения тетрагидрофолиевой кислоты).

Витамин В₅ (пантотеновая кислота):

- входит в состав КоА, необходимого для синтеза жирных кислот, фосфолипидов, стероидов, поддержания нормальной структуры клеточных мембран всех тканей.

Витамин В₆ (пиридоксаль-фосфат):

- необходим для активного всасывания аминокислот из кишечника, транспорта их в кровеносное русло, переаминирования, синтеза белков;
- необходим для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, гема, простагландинов, коэнзима А;
- участвует в синтезе гамма-аминомасляной кислоты (фактор торможения в ЦНС), превращения триптофана в серотонин (обладающий противосудорожным действием) и в никотиновую кислоту;
- поддерживает нормальную активность печени, сократительную активность миокарда.

Витамин В₁₂ (цианкобаламин):

- входит в состав редуктаз, переводящих фолиевую кислоту в тетрафолиевую;
- участвует в синтезе белков и ферментов, янтарной кислоты (входящей в состав липидной части миелина).

Фолиевая кислота (витамин В₉):

- необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, белков;
- стимулирует эритропоэз, лейкопоэз;
- недостаток ее приводит к развитию анемий (мегабластной), увеличению частоты токсикозов беременных, преждевременной отслойке плаценты, невынашиванию беременности и мертворождению;
- недостаток фолиевой кислоты приводит к увеличению частоты пороков развития плода (нервной трубки), увеличению риска дефектов умственного развития ребенка;
- для образования активной формы фолиевой кислоты необходимы витамины В₁₂, С и биотин.

Витамин В₁₅ (пангамовая кислота):

- является донатором метильных групп для синтеза метионина, креатинина, катехоламинов, стероидных гормонов;
- входит в состав ацетилхолина, фосфолипидов;
- активизирует дыхательные ферменты (СДГ), способствуя сохранению функций тканей при гипоксии.

Витамин Н (биотин):

- является кофактором карбоксилаз, регулирующих синтез жирных кислот, глюконеогенез, катаболизм лейцина, валина, метионина;

- поддерживает работу щитовидной железы, надпочечников, нервной системы матери и плода.

Витамин РР (никотиновая кислота = ниацин):

- входит в состав большого количества дегидрогеназ, участвующих в цикле Кребса, синтезе жира, гликолизе;
- освобождает в тканях гистамин, улучшает микроциркуляцию в тканях;
- активизирует фибринолитическую систему.

Нарушение нормального баланса микроэлементов в организме человека связано, помимо дефицита поступления извне МЭ, с эндокринными факторами, инфекциями, стрессом, генетическими особенностями, врожденными нарушениями метаболизма, особенностями пищевого режима.

Многие исследователи считают, что существует **2 фазы всасывания МЭ в ЖКТ:**

1 — контролируемая различными факторами и веществами, находящимися в просвете ЖКТ (дисбактериоз, изменение уровня кислотности, нарушение диеты, снижение потребления витаминов, наличие токсинов и т.д.);

2 — эпителиальная фаза всасывания, регулируемая системными факторами и генами и определяющая уровень поступления МЭ из эпителиоцитов ЖКТ в системную циркуляцию. Данная стадия генетически детерминирована, и поэтому конкретный полиморфизм генов участвует в формировании индивидуальных потребностей в МЭ с одной стороны, и в развитии генетически-обусловленных микроэлементозов — с другой (болезнь Вильсона—Коновалова, болезнь Эллера—Данлоса, болезнь Менкеса, синдром Марфана и др.).

В последние десятилетия убедительно доказано, что подавляющее число эссенциальных МЭ являются основным компонентом каталитического центра ферментов.

Магний (Mn) — эссенциальная часть супероксиддисмутазы, играющей ключевую роль в регуляции свободнорадикальных процессов клеточного метаболизма, и в частности реализации функции тромбоцитов, обеспечения нормальной секреции инсулина, синтеза холестерина, регуляции хондрогенеза и т.д.

Селен (Se) — входит в каталитический центр глутатионпероксидазы, обеспечивающей инактивацию свободных форм кислорода, являясь таким образом антиоксидантом.

Селен обеспечивает антиоксидантную защиту клеточных мембран, участвует в регуляции обратной связи, регулирую-

шей продукцию ТТГ. Доказано, что гиперпродукция ТТГ при недостаточности селена становится причиной гиперплазии щитовидной железы, связанной со снижением трансформации Т4 в Т3. Селен повышает реакцию лимфоцитов на различные митогены, повышает продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, потенцирует клеточный и гуморальный ответы. Исследования американских авторов показали, что популяризация применения пищевых добавок и органических препаратов селена в США привела к значительному снижению заболеваемости раком молочной железы, кожи и легких (Sunderman F.W., 1998).

Цинк (Zn) – важнейшая часть многих фингерных белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков.

Цинк – это микроэлемент, который обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток (Chesters, 1996). Вот поэтому ранние стадии эмбриогенеза и ранние фазы клеточного цикла наиболее чувствительны к дефициту цинка. Например, у 13–18% беременных с дефицитом цинка отмечается наличие пороков развития плода – гидроцефалия, микро- и анофтальмия, расщепление нёба, искривление позвоночника, образование грыж, пороки сердца и др. В постнатальном периоде эндогенный дефицит цинка проявляется энтеропатическим акродерматитом, серповидно-клеточной анемией. У беременных отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови и частотой слабости родовой деятельности, атоническими кровотечениями, преждевременными родами, уродствами новорожденных.

Цинкосодержащие ферменты относятся ко всем шести классам ферментов, участвующих во всех метаболических процессах.

Цинк участвует в формировании чувствительности к различным гормонам, факторам роста и т.д. На фоне дефицита цинка может происходить задержка полового развития у мальчиков и потеря сперматозоидами способности к оплодотворению у мужчин. Цинкдефицитные состояния у человека были впервые идентифицированы как синдром гипогонадизма и карликовости у молодых иранцев в 1961 г. Поскольку цинк принимает активное участие в метаболизме алкоголя, при его дефиците была выявлена предрасположенность к алкоголизму у детей и подростков (Скальный, 1990). В последние годы продукцию лептина – гормона жировой ткани – все чаще связывают с нарушением обмена цинка и возможностью

разработать фармакологическую коррекцию этих нарушений (Beathie, Bremner, 1998). Цинк потенцирует клеточно-опосредованные защитные реакции организма по отношению к бактериям и вирусам, влияет на процессы антителообразования (Takahashi, 1999; Tran, 1999; Gupta, 1999). Снижение уровня содержания цинка сопровождается угнетением активности металлопротеаз, обеспечивающих инактивацию вирусных, внутриклеточных и бактериальных агентов, что приводит к нарушению фагоцитоза и в конечном результате к персистенции инфекции.

Магний необходим для предотвращения инволюции тимуса (De Block, 1999), осуществления межклеточных контактов и взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой и со структурными элементами (McIntire, 1999; Murayama, 1999). Доказано ведущее его значение в синтезе нейрогормонов в головном мозге (Chatterjee, 1999; Ernst, 1999). Магний участвует в блокировании выработки простагландин-синтазы, что в конечном итоге приводит к уменьшению сократительной активности матки.

Исключительная роль **меди** для жизнедеятельности человека установлена еще в 1928 г. Недостаточность меди в организме вызывает уменьшение всасывания и использования железа, что в свою очередь ведет к микроцитарной и гипохромной анемии, ослаблению деятельности ферментов (цитохромоксидазы), нарушению биосинтеза фосфолипидов, остеогенеза, аномалиям в образовании кератина и пигментов, модулировании синтеза простагландинов и гистаминной активности. Дефицит меди провоцирует развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (патология сурфактанта), гемолитической анемии, лейкопении и нейтропении, некоторым вариантам синдрома соединительнотканной дисплазии (Черногубова—Эллерса—Данлоса). С другой стороны, уровень сывороточной меди повышен при коллагенозах, болезни Ходжкина и т.д.

Микроэлементы участвуют также в биосинтезе гормонов. Так, например, **Zn** является ключевым компонентом тимозина, гормона, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы, обеспечивает внутриклеточное депонирование и стабилизацию гормонов нейрогипофиза.

Недостаток **иода** приводит в первую очередь к снижению синтеза и секреции основного гормона щитовидной железы Т4, что по принципу обратной связи стимулирует синтез и секрецию ТТГ гипофизом. При этом общеизвестна чрезвычайно большая роль тиреоидных гормонов в организме: они уча-

ствуют в белковом, жировом, углеводном, водно-электролитном обмене, в обмене некоторых витаминов, взаимодействуют с гормонами других эндокринных желез.

Железо — широко распространенный в природе микроэлемент, участвующий в следующих биохимических процессах: 1) транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды); 2) транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин); 3) участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидролазы, СОД); 4) транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин, гемосидерин, сидерохромы, лактоферрин).

Хорошо известна огромная роль железа во время подготовки организма к беременности, во время беременности, после родов. Общеизвестны Fe-содержащие системы цитохрома P-450, участвующего в синтезе стероидных гормонов надпочечников, желтого тела, гонад. Установлено, что низкое содержание железа в организме ведет к ослаблению функции иммунной системы: снижается насыщенность тканей гранулоцитами и макрофагами, угнетается фагоцитоз, ответ лимфоцитов на стимуляцию антигенами, снижается уровень антителообразования. Наряду с развитием сидеропении и ее углублением страдают глюкокортикоидная функция надпочечников и яичников. Одним из важных сидерофилинов является лактоферрин, который присутствует в молоке и обеспечивает устойчивость к инфекциям вскармливаемых грудью новорожденных. Женщины репродуктивного возраста представляют группу риска по развитию железodefицитных состояний. Во время беременности механизм развития анемии в основном обусловлен увеличением объема циркулирующей крови. Потребность в железе во время беременности возрастает в 10 раз.

С другой стороны, перегрузка железом у больных с анемией приводит к нарушению фагоцитарных функций иммунитета у 62,5% больных, снижению бактерицидной активности крови. Поступление с пищей большого количества быстрорастворимых солей железа вызывает рост бактерий в кишечнике, вызывая его дисфункцию и способствуя аутоиммунизации (Sweder, 1984).

Недостаточная обеспеченность организма витаминами и МЭ — общая проблема всех цивилизованных стран, характерна для большинства условно здоровых людей, но всегда усугубляется при любых заболеваниях, особенно ЖКТ, печени, почек, нарушении режима питания, диетах, стрессах, лекарственных и хирургических вмешательствах. Связана проб-

лема, как считают многие исследователи, с тем, что физиологические потребности нашего организма в витаминах и микроэлементах сформированы всей предшествующей эволюцией вида, приспособленной к большим объемам простой натуральной пищи и большим энергозатратам. В последние десятилетия средние энергозатраты человека снизились в 2–2,5 раза. Во столько же раз уменьшилось (или должно было уменьшиться) количество потребляемой пищи, иначе неизбежным будут переедание, ожирение, диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз и т.д. Но, ограничивая количество потребляемой пищи, мы ограничиваем поступление и витаминов, и МЭ. Так, чтобы покрыть суточную потребность витамина С, необходимо выпить не менее 3 л яблочного сока в день. Для витамина В — съесть 700–800 г хлеба грубого помола или 1 кг мяса, лучше телятины и т.д. Для получения достаточного количества кальция — выпивать ежедневно 600 мл молока или 200 г твердого сыра. Официальный рацион солдата дореволюционной российской армии составлял 1300 г черного хлеба и фунт (430 г) мяса ежедневно. Кто может себе позволить без ущерба для здоровья подобные объемы пищи (все современные продукты рафинированы)?

Именно поэтому международная конференция по питанию, организованная в 1992 г. ФАО/ВОЗ, указала на необходимость широкомасштабных мер на государственном уровне для эффективной коррекции этих дефицитов. Одобренная Правительством Российской Федерации в 1998 г. «**Концепция государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации на период до 2005 г.**» рассматривает производство и применение продуктов с витаминами и микроэлементами в качестве первоочередной меры по улучшению питания и здоровья детского и взрослого населения.

Современные витаминные препараты можно условно разделить на 4 группы:

- 1) моновитамины;
- 2) поливитамины;
- 3) поливитамины с микроэлементами;
- 4) комплексы «витамины+минералы+метаболиты+травы»;
- 5) «витамины+минералы+метаболиты+травы+ферменты».

Учитывая все вышеизложенное, наиболее целесообразно в настоящее время пользоваться 3-й и 4-й группами витаминных препаратов.

Из существующих и распространенных в клинической практике препаратов 3-й группы широко применяются следующие: Берокка, Витамакс, Витрум, Матерна, Олиговит, Пре-

гनावит, Центрум, Дуовит, Элевит пронаталь, Мультитабс Перинатал, Компливит, Сана-сол. Каждый из вышеперечисленных поливитаминов содержит в своем составе витамины и микроэлементы, необходимые как в повседневной жизни, так и в критические периоды (беременность, восстановительный период после болезни, операции и т.д., физические нагрузки, стрессовые воздействия и т.д.). В зависимости от направления, цели и задач возможно применение различных поливитаминовых препаратов. При больших нагрузках на сердечно-сосудистую систему, после травм целесообразно применение Берокка Са+Mg; при длительном стрессорном воздействии – Витамакс с антиоксидантами, Центрум; при нормально протекающей беременности – Олиговит, Элевит, Дуовит. При беременности, протекающей с различными осложнениями (ранний токсикоз, поздний токсикоз, угроза прерывания беременности и т.д.), особенно учитывая эндемичность Москвы по гипотиреозу, – Витрум пренатал форте, Сана-сол, Матерна, Мультитабс Перинатал. Следует подчеркнуть хорошую переносимость комплексных препаратов.

Хорошо зарекомендовали себя витаминно-минеральные комплексы Сана-сол (Никомед).

Сана-сол – витаминно-минеральный комплекс для беременных и кормящих женщин:

- содержит 12 витаминов и 10 эссенциальных минералов в дозировках, максимально соответствующих физиологическим потребностям беременных женщин с оптимальными дозами *йода и селена*;
- количество *фолиевой кислоты* полностью соответствует рекомендованным Минздравом нормам потребления (100%);
- содержит витамин *Н (биотин)*, который важен для нормального течения беременности. Оказывает благоприятное влияние на жировой и углеводный обмены, в том числе у беременных с гестозами;
- принимают по 1 таблетке 2 раза в день во время приема пищи утром и вечером.

Сана-сол – витаминно-минеральный комплекс для зрелого возраста (45+):

- содержит 11 важнейших витаминов и 10 минералов в физиологических дозах для людей зрелого возраста (нормы немного ниже, особенно железа);
- комплекс био-антиоксидантов А, Е и С, а также минералы селен, цинк, медь, марганец способствуют укреплению иммунитета и помогают адаптироваться в условиях неблагоприятной экологии;

- удобная для приема небольшая таблетка (один раз в день), 60 таблеток в упаковке на 2 мес. приема.

Четвертая группа в основном представлена комплексными препаратами фирмы Pharma Med: Lady's Formula и Man's Formula. Имеется достаточно широкий ассортимент различных комплексных препаратов, применяемых с различными целями, что логически вытекает из вышесказанного. Каждый из них применяется при определенных состояниях как с профилактической, так и с лечебной целью. Так, в гинекологической практике с успехом применяются комплексы: «Предменструальный синдром», «Персональная месячная система», «Менопауза», «Железо+», «Укрепление костной ткани» соответственно. Комплексы содержат помимо витаминов и микроэлементов экстракты трав, потенцирующих и потенцируемых друг другом с выраженным клиническим эффектом. При применении комплекса «Предменструальный синдром» в качестве даже монотерапии исчезали такие симптомы, как раздражительность, головные боли, отеки. Применение комплекса «Укрепление костной ткани» приводило к восстановлению фосфорно-кальциевого обмена, исчезновению судорог, болей в конечностях. «Железо+» приводит к нормализации содержания и обмена железа в организме, особенно при хронических анемиях при различных патологических состояниях. Четко проявляющийся положительный эффект отмечен нами от применения «Менопаузы» при климактерических расстройствах легкой и средней степени выраженности: исчезают или уменьшаются жалобы на приливы, выраженность вегетативных расстройств, нарушения деятельности сердца и т.д. Применение комплекса «Для беременных и кормящих» рекомендовано для профилактики и лечения анемии во время беременности и родов, профилактики йодной недостаточности. Кроме того, имеется целая серия препаратов, применяемых нашими специалистами-androлогами: «Простата Форте», «Потенциал Форте», «Больше, чем поливитамины Man's formula». Эти препараты позволяют нормализовать работу предстательной железы, улучшить качество спермы, усилить сексуальный потенциал без применения традиционных медикаментозных средств. Указанные препараты применяются как в качестве монотерапевтических, так и в восстановительном периоде.

В заключение необходимо подчеркнуть следующее:

- 1) в настоящее время необходимо применение комплексных поливитаминных минералосодержащих препаратов;

2) в зависимости от поставленной цели возможен корректный подбор необходимого препарата;

3) имеется возможность не только профилактического, но и лечебно-профилактического назначения данной группы препаратов;

4) комплексные поливитаминные минералосодержащие препараты с включением экстрактов лечебных трав – альтернатива применению многих других лекарственных средств в акушерстве и гинекологии.

akusher-lib.ru

5

СОВРЕМЕННАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕСТАГЕНОВ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СОВРЕМЕННЫХ ГЕСТАГЕНОВ

И.Л.Асецкая, Ю.Б.Белоусов

В 1960 г. FDA зарегистрировало Эновид как первый оральный контрацептив. К 30-й годовщине этого события 80% женщин Америки, родившихся после 1945 г., использовали какое-то время в своей жизни контрацептивные пилюли (Davenport-Hines R., 1988). С уменьшением дозы эстрогенов (к настоящему времени более чем в 5 раз) все более и более очевидной становится существенная роль различных типов гестагенов, которые сегодня во многом определяют свойства оральных контрацептивов.

Начало истории изучения гестагенов относится к концу XIX в., когда было доказано, что желтое тело подавляет овуляцию, а применяться гестагены стали в начале XX в., после того как в 1934 г. был выделен натуральный гестаген прогестерон. В начале 50-х годов получены синтетические гестагены (в 1950 – норэтистерон, в 1952 – норэтинодрел), после чего гестагены становятся более доступны для широкой практики. В 1953 г. ими успешно лечат меноррагии. К 1956 г. относятся первые попытки контрацепции с использованием норэтинодрела, но революционным событием оказалось появление на рынке комбинированного орального контрацептива (КОК) – Эновиды. В 80-е годы гестагены становятся неотъемлемой частью заместительной гормонотерапии (ЗГТ), а в 90-е используются для мужской контрацепции.

Гестагены относятся к стероидным гормонам. Механизм их действия связан с воздействием на стероидные рецепторы (Сергеев П.В. и др., 1999). Первой структурой, с которой вза-

имодействуют гестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана. На ней расположены специфические рецепторы, которые выполняют очень важные функции. Во-первых, это этап узнавания, идентификации соответствующего гормона; во-вторых, при связывании с гормоном происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов, изменения активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Это опосредует негеномные эффекты гестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов. Проникая внутрь клетки, гестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические изменения в органах-мишенях. Это геномные медленные эффекты гестагенов. Они развиваются в течение нескольких часов и даже суток.

Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, гестагенов и андрогенов. Гестагены специфически связываются с гестагенными рецепторами, но могут в той или иной мере связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает его антиминералокортикоидное действие; медроксипрогестеронацетат (МПА) — с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому обладает небольшой глюкокортикоидной активностью; ряд гестагенов связывается с андрогенными рецепторами.

Контрацептивное действие гормональных препаратов обусловлено в основном действием гестагенного компонента. Эстрогены потенцируют подавляющий эффект гестагенов на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и на яичники. Кроме этого, гестагены замедляют перистальтику маточных труб, в связи с чем затрудняется прохождение яйцеклетки в полость матки; оказывают антиимплантационное действие, обусловленное ранней секреторной трансформацией эндометрия и наконец повышают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет движение сперматозоида в полость матки.

Каждый из перечисленных механизмов в отдельности способен обеспечить контрацептивный эффект, сочетание же их в гормональных препаратах обеспечивает высокую надеж-

ность метода, которая теоретически приближается к 100% и уступает лишь стерилизации, выгодно отличаясь от нее обратимостью изменений фертильности.

В настоящее время синтезировано большое количество разнообразных гестагенов, что открывает нам большие возможности для индивидуального выбора гормонального препарата. Это особенно важно, если учесть, что на сегодняшний день мы имеем фактически один синтетический эстроген — этинилэстрадиол. Традиционно все синтетические гестагены делятся на две группы: производные 19-нортестостерона (19-НТ) и 17-гидроксипрогестерона. В последние годы выделяют особую группу синтетических гестагенов — это так называемые гибридные гестагены (Oettel M. et al., 1999). Первым представителем этой группы является *диеногест*, он еще недостаточно известен широкому кругу специалистов, поэтому мы более подробно остановимся именно на этом перспективном представителе современных гестагенов.

Диеногест отличается от других производных 19-НТ тем, что содержит 17- α -цианметильную группу ($-\text{CH}_2\text{CN}$) вместо 17- α -этиловой группы и дополнительную двойную связь в «В» кольце (9–10С). В результате этого изменились размер молекулы, ее гидрофобность и полярность, что в свою очередь повлияло на абсорбцию, распределение и метаболизм соединения и придало диеногесту его уникальные свойства.

Производные 17-гидроксипрогестерона по гестагенной активности равны или незначительно превосходят эффект натурального прогестерона, а производные 19-НС — значительно сильнее прогестерона. Небольшой эстрогенной активностью обладает норэтистерон. Антиэстрогенная активность отмечается у всех синтетических гестагенов, но наиболее выражена у представителей 19-НС. Андрогиенная активность не характерна для производных прогестерона, за исключением МПА (слабая), но имеется у 19-НС. Антиандрогиенная активность отмечена у небольшого количества гестагенов, клиническое значение она имеет у ципротерона ацетата. Диеногест обладает сильной гестагенной активностью, сравнимой с таковой 19-НС, при этом у него нет эстрогенной, антиэстрогенной и андрогиенной активности. Диеногест — первый гестаген, структурно близкий 19-НС, который имеет клинически значимую антиандрогиенную активность (Moore C. et al., 1999).

Наличие андрогиенной активности у гестагенов имеет свои отрицательные (их, по-видимому, больше) и положительные

стороны. К отрицательным моментам относятся неблагоприятное действие на метаболизм, прежде всего липидов и углеводов, возможность повышения массы тела, нежелательное влияние на кожу и волосы и то, что андрогенная активность препятствует положительному действию эстрогенов на сердечно-сосудистую систему при ЗГТ. Но есть и свои плюсы. Это лечебное действие таких гестагенов при слабости, астенизации, гипотонии, снижении либидо и дополнительная защита костной ткани при ЗГТ.

Установлено, что гестагены могут влиять на метаболизм липидов (Barentsen R., Van de Weijer P.H.M., 1996; Stanczyk F.Z., 1996), причем их действие, как правило, неблагоприятное. Они повышают ХС в атерогенных ЛП – ЛПНП и снижают в антиатерогенных – ЛПВП; кроме того, может повышаться уровень ТГ. В большей степени на обмен липидов влияют гестагены, обладающие андрогенной активностью. Клинически значимые изменения липидов могут произойти при применении производных 19-НС, особенно назначаемых в больших дозах и длительно. При изучении диеногеста в большом количестве клинических исследований было показано, что он практически не влияет на метаболизм липидов и в этом плане он ближе к прогестерону и дидрогестерону (Foster R.H., Wilde M.I., 1998). Также не было выявлено отрицательного действия диеногеста на углеводный обмен.

Антиандрогенная активность – это очень редкое и очень ценное качество гестагена. Сегодня мы имеем два гестагена с доказанной антиандрогенной активностью – это ципротерона ацетат и диеногест. Антиандрогенная активность обусловлена несколькими механизмами (Асецкая И.Л., Белосов Ю.Б., 2001): блокирование выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов; прямое блокирование андрогенных рецепторов; ингибирование активности 5α -редуктазы, которая переводит тестостерон в более активный дигидротестостерон; в сочетании с этинилэстрадиолом повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), и отсутствие вытеснения андрогенов из связи с ГСПС. Диеногест отличается от ципротерона ацетата только одним свойством: он не блокирует выработку гонадотропинов гипофизом, поэтому его антиандрогенная активность меньше, но клинически значима. Наличие андрогенной активности – это дополнительные показания при лечении акне, гирсутизма, андрогенетической алопеции и себореи.

Таким образом, гестагены различаются по своим свойствам и каждый тип гестагенов имеет свои преимущества и свои недостатки. Уникальная особенность гибридных гестагенов, к которым относится диеногест, заключается в том, что они объединили преимущества 19-НС и производных прогестерона (Oettel M. et al., 1999). Для первых характерны следующие положительные качества: высокая биодоступность при приеме внутрь; короткий плазменный период полувыведения; сильный гестагенный эффект на эндометрий; надежное подавление овуляции; хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом. Преимущества производных прогестерона заключаются в отсутствии андрогенного эффекта; наличии антиандрогенной активности; для гормональной контрацепции применяются дозы, измеряемые в мг; умеренном антигонадотропном действии; минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПС.

Фармакологический профиль диеногеста отличается (Oettel M. et al., 1995) высокой специфичностью в отношении гестагенных рецепторов (связывается только с данным типом рецепторов). Обладая сильным и избирательным действием на эндометрий, диеногест не имеет эстрогенной, антиэстрогенной и андрогенной активности. В то же время препарат имеет клинически значимую антиандрогенную активность, сравнимую с таковой у ципротерона ацетата. Антигонадотропное действие, т.е. способность ингибировать секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, выражено у диеногеста слабо. Антиовуляторный эффект у женщин достигается в основном периферическими механизмами, такими, например, как подавление преовуляторного пика 17- β -эстрадиола (Foster R.H., Wilde M.I., 1998).

Важной особенностью диеногеста, которая отличает его от других гестагенов, является его благоприятное действие на ЦНС. Клинические исследования (Zimmermann T. et al., 1999) показали, что при применении диеногеста улучшается сон, повышаются концентрация внимания и способность к запоминанию, уменьшается раздражительность и депрессия.

Остановимся на фармакокинетики диеногеста (Zimmermann H. et al., 1999). Препарат полно всасывается в ЖКТ, не подвергается пресистемному метаболизму и имеет высокую биодоступность (более 90%). Для диеногеста характерна высокая C_{\max} (23,4 нг/мл), которая в 1,5 раза выше, чем у норэтистерона и практически в 10 раз выше, чем у других произ-

водных 19-НС. T_{\max} составляет 1–2 ч, т.е. эффект препарата развивается быстро. Диеногест связывается с альбуминами плазмы на 91%, его удельный объем распределения равен 0,7 л/кг. $T_{1/2}$ составляет 6,5–12 ч, он существенно короче, чем у большинства других гестагенов, поэтому эффекты диеногеста хорошо контролируются. Диеногест не подавляет активность цитохрома P_{450} , экскретируется почками и фекалиями на 86%.

Все 19-НС в той или иной мере связываются с ГСПГ, следовательно могут вытеснять тестостерон, чем частично обусловлена их андрогенная активность. Диеногест не связывается с этим типом глобулинов, не вытесняет тестостерон, что безусловно усиливает его антиандрогенные свойства. Обращает на себя внимание высокая концентрация свободной фракции диеногеста (9%), что выше, чем у других представителей 19-НС. Именно свободная фракция препарата фармакологически активна и именно этот показатель во многом объясняет высокую активность диеногеста.

Благодаря своим уникальным фармакологическим характеристикам и прекрасным фармакокинетическим показателям диеногест нашел широкое применение в гормонотерапии. Сегодня на российском рынке появился новый низкодозированный монофазный комбинированный оральная контрацептив Жанин (фирма Schering), который содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста.

Жанин прошел клинические исследования (Zimmermann T. et al., 1999; Moore C. et al., 1999), в которых приняло участие 2290 женщин. Наблюдение велось в течение 22 циклов, всего было прослежено 28 183 цикла приема. По результатам исследования индекс Перля составил 0,21, т.е. Жанин оказывает надежное контрацептивное действие. Безусловным преимуществом препарата является его антиандрогенная активность, что обуславливает его благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, отсутствие влияния на массу тела, улучшает состояние кожи и волос. Другая ценная особенность препарата заключается в благоприятном действии на ЦНС: улучшается структура сна и когнитивные функции. Жанин является препаратом широкого применения, он может использоваться женщиной на протяжении всего репродуктивного периода. Жанин хорошо контролирует менструальный цикл, не вызывает отеков, развития депрессий и изменения либидо, поэтому, как правило, хорошо переносится женщинами и характеризуется высокой комплаентностью.

Известно, что именно гестаген во многом определяет свойства гормонального контрацептива. Таким образом, преимущества Жанина обусловлены входящим в его состав новым современным гестагеном — диеногестом. Подбор гормонального контрацептива сегодня — это прежде всего индивидуальный подбор гестагенного компонента.

akusher-lib.ru

НОВЫЕ ГЕСТАГЕНЫ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В. Н. Прилепская, Л. И. Острейкова

Интенсивные исследования и разработки в области гормональной контрацепции в течение последних 40 лет казалось бы сделали невозможным дальнейшее улучшение гормональных контрацептивов. Они безопасны и, как правило, хорошо переносятся. Однако, сосредоточив внимание в первую очередь на дополнительных эффектах гестагенов, ученым удалось разработать совершенно новый гестаген – диеногест, обладающий не только хорошей переносимостью, но и сочетанием преимуществ природного прогестерона и метаболической устойчивостью синтетических 19-норгестагенов. Диеногест не накапливается в организме при ежедневном приеме и не влияет на все основные виды обменов – белковый, липидный и углеводный. Таким образом, беспокойство о возможном повышении веса, которое более всего тревожит женщин при использовании гормональных контрацептивов, становится необоснованным. Кроме того, он обладает антиандрогенными свойствами и поэтому нейтрализует повышенные реакции на мужские гормоны, вырабатываемые в организме женщин. Эти реакции выражаются в появлении повышенной жирности кожи, акне и других неблагоприятных эффектах.

Диеногест, который является 19-норгестагеном, не имеет этинильной группы в положении 17- α (рис. 1), что обуславливает целый ряд его исключительных свойств в сравнении с другими гестагенами (табл. 1, 2 и 3).

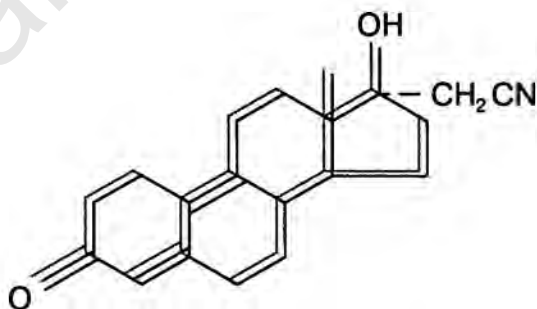


Рис. 1. Структурная формула диеногеста

Таблица 1

**Фармакологические свойства некоторых
19-норгестагенов**

Гестаген	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Доза, ингибирующая овуляцию, мг/сут.
Дезогестрел	80	21	0,06
Гестоден	100	18	0,03
Норгестимат	60–80	58	0,02
Диеногест	95	9	1,00

Таблица 2

Свойства диеногеста

Фармакодинамические/ фармакокинетические свойства	Сходство с 19-норгестагенами
Высокая биодоступность после приема внутрь	+
Короткий период полувыведения из плазмы	+
Контроль цикла	+
Выраженное гестагенное действие на эндометрий	+
	Сходство с производными прогестерона
Слабое антигонадотропное действие и ингибирование овуляции	+
Отсутствие андрогенной активности	+
Антиандрогенный эффект	+
Ничтожно малое сродство к транспортным белкам (ГСПС, КСГ)	+
Метаболическая нейтральность	+

Химическая структура

Диеногест был синтезирован в Германии К.Понсольдом и М.Губнером. По своим химическим характеристикам этот гестаген представляет собой 17 α -циано-метил-17- β -оксиэстра-4,9-диен-3-он (C₂₀H₂₅NO₂). При попытке найти 19-норгестагены со свойствами, подобными производным прогестерона, данное соединение было выбрано из множества 17- α -замещенных 19-норгестагенов вследствие его наивысшей гестагенной активности. *Диеногест* – это 19-норгестаген, отли-

Таблица 3

**Фармако-эндокринологические эффекты
некоторых 19-норгестагенов**

Гестаген	Частичные эффекты			
	Эстроген- ный	Антиэстро- генный	Андроген- ный	Антиандро- генный
Дезогестрел	—	+	+	—
Гестоден	—	+	+	—
Норгестимат	—	+	+	—
Диеногест	—	—	—	+

Примечание. Эффект отсутствует (—); эффект присутствует (+).

чающийся от обычных гестагенов наличием 17α -цианометиловой группы вместо этиниловой. Данная химическая структура, присутствующая, например, в природном витамине B_{12} , встречается во многих лекарственных средствах. Гестагенный эффект усиливается благодаря двойной связи в положении 9 (см. рис. 1).

Фармакокинетика

После приема внутрь *Диеногест* быстро и почти полностью всасывается, его биодоступность составляет около 95%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается между 1-м и 2-м часом после приема. Через 12 ч после приема 2 мг диеногеста концентрация в сыворотке крови составляет от 14,2 до 29,6 мкг/л. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 9 ч — относительно короткий срок по сравнению с другими современными гестагенами. Таким образом, преимуществом диеногеста является отсутствие кумуляции (накопления) в организме при ежедневном применении. Другим преимуществом является его относительно высокая — около 10% — свободная фракция, которая является биологически активной. 90% диеногеста связывается с белком.

В отличие от остальных 19-норгестагенов диеногест не связывается со специфическими транспортными белками: глобулином, связывающим половые стероиды, (ГСПС) и кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Поэтому диеногест не вытесняет тестостерон из его связи с ГСПС или кортизол из связи с КСГ, а значит, не происходит увеличения их активных фракций и усиления биологических эффектов.

Приблизительно 87% принятой дозы диеногеста выводится в течение 5 дней, причем большая часть выводится с мочой в течение первых 24 ч. В моче обнаруживается лишь минимальное количество диеногеста, большая часть выводится в виде метаболитов. Гормональная активность метаболитов очень низкая. В процессе метаболизма цианометилловая группа в 17- α положении не изменяется.

Фармакодинамика

Благодаря особенностям своей химической структуры диеногест обладает широким спектром фармакологических эффектов, соединяя в себе свойства 19-норгестагенов и производных прогестерона (см. табл. 2).

Ввиду своего специфического воздействия диеногест был включен в обширную программу исследований репродукции человека Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Связь с рецепторами и дополнительные эффекты

Исследование связи с рецепторами доказали ее высокую избирательность. Сродство к другим стероидным рецепторам по сравнению с рецепторами к прогестерону является ничтожно малым. *Диеногест* имеет выраженное гестагенное действие на эндометрий (доза, вызывающая секреторную трансформацию эндометрия, составляет 6 мг/цикл).

Антиандрогенный эффект

В ряде экспериментальных исследований был подтвержден антиандрогенный эффект диеногеста. Благодаря отсутствию у диеногеста антиэстрогенного действия он не препятствует положительному влиянию эстрогенов на метаболизм. Кроме того, у *диеногеста* не было выявлено эстрогенных, андрогенных и минералокортикостероидных эффектов (табл. 3).

В дозе, ингибирующей овуляцию, не было выявлено влияния диеногеста на концентрацию ГСПС, КСГ, ренина и пролактина. Благодаря эффективному подавлению овуляции, выраженному воздействию на секреторную трансформацию эндометрия и другим положительным эффектам диеногест представляет собой новый гестагенный компонент для современных оральных контрацептивов.

Нежелательные метаболические эффекты диеногеста почти полностью исключены по причине отсутствия у него андрогенных эффектов и благодаря наличию антиандрогенных свойств. Препарат отлично подходит в качестве гестагенного компонента пероральных контрацептивов вследствие его хо-

рошей переносимости и лишь минимального количество побочных эффектов.

Контрацептивная надежность

Используя в качестве гестагенного компонента диеногест, ученым удалось разработать пероральный комбинированный монофазный контрацептив Жанин®, каждая таблетка которого содержит 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола. Перед внедрением в медицинскую практику препарат подвергся всесторонним доклиническим испытаниям, которые доказали его высокую контрацептивную надежность при отсутствии видимых побочных эффектов.

При изучении противозачаточной надежности препарата Жанин® с помощью радиоизотопного метода была прослежена концентрация прогестерона в сыворотке крови на 8-й, 22-й и 24-й день цикла у 27 здоровых женщин, принимающих Жанин® в течение 6 циклов. Было принято, что максимальная концентрация прогестерона при ановуляторном цикле равна 3,5 нмоль/л. Ни у одной из женщин, принимающих Жанин®, не было обнаружено ни на 22-й, ни на 24-й день цикла увеличение концентрации прогестерона до уровня, соответствующего овуляции.

Контрацептивная надежность Жанина® была подтверждена многочисленными исследованиями, в которых приняли участие 2356 женщин, при этом было прослежено более 2000 циклов. В ходе этих исследований был определен индекс Перля, равный 0,24.

Таким образом, Жанин® является высокоэффективным оральным контрацептивом, который надежно подавляет созревание фолликулов, ингибирует овуляцию и тем самым препятствует зачатию.

Контроль менструального цикла

Во всех проведенных исследованиях был доказан очень хороший контроль менструального цикла при применении Жанина®. Менструальноподобное кровотечение во время перерыва в приеме препарата появилось у 96% женщин уже во втором цикле применения. Примечательно, что нарушения цикла в виде межменструальных «прорывных» кровотечений или мажущих кровянистых выделений наблюдались относительно редко даже в первых циклах применения препарата. Количество случаев межменструальных кровотечений значительно снижается в процессе дальнейшего приема препарата.

Перед началом применения Жанина® межменструальные кровотечения отмечались у 6,6% исследуемых женщин, а мажущего характера кровянистые выделения — у 8,1%. В начале применения количество случаев нарушения цикла несколько возросло (с 9,2 до 13,6%) в первом цикле, однако при дальнейшем применении постепенно снижалось. Уже во втором цикле приема эти показатели были ниже исходных величин.

При изучении влияния Жанина® на характер менструального цикла можно наблюдать четкую тенденцию к стабилизации средней продолжительности, равной 27–29 дням. Средняя длительность менструальноподобного кровотечения снизилась с 4,7 дня перед применением до 4,2 дня в третьем цикле и 4,0 дня в двенадцатом цикле применения. Необходимо также отметить, что количество женщин со скудным «кровотечением отмены» возросло с 17,5% перед применением Жанина® до 45,2% в третьем цикле применения и до 48,2% в девятом цикле.

При использовании препарата значительно снизилось число женщин с дисменореей. Если перед началом применения Жанина® на слабую, среднюю или тяжелую дисменорею жаловались 28,9% женщин, то после 6 циклов применения лишь у немногих из них были такие жалобы. Важность результатов этих исследований еще более возрастает, если принять во внимание, что 64,2% исследуемых женщин до назначения Жанина® использовали другие оральные контрацептивы.

Субъективная переносимость

Степень переносимости оценивалась по количеству случаев появления головной боли, нагрубания молочных желез, тошноты или рвоты, отеков, изменения полового влечения и депрессии. Количество этих побочных эффектов в начале применения Жанина® не отличалось от показателей, зафиксированных при применении других низкодозированных препаратов. Проявление нежелательных гормонозависимых эффектов в процессе дальнейшего приема Жанина® значительно снизилось. Даже те женщины, которые ранее принимали другие пероральные противозачаточные средства, отмечали значительное улучшение самочувствия после перехода на прием Жанина®. Например, у женщин, принимающих Жанин®, отеки практически отсутствовали, что свидетельствует о том, что доза эстрогена, а также гестагенный компонент не способствуют увеличению задержки натрия и воды в организме. Важным является также факт отсутствия у жен-

щин, принимающих Жанин®), депрессии и снижения полового влечения. Во время первого цикла только 2,5% женщин отмечали снижение полового влечения, а у 3,1% женщин наблюдались депрессивные состояния. В третьем цикле эти цифры снизились до 1,9 и 1,5%, а после двенадцатого цикла — до 1,2 и 0,9% соответственно.

Влияние на жировой и углеводный обмен

Обширные исследования подтвердили предположения, что благодаря исключительным свойствам гестагенного компонента — *диеногеста* — Жанин® не оказывает нежелательного влияния на концентрацию липидов и липопротеинов в сыворотке. В отличие от остальных 19-норгестагенов *диеногест* не противодействует положительным эффектам эстрогенов на метаболизм липидов, каковыми являются повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Ввиду того что обусловленное андрогенным действием гестагенов нежелательное влияние на липиды крови может привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, положительный эффект на метаболизм липидов считается одним из критериев качества современных пероральных контрацептивов. У 63 женщин, принимающих Жанин® в течение 6 циклов, определяли концентрации триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП и соотношение ЛПНП/ЛПВП. Результаты показали незначительное повышение концентрации общего холестерина по сравнению с исходным значением за счет увеличения уровня ЛПВП. Соотношение ЛПНП/ЛПВП в ходе исследований значительно снизилось — с 1,99 перед началом применения препарата до 1,75 после 6 циклов (т.е. на 12,1%). Все показатели оставались в пределах физиологической нормы.

Воздействие на метаболизм углеводов может зависеть от андрогенного влияния гестагенов. Гестагенный компонент может увеличивать резистентность к инсулину в результате уменьшения количества инсулиновых рецепторов или снижением их сродства к рецепторам инсулина. В связи с этим может снижаться толерантность к глюкозе и увеличиваться концентрация инсулина в плазме, т.е. возникает состояние, которое метаболически соответствует диабету.

Исследование, в котором участвовали 73 женщины, показало, что даже после 6 циклов применения Жанина® не произошло значительных изменений концентрации глюкозы в крови. В ходе последующих исследований было подтвер-

ждено отсутствие значительных изменений инсулина и гликозилированного гемоглобина. У женщин с нормальной массой тела результаты теста на толерантность к глюкозе также были в физиологических пределах.

Влияние на функцию печени

У 97 женщин, принимающих препарат Жанин® в течение 6 циклов, изучали его действие на функцию печени. Определяли активность печеночных ферментов: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и γ -глутамилтрансферазы, увеличение которых указывает на нарушение функции печени. Также были определены активность щелочной фосфатазы и уровень билирубина. В ходе наблюдений не обнаружено увеличения значений этих показателей. Поскольку показатели активности печеночных ферментов по сравнению с исходными не менялись, можно исключить неблагоприятное воздействия Жанина® на функции печени.

Влияние на артериальное давление

Артериальное давление определяли у 2000 женщин в рамках III фазы клинических исследований. Было установлено, что средние значения систолического и диастолического давления оставались без изменений через 3, 6, 9 и 12 мес. применения Жанина®. Никаких изменений артериального давления не наблюдалось и в ходе проведения другого исследования, в котором 77 женщин принимали Жанин® в течение 6 мес. Подобный результат можно объяснить низким содержанием эстрогена, а также отсутствием у *диеногеста* воздействия на концентрацию ренина в сыворотке или минералокортикоидного эффекта.

Влияние на массу тела

Увеличение массы тела при приеме оральных контрацептивов может быть связано с негативным влиянием на жировой и углеводный обмен гестагена с остаточной андрогенной активностью. Подобное воздействие также может привести к постепенному возрастанию массы тела у женщин на фоне усиления аппетита. Из результатов исследований вытекает, что применение Жанина® не ведет к значительным изменениям массы тела. Перед началом применения средняя масса тела составляла 62,4 кг, по истечении 3 мес. – 62,8 кг, после 6 мес. – 62,8 кг, а после 9 мес. применения Жанина® – 63 кг.

Влияние на свертываемость крови

Широкомасштабные исследования доказали связь между применением пероральных противозачаточных средств и наличием тромбоэмболических нарушений. Предполагается, что этот риск в первую очередь зависит от дозы эстрогенов. Поэтому совершенствование оральных контрацептивов шло по пути снижения дозы эстрогенного компонента. Для Жанина® была выбрана доза 30 мкг этинилэстрадиола, которая, с одной стороны, поддерживает равновесие между коагуляцией и фибринолизом, а с другой стороны, необходима для хорошего контроля менструального цикла. В ходе исследований у 32 женщин оценивали такие важные параметры коагуляции и фибринолиза, как фактор VII, фибриноген, плазминоген, комплекс плазмин-антиплазмин, тканевый активатор плазминогена, антитромбин III и протеины C и S. В процессе применения Жанина® не было выявлено никаких клинически значимых изменений этих параметров. В других исследованиях у 97 женщин, принимающих Жанин® в течение 6 мес., не было выявлено изменений нормальных физиологических значений уровня антитромбина III.

Дерматотропные эффекты

Кожа, волосяные фолликулы и сальные железы относятся к типичным гормонозависимым органам-мишеням. Андрогены усиливают выработку кожного сала, а также активность волосяных фолликулов.

В соответствии с изменением гормонального фона активность сальных желез кожи у женщин зависит от возраста. В переходном возрасте значительно возрастает число женщин с повышенной активностью сальных желез. Приблизительно половина женщин имеет более или менее повышенную выработку кожного сала, что увеличивает жирность кожи.

Себорея — следствие повышенной выработки сала, которая проявляется в жирности волос и кожи и чрезмерном образовании перхоти; представляет, в первую очередь, косметическую проблему. Гормонального лечения обычно не требуется. Если женщины с подобными нарушениями хотят принимать гормональные противозачаточные препараты, можно использовать эффект препаратов с антиандрогенным гестагеном. В то же время прием гестагенов с андрогенной активностью может в зависимости от вида и дозировки приводить к обострению себореи или даже вызывать ее. Кроме того, имеет значение доза содержащегося в оральном контрацептиве эстрогена.

Разумеется, если к повышенному образованию кожного сала добавляется также гиперкератоз фолликулов и, как следствие, появление первичной и вторичной сыпи в виде комедонов, папул и пустул, подобная ситуация перестает быть глубоко косметической проблемой. Снижение выработки сала, следовательно, можно считать одной из профилактических мер возникновения угревой сыпи. Существенное уменьшение проявлений себореи в большинстве случаев наступает уже после 2–3 циклов приема Жанина®. Однако после прекращения применения препарата кожные нарушения, как правило, возвращаются.

Заключение

В настоящее время очень важно знать, что агонисты и антагонисты половых гормонов оказывают специфическое действие на гормонально-зависимые органы и ткани. Это может быть использовано для создания новых контрацептивных средств, которые обладали бы влиянием на органы-мишени. Такие лекарственные средства могут применяться у пациенток при заболеваниях органов и тканей, чувствительных к половым гормонам (эндометрий, молочные железы, костная ткань, сердечно-сосудистая система).

Таким образом, монофазный низкодозированный контрацептив Жанин®, который содержит в своем составе гестаген нового класса – диеногест, наиболее близкий по своим свойствам к натуральному прогестерону, обладающий селективным прогестагнным действием на эндометрий, с низкой антигонадотропной активностью, с антиандрогенным действием, отсутствием токсичности и потенциальной канцерогенности в отношении печени, а также возможной антипролиферативной активностью в отношении ткани молочных желез, несомненно расширит возможности применение гормональных препаратов и будет способствовать сохранению здоровья женщин и гармонизации семейных отношений.

СОВРЕМЕННЫЕ ВНУТРИМАТОЧНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Ф.С.Ревазова

Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одним из приоритетных направлений отечественного здравоохранения, и в этой связи вопросам контрацепции уделяется особое внимание. Согласно статистическим данным, на протяжении многих лет одним из наиболее популярных методов предохранения от беременности остается внутриматочная контрацепция.

На протяжении многих лет большой популярностью пользовались пластиковые ВМС типа петли Липпса, однако обильные менструации, высокий процент воспалительных осложнений, болевой синдром, трудности при введении и удалении контрацептива послужили причиной отказа от их применения, что потребовало проведение дальнейших разработок в области внутриматочной контрацепции.

С целью повышения контрацептивной эффективности и уменьшения числа побочных реакций было предложено добавление серебра и меди в стержень спирали в сочетании с изменением формы и размеров контрацептивов. По площади медной поверхности современные медьсодержащие ВМС делятся на 2 группы: с низким содержанием меди — 200–250 мм² и высоким содержанием — 375–380 мм². Добавление меди и серебра в стержень ВМС способствовало повышению показателя контрацептивной эффективности данного типа контрацептивов, частота побочных реакций и осложнений снизилась в 2–9 раз.

В настоящее время наиболее объективным показателем контрацептивной эффективности является индекс Перля, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года применения контрацептивного средства. Если для инертных ВМС этот показатель колебался в пределах 2,8–3,3, то для современных медьсодержащих контрацептивов индекс Перля равен 0,6–1,9.

К ВМС с высоким содержанием меди относятся Multiload Cu 375 («Органон», Нидерланды) и Т Cu 380А («Прегна», Индия). Внутриматочное средство Т Cu 380А — одно из наиболее эффективных средств контрацепции.

По данным многоцентровых исследований, показатель наступления беременности при его использовании составля-

ет менее 1 случая на 100 женщин в год, а частота осложнений меньше, чем у других ВМС. Срок его использования — 6–8 лет.

Несмотря на достаточно большую историю внутриматочной контрацепции, единая точка зрения на механизм действия ВМС отсутствует и, по-видимому, не может быть одного ведущего фактора. В ответ на введение ВМС в полости матки развивается реакция на инородное тело — так называемое асептическое воспаление, приводящее к увеличению числа лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических, тучных клеток и других клеточных элементов. Рефлекторным путем ВМС усиливает сокращение маточных труб, что приводит к ускоренному продвижению оплодотворенной яйцеклетки в полость матки, не подготовленной для имплантации. В случае погружения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий повышение тонуса и сократительной активности матки в сочетании с биологическими, морфологическими и биохимическими изменениями в эндометрии способствуют отторжению плодного яйца на ранней стадии имплантации.

К третьему поколению внутриматочных контрацептивов относятся гормонсодержащие ВМС, из которых наибольший клинический интерес представляет левоноргестрел-содержащая внутриматочная рилизинг-система «Мирена» (ЛНГ-ВМС), сочетающая в себе свойства гормональной и внутриматочной контрацепции. «Мирена» представляет собой Т-образное пластиковое внутриматочное средство, в вертикальном стержне которого находится контейнер с 52 мг левоноргестрела. Ежедневно в полость матки из контейнера выделяется до 20 мкг гормона.

Левоноргестрел — синтетический гестаген из группы 19-норстероидов, прочно и избирательно связывается с рецепторами прогестерона и является 100% биологически активным. Левоноргестрел является самым активным из известных гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектом, и слабыми андрогенными свойствами.

Механизм контрацептивного действия гормонсодержащих ВМС объясняют морфологическими и биохимическими изменениями в эндометрии, препятствующими имплантации оплодотворенной яйцеклетки в полости матки, изменениями физико-химических свойств цервикальной слизи, а также нарушениями процессов овуляции и синтеза гонадотропинов.

Согласно результатам многочисленных многоцентровых исследований, индекс Перля в процессе контрацепции «Ми-

реной» равен 0,1–0,2. Так, по результатам рандомизированного сравнительного исследования, проведенного К. Anderson (1994) и включившего 1821 женщину с ЛНГ-ВМС «Мирена» и 937 женщин с медьсодержащей ВМС Nova-T, индекс Перля за 5 лет составил 0,09 и 1,26 соответственно. В аналогичном исследовании, проведенном I. Sivin (1999) и охватившем 2244 женщины с ЛНГ-ВМС и TCu-380Ag, индекс Перля за 2 года контрацепции составил 0,2 и 0,9 соответственно. Учитывая столь высокую контрацептивную эффективность левоноргестерел-содержащей релизинг-системы, некоторые исследователи приравнивают ее к хирургической стерилизации.

В связи с тем что основной механизм действия всех ВМС основывается на их локальном действии в полости матки, вопросам изучения морфологического и функционального состояния эндометрия в процессе внутриматочной контрацепции уделяется большое внимание.

Эндометрий является многокомпонентной системой, клеточные элементы которой находятся в сложной взаимосвязи. Структурно-функциональной единицей эндометрия является маточная железа с окружающей ее стромой и прилегающими кровеносными сосудами, жизнедеятельность которой обеспечивается межклеточными взаимодействиями в условиях влияния стероидных гормонов и паракринных факторов.

Базальный слой эндометрия малочувствителен к циклическим воздействиям половых гормонов, тогда как функциональный слой эндометрия обладает высокой чувствительностью к половым стероидным гормонам — прежде всего к 17- β -эстрадиолу (Е-2) и прогестерону (Р) — под воздействием которых в течение яичникового цикла эндометрий претерпевает ряд циклических изменений. Эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют в течение фазы пролиферации развитие секреторного аппарата клеток и синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подготавливая эндометрий к полноценной секреторной трансформации.

Для сохранения гомеостаза и гомеокинеза тканей эндометрия важное значение имеют функциональная гетерогенность клеточных элементов железистого эпителия и стромы эндометрия. Строма эндометрия представляет собой специфическую соединительную ткань, клеточные популяции которой — фибробластоподобные клетки, гистиоциты, лимфоциты и плазматические клетки — обеспечивают трофическую, защитную и пластическую функции эндометрия.

Еще в начале 80-х годов В.Т. Каминская и соавт. при изучении образцов эндометрия, взятых у 157 женщин, используя

щих петлю Липпса от 2 до 7 лет, в 34% наблюдений выявили признаки хронического эндометрита. При гистологическом исследовании в эндометрии определялись воспалительные инфильтраты, состоявшие преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов, лейкоцитов и гистиоцитов. Несмотря на характерные морфологические признаки воспаления, исследователи обратили внимание на отсутствие клинической картины, подтверждающей эндометрит. В пользу этого свидетельствовали результаты бактериологического исследования содержимого матки, проведенного у 40 женщин с петлей Липпса, из которых у 32 посева были стерильными, а у 8 пациенток обнаружены грамположительные непатогенные стафилококки.

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждено, что в процессе внутриматочной контрацепции в эндометрии вследствие реакции на инородное тело развивается асептическое воспаление, характеризующееся отеком стромы, повышением проницаемости кровеносных сосудов, кровоизлияниями, очаговыми или диффузными скоплениями лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток

Одним из спорных вопросов, возникающих при гистологическом исследовании эндометрия на фоне ВМС, является вопрос о воспалительных изменениях. Важно четко дифференцировать асептическое воспаление с эндометритом — воспалительным заболеванием, причиной которого является специфическая или неспецифическая бактериальная флора. Морфологические критерии хронического эндометрита следующие: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных и плазматических клеток с примесью лейкоцитов, признаки некроза, нарушение структурной организации эндометрия, склеротические изменения в стенках сосудов, фиброз стромы.

На фоне медьсодержащих ВМС в эндометрии может наблюдаться несоответствие циклических преобразований его составных компонентов дню менструального цикла, свидетельствующее о неполноценной секреторной трансформации. По данным Б.И. Железнова и соавт., несоответствие строения эндометрия дню цикла наблюдается у каждой 3-й женщины с ВМС. Частота нарушений созревания эндометрия не зависит от длительности применения ВМС.

На фоне медьсодержащих ВМС развиваются значительные изменения в строении кровеносных сосудов — повышается процент «сморщенных» и дегенеративно измененных

эндотелиальных клеток, также развиваются микротромбозы в капиллярах эндометрия. Гемостаз в эндометрии – результат тонкого, сбалансированного процесса между агрегацией тромбоцитов, образованием фибрина и регенерацией тканей, с одной стороны, и ингибированием простагландинами тромбоцитов, вазодилатацией и фибринолизом – с другой. Вследствие деструкции эндометрия и повреждения сосудов в местах прилегания ВМС, дисбаланса уровня простагландинов, активации системы комплемента повышается фибринолитическая активность эндометрия, что ведет к развитию эссенциальной меноррагии на фоне ВМС.

По мнению большинства исследователей, основной механизм действия ЛНГ-ВМС «Мирена» реализуется на уровне эндометрия, в котором создается высокая концентрация левоноргестрела. Медленное высвобождение гормона из резервуара приводит к децидуализации стромы эндометрия, истончению и снижению функциональной активности слизистой оболочки матки, атрофии эндометриальных желез.

Некоторые исследователи полагают, что на фоне «Мирены» в эндометрии возможно развитие реакции на инородное тело, характерной для медьсодержащих ВМС. В этом случае в течение первых месяцев, а по мнению F.Sturridge (1997), на протяжении первого года контрацепции на фоне атрофии и децидуализации наблюдаются повышение количества лейкоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток, а также наличие некрозов в строме.

Согласно большому числу наблюдений, признаки атрофии и децидуаподобной трансформации эндометрия развиваются уже через 1–3 мес. после введения «Мирены» и наблюдаются на протяжении всего периода контрацепции. Большинство авторов утверждают, что характерным изменениям подвергаются не только поверхностные слои эндометрия и места прилегания к ВМС, но и вся слизистая оболочка матки.

Известно, что на фоне медьсодержащих ВМС возможно увеличение объема и продолжительности менструальной кровопотери, что у некоторых женщин приводит к развитию анемии. Так, по данным M.Coleman (1997), частота отказов от использования медьсодержащих ВМС по причине кровотечений и болей составляет 3,6 на 100 женщин-лет для T Cu-380 Ag и Multiload Cu 375 и 7,3 на 100 женщин-лет для Nova T.

Доказано, что на фоне ЛНГ-ВМС наблюдается достоверное уменьшение уровня кровопотери во время менструации по сравнению с таковой до введения ВМС или на фоне медьсодержащих ВМС. По данным K.Anderson (1994), до-

стойкое снижение кровопотери на фоне ЛНГ-ВМС через 3 мес. контрацепции отмечалось у 86% женщин, а через 12 мес. у 97% обследуемых. Исследование, проведенное в Латинской Америке показало, что к концу первого года контрацепции коэффициент удалений ЛНГ-ВМС по причине кровотечений составил 0,8 на 100 женщин-лет и 7,3 для медьсодержащих ВМС. При увеличении срока использования ВМС частота удалений медьсодержащих ВМС по причине менометроррагий превышала таковую для «Мирены» до 10 раз.

Уменьшение уровня кровопотери препятствует снижению уровня гемоглобина крови, а в некоторых случаях способствует повышению его концентрации. К концу первого года применения ЛНГ-ВМС и медьсодержащей ВМС изменения исходного уровня гемоглобина составили +1,8 г/л и -1,3 г/л соответственно (Luukkainen T., 1986).

Механизм снижения менструальной кровопотери на фоне «Мирены» мультифакторный и обусловлен рядом причин: атрофией эндометрия, уменьшением его васкуляризации, снижением уровня простагландинов и ингибированием фибринолитической активности. В настоящее время рядом исследований продемонстрировано, что локальное действие левоноргестрела приводит к изменению сосудистой системы эндометрия: уменьшается количество спиральных артерий, стенка их утолщается и подвергается фиброзным изменениям, отмечается тромбоз капилляров.

Результатом локального действия левоноргестрела является полное прекращение циклических изменений в эндометрии, характеризующееся отсутствием менструаций у 20–25% женщин через 12 мес. контрацепции, а по данным некоторых исследователей — у 50%. Важно отметить, что большинство авторов считают неприемлемым использование термина «аменорея», так как в данном случае аменорея не является следствием нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, а обусловлена торможением циклических процессов в эндометрии и является полностью обратимой.

Интересные результаты представила M. Ronnerdag, наблюдавшая 82 женщин, которым по окончании срока действия «Мирены» была введена вторая ЛНГ-ВМС, и таким образом суммарный срок непрерывного применения «Мирены» составил 12 лет. В течение первых 5 лет у 26% женщин отмечено отсутствие менструаций, у 70% — регулярные скудные кровянистые выделения и у 4% нерегулярные скудные кровянистые выделения. В течение последующих 5 лет менструации

отсутствовали у 60% пациенток, у 28% отмечены регулярные и у 12% нерегулярные скудные кровянистые выделения.

Возникновение межменструальных кровянистых выделений по типу «мазни» является обычным при использовании чистых гестагенов и отражает переходное состояние эндометрия от активного к атрофическому. Определенную роль в этом играет повышение проницаемости и ломкости сосудов эндометрия и изменения в спиральных артериях. Одной из причин нерегулярных кровянистых выделений на фоне «Мирены» может быть снижение активности VIII фактора свертывания крови в эндометрии по сравнению с исходным.

Специфическое действие «Мирены» на структуру эндометрия и кровеносные сосуды обеспечивает один из ее терапевтических эффектов – возможность применения при меноррагиях, что в ряде случаев является альтернативой гистерэктомии. По данным рандомизированного исследования, проведенного в 5 клиниках Финляндии, из 236 женщин, обратившихся в клинику с жалобами на обильные менструации, 117 была произведена гистерэктомия, а 119 с лечебной целью введена ЛНГ-ВМС. В течение последующих 12 мес. «Мирена» оказалась неэффективной у 24 (20%) женщин, что потребовало в дальнейшем оперативного лечения, а у 81 (68%) пациентки отмечен положительный терапевтический эффект. К.Andersson и соавт. (1994) вводили «Мирену» женщинам, имеющим исходный объем менструальной кровопотери более 80 мл. Через 1 год после введения системы средний объем кровопотери снизился с 176 мл до 15 мл.

Исследования последних лет доказали, что антиэстрогенный и антимиотический эффекты «Мирены» реализуются через непосредственное влияние высоких доз левоноргестрела на концентрацию эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР) в эндометрии, которые содержатся в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия. Известно, что прогестерон действует как антагонист эстрогенов, подавляя образование эстрогеновых рецепторов и увеличивая активность 17 β -дегидрогеназы и сульфотрансферазы. Оба эти фермента участвуют в превращении эстрадиола в слабоактивные метаболиты – эстрон и эстрона сульфат. Ингибирование синтеза ЭР на фоне длительного местного выделения прогестина делает эндометрий нечувствительным к действию эндогенно и экзогенно вводимых эстрогенов.

При изучении морфологической структуры эндометрия и концентрации ЭР и ПР в нем перед введением и через 12 мес. контрацепции Н.Critchley и соавт. (1998) обнаружили

достоверное снижение их числа на фоне атрофии эндометрия с признаками децидуалоподобной трансформации. Аналогичные результаты получены и в других работах: уменьшение количества рецепторов может играть ведущую роль в атрофии эндометрия и отсутствии в нем циклических изменений.

В настоящее время полагают, что реализация гормональных сигналов в клетках эндометрия осуществляется при участии факторов роста, продуцируемых клетками стромы эндометрия. Факторы роста (ФР) представляют собой группу пептидов и полипептидов, которые, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными на мембране клетки, инициируют включение внутриклеточных сигнальных путей и приводят к делению клеток. ФР могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на деление и дифференцировку клеток.

Выраженным митогенным влиянием на клетки эндометрия обладают семейство эпидермального ФР и система инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), представленная ИПФР-I и ИПФР-II, группой связывающих их белков (ИПФР-СБ) и специфическими рецепторами к ним. Предполагают, что локальная продукция ФР гормончувствительными тканями посредством активации процессов клеточной пролиферации способствует ростостимулирующему воздействию эстрогенов в них.

Полагают, что циклическая стимуляция эндометрия эстрогенами осуществляется при участии ИПФР-I, который является своеобразным медиатором митогенного эффекта эстрогенов. Эстрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию м-РНК ИПФР-I и его рецепторы, а прогестерон ингибирует этот эффект. Биологическая активность ИПФР регулируется на клеточном уровне белками, способными обратимо связываться с ними, так называемыми ИПФР-СБ, секреция которых в эндометрии, в свою очередь, контролируется прогестероном. Таким образом, на примере системы ИПФР – ИПФР-СБ можно представить, что активность ФР усиливается под действием эстрогенов и ослабляется под влиянием прогестерона.

На основании этого предположили: если эстрогены осуществляют свое действие через ИПФР-I, то ослабление его активности под действием прогестерона, стимулирующего синтез ИПФР-СБ, может явиться одним из механизмов антагонизма эстрогенов и прогестерона на молекулярном уровне. Учитывая это, было высказано мнение о том, что снижение функциональной активности эндометрия с последующим

развитием атрофии на фоне ЛНГ-ВМС является следствием локального воздействия левоноргестрела на систему ИПФР – ИПФР-СБ.

Данное предположение нашло свое отражение в работах Е.М. Rutanen (1998), изучавшей продукцию м-РНК ИПФР и ИПФР-СБ в эндометрии на фоне ЛНГ-ВМС. Автор доказала, что на фоне «Мирены» в эндометрии стимулируется синтез белка, связывающего ИПФР-I, который, находясь в связанном состоянии, не может оказать стимулирующего эффекта на эндометрий.

В другой работе автор изучала соотношение ИПФР-I и ИПФР-II в эндометрии на фоне «Мирены» и доказала повышение экспрессии ИПФР-II, который участвует в дифференциальном ответе эндометрия на прогестаген и блокирует ИПФР-I, который, как известно, является медиатором эстрогенов в клетках эндометрия. В экспериментах Е.М. Rutanen и соавт. (1998) также продемонстрировали, что на фоне локального выделения левоноргестрела в эндометрии повышается выработка белков, связывающих ИПФР-I, что в свою очередь подавляет митогенную активность эндометрия. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, которые считают, что изменение в системе ИПФР и ИПФР-СБ является ведущим в развитии атрофии эндометрия с децидуалоподобной трансформацией на фоне ЛНГ-ВМС «Мирена».

В последнее время в литературе появились данные о локальном влиянии левоноргестрела не только на пролиферацию эндометрия, но и на процессы апоптоза. Апоптоз – запрограммированная гибель клеток, по сути своей является противоположностью митозу, представляет собой нормальный физиологический процесс, заключающийся в элиминации ненужных или избыточно пролиферирующих клеток, и играет важную роль в регуляции клеточного гомеостаза.

Существуют активаторы и блокаторы апоптоза. К активаторам (индукторам) апоптоза относят ген Fas/APO-I и супрессорный ген опухоли Р-53, к ингибиторам – проонкогены Bcl-2 и Bcl-x, которые относятся к факторам выживания клетки и защищают ее от апоптоза. В настоящее время доказана важная роль апоптоза в функционировании репродуктивной системы женщины. Запрограммированная гибель клеток является важным звеном в процессах фолликулогенеза и атрезии фолликулов, регрессии желтого тела и функционировании эндометрия.

С целью изучения влияния ЛНГ-ВМС на процессы пролиферации и апоптоза в эндометрии проводились исследова-

ния, в которых определяли активность маркеров апоптоза Bcl-2 и гена Fas/APO-I. Было показано увеличение активности факторов запрограммированной гибели клеток на фоне снижения пролиферативных процессов в эндометрии уже через 3 мес. контрацепции. Ускорение процессов апоптоза характеризовалось увеличением активности гена Fas/APO-I и уменьшением экспрессии протеина Bcl-2, что, по мнению авторов, является одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе подавления митотической активности эндометрия на фоне «Мирены».

До настоящего времени остаются малоизученными и спорными вопросы влияния внутриматочных контрацептивов на шейку матки. Учитывая, что ВМС находится в полости матки в течение 5—7 лет, можно предположить, что на том или ином этапе в шейке матки возникают цитологические изменения. Большинство исследователей придерживаются мнения, что на фоне ВМС в цитологических мазках шейки матки не наблюдается признаков атипичии или их частота не отличается от таковой в группах женщин, не использующих ВМС. По данным Ю.А.Петрова и соавт.(1987), изучавших кольпоцитогаммы 638 женщин, длительно использовавших петлю Липпса, в 94,9% отсутствовали изменения в структуре клеток с эндо- и экзоцервикса, однако у части женщин было отмечено увеличение числа лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов, несмотря на отсутствие патогенной флоры. Данные изменения авторы предложили расценивать как реакцию на инородное тело и считать их типичными для цитологических мазков, взятых с шейки матки на фоне ВМС.

Аналогичные результаты получены и другими авторами: описаны аналогичные изменения у 95,3% с медьсодержащими ВМС. В процессе применения медьсодержащих контрацептивов от 1 года до 10 лет в 68% случаев выявлены цитогаммы II класса и в 32% — цитогаммы I класса.

В результатах проведенного исследования Ю.А.Петров и соавт. (1987) обратили внимание на то, что у 1,8% пациенток с ВМС и у 1,6% в контрольной группе была выявлена дисплазия легкой степени, характеризовавшаяся незначительным изменением формы клеток, вакуолизацией цитоплазмы и крупным, гиперхромно-окрашенным ядром. При динамическом цитологическом обследовании не было выявлено прогрессирования процесса, а у части пациенток после удаления контрацептива они подверглись регрессу.

В работе Е.К.Risse и соавт. (1984) отмечено увеличение частоты атипических метапластических клеток в цитологи-

ческих мазках на фоне ВМС, но, по их мнению, эти клетки являются клетками поверхностного слоя эндометрия. По мнению авторов, в такой ситуации не требуется удаления контрацептива, а достаточно динамического цитологического контроля. Доброкачественный характер атипических мазков-отпечатков с шейки матки отметили и другие авторы, но они рекомендуют повторное цитологическое исследование после местной противовоспалительной терапии. Дисплазии эпителия шейки матки на фоне ВМС подвергаются самостоятельно регрессу после извлечения ВМС или в процессе контрацепции, но требуют постоянного цитологического контроля.

Изучению вопроса состояния шейки матки в процессе контрацепции ЛНГ-ВМС «Мирена» посвящено небольшое количество работ, и их результаты противоречивы. Свое специфическое действие левоноргестрел оказывает не только на уровне эндометрия, но и на уровне шейки матки, — повышает вязкость и уменьшает количество цервикальной слизи, уменьшает объем крипт, сужает цервикальный канал. Эти изменения препятствуют проникновению сперматозоидов и некоторых микроорганизмов в полость матки и маточные трубы, что способствует повышению контрацептивной эффективности ЛНГ-ВМС и снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза.

Согласно результатам рандомизированных, многоцентровых исследований, проведенных среди женщин использующих медь- и левоноргестрел-содержащие ВМС в течение 5–6 лет, не было выявлено различий в цитологических мазках шейки матки. Результаты обследования женщин, использующих «Мирену» в течение 5 лет, также свидетельствуют об отсутствии признаков атипии в цитологических мазках в процессе контрацепции.

J.S.Misra и соавт. изучали мазки с шейки матки у 686 пациенток с подкожными имплантами левоноргестрела («Норплант») и с ЛНГ-ВМС «Мирена». По их данным за период контрацепции было диагностировано 18 мазков с легкой и один со средней степенью дисплазии. В процессе контрацепции ни у одной пациентки не наблюдалось перехода в тяжелую дисплазию; наоборот, во всех наблюдениях произошел регресс. В то же время случаи дисплазий наблюдались в 2 раза чаще на фоне «Мирены» по сравнению с пациентками с «Норплантом» — 4,9 и 2,1% соответственно. Данный факт исследователи объясняют локальным действием самой ВМС и ее нитей в цервикальном канале.

По данным А.В. Тагиевой (2000), при динамическом кольпоскопическом исследовании 65 женщин с «Миреной» не было отмечено каких-либо отрицательных изменений. При цитологическом исследовании прослеживалась тенденция к повышению числа промежуточных и поверхностных клеток, а также метапластических клеток, свидетельствующих о репаративных процессах в участках эктопии.

На протяжении всей истории внутриматочной контрацепции пытались установить, являются ли ВМС предрасполагающим фактором в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). По данным различных авторов, частота развития воспалительных процессов составляет от 1,8 до 40%.

По результатам исследований, проведенных в 70–80-е годы, частота воспалительных процессов на фоне внутриматочных спиралей была в 3–9 раз выше, чем в популяции. Однако, по мнению ряда авторов, эти данные нельзя считать достоверными, так как в ходе исследований отбор пациенток осуществлялся только в группах женщин с воспалительными заболеваниями гениталий на фоне ВМС, группы контроля составляли женщины, применявшие оральные гормональные контрацептивы или барьерные методы контрацепции, а, как известно, оба эти метода обладают протективными свойствами в отношении ВЗОМТ. Также немаловажную роль играли гипердиагностика воспалительных осложнений и предвзятое отношение к внутриматочной контрацепции.

В настоящее время установлено, что наибольший риск возникновения воспалительных процессов имеется в течение первых 20 дней после введения контрацептива. Это подтверждено результатами 12 рандомизированных и одного нерандомизированного исследования, проведенного ВОЗ. В ходе исследований ВЗОМТ в течение первых 20 дней зарегистрированы 9,66 случая на 1000 женщин/лет, а в дальнейшем еще реже – 1,38 случая на 1000 женщин/лет, что соответствует общепопуляционным показателям.

Воспалительное заболевание половых органов, возникшее через 3–4 мес. после введения внутриматочного контрацептива, следует рассматривать как самостоятельное заболевание или следствие обострения ранее существовавшего и не до конца излеченного воспалительного процесса.

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, в качестве этиологического фактора ВЗОМТ на первое место выходят возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе гонококки, хламидии, микоплаз-

мы, уреоплазмы, трихоманады, вирусы и другие микроорганизмы.

В последние годы установлено, что ВЗОМТ на фоне ВМС имеют полимикробную этиологию. По данным И.К.Богатовой и соавт., при анализе историй болезней 207 пациенток, госпитализированных по поводу ВЗОМТ на фоне инертных ВМС типа петли Липпса, были получены следующие результаты. В 37,9% случаев в качестве этиологического фактора были выявлены гонококки, трихоманады, гарднереллы, хламидии и бледные трепонемы, в 40,9% обнаружены кишечная палочка, стрептококки, стафилококки. Авторами отмечено, что в 21,2% случаев при бактериологическом исследовании влагалищного содержимого в посевах не было обнаружено роста микроорганизмов. При анализе анамнестических данных было установлено, что 57,5% пациенток ранее перенесли воспалительные заболевания гениталий и половине из них ВМС была введена после перенесенного воспалительного процесса в матке и придатках, т.е. не были учтены противопоказания к применению ВМС.

Видовой состав гнойного содержимого, полученного в ходе оперативного лечения гнойных tuboовариальных образований на фоне ВМС, представлен ассоциациями различных микроорганизмов: эшерихиями, энтерококками, протеем, стафилококками, грибами рода *Candida*. У части пациенток, ранее получавших антибактериальную терапию, посевы гнойного содержимого были стерильными, несмотря на клинические признаки воспалительного процесса в малом тазу.

С целью определения связи между нарушениями вагинального микроценоза и воспалительными заболеваниями половых органов на фоне медьсодержащих ВМС проводилось бактериологическое исследование влагалищного содержимого в двух группах пациенток с медьсодержащими ВМС: 1-я группа – условно здоровые женщины, 2-я группа – женщины с воспалительными осложнениями на фоне ВМС. Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования показал, что во 2-й группе чаще высевались энтеробактерии (38,8%), гарднереллы (41,6%), грибы рода *Candida* (38,8%). В 1-й группе энтеробактерии обнаружены лишь в 5,2%, а грибы рода *Candida* и гарднереллы отсутствовали. При сравнительном анализе показателя микробной обсеменности (ПМО) было установлено, что во 2-й группе дефицит лактофлоры наблюдался в 83,3%, тогда как в 1-й группе только в 26,3% случаев. На основании проведенного исследова-

ния были предложены следующие прогностические критерии воспалительных осложнений ВМС: ПМО лактобацилл равен или менее 4 Ig КОЕ/мл, наличие грибов рода *Candida*, энтеробактерий, гарднерелл, золотистого стафилококка. Выявление, по результатам бактериологического исследования, хотя бы одного из перечисленных критериев позволяет прогнозировать возникновение ВЗОМТ с вероятностью до 90,8% и применение ВМС в этой ситуации нецелесообразно.

Результаты исследований видового состава микрофлоры цервикального канала и влагалища перед введением ВМС и в процессе контрацепции разноречивы. Некоторые авторы не обнаруживают значительных изменений, другие при динамическом контроле через неделю после введения ВМС отмечают значительное увеличение роста аэробных и анаэробных микроорганизмов в цервикальном канале и влагалище.

Характерной особенностью изменений бактериальной флоры влагалища при внутриматочной контрацепции является повышение рН среды от 4,2 до введения ВМС до 6,2 через 12 мес. контрацепции, а также уменьшение процентного содержания лактобактерий с 82,9 до 32,2%. В одном из исследований всем пациенткам ВМС вводили при I и II степенях чистоты влагалища, а через 6 и 12 мес. контрацепции у 53,4 и 67,8% женщин соответственно установлены III–IV степени чистоты, при этом, у 5,5% выявлены трихомонады, у 20,5% – грибы рода *Candida*, у 41,8% – смешанная бактериальная флора.

Многие авторы отмечают большие трудности при определении этиологии кольпитов и цервицитов на фоне ВМС, поскольку из влагалища и цервикального канала высеваются практически те же самые микроорганизмы, что и у здоровых женщин, но в больших ассоциациях. Несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению видового состава микроценоза влагалища при ВЗОМТ на фоне ВМС, имеются единичные данные о видовом составе влагалищной флоры при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса.

При изучении видового состава микрофлоры цервикального канала до и после введения ВМС было обнаружено увеличение числа колоний анаэробных микроорганизмов после введения внутриматочного средства. В связи с тем что клинические признаки воспалительного процесса в органах малого таза при этом отсутствуют, можно предположить, что наличие большого числа анаэробов в цервикальной флоре является нормой для сексуально активных женщин, использующих ВМС.

В настоящее время обсуждается вопрос о том, нарушается ли микроценоз влагалища на фоне ВМС. По данным некоторых авторов, при длительном применении медьсодержащих ВМС у 50% пациенток развиваются дисбиотические изменения влагалищной флоры, характеризующиеся снижением обсемененности влагалища лактобациллами.

При микробиологическом исследовании влагалищного содержимого женщин, использующих различные методы контрацепции, было выявлено, что бактериальный вагиноз встречается у 47,5% женщин с ВМС и у 29,9% использующих другие методы контрацепции.

В других исследованиях не обнаружена достоверная разница в частоте бактериального вагиноза у пациенток, использующих ВМС, оральные контрацептивы и презервативы. Для объективной оценки данного вопроса необходима контрольная группа женщин, не использующих никаких методов контрацепции.

По мнению ряда авторов, в прогнозе воспалительных осложнений на фоне ВМС немаловажной является оценка факторов локального иммунитета до и после введения контрацептива. В течение первых 6 мес. в после введения ВМС включаются компенсаторные механизмы локального иммунитета, что проявляется повышением функциональной активности фагоцитов цервикальной слизи и эндометриальной жидкости. Эти изменения следует рассматривать как адаптационную реакцию на введение ВМС. В том случае, если введение ВМС производится на фоне исходной гиперактивности фагоцитов, это может способствовать истощению локальной противомикробной защиты и повысит риск осложнений ВМК.

При бактериологическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала в группе пациенток с неосложненным течением контрацепции преобладали лактобактерии и коринебактерии, в группе с осложненным течением — коагулазонегативные стафилококки, эшерихии, грибы рода *Candida*, пептококки, пептострептококки.

Как уже было отмечено, большинство исследователей отмечают значительно низкий уровень воспалительных осложнений на фоне ЛНГ-ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМС. Полагают, что основными факторами, способствующими уменьшению риска ВЗОМТ в процессе контрацепции ЛНГ-ВМС, являются повышение вязкости цервикальной слизи и уменьшение ее количества, а также атрофия эндометрия и уменьшение длительности и интенсивности менструальных кровотечений. В то же время все исследователи под-

черкивают, что ЛНГ-ВМС не защищает от ИППП и соответственно не снижает их частоту в процессе контрацепции.

По результатам мультицентрового, рандомизированного, сравнительного исследования, включившего 1821 пациентку с ЛНГ-ВМС и 937 с медьсодержащей ВМС (Nova-T), было установлено следующее: в течение 1-го года контрацепции частота воспалительных осложнений была одинакова в обеих группах, к концу 3-го года этот показатель составил 0,5 в группе с ЛНГ-ВМС и 2,0 в группе с Nova-T. В другом исследовании общий уровень ВЗОМТ за 5-летний период на фоне ЛНГ-ВМС составил 0,8 и 2,2 в группе с Nova-T, частота эндометритов также была выше в группе пациенток с медьсодержащей ВМС и составила 4,0 и 1,5 соответственно.

По данным M.Coleman (1997), показатель воспалительных осложнений в течение всего периода контрацепции ЛНГ-ВМС составляет 0,18–1,6 на 1000 женщин/лет, что близко к общепопуляционным показателям.

У женщин с ЛНГ-ВМС, имеющих более высокие титры анаэробных микроорганизмов в вагинальном и цервикальном содержимом, зачастую отсутствуют клинические признаки воспалительного процесса. Вероятно, обнаружение анаэробов в высоких титрах на фоне ЛНГ-ВМС следует рассматривать как вариант нормы для данного метода контрацепции. При изучении видового состава вагинальной и цервикальной флоры у женщин с медьсодержащими и ЛНГ-ВМС различия часто не выявляются. Однако в некоторых исследованиях на фоне медьсодержащих ВМС чаще высевались грибы рода *Candida*, стрептококки, но не выявлялась существенная разница в количестве гарднерелл, бактериоидов и уровне лактофлоры.

ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-СОДЕРЖАЩАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ СИСТЕМА «МИРЕНА» И ЕЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А. В. Тагиева

В нашем столетии создано множество различных моделей ВМС: кольца Ота и Грефенберга, петля Липпса и медьсодержащие спирали. В итоге постоянного совершенствования и научного поиска новых средств в 1970-х годах появились гормонопродуцирующие ВМС. Первое гормональное внутриматочное средство «Прогестасерт» разработано в США и представляло собой пластиковое ВМС Т-образной формы, из которого со скоростью 65 мкг/сут. высвобождался прогестерон. Однако «Прогестасерт» не получил широкого распространения из-за недостаточного количества прогестерона в резервуаре ВМС, которого хватало лишь на 12–18 мес., и приходилось менять «Прогестасерт» каждый год.

В 1975 г. появилось первое сообщение о создании левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС). Она была разработана в лабораториях фирмы Лейрас в Финляндии и имеет два коммерческих названия «Мирена» и «Левонова». В России ЛНГ-ВМС зарегистрирована как «Мирена».

Конструктивно «Мирена» представляет собой пластиковое ВМС Т-образной формы длиной 32 мм. В вертикальном стержне «Мирены» имеется резервуар в виде муфты, в котором содержится 52 мг левоноргестрела. Стенки резервуара изготовлены из полидиметилсилоксана и работают как мембрана, способная регулировать выделение левоноргестрела в полость матки со скоростью 20 мкг/сут. По результатам многоцентровых клинических исследований длительность использования «Мирены» составляет 5 лет. Однако известны исследования, согласно которым контрацептивная эффективность и безопасность «Мирены» сохраняется при ее использовании в течение 7 лет.

Механизм контрацептивного эффекта «Мирены» включает действие как спирали, так и гормона (Ortiz M.E., Croxatto N.V., 1987). Однако, по мнению большинства исследователей, основной эффект ЛНГ-ВМС обусловлен локальным влиянием левоноргестрела, вследствие которого происходит:

сгущение цервикальной слизи, предотвращение пролиферации эндометрия, специфическое воздействие на эндометрий, а также на процессы имплантации без подавления овуляции.

При высвобождении из резервуара «Мирены» 20 мкг левоноргестрела в сутки в эндометрии создается высокая концентрация гормона. Он оказывает мощное антиэстрогенное влияние, и в эндометрии происходят атрофия базального слоя и децидуальная трансформация стромы. В эндометрии утолщаются стенки артерий, уменьшается количество спиральных артериол и наступает тромбоз капилляров (Gu Zh., Zhu P., Luo H. et al., 1995). Кроме того, как и на фоне использования медьсодержащего ВМС, в эндометрии отмечается воспалительная реакция с лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. Антипролиферативное влияние «Мирены» на эндометрий проявляется в уменьшении объема и длительности менструальных кровотечений.

Указанные морфологические изменения в эндометрии возникают уже через несколько месяцев после введения «Мирены», но в последующем не прогрессируют и исчезают после ее удаления. В течение 1-го мес. после удаления ЛНГ-ВМС менструальная функция полностью нормализуется.

Использование «Мирены» сопровождается снижением секреции цервикальной слизи и увеличением ее вязкости. Подобные изменения происходят и в секрете маточных труб (Jonsson B., Iandgren B.M., Eneroth P., 1991).

«Мирена» не подавляет функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Некоторыми исследователями отмечено незначительное влияние «Мирены» на функцию гипофиза, проявляющееся торможением секреции ЛГ в середине менструального цикла, что у некоторых женщин приводило к нарушению процессов овуляции и функции желтого тела.

Подавление овуляции на фоне применения «Мирены» не является основным механизмом ее контрацептивного действия, поскольку в течение первого года у большинства женщин менструальные циклы остаются овуляторными. По данным исследования, проведенного в Китае, у 55% женщин в течение первого года отмечались ановуляторные менструальные циклы, а результаты европейского сравнительного исследования показали, что 85% менструальных циклов как на фоне применения «Мирены», так и на фоне медьсодержащих ВМС были овуляторными к концу первого года (Sivin I., Stern J., 1994).

Чрезвычайно важно, что при использовании «Мирены» отсутствует гипозестрогения. При сохраненном менструаль-

ном цикле и на фоне аменореи концентрация эстрадиола остается в пределах нормальных значений, характерных для женщин репродуктивного возраста. Аменорея, возникающая на фоне использования «Мирены», обусловлена лишь локальным влиянием левоноргестрела на эндометрий, а не торможением функции гипофиза и яичников.

По контрацептивной эффективности «Мирена» сравнима с хирургической стерилизацией, но в отличие от последней контрацептивный эффект «Мирены» полностью обратим. После удаления «Мирены» частота наступления беременностей в течение 12 мес. составляет 79,1–96,4%.

В рамках многих клинических испытаний и сравнительных исследований была продемонстрирована низкая частота наступления беременности: индекс Перля составляет 0,1. При этом частота наступления беременности не зависит от возраста женщины, что не характерно для других ВМС (Sivin I., 1991).

ВМС «Мирена» — это гестагенсодержащий метод контрацепции, поэтому его действие сходно с влияниями других гестагенсодержащих контрацептивов: мини-пили, норпланта или инъекционного контрацептива Депо-Провера. Однако при использовании «Мирены» концентрация левоноргестрела в крови и в органах-мишенях намного ниже, чем при применении любого другого гестагенного метода контрацепции, и составляет лишь 2/3 от суточной дозы мини-пили или норпланта. Поэтому некоторые системные гормональные эффекты при использовании «Мирены» выражены незначительно, а у некоторых пациенток не возникают совсем. К этим эффектам относятся ациклические кровянистые выделения в первые месяцы после введения «Мирены», акне, головные боли, депрессия, напряжение и болезненность молочных желез. Большинство побочных эффектов возникает в течение первых 3 месяцев использования «Мирены», а затем самопроизвольно исчезает.

Как и при использовании других гестагенсодержащих методов контрацепции, на фоне применения «Мирены» иногда развиваются функциональные кисты яичников. Но если этот феномен встречается у 57% женщин, использующих мини-пили, то частота функциональных кист при использовании «Мирены» составляет 12%. Как правило, кисты яичников исчезают без лечения и не являются показанием ни для удаления ВМС, ни для хирургического вмешательства.

Известен недостаток медьсодержащих ВМС — повышение объема и длительности менструального кровотечения, что

в некоторых случаях приводит к анемии (Chi I., 1993). На фоне применения «Мирены» отмечается значительное уменьшение объема менструальной кровопотери.

Межменструальные кровянистые выделения из половых путей — частое явление при использовании гестагенсодержащих методов контрацепции. В первые 3 мес. использования «Мирены» также возникают мажущие кровянистые выделения, которые значительно реже отмечаются к 6-му месяцу использования, а к концу 1-го года у 10% женщин возникает аменорея.

Использование «Мирены» способствует уменьшению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. По данным европейского многоцентрового сравнительного исследования, частота воспалительных заболеваний органов малого таза и эндометрита у женщин, использующих «Мирену» и медьсодержащее ВМС, была одинаковой в обеих группах. «Мирена» осуществляет защитное влияние в отношении развития воспалительных заболеваний органов малого таза за счет повышения вязкости цервикальной слизи, что препятствует прохождению в полость матки патогенных микроорганизмов, а также за счет значительного уменьшения длительности и интенсивности менструального кровотечения.

Применение «Мирены» не влияет на артериальное давление или массу тела женщины, а также на липидный профиль, свертывающую систему крови и активность печеночных ферментов.

Частота внематочных беременностей при использовании «Мирены» составляет 0,2 на 1000 женщин/лет. Для сравнения у медьсодержащих ВМС этот показатель составляет 0,9 на 1000 женщин/лет.

Первоначально «Мирена» была разработана как метод контрацепции. Но в ходе клинических испытаний оказалось, что кроме высокой контрацептивной надежности она обладает рядом лечебных свойств (Chi I., Farg G., 1994).

В основном лечебные эффекты «Мирены» обусловлены ее специфическим влиянием на эндометрий. В противоположность медьсодержащим ВМС, на фоне которых менструальные кровотечения становятся более обильными и длительными, при использовании «Мирены» у большинства женщин менструации становятся скудными, а у некоторых пациенток возникает олигоменорея и даже аменорея. Подавление функции эндометрия дает лечебный эффект при таких состояниях, как идиопатическая гиперполименорея (обильные менструальные кровотечения при отсутствии органической патоло-

гии эндометрия) и дисменорея. Причем по эффективности лечения гиперполименореи «Мирена» превосходила чаще всего применяемые в этих случаях хирургические методы — гистероскопическую абляцию, эндометрио- и гистерэктомию.

Существуют также полученные в ходе клинических исследований данные о том, что «Мирена» является намного более эффективным методом лечения болезненных менструаций (дисменореи) по сравнению с традиционными средствами (нестероидные противовоспалительные средства — индометацин, вольтарен, ибупрофен и т.д.). У женщин с обильными и длительными менструациями нередко возникает железодефицитная анемия, а уменьшение объема и длительности менструальной кровопотери на фоне применения «Мирены» приводит к увеличению уровня гемоглобина в крови и общих запасов железа в организме у женщин с анемией.

Существуют клинические данные о том, что на фоне применения «Мирены» значительно уменьшается выраженность симптомов предменструального синдрома.

В двух клинических исследованиях получены успешные результаты при использовании «Мирены» для лечения гиперплазии эндометрия и при проведении заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в перименопаузе. В ходе этих исследований показано, что регрессия эндометрия происходит не только в местах соприкосновения с ВМС и не только в поверхностных слоях, но захватывает тотально всю толщу слизистой оболочки матки.

В многоцентровом исследовании продемонстрировано, что на фоне использования «Мирены» происходит значительное снижение частоты миомы матки. При этом размеры миомы матки уменьшались через 6–18 мес. использования «Мирены».

Применение «Мирены» для защиты эндометрия при проведении заместительной гормонотерапии эстрогенами обладает рядом преимуществ перед другими видами гестагенов: минимальная кровопотеря и даже полное ее отсутствие у некоторых пациенток, а также отсутствие системных побочных влияний на организм женщины.

Другим возможным показанием для применения «Мирены» является ее использование в комбинации с тамоксифеном при лечении рака молочной железы (Neuen P., De Muyl-der X., van Belle Y. et al., 1994). В настоящее время тамоксифен довольно широко используется гинекологами и онкологами. Известно, что, являясь частичным агонистом эстрогенов,

этот препарат способствует повышению риска возникновения гиперплазии и рака эндометрия. Поэтому изучается возможность использования «Мирены» у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы.

Учитывая особые свойства «Мирены», ее рекомендуют женщинам различных возрастных групп, особенно пациенткам с обильными и болезненными менструациями, с непереносимостью оральных контрацептивов, с обильными менструальными кровотечениями на фоне медьсодержащих ВМС.

Однако «Мирена» не рекомендуется как средство контрацепции первого выбора молодым, нерожавшим женщинам моложе 25 лет, а также в период лактации.

Использование «Мирены» противопоказано при беременности или подозрении на нее, острых или обострении хронических воспалительных заболеваний половых органов, подтвержденной или подозреваемой злокачественной опухоли матки или шейки матки, аномальных маточных кровотечениях неустановленной этиологии, аномалиях развития матки, острым гепатите, острым тромбозом или тромбозомболических нарушениях.

Техника введения «Мирены» немного отличается от техники введения обычных внутриматочных средств в основном из-за особенностей конструкции ЛНГ-ВМС (несколько больший диаметр резервуара с гормоном). Поэтому при введении «Мирены» в некоторых случаях рекомендуется использовать большее расширение канала шейки матки. Кроме того, может потребоваться и местная анестезия, например, в виде спрея, содержащего лидокаин. «Мирену» можно вводить женщине в любое время менструального цикла, а также непосредственно после аборта в первом триместре при условии, что исключено наличие инфекции в матке и в цервикальном канале. После родов «Мирену» можно ввести не ранее чем через 6 нед. (Heikkila M., 1982).

«Мирена» — длительно действующий метод контрацепции, обладающий специфическими особенностями, поэтому от врача требуется максимальное внимание при консультировании пациенток. Безусловно важно довести до них информацию о высокой эффективности и надежности «Мирены». Особое внимание необходимо уделять проблеме появления ациклических кровянистых выделений в первые 2–3 месяца использования «Мирены». Женщина должна быть предупреждена о том, что в дальнейшем эти кровянистые выделения станут менее продолжительными и уменьшатся в объеме,

а затем совсем прекратятся. Необходимо доступным языком разъяснять женщине характер олигоменореи и аменореи, которые могут возникнуть к концу первого года, и тот факт, что они не являются признаками наступления беременности или менопаузы. Необходимо объяснить женщине, что причина аменореи — это особые изменения, происходящие в матке, и функция яичников при этом не нарушается.

Врач должен рассказать пациентке и об особых лечебных свойствах «Мирены». Это особенно важно для многорожавших женщин и женщин с обильными менструациями, которые входят в группу риска по развитию железодефицитной анемии. Пациентке необходимо рассказать о повышении концентрации гемоглобина, запасов железа в организме, улучшении общего самочувствия, а также о лечебном эффекте «Мирены» в отношении симптомов гиперполименореи, альгоменореи и предменструального синдрома.

Во время консультации следует также отметить, что «Мирена» — это полностью обратимый и безопасный метод контрацепции.

Перед введением «Мирены» необходимо провести: общеклиническое обследование (общий осмотр, измерение АД), влагалищное исследование, бактериоскопию отделяемого из влагалища и УЗИ малого таза. Через 1 мес. после введения «Мирены» проводится первый контрольный осмотр, а следующий — через 3 мес. В дальнейшем достаточно ежегодного осмотра. Желательно рекомендовать пациентке вести менструальный календарь и проводить самообследование для того, чтобы не пропустить экспульсию «Мирены».

При отсутствии менструального кровотечения в течение 6 нед. после последней менструации необходимо исключить возможность беременности (определить β -ХГ в моче или в крови), а также провести влагалищное и ультразвуковое исследование для исключения экспульсии ВМС. Результаты проведенного исследования выявили высокую контрацептивную эффективность «Мирены» (100%) у женщин репродуктивного возраста.

Нами установлено, что наиболее частыми побочными реакциями при ее применении являлись межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание молочных желез, акне.

Межменструальные кровянистые выделения наблюдались у 50,8% женщин, причем наибольшая их частота зарегистрирована через месяц после ее введения, в большинстве случаев они были скудными и кратковременными.

Аменорея наступила у 38,5% женщин к концу 1-го года использования «Мирены» и была обусловлена локальным влиянием левоноргестрела на эндометрий – торможением пролиферативных изменений и временным прекращением в нем циклических процессов.

Изучение состояния системы гемостаза в течение одного года применения «Мирены» показало, что все параметры находились в пределах возрастных нормативных значений. Содержание основных субстратов свертывания крови – фибриногена, факторов протромбинового комплекса и тромбоцитов существенно не менялось. Агрегационная активность тромбоцитов была более лабильной, но ее интенсивность также находилась в пределах нормы.

К концу 1-го года использования «Мирены» уровень гемоглобина крови повысился у 89,2% женщин.

Антианемический эффект при применении «Мирены» объясняется не только уменьшением объема менструальной кровопотери, но и изменением характера менструального цикла (олигоменорея, аменорея).

С целью изучения влияния «Мирены» на липидный спектр крови проведено исследование уровня общего холестерина и его распределения по фракциям липопротеидов различной плотности (липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)) и коэффициента атерогенности (КА) в динамике контрацепции.

Результаты нашего исследования выявили незначительное повышение содержания общего холестерина, начиная с 6-го месяца контрацепции, которые, однако, оставались в пределах нормативных значений. Статистически достоверных изменений триглицеридов в динамике контрацепции не наблюдалось. Уровни ХС-ЛПВП увеличились, но это увеличение не было достоверным, и они оставались в пределах возрастной нормы на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичные данные получены при анализе показателей ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и КА. Обобщенные результаты исследования позволяют сделать вывод об отсутствии каких-либо существенных изменений параметров липидного спектра крови на фоне применения «Мирены» и согласуются с результатами исследований T.Rabe и соавт. (1992), K.Singh и соавт. (1997).

Согласно полученным результатам, на фоне применения «Мирены» в течение 12 мес. ни у одной пациентки не было отмечено клинических проявлений воспалительных заболеваний гениталий. Защитное влияние «Мирены» обусловлено

образованием под воздействием левоноргестрела густой, плотной цервикальной слизи, препятствующей проникновению в полость матки патогенных микроорганизмов, сокращением объема и длительности менструации, а также развитием атрофии эндометрия, который становится менее уязвимым для инфекционных агентов.

Выявлен терапевтический эффект «Мирены» у пациенток с симптомами первичной дисменореи и предменструального синдрома. У 20% женщин с первичной дисменореей через 5–6 мес. использования «Мирены» отмечено исчезновение или значительное ослабление болевых ощущений.

Кроме того, у 21,5% женщин с предменструальным синдромом наблюдалось значительное улучшение общего состояния уже на 5–6-м месяце применения «Мирены», которое выразилось в исчезновении таких симптомов, как раздражительность, слабость, вздутие живота, снижение трудоспособности и отеки нижних конечностей.

Внутриматочная система с левоноргестрелом «Мирена» представляет собой качественно новый метод внутриматочной контрацепции, сочетающий высокую эффективность внутриматочных контрацептивных средств и лечебные свойства оральных контрацептивов. Эффективность «Мирены» сравнима с эффективностью хирургической стерилизации (индекс Перля составляет 0,1), но в отличие от последней «Мирена» — обратимый метод контрацепции. Клинический опыт применения «Мирены», полученный в ходе множества многоцентровых испытаний, показал, что «Мирена», созданная изначально для внутриматочной контрацепции, может также применяться для лечения таких заболеваний, как гиперполименорея, гиперплазия эндометрия, миома матки, эндометриоз, а также для защиты эндометрия у женщин, получающих лечение тамоксифеном или заместительную гормональную терапию эстрогенами.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕСТАГЕННОЙ РИЛИЗИНГ-СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

П. Р. Абакарова

Проблемы сахарного диабета (СД) являются приоритетным направлением здравоохранения многих стран мира. Известно, что по частоте заболеваемости диабет занимает первое место среди многообразной эндокринной патологии.

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1985 г. 30 млн человек во всем мире были больны диабетом. Используя демографическую информацию и данные опубликованных исследований, ВОЗ приводит сведения о том, что в настоящее время диабетом страдает приблизительно 130 млн человек во всем мире и прогнозируется его увеличение до 300 млн человек к 2025 г. В России к 1998 г. зарегистрировано около 250 тыс. больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и более половины из них – женщины репродуктивного возраста.

Сахарный диабет представляет собой нейроэндокринно-обменное заболевание, при котором нарушаются все виды обмена веществ (белковый, углеводный, жировой, минеральный и т.д.), что в свою очередь приводит к изменению функции многих органов и систем организма.

Достижения в области диагностики и лечения СД позволили максимально отдалить сроки появления и прогрессирования тяжелых осложнений заболевания и тем самым обеспечить большую продолжительность детородного периода. В настоящее время принято считать, что способность к зачатию у женщин с СД не ниже, чем в популяции. При этом беременность для женщин с СД представляет большую опасность в связи с высоким риском невынашивания беременности, рождения крупного плода, внутриутробной его гибели, фетопатии, развития гестозов, многоводия, гипогалактии и т.д. (Евсюкова Н.И., Кошелева И.Г., 1996).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что главным фактором, определяющим перинатальную заболеваемость и смертность, развитие акушерских и гинекологических, а также прогрессирование сосудистых осложнений СД у матери, является степень компенсации метаболических нарушений, прежде всего уровня гликемии с первых дней беременности (Межевитинова Е.А., 1998).

По данным литературы у большинства женщин с сахарным диабетом 64,3% беременностей являются нежеланными; 66,7% нежеланных беременностей заканчиваются абортom. У 55,6% женщин аборт осложняется кровотечением, у 16,7% – воспалением матки и придатков. У каждой второй женщины аборт вызывает декомпенсацию диабета, которая отражается на функции многих органов и систем (Прилепская В.Н., 2000).

Реальной профилактикой нежелательной беременности, аборта и его осложнений является контрацепция. Однако различные метаболические нарушения при СД (микро- и макроангиопатии, нейропатии, энцефалопатии и т.д.) могут ограничивать выбор адекватных методов контрацепции.

Наиболее эффективным методом предупреждения беременности для здоровых женщин является гормональная контрацепция. Однако проблемы использования данного метода у женщин с сахарным диабетом связаны с возможным метаболическим эффектом гормональных контрацептивов, а следовательно, и возможными системными влияниями на организм. Известно, что при использовании комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов возможно снижение толерантности тканей к глюкозе, что в свою очередь способствует декомпенсации диабета. Это происходит, главным образом, из-за возможного влияния ОК на метаболизм липидов и свертывающую систему крови. Данные о влиянии мини-доз прогестагенов на углеводный обмен, толерантность тканей к глюкозе и липидный спектр крови более обнадеживающие, однако являются разноречивыми. Большинство исследователей отмечают, что препараты, содержащие только прогестаген, оказывают незначительное влияние на углеводный обмен по сравнению с эстроген-гестагенными препаратами, практически не влияют на систему гемостаза, хотя имеются данные о возможном их действии на липидный спектр крови (Межевитинова Е.А., 1998).

Наиболее популярными методами контрацепции у женщин, страдающих сахарным диабетом, являются малозэффективные барьерные и естественные методы планирования семьи.

Второе место по популярности занимает внутриматочная контрацепция (ВМС), основным преимуществом которой является отсутствие системных побочных эффектов. Однако, несмотря на то, что в последние годы появились ВМС с содержанием меди, серебра и других добавок, которые повышают контрацептивную эффективность метода и снижают чис-

ло осложнений и побочных реакций, до настоящего времени при их применении остается высоким процент экспульсий, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и кровотечений, что нередко является причиной отказа от этого метода (Прилепская В.Н. и др., 1993; Роговская С.И., 1993).

Сахарный диабет считается аутоиммунным заболеванием, при котором наблюдается снижение иммунной реактивности организма, что, по данным некоторых авторов, может способствовать повышению риска воспалительных процессов гениталий. Соответственно при использовании ВМС у женщин с СД повышается риск возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне ВМК.

По данным ряда авторов (Межевитинова Е.А., Мельниченко Г.А. 1998), у женщин, страдающих ИЗСД, часто диагностируется различная гинекологическая патология – гиперполименорея, мастопатия, предменструальный синдром, дисменорея, миома матки, нарушения менструального цикла. В репродуктивном возрасте частота нарушений менструального цикла при ИЗСД достигает 30–70% (Kgaer K. et al., 1992). У женщин, страдающих СД с обильными и длительными менструациями, нередко возникает железодефицитная анемия.

Нарушения менструального цикла, такие как гиперполименорея и дисменорея – самые частые осложнения внутриматочной контрацепции у женщин с ИЗСД, которые нередко являются причиной отказа от их использования. Имеются также данные о повышенном проценте экспульсий в данной группе женщин при использовании ВМС.

Нередко у женщин, страдающих сахарным диабетом, наблюдаются дисфункциональные маточные кровотечения, гиперпластические процессы эндометрия. Известно, что женщины, страдающие ИЗСД, – это группа риска по возникновению рака эндометрия. Поэтому введение обычного внутриматочного средства может усугубить эту патологию.

Большим достижением внутриматочной контрацепции являются разработка и внедрение в практику внутриматочной системы с левоноргестрелом «Мирена», которая относится к ВМС третьего поколения. Внутриматочная гормональная система «Мирена» сочетает в себе положительные свойства гормональных контрацептивов и ВМС и нивелирует отрицательные эффекты того и другого метода (Прилепская В.Н., Тагиева А.В., 2000).

«Мирена» представляет собой Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг левоноргестрела,

высвобождающегося через мембрану в полость матки со скоростью 20 мкг/сут., т.е. его количество меньше по сравнению с содержанием в «мини-пили» (30 мкг). Левоноргестрел относится к классу 19-норстероидов, является самым активным из известных в настоящее время гестагенов, обладает сильным антиэстрогенным и антигонадотропным эффектом. Средняя концентрация левоноргестрела в сыворотке крови при использовании ЛНГ-ВМС составляет 195 пг/мл через 2 мес. и 142 пг/мл через 5 лет после введения ВМС при средней скорости выделения 14,0–14,5 мкг/сут. (Coleman M. et al., 1997). При этом левоноргестрел обладает выраженным гестагенным эффектом на эндометрий, не увеличивает кровопотерю во время менструации, которая свойственна всем другим видам ВМС, сгущает цервикальную слизь, что обуславливает профилактику восходящих воспалительных процессов органов малого таза, снижает концентрацию простагландинов и сократительную активность матки, ввиду чего уменьшается процент экспульсий ВМС и снижается частота дисменореи. Кроме того, в отличие от «мини-пили», левоноргестрел, выделяемый в полость матки, не проходит через ЖКТ, а следовательно, отсутствуют пресистемный метаболизм и эффект первичного прохождения через печень, что способствует профилактике обострений патологии ЖКТ, которая очень часто встречается у женщин, страдающих сахарным диабетом.

Исследования, проведенные I.Sivin и соавт. (1991), M.Coleman и соавт. (1997), доказали, что «Мирена» содержит до 40% первоначального запаса гормона даже по истечении 5 лет использования.

Так как левоноргестрел-содержащая ВМС несколько больше в диаметре из-за наличия резервуара с гормоном, техника ее введения несколько отличается от техники введения обычных ВМС. Имеются данные, что при введении «Мирены» иногда требуются расширение цервикального канала и местная анестезия. ЛНГ-ВМС вводят в любое время цикла (при условии, что беременность исключена), в том числе сразу после аборта, произведенного в первом триместре беременности (при отсутствии инфекции).

Использование «Мирены» противопоказано при:

- беременности или подозрении на нее;
- острых или обострении хронических воспалительных заболеваний половых органов;
- подтвержденной или подозреваемой злокачественной опухоли матки или шейки матки;
- маточных кровотечениях неясной этиологии;

- аномалиях развития матки;
- остром гепатите;
- остром тромбофлебите или тромбоэмболических нарушениях.

По контрацептивной эффективности «Мирена» сравнима с хирургической стерилизацией, но в отличие от последней противозачаточный эффект ее полностью обратим. В рандомизированном сравнительном изучении эффективности ЛНГ-ВМС и Нова-Т, проведенном J.Toivonen и соавт. (1995), индекс Перля составил 0,1 для ЛНГ-ВМС и 0,9 для Нова-Т. Согласно данным I.Sivin и соавт. (1994), общий показатель наступления беременности для ЛНГ-ВМС равнялся 0,2, а для ВМС, содержащих медь в своем составе (TCu-380A), – 0,9. Удаление ЛНГ-ВМС приводит к восстановлению фертильности у подавляющего большинства женщин уже в течение первого года. Так, у 79,1% женщин фертильность восстанавливается в течение года и у 86,6% – в течение 2 лет после удаления ЛНГ-ВМС (Andersson K. et al., 1992).

Механизм контрацептивного эффекта «Мирены» обусловлен действием как ВМС, так и гормона (Ortiz M.E., Groxatto H.V., 1987). В.Jonsson и соавт. (1991) отмечали увеличение вязкости цервикальной слизи, обусловленное повышением ее удельного веса. Подобные изменения были отмечены V.Ortiz и H.Groxatto (1987) и в секрете маточных труб. По-видимому, влияние «Мирены» на цервикальную слизь заключается в уменьшении ее количества и повышении вязкости, что затрудняет прохождение сперматозоидов в полость матки.

В ходе многочисленных клинических испытаний оказалось, что кроме высокой контрацептивной надежности «Мирена» обладает рядом лечебных свойств (Chi I., Farg G., 1994).

Доказано, что использование «Мирены» способствует уменьшению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза (Toivonen J., Luukkanen T., Allonen H., 1991).

Лечебные свойства «Мирены» обусловлены ее специфическим влиянием на эндометрий. В отличие от медьсодержащих ВМС, на фоне которых менструальные кровотечения становятся более обильными и длительными, при использовании ЛНГ-ВМС у большинства женщин менструации становятся скудными, а у некоторых пациенток возникает олигоменорея и даже аменорея. Подавление функции эндометрия обуславливает лечебный эффект при гиперполименорее при отсутствии органической патологии эндометрия и дисменорее (Andersson J., Rybo G., 1990; Barrington J.W., Bowen-Simpkins P., 1997). Причем по эффективности лечебного эффекта

ЛНГ-ВМС превосходит чаще всего применяемые в этих случаях хирургические методы — гистероскопическую абляцию и гистерэктомию (Heikkila M., Nylander P., Luukkainen T., 1982; Faundes A., Alvares F., Brache V. et al., 1988). На фоне применения ЛНГ-ВМС отмечается выраженное снижение длительности и количества менструальной кровопотери. Причиной изменения менструальной функции у женщин, применяющих ЛНГ-ВМС, являются торможение пролиферативных процессов, развитие атрофических преобразований в слизистой матки, подавление митотической активности клеток желез, выраженная децидуальная реакция стромы и капиллярный тромбоз (Silverberg S.G. et al., 1986). J.Andersson и G.Rybo (1990) показали, что через год у женщин с гиперполименореей средняя концентрация гемоглобина повысилась до 11 г/л. В ряде клинических исследований достигнуты хорошие результаты при лечении гиперплазии эндометрия левоноргестрел-содержащей ВМС (Scarselli G. et al., 1988).

ЛНГ-ВМС оказывает хороший эффект у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями (Crosinnati et al., 1997).

В крупном многоцентровом исследовании установлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки (Luukkainen T., 1993). A.Singer и соавт. (1994) отметили уменьшение размеров миомы матки через 6–18 мес. после введения ЛНГ-ВМС. Имеются данные о том, что на фоне использования левоноргестрел-содержащей ВМС уменьшается выраженность симптомов предменструального синдрома.

Учитывая патологию, которая имеется у женщин, страдающих СД, «Мирена» могла бы оказаться оптимальным методом контрацепции для данного контингента женщин в связи с ее высоким контрацептивным эффектом и лечебными свойствами. Опубликованных в отечественной и зарубежной литературе работ по опыту применения «Мирены» у женщин с СД мы не нашли.

Нами проведено исследование по использованию «Мирены» у данного контингента женщин. В научно-поликлиническом отделении НЦ АГиП РАМН обследовано 66 женщин, страдающих неосложненным, хорошо контролируемым инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), не имеющих противопоказаний для использования внутриматочных и гестагенных видов контрацепции.

Все обследованные женщины были репродуктивного возраста (от 19 до 45 лет), средний возраст — $32,1 \pm 6,9$ лет. Дли-

тельность течения сахарного диабета (СД) от 1 до 14 лет (средняя продолжительность заболевания $7,2 \pm 4,2$ лет), средняя доза инсулина $35,5 \pm 12,4$ ЕД. Средний возраст менархе — $13,2 \pm 1,4$ лет. У 89,4% женщин менструальный цикл после менархе установился сразу, у 7,6% — через год. Болезненные менструации (дисменорея) отмечены у 26 (39,4%), обильные (гиперполименорея) — у 18 (29,4%), предменструальный синдром — у 19 (30,2%) женщин.

Пациенток обследовали в течение двух менструальных циклов, предшествующих контрацепции, затем в динамике через 3, 6, 12 мес. на фоне контрацепции ВМС «Мирена».

Согласно протоколу исследования, «Мирену» вводили на 4–8-й день менструального цикла.

Результаты нашего исследования подтвердили высокую контрацептивную эффективность «Мирены»: случаев наступления беременности не зарегистрировано в течение года наблюдения.

Характеризуя переносимость «Мирены», необходимо отметить, что наиболее частыми побочными реакциями при ее применении являлись межменструальные кровянистые выделения (60,3%), наибольшая частота которых зарегистрирована в первый месяц после ее введения. В большинстве случаев они были скудными и кратковременными (средняя продолжительность — $4,4 \pm 1,5$ дней) и не требовали назначения какой-либо терапии. Нагрубание молочных желез наблюдалось у 22,2% женщин, акне — у 6,3%. Как правило, побочные реакции регистрировались в первые месяцы контрацепции и в последующем частота их значительно уменьшалась. Наиболее стойкий характер носила аменорея. Через 3 мес. контрацепции ВМС «Мирена» диагностирована аменорея у 4,8% женщин, через 6 мес. — у 20,6% и к концу первого года наблюдения у 47,6% пациенток, однако она не послужила причиной отказа от дальнейшего использования ВМС. Аменорея была обусловлена локальным влиянием левоноргестрела на эндометрий — торможением пролиферативных процессов и временным прекращением в нем циклических процессов.

Необходимо отметить, что на фоне контрацепции менструальная кровопотеря уменьшилась у всех пациенток.

Следует особо отметить отсутствие клинических проявлений воспалительных заболеваний половых органов на фоне применения «Мирены».

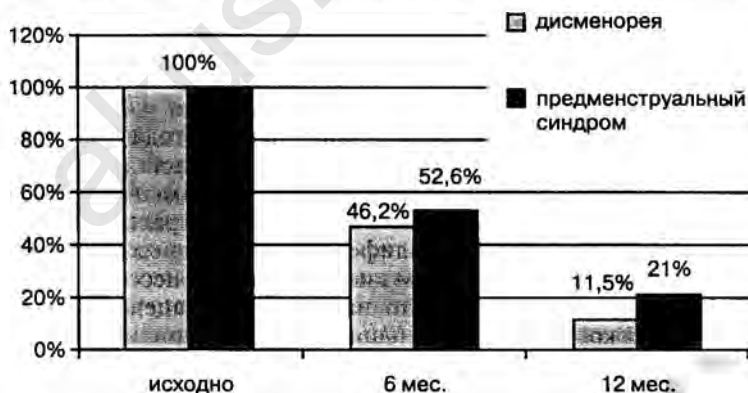
Нами выявлен терапевтический эффект «Мирены» у пациенток с симптомами первичной дисменореи и предменструального синдрома. У 12 (46,2%) из 26 пациенток с пер-

вичной дисменореей к 6-му месяцу использования «Мирены» отмечено исчезновение или значительное ослабление болевых ощущений, к концу 12-го месяца контрацепции первичная дисменорея сохранялась у 3 (11,5%) пациенток. У 10 (52,6%) из 19 женщин с предменструальным синдромом наблюдалось значительное улучшение общего состояния уже на 5–6-м месяце контрацепции, которое выражалось в исчезновении таких симптомов, как раздражительность, слабость, вздутие живота, снижение трудоспособности и отеки нижних конечностей. К концу первого года использования контрацептива симптомы предменструального синдрома сохранялись только у 4 (21%) пациенток (рис. 1).

Кроме того, значительно снизилась менструальная кровопотеря у 18 (28,6%) женщин, страдавших гиперполименореей.

Главной задачей нашего исследования было изучение влияния ВМС «Мирена» на состояние углеводного обмена, так как в литературе имеются данные, что при использовании гормональной контрацепции может происходить ухудшение метаболических процессов в организме, что может потребовать увеличение дозы инсулина.

Исследование углеводного обмена заключалось в расчете дозы инсулина на 1 кг массы тела с использованием данных дневника диабета и определением уровня гликозилированного гемоглобина с интервалом в 3 мес. Ежедневно потребляемая доза инсулина до начала контрацепции в среднем составила



$P < 0,001$

Рис. 1. Влияние «Мирены» на симптомы дисменореи и предменструального синдрома

35,5±12,4 ЕД. Средняя доза инсулина на 1 кг веса пациентки – 0,6 ЕД/кг. Гликозилированный гемоглобин – 6,04±1,9% (при норме до 8%). Эти данные говорят о достаточной компенсации основного заболевания у данной группы пациенток.

В проведенном нами исследовании средняя суточная доза инсулина на 1 кг массы тела, рассчитанная с использованием данных за каждые 3 месяца наблюдения, достоверно не отличалась от исходного уровня ($p>0,05$) на протяжении всего периода наблюдения.

Компенсация СД оценивалась по уровню гликозилированного гемоглобина, определяемого с интервалом в 3 мес. На фоне контрацепции ВМС «Мирена» было отмечено, что показатели гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходным его уровнем достоверно не изменялись ($p>0,05$) (табл. 1).

Таким образом, в процессе контрацепции ВМС «Мирена» ни у одной пациентки не отмечено статистически достоверного повышения суточной дозы инсулина на 1 кг массы тела и уровня гликозилированного гемоглобина, что свидетельствует об отсутствии ухудшения метаболического контроля на фоне данного метода контрацепции у женщин, страдающих ИЗСД.

Полученные данные весьма обнадеживающие, поскольку нами выявлены высокая эффективность и приемлемость контрацепции с помощью ВМС «Мирена» у женщин с ИЗСД, а также выраженный лечебный эффект при ряде патологических состояний, что позволит рекомендовать «Мирену» как один из приемлемых методов контрацепции у данного контингента женщин.

Таблица 1

Состояние углеводного обмена на фоне контрацепции ВМС «Мирена»

Параметры	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Ежедневно потребляемая доза инсулина, ЕД	35,5±12,4	34,2±12,4	34,6±11,9	35,4±12,5
Вес, кг	61,4±7,7	62,0±7,5	61,7±7,6	61,6±7,7
Кол-во вводимого инсулина на 1 кг веса, ЕД/кг	0,6	0,6	0,6	0,6
Гликозилированный гемоглобин, %	6,04±1,9	5,9±1,4	6,15±1,4	6,3±1,5

$P>0,05$

6

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ЗГТ)

ГОРМОНАЛЬНАЯ ВНУТРИМАТОЧНАЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РИЛИЗИНГ СИСТЕМА: ОТ КОНТРАЦЕПЦИИ ДО ЗГТ

Л. И. Острейкова

В 1960 г. доктор A.Scottenga из Чикаго, изучив влияние прогестерона на матку, показал, что он вызывает атрофию эндометрия, снижает менструальную кровопотерю и препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Для создания внутриматочного средства, высвобождающего гестаген, он ввел в Т-образный ВМК резервуар, содержащий 38 мг смеси прогестерона и сульфата бария, разместив его на вертикальном стержне. Так появилась внутриматочная система «Прогестасерт», из которой ежедневно выделялось 65 мкг прогестерона. Появились исследования, в которых изучалась морфология эндометрия, эффективность и побочные эффекты Прогестасерта. Несмотря на повышенную частоту межменструальных кровянистых выделений, это контрацептивное средство обеспечивало значительное снижение потери крови во время менструации. Однако широкого распространения Прогестасерт не получил, так как срок его годности был очень короткий (1–1,5 года) и необходимо было его часто менять.

Доктор T.Luukkainen из Финляндии изобрел ВМК Т-образной формы, но с мягкими, гибкими горизонтальными ветвями и назвал его Nova-T. После успешной апробации начался поиск длительно действующего гестагена, чтобы создать внутриматочную систему, выделяющую гестаген. В 1976 г. автор вместо меди поместил на вертикальном стержне ВМК резервуар, содержащий левоноргестрел (ЛНГ). Эта внутрима-

точная система, высвобождающая ЛНГ (ЛНГ-ВМС), была разработана в Финляндии (г. Турку) в фирме Leiras и получила название «Левонова». Под этим названием она зарегистрирована в Швеции, Норвегии, Дании, Бельгии, Швейцарии. В Великобритании, России, Сингапуре — под названием «Мирена».

Впервые результаты 5-летнего изучения эффективности и приемлемости ЛНГ-ВМС опубликованы в 1986 г. T.Luukkainen и соавт.

Левоноргестрел был выбран как компонент внутриматочной системы в связи с тем, что он является одним из наиболее сильнодействующих прогестинов. Это синтетическое соединение, родственное норэтистерону, обладает наиболее выраженным сродством к рецепторам прогестерона, прочно связывается с ними и проявляет 100% биологическую активность. ЛНГ уже более 20 лет используется в составе оральных контрацептивов (ОК); показаны его хорошая приемлемость и безопасность. ЛНГ метаболизируется в эндометрии не так быстро, как прогестерон, и оказывает выраженное влияние на эндометрий.

ЛНГ-ВМС представляет собой пластиковое Т-образное внутриматочное средство с резервуаром, содержащим 52 мг ЛНГ, который расположен вокруг вертикального плеча в виде муфты длиной 19 мм. Резервуар покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует скорость выделения ЛНГ до 20 мкг/сут. Общий размер ВМС — 32 мм. Рекомендуемый срок использования — 5 лет, после чего ВМС должна быть удалена и заменена новой.

По данным J.Sivin и соавт. (1991), ЛНГ-ВМС можно использовать в течение 7 лет, так как эффективность и безопасность системы сохраняется в течение этого периода. Техника введения ЛНГ-ВМС отличается от таковой при введении обычных ВМК в связи с большим диаметром устройства из-за наличия резервуара с гормональным препаратом. Поэтому иногда требуются расширение цервикального канала и местная анестезия. ЛНГ-ВМС можно вводить в любое время менструального цикла, после искусственного аборта в I триместре (сразу после операции) или через 6 нед. после родов.

Воспалительные процессы после введения любых ВМК могут развиваться чаще всего в результате инфицирования хламидиями и другими микроорганизмами половых путей еще до введения. Поэтому перед введением ЛНГ-ВМС необходимо провести общее и специальное гинекологическое обследование, бактериоскопическое исследование отделяемого

влагалища, УЗИ половых органов. Первый контрольный осмотр проводят через 1 месяц, затем через 3 месяца и далее 1 раз в год.

Механизм действия ЛНГ-ВМС

Влияние на эндометрий

Внутриматочное введение ЛНГ подавляет рост эндометрия. Железы эндометрия уменьшаются в размерах, атрофируются, строма становится отеочной, развивается децидуальная реакция, стенки сосудов утолщаются и фиброзируются, происходит тромбоз капилляров. Иногда возникают воспалительная реакция, инфильтрация лейкоцитами, некроз стромы эндометрия.

Известно, что концентрация стероидных рецепторов в течение нормального менструального цикла меняется. Концентрация прогестероновых рецепторов в железах эндометрия увеличивается в фолликулиновую фазу под влиянием эстрадиола и уменьшается после овуляции под влиянием прогестерона. Концентрация эстрогеновых рецепторов максимальна в пролиферативную фазу и уменьшается в секреторную фазу цикла.

Н. Critchley и соавт. (1998) провели морфологическое исследование эндометрия у 14 здоровых женщин до и через 12 мес. после введения ЛНГ-ВМС. Авторы изучили концентрацию и локализацию стероидных рецепторов в эндометрии. До введения ЛНГ-ВМС биопсия эндометрия выявила нормальную морфологическую картину, которая соответствовала пролиферативной и секреторной фазам цикла. Через 12 мес. после введения ЛНГ-ВМС обнаружены атрофия желез эндометрия, псевдодецидуализация стромы, значительное уменьшение концентрации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, в результате чего, по их мнению, нарушаются морфология и функция эндометрия.

P. Zhu и соавт. (1999) провели биопсию эндометрия до и через 12 мес. после введения ЛНГ-ВМС в позднюю фазу пролиферации (на 10–12-й день цикла) для определения концентрации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Концентрация их оказалась значительно ниже через 12 мес. после введения ЛНГ-ВМС, чем авторы и объясняют контрацептивный эффект и наступление аменореи.

Описанные выше изменения можно объяснить повышенным во много раз уровнем ЛНГ в эндометрии по сравнению с сывороткой крови при использовании ЛНГ-ВМС. К этому выводу пришли F. Rekonen и соавт. (1992). Они показали раз-

личное действие на эндометрий ЛНГ-ВМС и Норпланта. Продукция инсулиноподобного фактора роста, связанного с протеином-I (ИПФР СП-1), который является маркером прогестинового действия на эндометрий, стимулируется при использовании ЛНГ-ВМС, но не Норпланта.

Современные исследования свидетельствуют о том, что эстрогены и прогестины индуцируют синтез различных регуляторных факторов, включающих факторы роста, их рецепторы и связанные с ними протеины. В эндометрии секреция ИПФР стимулируется эстрогенами. Действие ИПФР регулируется шестью разновидностями инсулиноподобного фактора роста, связанного с протеинами (ИПФР СП), но только инсулиноподобный фактор роста, связанный с протеином-I (ИПФР СП-1), выделяется в эндометрии под влиянием прогестерона. Поэтому ИПФР СП-1 является маркером прогестинового действия на эндометрий. Он определяется в децидуальных клетках стромы в позднюю фазу секреции или во время беременности, а также в клетках стромы эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС.

Сравнивая результаты определения в эндометрии инсулиноподобного фактора роста, связанного с протеином-I у женщин, использующих ЛНГ-ВМС и Норплант, S.Suhonen и соавт. (1996) обнаружили наличие этого фактора у всех женщин, использующих ЛНГ-ВМС, и только у 1 из 8, применяющих Норплант. Таким образом, авторы подтвердили, что ИПФР СП-1 является маркером прогестинового влияния на эндометрий, которое выражается в подавлении роста эндометрия и децидуальной реакции стромы.

Ультраструктуру эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС изучал E.Rutanen (1998). Он выявил увеличение и отек стромы, дифференцировку фибробластоподобных клеток в децидуоподобные, которые представляют собой большие полигональные или сферические клетки с обилием цитоплазмы и бледными ядрами с выраженными ядрышками. Автор отметил, что атрофия эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС отличается от таковой при гипоэстрогении постменопаузального периода отсутствием децидуальной реакции стромы.

Представляет интерес исследование P.Zhu и соавт. (1995), в котором была изучена активность фактора VIII в эндотелии сосудов эндометрия для объяснения механизма межменструальных или длительных кровотечений при использовании ЛНГ-ВМС. У 18 женщин определяли этот фактор до и через 12 мес. после введения ЛНГ-ВМС (20 мкг/с). Обнаружено из-

менение активности фактора VIII. При дозе ЛНГ 2 мкг/с изменений не было выявлено.

Таким образом, высокие концентрации ЛНГ в ткани эндометрия, как считают авторы, уменьшают пролиферацию клеток эндотелия и снижают активность фактора VIII, что является причиной нерегулярных кровянистых выделений. Однако при длительном использовании ЛНГ-ВМС подавление активности эндометрия и уменьшение числа сосудов приводят к уменьшению кровянистых выделений и в конечном итоге к прекращению менструаций.

Морфологическое и функциональное состояние эндометрия быстро восстанавливается после удаления ЛНГ-ВМС (через 1–3 мес.). Менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней.

Влияние на функцию яичников

Аменорея, наступающая в результате использования ЛНГ-ВМС, обусловлена не подавлением функции яичников, а реакцией эндометрия на локальное действие левоноргестрела.

В.Хiao и соавт. (1990) изучали гормональный профиль и состояние эндометрия при использовании ЛНГ-ВМС. В течение первого года подавление овуляции отмечено у 55% женщин, через 6 лет – у 14%. Эти же авторы в 1995 г. выявили, что после 6 лет использования ЛНГ-ВМС средний уровень ЛНГ в сыворотке крови составил 314 pmol/l и 470 pmol/l при овуляции и ановуляции соответственно. В некоторых случаях даже при аменорее уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона соответствовал показателям нормального цикла. Высокая частота овуляторных циклов после длительного использования ЛНГ-ВМС указывает на то, что уровень ЛНГ в сыворотке крови недостаточен для подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но достаточен для локального действия на эндометрий.

В экспериментальном исследовании С.Wu и соавт. (1996) трем обезьянам вводилась ЛНГ-ВМС (6 мкг/с). У двух из них значительно снизилась концентрация эстрадиола и прогестерона и нарушился процесс овуляции. После удаления ЛНГ-ВМС все показатели нормализовались и овуляция восстановилась.

Некоторые авторы выделяют 4 типа реакции яичников в течение первого года использования ЛНГ-ВМС:

- ановуляция с подавлением продукции эстрадиола;
- ановуляция с повышением продукции эстрадиола;
- овуляция с неполноценной лютеиновой фазой цикла;
- нормальный овуляторный цикл.

Ановуляторные циклы коррелируют с высокой концентрацией ЛНГ в плазме крови, что характерно для первого года использования ЛНГ-ВМС. После длительного использования системы более 2/3 циклов – овуляторные, так как невысокая концентрация ЛНГ в плазме не подавляет функцию яичников, а действует в основном локально на эндометрий.

J.Barbosa и соавт. (1990) считают, что циклическая функция яичников сохраняется при использовании ЛНГ-ВМС вне зависимости от наличия или отсутствия менструальных кровотечений. Аменорея обусловлена локальным воздействием ЛНГ на эндометрий. Главную роль в предупреждении беременности играет не подавление овуляции, а изменение морфологии и функции эндометрия.

Представляет интерес оригинальное исследование V.Soderstrom-Anttila и соавт. (1997), которое доказывает, что ЛНГ-ВМС не подавляет овуляцию и может быть использована как средство контрацепции при стимуляции овуляции у доноров ооцитов. В I группе было 7 доноров, которые использовали ЛНГ-ВМС. II группа – контрольная (без ЛНГ-ВМС). В результате стимуляции овуляции число полученных ооцитов составило 12 в I группе и 14 во II, частота фертилизации – 63 и 53%, число беременностей – 40 и 29% соответственно.

Таким образом, на основании анализа публикаций по вопросу влияния ЛНГ-ВМС на функцию яичников можно сделать вывод о том, что в первый год применения ЛНГ-ВМС, когда уровень ЛНГ в кровотоке еще достаточно высок, может наблюдаться нарушение функции яичников. При длительном использовании ЛНГ-ВМС невысокая концентрация ЛНГ в плазме крови не подавляет функцию яичников (даже при аменорее), а вызывает только изменения в эндометрии.

Влияние на шеечную слизь

Роль изменений шеечной слизи в контрацептивном эффекте ЛНГ-ВМС до конца не ясна. В исследовании J.Barbosa (1990) показано, что воздействие на шеечную слизь не является главным механизмом контрацептивного действия ЛНГ-ВМС, так как не выявлено различия в степени пенетрации сперматозоидов при использовании ЛНГ-ВМС и Nova-T. За счет гестагенного влияния изменяются физико-химические свойства шеечной слизи, что мешает продвижению сперматозоидов. Кроме того, есть основания полагать, что ЛНГ оказывает прямое действие на сперматозоиды, изменяя их функциональную способность.

Фармакокинетика левоноргестрел-релизинг системы

Левоноргестрел, который высвобождается из внутриматочной системы, быстро поступает в ток крови через систему капилляров базального слоя эндометрия. По данным T.Luukkainen (1991), уже через 15 мин после введения ЛНГ-ВМС левоноргестрел можно обнаружить в плазме крови. Максимальной величины концентрация левоноргестрела достигает в течение нескольких часов. Через несколько недель концентрация левоноргестрела в плазме крови имеет устойчивый уровень — между 150 и 200 pg/ml. Если сравнивать с Норплантом, комбинированными ОК и мини-пилями, то концентрация левоноргестрела в плазме крови при использовании ЛНГ-ВМС ниже.

В миометрии и в тканях маточных труб концентрация левоноргестрела значительно ниже, чем в эндометрии. T.Luukkainen и соавт. (1990) считают, что для достижения одинаковых уровней гестагенов в эндометрии и соседних тканях при пероральном применении ЛНГ необходимо было бы использовать дозы, в 10 раз превышающие те, которые поступают от ЛНГ-ВМС, но даже при таких дозах воздействие на эндометрий было бы слабее, чем при внутриматочном высвобождении.

Контрацептивные свойства внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы

Внутриматочные гормональные средства объединяют в себе преимущества внутриматочных контрацептивов (ВМК) и оральных контрацептивов (ОК).

Имеются сообщения о том, что левоноргестрел-релизинг система обладает одинаковой эффективностью во всех возрастных группах в отличие от обычных ВМК, при которых наибольшая частота наступления беременности отмечается в более молодом возрасте.

Высокий контрацептивный эффект ЛНГ-ВМС объясняется выраженным локальным действием на эндометрий. Изменения, происходящие в эндометрии, препятствуют имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Как уже было сказано выше, нарушение процесса овуляции не играет существенной роли в контрацептивном эффекте, так как у большинства женщин сохраняются овуляторные циклы. Контрацептивное действие ЛНГ-ВМС также можно объяснить изменением физико-химических свойств цервикальной слизи, что затрудняет продвижение сперматозоидов в матку.

Представляет интерес изучение механизма контрацептивного действия ЛНГ-ВМС E.Mandelin и соавт. (1997). Извест-

но, что маточный гликопротеин – гликоделин А (Gd A) обладает местным контрацептивным действием, подавляя процесс развития оплодотворенной яйцеклетки. Обычно Gd A появляется на 5-й день после овуляции. В середине нормального менструального цикла он отсутствует. Авторы доказали, что ЛНГ-ВМС вызывает высвобождение Gd A в несвойственный период – на 7–16-й день менструального цикла, что и объясняет контрацептивный эффект ЛНГ-ВМС.

По данным многих исследований высокая контрацептивная эффективность ЛНГ-ВМС (индекс Перля – 0–0,3) сравнима с хирургической стерилизацией. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эффективности различных типов ВМК были обобщены ВОЗ в 1989 г. Индекс Перля в первый год применения петли Липпса составил в среднем 2,8, TCu-200 – 2,5, TCu-380Ag – 0,5, Nova-T – 1,2, MLCu-375 – 0,6, ЛНГ-ВМС – 0,2.

Сравнивая эффективность ЛНГ-ВМС и TCu-200Ag, T.Luukkainen и соавт. (1986) и K.Andersson и соавт. (1994) выявили значительное различие: для ЛНГ-ВМС частота наступления беременности составила 0,8%, для TCu-200Ag – 6,7%. Учитывая одинаковые размеры и форму ВМК, авторы объясняют это различие локальным выделением ЛНГ, которое вызывает более выраженные изменения в эндометрии по сравнению с медью.

Отечественные авторы, которые начали изучение эффективности и приемлемости ЛНГ-ВМС позже зарубежных, доказали в своем исследовании (Прилепская В.Н. и др., 2000), что при использовании этого метода контрацепции в течение одного года ни у одной из 60 женщин не наступила беременность.

Продолжительность применения ЛНГ-ВМС

Большинство авторов рекомендуют использовать ЛНГ-ВМС не более 5 лет. Однако еще в 1986 г. S.Silverberg и соавт. изучили морфологию эндометрия на фоне длительного (7 лет) применения ЛНГ-ВМС у 92 женщин. Биопсия эндометрия проводилась через 3 мес. и через 7 лет после введения системы. Результаты гистологического исследования были одинаковые и не зависели от длительности использования ЛНГ-ВМС. Продолжительное местное действие ЛНГ не вызывало необратимых изменений в эндометрии. Морфология эндометрия возвращалась к норме через 1–3 мес. после удаления ЛНГ-ВМС.

В исследовании M.Ronnerdag и V.Odlind (1999) 1821 женщина использовала ЛНГ-ВМС в течение 7 лет. 82 из них изъ-

явили желание вновь ввести этот же внутриматочный контрацептив, а еще через 5 лет ЛНГ-ВМС была введена в третий раз 69 пациенткам. Ни у одной женщины не наступила беременность. Экспульсия произошла у одной и воспаление придатков матки у одной. К концу 12-го года у 60% женщин отмечена аменорея, у 12% – скудные нерегулярные, у 28% – скудные регулярные менструальноподобные реакции. 7 женщин вступили в период пременопаузы и начали применять заместительную гормональную терапию эстрогенами, не удаляя ЛНГ-ВМС.

Непрерывное поступление ЛНГ в кровь сохраняется и после 5 лет использования ЛНГ-ВМС: по данным P.Lahteenmaki (1992), до 78 мес. Уровень ЛНГ может быть настолько высок, что оказывает действие на локальные рецепторы прогестерона.

Обзор результатов исследований одного центра в Швеции представил в 1998 г. V.Odlind. 106 женщин использовали ЛНГ-ВМС в течение 5 лет первый раз, 82 – второй раз и через 5 лет 69 – третий раз. Обследованы только те пациентки, которые применяли ЛНГ-ВМС более 13 лет. Выявлено значительное уменьшение кровопотери, а также аменорея с сохранившейся овуляцией. Автор считает, что в качестве контрацептивного средства ЛНГ-ВМС особенно показана в позднем репродуктивном периоде, когда необходима надежная контрацепция, лечение меноррагии и переход к заместительной гормональной терапии.

Кроме контрацептивного действия ЛНГ-ВМС обладает другими положительными свойствами, которые позволяют использовать этот метод при наличии противопоказаний к другим контрацептивным средствам, а также для лечения некоторых гинекологических заболеваний.

Влияние левоноргестрел-релизиг системы на менструальную кровопотерю

В связи с изменениями, происходящими в эндометрии под воздействием ЛНГ-ВМС, уменьшаются количество и длительность менструального кровотечения, так как эндометрий не отвечает на пролиферативное воздействие эстрадиола.

У женщин с нормальной менструальной кровопотерей число дней кровотечения уменьшается и через 1 год оно может составить один день. При меноррагии уже через 3 мес. объем кровопотери уменьшается на 86%, через 1 год – на 97%.

По данным С.Nilsson и соавт. (1980) и Plahteenmaki (1992), у 20% женщин, использующих ЛНГ-ВМС, через 1 год наступит

пает аменорея, по данным В.Н.Прилепской и соавт. (2000), у 16,6%. Наступление аменореи к концу первого года использования ЛНГ-ВМС отметили и другие авторы. Аменорея не сопровождается гипоэстрогенией, так как обусловлена не торможением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а локальным влиянием ЛНГ на эндометрий.

Значительных различий в концентрации ЛНГ в плазме крови при аменорее и регулярном менструальном цикле, как показано в исследовании С.Nilsson и соавт. (1980), не выявлено. Более того, уровень эстрадиола был также в пределах нормы. Поэтому аменорея не является показанием для удаления ЛНГ-ВМС. Аменорея, наступающая в результате использования ЛНГ-ВМС, не является патологией функции яичников. Этому мнению придерживаются многие авторы.

F.Sturridge и соавт. (1997) предпочитают не использовать термин «аменорея». Они считают, что отсутствие менструального кровотечения — это нормальная реакция на введение ЛНГ-ВМС, которая оказывает локальное выраженное действие на эндометрий.

Влияние левоноргестрел-релизинг системы на метаболические процессы

В литературе имеются сведения о том, что при использовании ЛНГ-ВМС увеличивается концентрация гемоглобина, ферритина, протеинов, не изменяется углеводный обмен, параметры коагуляции, уровень энзимов печени и липидов. Кроме того, ЛНГ-ВМС не оказывает влияния на артериальное давление и вес тела.

Влияние на частоту возникновения воспалительных заболеваний половых органов

Эпидемиологические исследования показали связь между возникновением воспалительных заболеваний половых органов (ВЗПО) и ВМК. По мнению большинства авторов, ЛНГ-ВМС так же, как и ОК, уменьшает частоту возникновения воспалительных заболеваний половых органов. Механизм защитного действия заключается, вероятно, в изменении свойств цервикальной слизи: повышение ее вязкости препятствует проникновению в матку микроорганизмов.

По данным трехлетнего исследования К.Andersson и соавт. (1994), удаление ЛНГ-ВМС в связи с ВЗПО составило 0,5 на 100 женщин. Некоторые сравнительные исследования выявили значительное уменьшение частоты возникновения воспалительных заболеваний половых органов при использо-

вании ЛНГ-ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМК, особенно у женщин моложе 25 лет.

Побочные эффекты ЛНГ-ВМС

Несмотря на то что действие ЛНГ-ВМС главным образом локальное, возможны системные побочные эффекты: головная боль, тошнота, масталгия, аспе *vulgaris*, гирсутизм. Большинство исследователей сообщает о низкой частоте побочных эффектов, которые появляются в первые три месяца использования ЛНГ-ВМС, а затем частота их значительно снижается.

По данным В.Н.Прилепской и соавт. (1999), побочные реакции возникают у 10% женщин, преимущественно в первые два месяца использования ЛНГ-ВМС. Побочные реакции (тошнота, нагрубание молочных желез, аспе *vulgaris*) выражены незначительно, они кратковременны и не требуют дополнительного лечения.

V.Odlind (1996) считает, что системные гормональные побочные эффекты при использовании ЛНГ-ВМС по сравнению с другими гестагеновыми методами контрацепции выражены меньше, так как нагрузка организма прогестинами значительно ниже: ЛНГ-ВМС – 20 мкг/с, Норплант – 30–60 мкг/с, оральные гестагены – 30 мкг/с. Этот вывод можно применить и к результатам исследования, полученным Р.Ракагипен и соавт. (1999). Авторы сравнивали концентрацию половых гормонов, связанных с глобулинами (ПГСГ) при оральном и внутриматочном применении ЛНГ. При оральном применении концентрация ПГСГ снижалась в связи с андрогенным действием гормона. При использовании ЛНГ-ВМС концентрация ПГСГ не изменялась, так как внутриматочное применение ЛНГ не обладает системным андрогенным действием.

К побочным эффектам относят и изменение характера менструального цикла (межменструальные кровянистые выделения). Однако по сравнению с медьсодержащими ВМК и ОК при использовании ЛНГ-ВМС межменструальные кровянистые выделения наблюдаются значительно реже и в основном в течение первых 6 мес., а затем прекращаются.

По данным В.Н.Прилепской и соавт. (2000), в первые 3 месяца ациклические кровянистые выделения наблюдались у 86% женщин, через 12 мес. – у 10%, причем у 16,6% наступила аменорея. А.Кубба (1996) наблюдал скудные кровянистые выделения в первые 4 мес. использования ЛНГ-ВМС, а к концу года у 20% наступала аменорея.

Одним из осложнений применения ЛНГ-ВМС могут быть функциональные кисты яичников (ФКЯ) в связи с преовуля-

торным подавлением роста фолликулов. По данным J. Taouib и соавт. (1965), при УЗИ функциональные кисты яичников обнаружены в 57% случаев при пероральном применении гестагенов и в 10% — при подкожном — Норплант. При использовании ЛНГ-ВМС у 50 женщин (Robinson G. et al., 1989) частота ФКЯ составила 12%.

Сравнивая частоту возникновения ФКЯ у женщин, использующих ЛНГ-ВМС и медьсодержащие ВМК, J. Sivin и соавт. (1999) обнаружили, что частота этого осложнения выше при внутриматочном применении ЛНГ: 1,2 на 100 женщин/лет и 0,4 соответственно. На возможность образования ФКЯ указывают J. Jarvala и соавт. (1998), которые обследовали с помощью УЗИ 27 фертильных женщин с регулярным менструальным циклом через 3 мес. после введения ЛНГ-ВМС.

G. Robinson и соавт. (1989) указывают на то, что величина ФКЯ не превышает 2–7 см, могут наблюдаться тошнота, боли внизу живота, но более характерно бессимптомное течение. ФКЯ разрешаются самопроизвольно в течение нескольких недель. Лечение — симптоматическое. При больших размерах кист или их персистенции показана лапаротомия.

Частота возникновения воспалительных заболеваний половых органов при использовании ЛНГ-ВМС незначительна. Общий показатель составил 0,5 по сравнению с 2,0 при использовании TCu-200Ag (Toivonen J. et al., 1991), что позволило авторам сделать вывод о защитном действии ЛНГ-ВМС против ВЗПО. Однако не все исследователи с этим согласны, как указывалось выше.

По мнению A. Kubba (1998), возникновение инфекционных осложнений возможно на 20-й день после введения любого ВМК, чаще в результате инфицирования половых путей хламидиями и другими микроорганизмами перед введением ВМК. Поэтому для профилактики этого осложнения необходимо предварительное обследование, особенно женщин моложе 25 лет и тех, кто недавно сменил партнера.

Представляет большой практический интерес вопрос о влиянии ЛНГ-ВМС на молочные железы. К сожалению, кроме указания на возможность масталгии в литературе отсутствуют сведения о действии этого средства на ткань молочной железы.

Приемлемость ЛНГ-ВМС

Любой ВМК принято оценивать не только по контрацептивному эффекту, но и по их приемлемости, т.е. продолжи-

тельности применения и частоте вынужденного удаления, обусловленного такими побочными эффектами и осложнениями, как кровотечение, боли, перфорация, экспульсия, воспалительный процесс.

Мнения авторов в отношении приемлемости ЛНГ-ВМС не всегда совпадают. Два клинических исследования, проведенных в течение 5 лет, показали почти одинаковую приемлемость ЛНГ-ВМС и ТСu-200Ag. В одном исследовании 53% женщин применяли в течение 5 лет ЛНГ-ВМС и 50% — ТСu-200Ag, в другом — эти показатели составили соответственно — 47 и 45%.

L.Speroff и соавт. (1996) провели анализ частоты досрочного удаления различных видов ВМК в течение одного года их применения в связи с кровотечением, болями, перфорацией, экспульсией, воспалительным процессом. Оказалось, что ЛНГ-ВМС удаляли чаще, чем медьсодержащие ВМК. Так, процент удаления петли Липпса составил 12–15%, ТСu-200 — 11%, ТСu-380 Ag — 14%; ЛНГ-ВМС (Мирена) — 17%. Частота экспульсии составила соответственно 12–20, 8, 5 и 6%. Однако контрацептивная эффективность ЛНГ-ВМС была значительно выше: 0,2 по сравнению с 0,5–3,0.

В большинстве ранее представленных исследований имеются доказательства хорошей переносимости ЛНГ-ВМС, что подтверждено более длительным, чем 5 лет, сроком использования системы.

Обратимость контрацептивного эффекта ЛНГ-ВМС

Важным критерием достоинства любого контрацептивного средства является сохранение впоследствии репродуктивной функции.

Контрацептивное действие ЛНГ-ВМС полностью обратимо. Как уже указывалось выше, состояние эндометрия восстанавливается через 1–3 мес. после удаления ЛНГ-ВМС, менструальный цикл нормализуется в течение 30 дней, фертильность — в среднем через 12 мес.

Результаты других исследований также подтверждают быстрый процесс нормализации менструальной и репродуктивной функций.

Введение ЛНГ-ВМС после искусственного аборта и родов

ЛНГ-ВМС может быть введена с целью контрацепции не только после менструации, но и сразу после искусственного аборта в I триместре и через 6 мес. после родов.

Сравнительный анализ объема кровопотери после введения медьсодержащих ВМК и ЛНГ-ВМС сразу после аборта провели J.Suvisaazi и соавт. (1996). Было доказано, что ЛНГ-ВМС значительно уменьшает кровопотерю.

После рождения ребенка приходится решать вопрос о методе контрацепции. ОК не рекомендуется применять кормящим матерям в связи с переходом стероидов в молоко и уменьшением лактации. Для внутриматочной контрацепции после родов целесообразно применять ЛНГ-ВМС.

Для доказательства того, что при внутриматочном введении ЛНГ концентрация гестагена в плазме крови ниже, чем при любом другом методе гормональной контрацепции. H.Heikkila и T.Luukkainen (1982) исследовали концентрацию ЛНГ в плазме крови и в материнском молоке при применении ЛНГ-ВМС (20 мкг/с). Авторы выявили, что через 3 мес. соотношение содержания ЛНГ в плазме крови и молоке составило 100:25. В 600 мл молока содержалось ЛНГ 0,03 мкг/с (0,1%). Введенная через 6 нед. после родов ЛНГ-ВМС не оказала отрицательного влияния на развитие новорожденного.

Целесообразность введения ЛНГ-ВМС не ранее чем через 6 нед. после родов подтверждает в обзорной статье F.Sturridge и соавт. (1996): в большинстве публикаций этот срок считается наиболее оптимальным, так как снижается риск длительных кровянистых выделений после родов.

Контрацепция с помощью ЛНГ-ВМС в период пременопаузы

Известно, что фертильность снижается с возрастом, по мере приближения к менопаузе. Однако риск наступления беременности остается, так как процесс овуляции не прекращается сразу. По статистике стран Западной Европы, 50% женщин в возрасте 44 лет и 30% в возрасте 45–54 лет сексуально активны, имеют сохраненный менструальный цикл и способны к зачатию.

С возрастом количество фолликулов уменьшается за счет их атрезии, уровень ФСГ повышается, менструальный цикл становится нерегулярным, фертильность снижается.

Как считает N.Klein (1998), даже при регулярном менструальном цикле происходят определенные возрастные изменения:

- доминантные фолликулы образуются раньше;
- овуляция также происходит раньше;
- I фаза становится короче, менструальный цикл удлиняется.

При этом секреция стероидов не изменяется, поэтому в периоде пременопаузы овуляция может сохраняться.

Период пременопаузы характеризуется снижением функции яичников и составляет в среднем 4 года. Наступление менопаузы не означает полного прекращения функции яичников. Доказано, что в течение 3–5 лет в яичниках сохраняются фолликулы с яйцеклетками, чем и объясняются случаи наступления беременности после прекращения менструаций. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994), контрацепция необходима еще в течение года после прекращения менструаций. Течение беременности у женщин старше 40 лет нередко осложняется, исходы родов для матери и плода более неблагоприятные, повышена частота врожденных пороков развития у детей. Прерывание беременности в этом возрасте также более опасно: материнская смертность повышена.

Внутриматочная контрацепция занимает одно из ведущих мест в этот период жизни женщины, так как комбинированные ОК мало приемлемы в связи с риском сосудистых и тромбоземболических осложнений. Медьсодержащие ВМК нередко вызывают нерегулярные кровянистые выделения и другие побочные эффекты. Поэтому в последние годы предпочтение отдается ЛНГ-ВМС, которая снижает объем менструальной кровопотери и является профилактикой воспалительных заболеваний.

По данным E.Johansson (1998), ЛНГ-ВМС является эффективным контрацептивным средством для женщин старше 40 лет. Автор называет 3 причины, которые свидетельствуют в пользу применения женщинами старше 40 лет ЛНГ-ВМС:

- высокая контрацептивная активность системы;
- уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом увеличивается, а толерантность к ней уменьшается;
- при необходимости проведения заместительной гормональной терапии эстрогенами ЛНГ-ВМС защищает эндометрий от гиперпластических процессов.

M.Silva и M.Costa (1999) использовали ЛНГ-ВМС для контрацепции у 40 здоровых женщин в периоде пременопаузы (средний возраст 42,7 года) в течение 5 лет. Беременность не наступила ни у одной женщины, гипоменорея отмечена у 35%, аменорея – у 12,5% женщин. Кроме того, выявлено увеличение концентрации гемоглобина и ферритина.

Левоноргестрел-релизинг система, по мнению C.Naгрег (1995), может быть альтернативным контрацептивным сред-

ством для женщин в периоде менопаузы. Эта система эффективна как профилактика гиперпластических процессов эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии. ЛНГ-ВМС является идеальным средством контрацепции, когда известные методы неприемлемы.

V.Odlind (1998) считает, что ЛНГ-ВМС в качестве контрацепции особенно показана в позднем репродуктивном возрасте, когда увеличивается частота дисфункциональных маточных кровотечений.

Изучение влияния заместительной гормональной терапии с ЛНГ-ВМС на симптомы климактерического синдрома, по данным В.Н.Прилепской и Л.И.Острейковой (2002), с изучением выраженности клинических проявлений климактерического синдрома использовался индекс Куппермана, который определялся по формуле, включающей степень выраженности каждого из симптомов в баллах. Данные свидетельствовали, что у большинства пациенток (56%) обнаружена средняя степень выраженности симптомов, у 44% – легкие степени. Анализ выявил значительное снижение выраженности вегетососудистых (92%) и психоневрологических (85%) нарушений через 6 мес. применения заместительной гормональной терапии с ЛНГ-ВМС, индекс Куппермана достоверно снизился за период наблюдения.

Таким образом, ЛНГ-ВМС может считаться приемлемым методом контрацепции в периоде менопаузы. Имеются данные о том, что она обладает высокой эффективностью, снижает объем менструальной кровопотери, предупреждает развитие гиперпластических процессов эндометрия (Прилепская В.Н., Острейкова Л.И., 2002).

Терапевтические свойства ЛНГ-ВМС

Левоноргестрел-релизинг система была разработана как метод контрацепции. Однако результаты некоторых клинических исследований показали, что эта система обладает целым рядом лечебных свойств, которые связаны в основном со специфическим влиянием ЛНГ на эндометрий, в результате чего уменьшается кровопотеря.

По данным K.Andersson и G.Rybo (1990), менструальная кровопотеря уменьшается на 86% через 3 мес. после введения ЛНГ-ВМС и на 97% – через 1 год.

Влияние ЛНГ-ВМС на эндометрий может быть использовано для лечения некоторых гинекологических заболеваний, и в первую очередь дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК).

Дисфункциональные маточные кровотечения

Маточные кровотечения называются дисфункциональными, если исключена такая патология, как миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы, рак эндометрия. Меноррагия — это регулярные (овуляторные) обильные менструации с общей кровопотерей более 80 мл. Метроррагия — ациклические кровотечения. Меноррагиями страдают около 15% женщин репродуктивного возраста; в Швеции — 11%, причем чаще в возрасте 50 лет, в Великобритании — 28%.

В Великобритании для лечения меноррагии наиболее часто назначают норэтистерон перорально. Однако последние исследования показали, что он неэффективен при овуляторных кровотечениях. В связи с этим G.Irvine и соавт. (1996) провели рандомизированное сравнительное изучение результатов лечения идиопатической меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС (I группа — 22 женщины) и перорального применения 5мг норэтистерона 3 раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла (II группа — 22 пациентки). Все женщины были в возрасте 18—45 лет, здоровые, с регулярным менструальным циклом, но обильными и длительными менструациями. Величина матки по данным УЗИ не превышала 10 см. Через 3 мес. кровопотеря уменьшилась у 94% женщин I группы и у 87% — II. Опрос пациенток показал, что продолжить лечение в I группе хотели 76%, а во II — только 22%. Авторы показали преимущество терапии с помощью ЛНГ-ВМС.

По некоторым данным, уменьшение объема и длительности менструального кровотечения на фоне использования ЛНГ-ВМС приводит к увеличению уровня гемоглобина и ферритина.

Faundes и соавт. (1988) изучали роль ЛНГ-ВМС в профилактике и лечении железодефицитной анемии у женщин, использующих различные виды ВМК. Гематокрит и ферритин в крови определяли при использовании ЛНГ-ВМС, ТСu-380Ag, петли Липпса и в контрольной группе (без ВМК). Значительное повышение этих показателей отмечено при использовании ЛНГ-ВМС, поэтому авторы делают вывод о том, что при железодефицитной анемии можно рекомендовать в качестве контрацепции ЛНГ-ВМС.

Лечение ДМК может быть хирургическим (гистерэктомия, абляция или резекция эндометрия) и медикаментозным. В качестве медикаментозной терапии применяют гормональные препараты (ОК, гестагены, даназол, рилизинг-гормоны), ингибиторы фибринолиза и простагландинов. Высокие дозы гестагенов эффективны при длительном применении. Анти-

фибринолитические препараты и ОК уменьшают кровопотерю на 50%. Ингибиторы синтеза простагландинов эффективны при сочетании ДМК и дисменореи. Однако медикаментозные средства не всегда эффективны (рецидивы, побочные эффекты) и иногда приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

По мнению ряда исследователей ЛНГ-ВМС может быть хорошей альтернативой хирургическому лечению в связи с выраженным влиянием на эндометрий и значительным уменьшением кровопотери, а также отсутствием побочных эффектов.

В публикациях, посвященных лечению меноррагии с помощью ЛНГ-ВМС, большое внимание уделяется возможности избежать оперативного вмешательства, которому подвергаются 60% женщин с кровотечениями. Несмотря на эффективность хирургического лечения, имеется опасность послеоперационных осложнений.

Р. Crosignani и соавт. (1997) провели сравнительное изучение результатов лечения ДМК у 70 женщин в возрасте 38–53 лет с помощью ЛНГ-ВМС (I группа) и резекции эндометрия (II гр.). Через 1 год результаты лечения были следующие: аменорея наблюдалась у 18% (I гр.) и 26% (II гр.), гипоменорея — у 47 и 46%, меноррагия — у 12 и 8% соответственно. Таким образом, результаты использования ЛНГ-ВМС были менее удовлетворительные, но достаточно хорошие, чтобы считать этот консервативный метод лечения альтернативой оперативному.

Более осторожные, но достаточно обнадеживающие выводы делают Р. Lahteenmäki и соавт. (1998). Они обследовали 56 женщин в возрасте 33–49 лет с обильными ДМК, которые готовились к гистерэктомии. I группу составили 28 пациенток, которым ввели ЛНГ-ВМС, II группу — 28, получавших традиционную медикаментозную терапию. Через 6 мес. от гистерэктомии отказалось 64,3% женщин I группы и только 14,3% — II группы. Однако через 12 мес. 57% пациенток I группы прервали лечение в связи с продолжающимися кровотечениями и им произвели операцию. У большинства из них обнаружили миому матки, аденомиоз, хронический эндометрит. Авторы считают, что уменьшение количества оперативных вмешательств даже на 50% — уже большое достижение. До хирургического лечения целесообразно провести пробное лечение с помощью ЛНГ-ВМС, так как большинство женщин хотят сохранить репродуктивную функцию. Кроме того, ЛНГ-ВМС является эффективным контрацептивным средством.

Анализ этого исследования еще раз показал необходимость исключения патологии матки при меноррагии перед лечением с помощью ЛНГ-ВМС. Особенно это касается постменопаузальных кровотечений.

Постменопаузальные кровотечения — это кровотечения в период одного года и более после прекращения менструаций. В 1989 г. 5% женщин в Великобритании были госпитализированы по поводу постменопаузальных кровотечений. Причиной постменопаузальных кровотечений могут быть генитальные и экстрагенитальные заболевания, доброкачественные и злокачественные процессы. По данным Н. Wagman (1968), у 88% женщин причиной постменопаузальных кровотечений являются доброкачественные процессы, в большинстве случаев атрофия слизистой половых органов, в первую очередь эндометрия. Другие причины: у 5–9% — полипы эндометрия, у 10% — гиперплазия эндометрия, у 4% — экстрагенитальная патология. Из злокачественных новообразований на первом месте рак эндометрия, затем рак шейки матки и яичников.

Когда впервые начали использовать гормонвысвобождающие внутриматочные системы, первыми из них были выделяющие прогестерон (Прогестасерт). В 1983 г. А. Bergqvist и соавт. использовали Прогестасерт для лечения меноррагии. Через 1 год у 65% женщин кровотечения прекратились. Однако срок действия этих систем не превышал 1–1,5 года, поэтому их надо было модифицировать.

Внедрение в практику ЛНГ-ВМС способствовало более длительному их использованию (не менее 5 лет). С помощью ЛНГ-ВМС Р. Scholten и соавт. (1989) успешно лечили меноррагию.

В 1997 г. J. Barrington и соавт. провели лечение 50 женщин по поводу меноррагии, у которых не было эффекта от медикаментозной терапии, с помощью ЛНГ-ВМС. Всем пациенткам было рекомендовано оперативное лечение. Через 3 мес. у 37 женщин значительно уменьшился объем кровопотери, к концу года использования ЛНГ-ВМС — еще у 4, т.е. у 41 из 50 женщин отмечен выраженный положительный эффект и операция была отменена. Кроме того, у 80% уменьшились симптомы дисменореи и у 56% — постменструального синдрома. Подобные исследования и с такими же положительными результатами были проведены в 1997 г. В. Apgar, М. Coleman и соавт.

Как считают J. Puolukka и соавт. (1996), лечение ДМК надо начинать с введения ЛНГ-ВМС. По их данным, 67% женщин отказались от оперативного вмешательства в связи с хорошими результатами использования ЛНГ-ВМС.

Гиперплазия эндометрия

В 70-х годах с появлением гормональных ВМК начались исследования по возможному их использованию с лечебной целью при гиперплазии эндометрия. Были получены хорошие результаты при использовании Прогестасерта. Внедрение в практику ЛНГ-ВМС повысило эффективность лечения, так как ЛНГ обладает более выраженным действием на эндометрий, чем прогестерон, и длительность его использования намного больше (5–7 лет).

А.Регино и соавт. (1987) за 2 мес. до гистерэктомии по поводу миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, сопровождающимися менометроррагией, вводили ЛНГ-ВМС. После операции проводилось гистологическое исследование всего эндометрия и части миометрия. Во всех случаях отмечена гипотрофия или атрофия эндометрия, его желез, прецидуальная трансформация стромы.

Положительный эффект использования ЛНГ-ВМС для лечения гиперплазии эндометрия был получен у 85,2% женщин уже через 2 мес. (полная регрессия гиперплазии). После удаления ЛНГ-ВМС не возникало рецидивов (Scarselli G. et al., 1988). Авторы этого исследования считают, что наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС для местного лечения гиперплазии эндометрия женщинам репродуктивного возраста, нуждающимся в контрацепции, а также тем, кому противопоказана системная гормональная терапия и не показана гистерэктомия. Однако результаты этих работ должны быть подтверждены более длительными углубленными исследованиями.

Миома матки

Многоцентровое исследование в течение 7 лет (Sivin J. et al., 1994) показало уменьшение частоты миомы матки у женщин, использующих ЛНГ-ВМС по сравнению с медьсодержащими ВМК. Уменьшение величины миомы матки после 6–18 мес. использования ЛНГ-ВМС отмечено в работах других авторов. Хотя точные механизмы этого процесса неясны, можно согласиться с предположением F.Реконен и соавт. (1992), что ЛНГ влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста в эндометрии.

Дисменорея, аденомиоз

Уменьшение симптомов дисменореи при использовании ЛНГ-ВМС показано в работах J.Вarrington и соавт. (1989) и J.Sivin и соавт. (1994). Положительный эффект отмечен у большинства пациенток.

Хорошие результаты лечения дисменореи, связанной с аденомиозом, получили R.Vercellini и соавт. (1999). Положительный эффект ЛНГ-ВМС они связали с атрофическими изменениями в эндометрии и исчезновением очагов аденомиоза.

Лечению меноррагии на фоне аденомиоза было посвящено исследование 1997 г. Механизм положительного действия ЛНГ-ВМС авторы объяснили прямым влиянием ЛНГ на очаги аденомиоза: гипотрофия эктопического эндометрия.

Предменструальный синдром (ПМС)

Для лечения ПМС используются различные медикаментозные средства. J.Barrington и соавт. (1997) для лечения ПМС применили подкожную имплантацию эстрадиола в сочетании с ЛНГ-ВМС. Эстрадиол подавлял функцию яичников и купировал симптомы ПМС, а ЛНГ-ВМС предупреждала развитие гиперпластических процессов эндометрия.

Другие авторы применяли ЛНГ-ВМС для лечения меноррагии в сочетании с ПМС. У 56% женщин купированы симптомы ПМС.

Предварительные данные F.Sturridge и соавт. (1997) по использованию ЛНГ-ВМС вместо орального применения прогестагенов свидетельствуют о благоприятном эффекте при лечении ПМС.

В результате исследования, по данным В.Н.Прилепской и Л.И.Острейковой (2002), выявлены терапевтические эффекты ЛНГ-ВМС. Установлено, что, начиная с первого месяца контрацепции, наблюдалось значительное ослабление болевых ощущений во время менструальноподобной реакции, а через 6 мес. после введения системы отмечено исчезновение симптомов дисменореи. У женщин с предменструальным синдромом наблюдалось значительное улучшение общего состояния уже на 3-м месяце применения ЛНГ-ВМС, которое выражалось в исчезновении таких симптомов, как раздражительность, слабость, вздутие живота, снижение трудоспособности и отеки нижних конечностей. К концу года использования контрацептива симптомы предменструального синдрома сохранялись только у 5,7% пациенток, в то время как до использования ЛНГ-ВМС они были отмечены у 48,6% женщин.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что ЛНГ-ВМС является эффективным методом предупреждения нежелательной беременности у женщин репродуктивного возраста и у фертильных женщин с овуляторным менструаль-

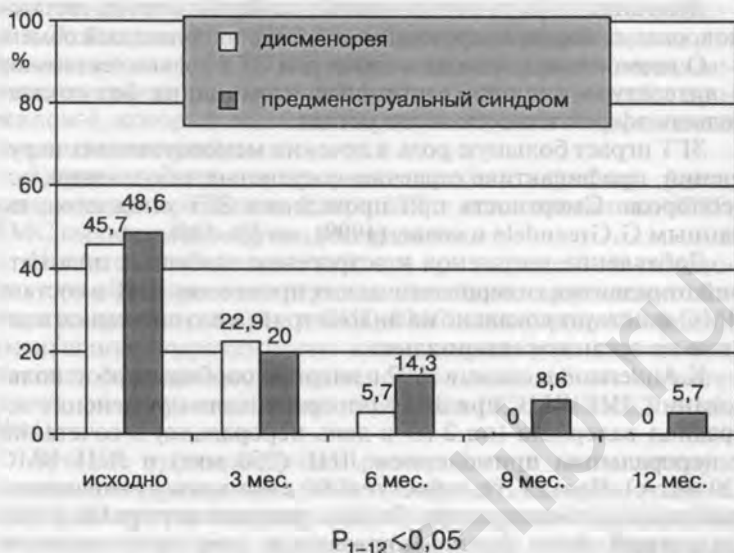


Рис. 1. Влияние ЛНГ-ВМС на клинические проявления дисменореи и предменструального синдрома у женщин в пременопаузе (%).

ным циклом в пременопаузе. Возможно применение ЛНГ-ВМС как микродозированого гормонального гестагенного компонента заместительной гормональной терапии совместно с эстрогенами. Критериями выбора показаний для применения ЛНГ-ВМС у женщин в пременопаузе в качестве гестагенного компонента ЗГТ является наличие симптомов климактерического синдрома, ановуляция и олигменорея. Наиболее целесообразно применение ЛНГ-ВМС у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и молочных желез, а также при дисменорее, предменструальном синдроме, меноррагии, анемии.

Применение ЛНГ-ВМС в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ)

Для ЗГТ используются натуральные эстрогены перорально, подкожно, трансдермально, вагинально. В 1993 г. S.Suhonen и соавт. сообщили о новом методе введения эстрогенов путем подкожной имплантации. Гестагены используют чаще синтетические.

Доза должна быть минимальной, особенно у групп гестагенов, оказывающих андрогенное действие на липидный обмен.

О возможности использования для ЗГТ только гестагенов в литературе имеются единичные упоминания без доказательств эффективности этого метода.

ЗГТ играет большую роль в лечении менопаузальных нарушений, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза. Смертность при проведении ЗГТ снижается, по данным G.Greendele и соавт. (1999), на 30–50%.

Добавление гестагенов к эстрогенам защищает эндометрий от развития гиперпластических процессов. ЛНГ в составе ВМС действует локально на эндометрий, а его системное влияние на организм минимально.

K.Andersson и соавт. в 1992 г. впервые сообщили об использовании ЛНГ-ВМС при ЗГТ. Они сравнивали применение эстрадиол-валериата (по 2 мг в день перорально) в сочетании с пероральным применением ЛНГ (250 мкг) и ЛНГ-ВМС (20 мкг/с). Через 1 год субъективные симптомы уменьшились одинаково в обеих группах. Однако уменьшение кровянистых выделений было более выраженным при использовании ЛНГ-ВМС, причем у 15 из 18 женщин наступила аменорея.

Уменьшение менструальноподобных кровотечений, а затем и наступление аменореи отметили S.Suhonen и соавт. (1997). Через 20 и 34 мес. после введения ЛНГ-ВМС при ЗГТ аменорея отмечена у 76 и 79% соответственно. Результаты УЗИ, гистероскопии и гистологического исследования эндометрия показали, что средняя толщина эндометрия составила 2 мм, пролиферация не была выявлена ни у одной женщины.

Если ЗГТ проводится с помощью перорального использования эстрогенов и гестагенов, частота менструальноподобных кровотечений возрастает и ЗГТ приходится прекращать в 1,5–24% случаев. Поэтому некоторые авторы выбирают другие пути введения гормональных препаратов. Хороший эффект ЗГТ получен при подкожном применении эстрадиола и ЛНГ-ВМС у женщин с климактерическим синдромом: в течение года значительно уменьшались вегетососудистые симптомы и менструальноподобные кровянистые выделения.

Ответ эндометрия на использование ЛНГ подкожно (Норплант) и в составе ВМС (ЛНГ-ВМС) различный. Это подтвердили в своем исследовании S.Suhonen и соавт. в 1995 и 1996 гг. При использовании ЛНГ-ВМС у всех женщин отмечена атрофия клеток эндометрия и децидуальная

реакция стромы. Норплант вызывал пролиферацию эндометрия. Эти же авторы в 1997 г. выявили у всех женщин, использующих в составе ЗГТ ЛНГ-ВМС, в децидуальных клетках эндометрия инсулиноподобный фактор роста, связанный с протеином-1, который является маркером прогестинового влияния на эндометрий.

Увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста, связанного с протеином-1, при ЗГТ с использованием ЛНГ-ВМС выявлено и в другом исследовании.

Имеются сообщения о том, что при выраженных симптомах климактерического периода длительное применение эстрадиола трансдермально и ЛНГ-ВМС дало хороший эффект: уменьшение выраженности климактерических симптомов, почти полное прекращение менструальноподобных кровотечений, отсутствие побочных эффектов (Raudaskoski T. et al., 1995).

Лечение урогенитальных расстройств в постменопаузе с помощью двух видов ЗГТ провели G. Antonion и соавт. (1997). В I группе они использовали влагалищное кольцо, выделяющее эстрадиол, и вагинальные свечи с прогестероном в течение 7 дней ежемесячно. Во II группе — длительное трансдермальное введение эстрадиола и ЛНГ-ВМС. Результаты лечения в обеих группах были одинаковые: урогенитальные симптомы значительно уменьшились, пролиферации эндометрия не обнаружено. Такие результаты, вероятно, можно объяснить локальным применением гормональных препаратов, при котором значительно уменьшается их системное действие.

Преимущества внутриматочного введения ЛНГ по сравнению с другими способами введения гестагенов при ЗГТ показали E. Suvanto-Luukkoven и соавт. (1997). При использовании ЛНГ-ВМС в составе ЗГТ эстрогенами аменорея через 12 мес. наступила у 80% женщин, при пероральном применении прогестерона — у 67%, при вагинальном — у 53%. Отсутствие побочных эффектов отмечено только при использовании ЛНГ-ВМС. В 1998 г. эти же авторы провели подобное исследование, но особое внимание обратили на морфологические особенности эндометрия, показав, что при использовании ЛНГ-ВМС у всех женщин происходит атрофия эндометрия и децидуализация стромы. При других путях введения гестагенов атрофия эндометрия отмечена у небольшого количества женщин. Высказывается мнение о том, что ЛНГ-ВМС нейтрализует стимулирующий эффект эстрогенов на эндометрий.

В работе T.Jarvela и соавт. (1997) сообщается об антипролиферативном влиянии ЛНГ на действие эстрогенов. Было изучено влияние ЛНГ-ВМС в составе ЗГТ на индекс пульсации в маточной артерии. Известно, что эстрогены, обладая вазодилататорным действием, уменьшают сопротивление кровотока и снижают индекс пульсации. 13 женщин в период постменопаузы получали 1 мес. только эстрогены; индекс пульсации снизился. Введение ЛНГ-ВМС вызвало увеличение индекса пульсации, но через 6 мес. этот показатель нормализовался, т.е. длительное применение ЛНГ-ВМС нейтрализовало действие эстрогенов. Получили положительные результаты при использовании ЛНГ-ВМС в составе ЗГТ в течение 1 года.

E.Suvanto-Luukkonen и соавт. в 1999 г. провели более длительное исследование в течение 5 лет, получив такие же результаты, которые свидетельствуют о преимуществах ЛНГ-ВМС в составе ЗГТ перед другими способами введения гестагенов.

Несомненный интерес представляет исследование L.Wolter-Svenson и соавт. (1997). Авторы доказали, что при ЗГТ доза ЛНГ в составе ВМС может быть ниже 20 мкг/с, которая применяется для контрацепции. 108 женщин получали ежедневно эстрадиол-валериат по 2 мг перорально или по 50 мкг трансдермально в сочетании с ЛНГ-ВМС (5 мкг/с или 10 мкг/с). Через 12 мес. аменорея наступила у 62% женщин при дозе ЛНГ 5 мкг/с и у 61% при дозе 10 мкг/с. Побочные эффекты были минимальными. Таким образом, влияние на эндометрий более низких доз ЛНГ такое же, как и общепринятых. Кроме того, более низкие дозы реже вызывали в первые месяцы применения ЛНГ-ВМС нерегулярные кровянистые выделения.

Таким образом, гормональная внутриматочная левоноргестрел-релизинг система является эффективным и приемлемым средством контрацепции, обладает терапевтическим действием при целом ряде гинекологических заболеваний, а также может с успехом применяться в составе заместительной гормональной терапии.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА И ОСТЕОПОРОЗ

С. В. Юренева

В последние годы отмечен прогрессирующий рост числа гинекологических заболеваний, требующих оперативного лечения и «омоложения» контингента оперируемых женщин. Наиболее частой операцией в большинстве стран мира является гистерэктомия с придатками или без по поводу миомы матки и эндометриоза. В США частота гистерэктомий среди полостных гинекологических операций составляет 36%, в Великобритании – 25%, в Швеции – 38%. В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН частота гистерэктомий составляет, по данным последних лет, от 32,5 до 38,2%.

Средний возраст женщин, которым производят гистерэктомию, составляет 40,5 года. Гистерэктомию с одновременной овариэктомией чаще выполняют в возрасте 40–45 лет. В Великобритании 76,8% гистерэктомий проведены женщинам в менопаузе, причем у 48,8% из них удалены оба яичника и только у 17,4% сохранен один яичник. В США ежегодно производится около 600 000 гистерэктомий. Причем в 90% случаев гистерэктомия производится по поводу доброкачественных заболеваний матки. При этом 60% женщин во время гистерэктомии одновременно удаляются яичники. Гистерэктомия с билатеральной овариэктомией проводится почти половине оперируемых женщин в возрасте 40–44 лет и в 80% случаев пациенткам в возрасте 45–54 года. Таким образом, за последние 20 лет в США 12 млн женщин была произведена гистерэктомия и 7,5 млн из них одновременно овариэктомия.

Несмотря на то что большинство отечественных и зарубежных гинекологов придерживаются тактики органосохраняющих оперативных вмешательств, особенно при операциях на яичниках у женщин молодого возраста, целый ряд гинекологических заболеваний (обширные гнойные поражения, некоторые формы эндометриоза и опухолей яичников) требуют проведения радикальных оперативных вмешательств. Онкологическая настороженность является одной из основных причин удаления яичников во время гистерэктомии, несмотря на то, что относительный риск рака яичников составляет лишь 1,8% в течение жизни женщины.

Хирургическая менопауза после тотальной овариэктомии требует назначения заместительной гормональной терапии в течение длительного времени. У пациенток, не получающих заместительную гормональную терапию, существенно возрастает риск аффективных, урогенитальных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и, следовательно, к повышению риска переломов. По заключению экспертов ВОЗ, остеопороз во всем мире занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и заболеваний органов дыхания.

Кость – это динамичная ткань с постоянно протекающими процессами формирования и резорбции. Около 10% костной ткани замещается ежегодно. Известно, что скелет состоит на 80% из компактной костной ткани и на 20% из губчатой. Метаболические процессы в этих тканях протекают с различной скоростью. Скорость обменных процессов происходит в губчатых костях в 4–9 раз быстрее, чем в кортикальных. Позвоночник, диафизы и эпифизы трубчатых костей, пяточная кость и нижняя челюсть содержат большое количество трабекулярной костной ткани.

Постменопаузальный остеопороз (ПО) является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной ткани, которая начинается после естественной или хирургической менопаузы. В развитии ПО ведущую роль играют половые гормоны и генетические факторы. Факторами риска остеопороза после билатеральной овариэктомии являются:

- семейный анамнез остеопороза;
- низкая масса тела (ИМТ < 20);
- овариэктомия в молодом возрасте;
- позднее менархе (после 15 лет);
- бесплодие (ановуляция);
- периоды аменореи и/или олигоменореи.

К предотвратимым факторам риска относятся:

- курение;
- злоупотребление алкоголем или кофеином;
- малоподвижный образ жизни;
- избыточные физические нагрузки;
- низкое потребление кальция;
- дефицит витамина D.

Установлено, что масса и качество костной ткани зависят от основных защитных факторов, к которым относятся физическая активность, полноценное питание и половые гормоны. Максимальная или «пиковая» костная масса достигается в возрасте 20–30 лет. Сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, полноценное питание и половые гормоны) является необходимым условием для здорового старения костной ткани (Сметник В.П., 2003).

Эстрогены играют важную роль в созревании костей скелета посредством их связывания со специфическими рецепторами. Рецепторы эстрогенов были обнаружены на остеобластоподобных клетках, на остеокластах, на остеоцитах, а также на костных эндотелиальных клетках. Эстрогены регулируют активность генов нескольких факторов роста и цитокинов, таких как колониестимулирующий фактор роста макрофагов (КСФРМ-1), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО) (Шварц Г.Я., 2002). В последние 6 лет выдающиеся успехи достигнуты в области понимания молекулярных механизмов, которые регулируют взаимодействия между стромальными клетками, предшественниками остеобластов и гемопоэтическими клетками — предшественниками остеокластов, что ведет к остеокластогенезу. Вслед за открытием остеопротегерина (ОПГ) — белка, являющегося растворимым членом семейства ФНО (факторов роста опухолей) с потенциальной ингибиторной активностью в отношении остеокластогенеза, быстрый прогресс был достигнут в отношении выделения RANKL, трансмембранного лиганда, экспрессированного на стромальных клетках — предшественниках остеобластов, который связывается с RANK, трансмембранным рецептором, расположенном на гемопоэтических клетках — предшественниках остеокластов. Взаимодействии RANK и RANKL инициирует сигналы и каскад экспрессии генов, результатом которого является дифференцировка и созревание клеток — предшественников остеокластов в активные остеокласты, способные резорбировать кость. Остеопротегерин работает как рецептор-ловушка, он связывается с RANKL и блокирует взаимодействие последнего с RANK, ингибируя таким образом развитие остеокластов. Много кальцитропных гормонов и цитокинов, включая витамин D₃, паратиреоидный гормон (ПТГ), простагландин E₂ и интерлейкин-11, способны стимулировать остеокластогенез двумя механизмами: ингибируя продукцию остеопротегерина и стимулируя продукцию RANKL. Эстрогены, с другой стороны, ингибируют продукцию RANKL и RANKL-сти-

мулируемый остеокластогенез. Недавно полученные результаты первых клинических исследований с использованием остеопротегерина подтвердили его потенциальную роль в качестве терапевтического средства для лечения остеопороза.

Дефицит эстрогенов, возникающий после овариэктомии или вследствие естественной менопаузы, ведет к повышению факторов роста, таких как колониестимулирующий фактор роста макрофагов, воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, и фактор некроза опухолей с сопутствующим повышенным пополнением миелоидных клеток – предшественников остеокластов, усиленным образованием остеокластов и активацией костной резорбции. Дефицит эстрогенов также повышает активность и снижает апоптоз зрелых остеокластов. Реципрокно заместительная гормональная терапия обеспечивает противоположное действие и оказывает костнопротективный эффект. В недавно опубликованных работах L. Hofbauer и соавт. (1999) показано, что эстрогены стимулируют синтез остеопротегерина в остеобластах человека; как уже упоминалось выше, терапия остеопротегерином овариэктомизированных крыс полностью предотвращала потерю костной ткани. Результаты этих исследований позволяют предположить, что повышение уровня остеопротегерина, возможно играет ключевую роль в антирезорбтивном действии эстрогена на кость. Кроме того, эстрогены являются ингибиторами RANKL и RANKL-стимулированного остеокластогенеза. Все эти исследования указывают на множественные эффекты эстрогенов: регуляцию экспрессии стимулирующих резорбцию цитокинов, продукцию остеопротегерина стромальными клетками, а также прямой эффект на предшественников остеокластов путем ингибирования RANKL-индуцированной и KСФРМ-индуцированной дифференцировки остеокластов.

Резкое снижение уровня эстрогенов после овариэктомии сопровождается ускорением дифференцировки предшественников остеокластов, активацией зрелых остеокластов и снижением их апоптоза и, следовательно, повышением костной резорбции.

Кроме того, эстрогены оказывают и опосредованные эффекты за счет активации кальцитонина, а также через снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратгормону.

Прогестерон синтезируется желтым телом яичников в период второй половины менструального цикла. Помимо матки и молочных желез специфические рецепторы к прогестерону

обнаруживаются в головном мозге и костной ткани. Установлено, что прогестерон оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты и усиливает синтез цитокинов и инсулиноподобного фактора роста II, под влиянием которого происходит выраженное усиление остеосинтеза. Кроме того, прогестерон является по действию на костную ткань антагонистом глюкокортикоидов, ослабляющим их резорбтивное действие путем блокады специфических рецепторов к кортизолу.

Хорошо известно, что все состояния недостаточности функции яичников независимо от вызывающих их причин сопровождаются уменьшением в организме не только эстрогенов, но и прогестерона. Было показано, что в физиологических условиях у здоровых женщин репродуктивного возраста именно овуляция и последующее повышение уровня прогестерона в лютеиновой фазе цикла совпадает по времени с периодом формации нового костного вещества в общем процессе костного ремоделирования. Таким образом, гипопрогестеронемия имеет не меньшее значение в механизмах развития остеопороза после овариэктомии, чем дефицит эстрогенов.

Новые данные о применении монотерапии эстрогенами у женщин после пангистерэктомии свидетельствуют о том, что после 5 лет непрерывной терапии эстрогенами их антирезорбтивный эффект на костную ткань **может снижаться**. Возможно, это связано с тем, что не менее важным фактором в развитии остеопороза после овариэктомии является дефицит прогестерона, который приводит к снижению активности костеобразования (Lee J., 1996).

Ремоделирование костной ткани зависит и от других половых стероидов: тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата. Эффект андрогенов на костную ткань осуществляется как при прямой стимуляции остеобластов, так и путем метаболической конверсии в эстрогены.

После 35–40 лет начинается физиологическое старение костной ткани, сопровождающееся ежегодной потерей 0,5–1% костной массы. После наступления естественной менопаузы происходит постепенное снижение синтеза половых гормонов яичниками. Снижение уровня эстрогенов сопровождается усилением костного обмена, и прежде всего костной резорбции, что приводит к ускоренной потере костного вещества. В первые годы постменопаузы она может составлять 3–5% в год.

Изменения в костном гомеостазе после билатеральной овариэктомии являются более драматическими по сравне-

нию с нарушениями, возникающими вследствие постепенного снижения продукции половых стероидов яичниками при естественной менопаузе. При хирургическом удалении яичников происходит одномоментное выключение яичникового стероидогенеза. Остро возникающий вследствие овариэктомии дефицит половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов) приводит к нарушению баланса в двух сопряженных процессах костного ремоделирования — костеобразования и резорбции; в результате продуцируется меньше костной ткани, чем разрушается. В последующем несоответствие между формированием и резорбцией в каждом цикле ремоделирования приводит к постоянному дефициту костной массы, который не может быть самостоятельно восстановлен, поскольку цикл ремоделирования в этих местах уже закончен. Исследования маркеров костного ремоделирования указывают, что дисбаланс обусловлен возрастанием костной резорбции вследствие повышения активности остеокластов на фоне относительно сниженного костеобразования. Билатеральная овариэктомия сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) во всех отделах скелета. Наибольшие потери костной ткани и возникновение остеопороза отмечены в поясничном отделе позвоночника.

Патогенез остеопороза, развивающегося после билатеральной овариэктомии, аналогичен постменопаузальному остеопорозу. Морфологически при этом отмечается поражение преимущественно трабекулярной костной ткани, которая теряется в основном за счет остеокластной резорбции костных трабекул целиком, а не вследствие прогрессирующего истончения трабекул, как это имеет место, например, при сенильном остеопорозе. Структура губчатой костной ткани несколько напоминает пчелиные соты. Характерным признаком снижения костной массы после овариэктомии является появление свободных трабекул, утративших связь с соседними трабекулами, так называемые изолированные контуры. Отмечено, что пенетрация трабекул сама по себе может нарушать связь между резорбцией и формированием с того момента, как опорная площадка, на которой должна базироваться вновь образованная кость, будет утрачена. Это может привести к очень быстрому формированию эрозий трабекул и потере связи между ними. Исходом этих повреждений являются снижение костной массы, нарушение архитектоники костной ткани и в дальнейшем увеличение риска переломов. Медикаментозная терапия нарушений костного ремоделирования

ведет к утолщению сохранившихся костных пластинок, но не может восстановить предшествующую структуру кости и вернуть прежнюю прочность. В связи с этим сохранение костной массы является более эффективным терапевтическим подходом, чем ее восстановление.

Резкое усиление костной резорбции после билатеральной овариэктомии (БО) приводит к быстрой потере костного вещества. Нарушение процессов костного ремоделирования возникает уже в первые месяцы после оперативного вмешательства. Эти изменения костного метаболизма наиболее выражены в течение первого года после БО. Снижение минеральной плотности костной ткани в первые 12 месяцев после операции может достигать в поясничном отделе позвоночника 7–17%. Причем усиление процессов костной резорбции может отмечаться в течение длительного времени — от 5 до 10 лет и более после оперативного вмешательства. Таким образом, за первые пять лет после овариэктомии женщина может потерять до 20–25% костной массы, что способствует развитию остеопороза и увеличению риска переломов.

Несмотря на системный характер развития остеопороза после БО, потеря костной массы происходит неравномерно в различных частях скелета. Ускоренное снижение костной массы больше выражено в центральных, а не в периферических отделах скелета. Наибольшие потери костной ткани и развитие остеопороза отмечены в поясничном отделе позвоночника; в шейке бедра эти изменения развиваются значительно медленнее. У женщин после билатеральной овариэктомии риск переломов позвоночника повышается в 9 раз, шейки бедренной кости в 5,5 раза.

Клиническая картина

Остеопороз отличает скудная симптоматика. Заболевание характеризуется переломами, которые развиваются в местах с повышенным содержанием губчатой кости: компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела лучевой кости (Коллиса) и переломами лодыжек. Основной жалобой у больных независимо от длительности хирургической менопаузы являются боль в крестце и поясничной области, усиливающаяся при физической нагрузке и ходьбе, общая слабость, повышенная утомляемость. Пациентки нередко указывают на чувство тяжести между лопатками, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа. Болевой синдром усиливается по мере прогрессирования остеопороза:

появляются интенсивные, не прекращающиеся в покое боли в позвоночнике, области таза, большеберцовых костей. Чаще причиной резкого усиления болевого синдрома являются микропереломы трабекул, возникающие после поднятия тяжести, неловкого движения. Другой особенностью болевого синдрома является отсутствие эффекта от приема таких препаратов, как напросин, вольтарен и др. По мере развития деформаций тел позвонков нарастает мышечная слабость, изменяется осанка, формируется кифоз грудного отдела позвоночника («горб вдовы»). Ограничиваются движения в поясничном отделе позвоночника.

Методы диагностики остеопороза

Инструментальная диагностика остеопороза

1. Рентгенография.
2. Одно- и двухфотонная денситометрия (абсорбциометрия).
3. Моно- и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия).
4. Количественная компьютерная томография.
5. Ультразвуковое исследование.

Рентгенография. Наиболее общим рентгенологическим симптомом остеопороза после БО являются снижение плотности рентгенологической тени заснятых отделов скелета, исчезновение трабекулярного рисунка, уменьшение или полное исчезновение поперечной и усиление вертикальной исчерченности тел позвонков, усиление склероза замыкательных пластинок и появление вдавленных переломов в центральных отделах этих пластинок. Вдавленные переломы покровных пластинок считаются ранним проявлением остеопороза. Характерным рентгенологическим симптомом является клиновидная деформация тел позвонков в нижнегрудном, поясничном и грудном отделах. Метод мало эффективен для ранней диагностики ОП, так как рентгенологические изменения выявляются только при потере 30–40% костной массы.

Костная денситометрия — неинвазивная оценка минеральной плотности костной ткани. Большинство методов для измерения костной массы основаны на том, что кость и мягкие ткани поглощают ионизирующее излучение с разной интенсивностью. Для проведения костной денситометрии используются одно- и двухэнергетические фотонные денситометры (источник — радиоизотоп), одно- и двухэнергетические рентгеновские денситометры, количественные компьютерные томографы, ультразвуковые денситометры.

Таблица

Характеристика костной денситометрии

Метод	Участок измерения	Воспроизводимость, %	Точность, %	Лучевая нагрузка, мР
Однофотонная абсорбциометрия	Проксимальный отдел лучевой кости	2–3	5	10
Двухфотонная абсорбциометрия	Позвоночник, бедро, другие регионы, весь скелет	2–4	4–10	5
Моноэнергетическая абсорбциометрия	Средний и дистальный отделы лучевой кости, пяточная кость	1–2	5	5–10
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Позвоночник, бедро, другие регионы, весь скелет	1–2	3–5	1–3
Количественная компьютерная томография	Позвоночник, бедро	1–2	5–10	100–300

Монофотонная абсорбциометрия

Метод основан на измерении поглощения радиации, проходящей через исследуемую зону кости при линейном сканировании определенного участка скелета. Ослабление интенсивности излучения пропорционально массе минерального компонента кости. Используется для измерения костной массы в периферических участках скелета, чаще всего лучевой и пяточной костей. В качестве источника излучения применяется радионуклидный излучатель фотонов, но в последнее время его стали заменять рентгеновским (моноэнергетическая рентгеновская денситометрия – МЭРА). Преимуществом данного метода являются легкость измерения, малая доза радиации и относительно широкая доступность. Главный недостаток заключается в том, что участки, представляющие наибольший клинический интерес – позвоночник и шейка бедра, – не могут быть исследованы. Данный метод используется для проведения скрининговых обследований населения для определения групп риска в отношении остеопороза, мониторинге костной минеральной плотности у пациентов групп риска, а также для выявления

ранних стадий остеопений с преимущественно кортикальными потерями.

Двухфотонная абсорбциометрия и двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Метод двухфотонной абсорбциометрии (ДФА) основан на измерении степени ослабления потока фотонов двух энергий при прохождении через среду, состоящую в основном из двух материалов. В денситометрах используется источник радионуклидов (гадолиний-153), но два энергетических пучка позволяют измерять участки с неоднородным составом мягких тканей. Таким образом, при помощи ДФА стало возможным измерять МПКТ в позвоночнике, бедренной кости и в любом отделе скелета. Радионуклидные двухфотонные денситометры обладают лучшими потребительскими качествами по сравнению с монофотонными. Основными недостатками этих приборов являются необходимость периодической (1 раз в 18–20 мес.) замены источника и увеличение времени обследования по мере «старения» источника (или снижение точности при неизменном времени обследования).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) является наиболее распространенным методом исследования, который используется как для измерения МПКТ костей осевого скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра), так и периферических участков. В ДЭРА источником фотонов служит рентгеновская трубка, которая позволяет интенсифицировать поток фотонов и в результате получать более четкое изображение и повысить точность измерений. Имеется встроенное метрологическое обеспечение. Как и при ДФА, при ДЭРА минеральную плотность костной ткани выражают в граммах минералов на единицу сканированной области (г/см^2).

ДЭРА в настоящее время рассматривается как «золотой» стандарт среди методов костной денситометрии. Низкая лучевая нагрузка не требует специального помещения для использования денситометра. Современные приборы оснащены референтными базами данных, позволяющими проводить сравнение полученных результатов с результатами широких популяционных исследований или использовать иные (в том числе собственные) нормы. Сравнение с нормой проводится обычно по двум показателям. Первый показатель — так называемый T-критерий, позволяющий сравнивать полученный результат с нормальной пиковой костной массой молодых

здоровых индивидов. Второй показатель – возрастная норма Z-критерий, проводящий сравнение с типичными значениями для лиц соответствующего возраста. Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100%, и в единицах стандартных отклонений (SD). Результаты сравнения в динамике представляются в процентах изменения за период между наблюдениями (как правило 1 раз в 12 мес.).

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании T-критерия.

Различают:

норма – значения МПКТ не более 1 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин;

низкая костная масса (остеопения) – показатели МПКТ находятся в пределах 1–2,5 SD от среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин;

остеопороз – МПКТ ниже среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин более, чем на 2,5 SD;

тяжелый (развивающийся) остеопороз – МПКТ ниже среднего значения пиковой костной массы у молодых здоровых женщин более чем на 2,5 SD, имеются переломы.

Количественная компьютерная томография (ККТ). ККТ используется в основном для измерения плотности трабекулярной костной ткани позвоночника. Чувствительность метода ККТ для определения потери минералов в поясничных позвонках примерно в 2 раза выше, чем ДФА, поскольку зоной анализа при томографии является губчатая (метаболически более активная) ткань, а не весь позвонок. Возможность селективного анализа губчатой и компактной костей является важным преимуществом ККТ по сравнению с другими методами. ККТ определяет объемную плотность, выражающуюся в г/см³. На точность результатов, полученных при ККТ, влияет количество жира в костном мозге. Так как с возрастом количество жира в костном мозге увеличивается, могут возникать определенные сложности у пожилых людей. Этот недостаток можно устранить, применяя двойную энергетическую компьютерную томографию, но точность результатов при этом несколько снижается. Исследование обладает достаточно высокой лучевой нагрузкой (см. табл.) при длительных динамических наблюдениях, имеются трудности при исследовании костей периферического скелета вследствие так называемого эффекта парциальных объемов. Аппаратура данного класса сложна в эксплуатации, требует длительной

подготовки врачей, специальных помещений и отличается высокой стоимостью.

Ультразвуковая костная денситометрия. В последние годы предложены различные варианты определения плотности костной ткани путем измерения скорости распространения ультразвуковой волны в кости (на этом принципе основаны аппараты, определяющие минеральную плотность в надколеннике и средней части большеберцовой кости) и широкополосного рассеивания ультразвуковой волны в исследуемой кости (при исследовании пяточной кости). Названные показатели могут отражать эластичность, плотность и жесткость кости и тем самым дополнять данные денситометрии. Ультразвуковые аппараты применяются в клинике для определения общих костных потерь, а также для выявления остеопений с преимущественным поражением кортикальной кости.

Биохимические маркеры костного ремоделирования

Достижения последних лет в изучении молекулярных механизмов костного ремоделирования способствовали поиску чувствительных и специфичных критериев, отражающих интенсивность процессов резорбции и формирования костной ткани. Среди идентифицированных структурных компонентов коллагена I типа наибольшая специфичность как критериев резорбции установлена для пиридинолина (Пид) и дезоксипиридинолина (Дпид), объединяемых в соответствии с их структурой в единое понятие «пиридиновые связи коллагена». При деструкции костного матрикса Пид и Дпид в свободной или связанной с пептидами форме экскретируются с мочой в составе коллагеновых фрагментов. Важным преимуществом пиридиновых связей коллагена является то, что Пид и Дпид, представляя собой стабильные структуры, не подвергаются деградации в процессе резорбции коллагена костного матрикса. Они поступают в циркуляторное русло в составе пептидных фрагментов и затем практически полностью экскретируются с мочой в виде свободной (40%) или связанной с пептидами или гликозилированной (60%) формы. При изучении закономерностей экскреции пиридиновых связей коллагена была обнаружена ее возрастная зависимость. Период роста и увеличения костной массы у детей характеризуется значительным усилением и вариабельностью экскреции Пид и Дпид, которая постепенно снижается до уровня возрастной нормы при достижении индивидуального пика костной массы к 25–30 годам. Тенденция к повышению уровней Пид и Дпид

в моче наблюдается после 50–60 лет как у мужчин, так и у женщин, причем у последних она выражена сильнее. В постменопаузе экскреция пиридиновых связей коллагена может усиливаться на 50–100%.

Особенности маркеров костного метаболизма и состояния костной ткани у женщин после билатеральной овариэктомии

1. Наиболее выраженное нарушение процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над формированием наблюдается в первый год после оперативного вмешательства. С увеличением срока после операции отмечается нормализация исходно повышенных Пид, Дпид и κ ЩФ у большинства пациенток, у которых такие изменения регистрировались на 1-м году после выполненного вмешательства.

2. У пациенток с хирургической менопаузой повышение экскреции как Пид, так и Дпид отмечается уже в первые месяцы после билатеральной овариэктомии. Максимальная степень повышения маркеров костной резорбции (Пид и Дпид) в 1,3–2,5 раза выявлена в первый год после оперативного вмешательства.

3. Усиленная экскреция Пид и Дпид продолжается в течение длительного времени и составляет 5–10 лет и более после операции.

4. Анализ частоты усиления экскреции Пид и Дпид в зависимости от срока после овариэктомии выявил, что у большинства обследованных женщин с хирургической менопаузой повышение концентрации маркеров костной резорбции наблюдалось в более ранние сроки после операции. В первый год после удаления яичников Пид был повышен у 91%, Дпид – у 75% обследованных женщин (см. рис. 1). При исследовании частоты и степени повышения Пид и Дпид мочи в более поздние сроки (от 1 года до 5 лет) было установлено их постепенное снижение с увеличением сроков наблюдения. Наименее выраженной была частота повышения маркеров костной резорбции у женщин со сроком более 5 лет после овариэктомии.

5. Наибольшая скорость потери костной ткани, по данным ДЭРА, наблюдается в первый год после оперативного вмешательства. В первые 12 месяцев после операции снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, по данным ДЭРА, может достигать 7–17%.

6. С увеличением срока после оперативного вмешательства потеря МПКТ снижается.

7. Несмотря на системный характер развития остеопороза после БО, потеря костной массы происходит неравномерно в различных частях скелета. Наибольшие потери МПКТ и развитие остеопороза уже через 2–3 года после оперативного вмешательства отмечены в поясничном отделе позвоночника (рис. 2). В шейке бедра эти изменения развиваются значительно медленнее. Даже на отдаленных сроках после овариэктомии не было выявлено ни одного случая остеопороза по данным ДЭРА (рис. 3).

Полученные данные отражают основные патогенетические механизмы нарушения костного метаболизма у пациенток с хирургической менопаузой. Хирургическая менопауза сопровождается усилением костной резорбции, наиболее выраженной в первый год после удаления яичников (быстрая фаза), с последующим уменьшением ее интенсивности в более поздние сроки (медленная фаза). Резкое усиление процессов костной резорбции при одновременном снижении процессов формирования, возникающее уже в первые месяцы после оперативного вмешательства, является причиной столь быстрой потери костной ткани в первый год после овариэктомии. Остро возникающий дефицит половых гормонов после овариэктомии приводит к нарушению баланса

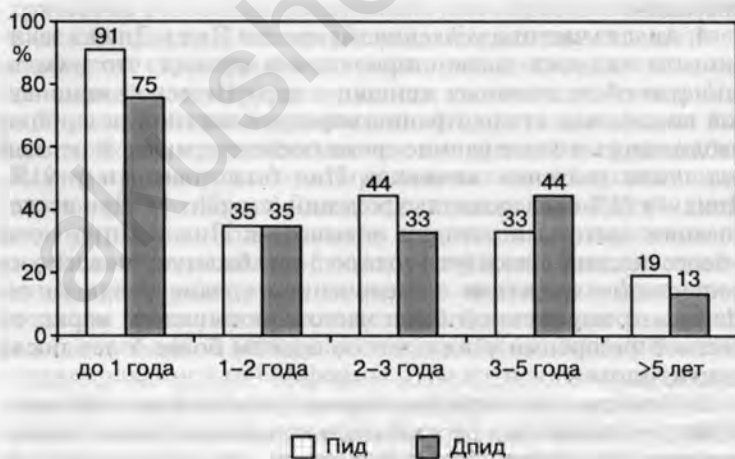


Рис. 1. Частота повышения маркеров костной резорбции у женщин после овариэктомии (n=152) в зависимости от срока после оперативного вмешательства

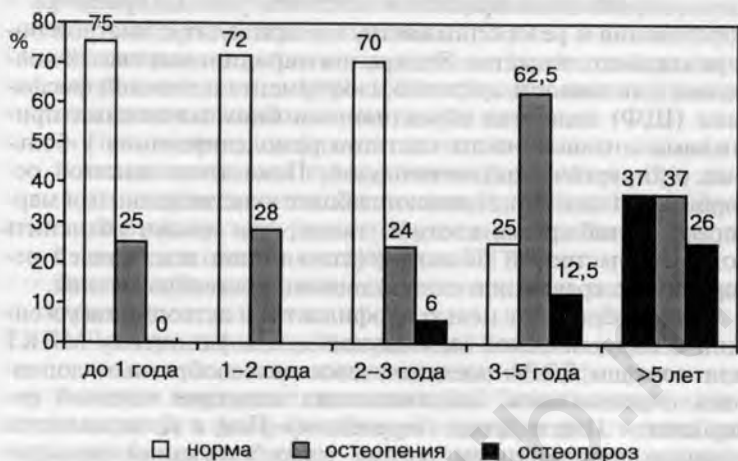


Рис. 2. Частота возникновения остеопении и остеопороза по данным ДЭРА (L₂-L₄) у больных (n=152) с хирургической менопаузой в зависимости от срока после операции

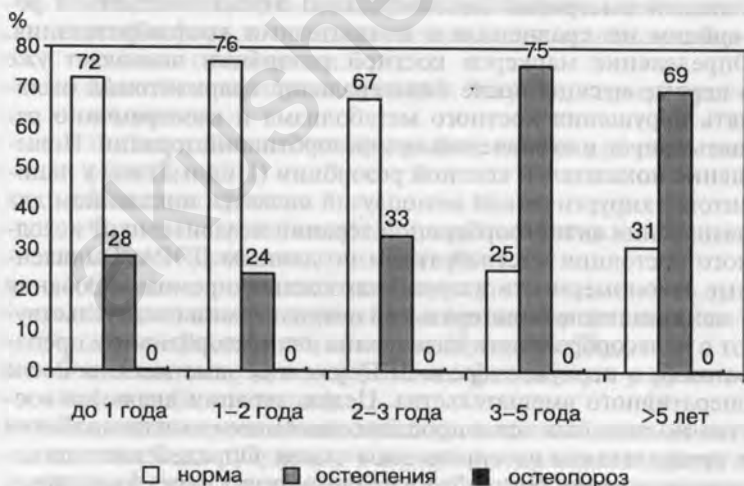


Рис. 3. Частота возникновения остеопении и остеопороза в шейке бедра по данным ДЭРА у больных с хирургической менопаузой (n=152) в зависимости от срока после операции

двух сопряженных процессов костного ремоделирования — образования и резорбции кости, что приводит к быстрой потере костного вещества. Экскреция пиридиновых связей коллагена и активность костного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ) являются объективными биохимическими признаками интенсивности костного ремоделирования у больных с хирургической менопаузой. Показатели костной резорбции (Пид и Дпид) являются более чувствительными маркерами метаболизма костной ткани, что можно объяснить большей быстротой биологического ответа показателей резорбции по сравнению с показателями костеобразования.

Таким образом, с целью профилактики остеопороза у женщин с хирургической менопаузой исходную оценку МПКТ при помощи ДЭРА представляется целесообразным дополнять определением биохимических маркеров костной резорбции — Пид и Дпид. Определение Пид и Дпид является важным неинвазивным тестом, способствующим повышению точности ранней диагностики нарушений костного метаболизма у женщин после овариэктомии *и своевременному назначению антирезорбтивной терапии*. Биохимические показатели костной резорбции являются высокочувствительными маркерами метаболизма костной ткани, что можно объяснить большей быстротой биологического ответа показателей резорбции по сравнению с показателями костеобразования. Определение маркеров костной резорбции позволяет уже в первые месяцы после билатеральной овариэктомии выявлять нарушения костного метаболизма и своевременно решать вопрос о назначении антирезорбтивной терапии. Повышение показателей костной резорбции (Пид и Дпид) у пациенток с хирургической менопаузой является показанием для назначения антирезорбтивной терапии независимо от исходного состояния костной ткани по данным ДЭРА. Выявленные закономерности в процессах костного ремоделирования у женщин после билатеральной овариэктомии свидетельствуют о целесообразности назначения антирезорбтивных препаратов (и в первую очередь ЗГТ) уже в первые месяцы после оперативного вмешательства. Целью терапии являются восстановление баланса в процессах костного ремоделирования и профилактика потерь костной ткани. Определение в динамике экскреции Пид и Дпид позволяют уже через 6 мес. лечения оценивать эффективность проводимой терапии, тогда как количественная оценка МПКТ при помощи DEXA позволяет оценить эффективность проводимой терапии лишь через 12–24 мес. после ее начала.

Профилактика и лечение постменопаузального остеопороза после билатеральной овариэктомии

- Адекватное потребление кальция с пищей и добавление солей кальция – до 1000–1500 мг/сут. (предпочтительно использовать карбонат или цитрат кальция).
 - При наличии дефицита магния показано дополнительное введение препаратов магния (Магне В₆), поскольку недостаток магния может приводить к существенному нарушению функции паращитовидной железы и снижению эффектов ПТГ.
- Диета, включающая адекватное поступление кальция с пищей.
 - Для лучшей абсорбции кальция в кишечнике наиболее оптимальное соотношение кальций/фосфор в пищевых продуктах составляет 2:1. Такое соотношение кальция и фосфора обнаружено в овощах с зелеными листьями (сельдерее, салате зеленом, зеленом луке) и морской капусте.
 - Ограничение употребления продуктов с высоким содержанием жиров, поскольку они снижают абсорбцию кальция в кишечнике.
 - Ограничение употребления безалкогольных напитков, поскольку они содержат повышенное количество фосфора и снижают возможности использования кальция организмом.
 - Молочные продукты – творог, йогурты, сыры, сметана, молоко.
 - Рыба (особенно вяленая рыба с костями и сардины с костями).
 - Маслины, фасоль.
 - Фрукты – сушеные яблоки, курага, инжир.
 - Орехи – особенно миндаль, арахис.
 - Семена – подсолнечника, кунжут.
 - Ограничение потребления жирных сортов мяса, содержащих повышенное количество фосфора.
- Физические нагрузки (комплекс физических упражнений, ходьба, плавание).
- Достаточная инсоляция либо прием дополнительно витамина D для улучшения абсорбции кальция в кишечнике и стимуляции процессов костного ремоделирования.
- Отказ от курения, злоупотребления алкоголем.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Основные положения

- Раннее (в первые недели после оперативного вмешательства) назначение ЗГТ для предотвращения ускоренной потери костной ткани в первый год после БО.
- ЗГТ оказывает антирезорбтивный эффект на любом сроке после оперативного вмешательства.
- ЗГТ вне зависимости от пути введения препаратов оказывает выраженное антирезорбтивное действие на костную ткань.
- Пациенткам с удаленной маткой и придатками монотерапия эстрогенами (Прогинова, Эстрофем) назначается перорально в дозе 2 мг/сут. или парентерально – (Дивигель – 1 г/сут., Климара – 50 мкг/сут.). Женщинам с интактной маткой рекомендуется комбинированная циклическая терапия, при которой в состав препарата входит гестаген, являющийся производным 19-нортестостерона, обладающий остаточной андрогенной активностью (Циклопрогинова, Климонорм, Дивина, Трисеквенс).
- Максимальное увеличение минеральной плотности костной ткани, по данным ДЭРА, отмечено при использовании комбинированной эстроген-гестагенной ЗГТ в непрерывном режиме, так как после 5 лет непрерывной терапии эстрогенами их антирезорбтивный эффект на костную ткань **может снижаться** и возобновляется потеря костной ткани. Возможно, это связано с тем, что не менее важным фактором в развитии остеопороза после овариэктомии является дефицит прогестерона и андрогенов, который приводит к снижению активности костеобразования (Lee J., 1996). Использование монофазной комбинированной эстроген-гестагенной терапии препятствует потере костной ткани (эффект эстрогена) и стимулирует формирование новой костной ткани (эффект прогестерона). Этот факт оправдывает назначение комбинированной ЗГТ в непрерывном режиме (препараты Клиогест, Климодиен, Индивина) при быстрой потере костной ткани, в том числе в первый год после утраты функции яичников, даже у женщин с гистерэктомией, у которых нет необходимости в защите эндометрия.
- Пациенткам с дефицитом андрогенов предпочтительно назначение эстроген-андрогенной терапии (Гинодиан-депо).

- Пациенткам с удаленной маткой с целью восстановления процессов костеобразования показано сочетание монотерапии эстрогенами с негормональными препаратами многопланового действия, **благоприятно** влияющими на процессы формирования костной ткани (Остеогенон, Остеохин, АльфаД₃-Тева).
- При наличии противопоказаний к ЗГТ с целью профилактики и лечения остеопороза используются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (Фарестон, Ралоксифен и др.), бифосфонаты (Бонефос, Фосамакс, Ксидифон и др), препараты кальцитонина (Миакальцик).

Миакальцик (кальцитонин лосося) представлен двумя формами: назальный аэрозоль (по 200 МЕ в одной дозе) и раствор для инъекций (по 100 МЕ в одной ампуле). Препарат угнетает костную резорбцию и стимулирует костеобразование, увеличивает минеральную плотность костной ткани и, как следствие, снижает риск переломов. Обладает выраженным анальгетическим действием. Назальный аэрозоль применяется по 200 МЕ в день, раствор для внутримышечных или подкожных инъекций по 100 МЕ через день. Длительность лечения — 2–3 мес. Повторные курсы после перерыва в 2–3 мес. Предпочтение отдается использованию назального аэрозоля ввиду лучшей переносимости данной формы препарата и меньшей частоты побочных эффектов.

В комплексе с ЗГТ для лечения и профилактики остеопороза применяются препараты солей кальция. Достаточное потребление кальция и витамина D₃ — необходимое условие снижения риска переломов, связанных с остеопорозом. К препаратам, отвечающим современным требованиям, относится Кальций-D₃ Никомед, который восполняет дефицит кальция и витамина D₃, нормализует обмен кальция и фосфора, особенно в костной ткани. В одной жевательной таблетке содержится кальция карбоната 1250 мг (эквивалентно 500 мг кальция) и холекальциферола (витамин D₃) 200 МЕ.

Дискуссионным остается вопрос об оптимальной длительности заместительной гормональной терапии. Считается, что после билатеральной овариоэктомии минимальный срок назначения ЗГТ с целью профилактики остеопороза составляет не менее 3–5 лет.

МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

Я. З. Зайдиева

Применение и приемлемость заместительной гормонотерапии (ЗГТ) значительно увеличились за последние годы в большинстве европейских стран и Америке, во многом благодаря пониманию со стороны врачей и женщин, что данная терапия обладает разносторонними положительными эффектами, а не только купирует ранние климактерические симптомы. Так, если в 1984 г. женщины в возрасте 50–56 лет использовали ЗГТ в 7% случаев, то в 1990 г. ее применяли 21% женщин, в 1996 г. – 35%, а в 1998 г. их число возросло до 46%. В настоящее время наибольшее число женщин, использующих ЗГТ, в США (49%). В европейских странах наблюдается значительная вариабельность назначения ЗГТ: чаще в Скандинавских странах (Швеция – 38%, Дания – 35%, Норвегия – 28%, Финляндия – 20%) и Англии (26%), реже – в Италии и Испании. Однако остается проблемным вопрос согласия женщин на длительный прием ЗГТ из-за возможных негативных реакций, возникающих при ее назначении без учета индивидуальных особенностей пациентов. В связи с этим для улучшения приемлемости ЗГТ очень важен индивидуальный подбор препаратов, имеющих сегодня на рынке.

Факторы, определяющие выбор режима ЗГТ и пути введения препаратов, следующие: наличие интактной матки или гистерэктомии и показания к ней; фаза климактерия (пре-, пери- или постменопауза); доминирующие в клинической картине симптомы климактерических расстройств; ориентация женщин на менструальноподобную реакцию или на отсутствие ее на фоне ЗГТ.

При оценке закономерных кровотечений, возникающих на фоне ЗГТ, необходимо учитывать три независимых фактора: механизмы, вовлеченные в процесс возникновения маточного кровотечения; необходимость «защиты» эндометрия на фоне монотерапии эстрогенами с помощью прогестагенов; отношение женщин к кровотечению.

Слизистая оболочка матки имеет мезенхимальное происхождение и состоит из двух слоев: функционального и базаль-

ного. В климактерии происходит постепенная атрофия функционального слоя эндометрия, но базальный слой сохраняет свои гормональные рецепторы, стероидогенные свойства, ферментативный аппарат, обладает памятью, пластичностью и регенеративными свойствами (даже после менопаузы), являясь органом-мишенью для половых гормонов. Хотя эта ткань является гормонозависимой, она обладает реальной автономией со своим ферментативным аппаратом и иммунной системой, способна к стероидогенезу, вырабатывая на местном уровне не только эстрадиол и сульфат эстрона, андрогены и пролактин, но и простагландины, маркерные протеины, различные ростовые факторы (ЭФРФ, ИПФР-1 и 2 и их рецепторы, ТФР 1- α и 1- β , ЭФРС), густо снабжена сетью кровеносных сосудов.

Механизм действия экзогенных гормонов (эстрогенов, прогестагенов) на эндометрий в климактерии аналогичен эндогенному влиянию стероидных гормонов женщин пременопаузального возраста. Эстрогены оказывают свое действие путем прямого стимулирующего эффекта, связываясь с собственными рецепторами, и опосредованного — стимулируя ростовые факторы. Гистологически пролиферативный эффект характеризуется увеличением числа митозов в ядрах железистого эпителия, фибробластах и эндотелии сосудов. Проллиферативное действие эстрогенов в эндометрии зависит от типа эстрогена и его уровня в плазме крови. В свою очередь уровень эстрадиола в крови зависит от дозы, пути введения и приемлемости эстрогенов, метаболизма их в печени (на который могут повлиять курение, масса тела, функция печени, прием лекарств), а также от функции яичников. Прогестагены при наличии прогестерон-зависимых рецепторов, синтез которых стимулируют эстрогены, вызывают характерные изменения в эндометрии: подавляют синтез эстрогенных рецепторов; стимулируют синтез белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста; повышают синтез фермента 17 β -дегидрогеназы, способствующего конверсии более активного эстрадиола в менее активный эстрон; снижают время нахождения эстрогенов в ядре клетки; регулируют процесс апоптоза.

В конце 70-х годов ретроспективными исследованиями было установлено, что длительная «неблокируемая» монотерапия эстрогенами увеличивает риск развития гиперплазии и рака эндометрия (RR=4). Добавление адекватных доз прогестагенов к терапии эстрогенами в течение 10–14 дней на цикл снижает этот риск. При этом крайне важным является

суммарная доза прогестagens на цикл лечения, так как введение прогестagens менее 10 дней снижает этот риск только до 3,1, в течение 10 дней до 1,3.

У большинства женщин (80–90%) в перименопаузе циклический режим ЗГТ неизбежно вызывает *закономерное менструальноподобное кровотечение*, которое возникает в результате прекращения приема прогестagens. Параметрами, обычно используемыми для оценки кровотечения, являются интенсивность, длительность и регулярность. ЗГТ в циклическом режиме не следует назначать более 5 лет непрерывно, поскольку недавно проведенные исследования свидетельствуют о повышении риска развития рака эндометрия в 2,7 раза при длительном (более 5 лет) использовании ЗГТ.

Во избежание ежемесячных кровотечений в постменопаузе рекомендуется режим непрерывной комбинированной ЗГТ. Несмотря на то что при такой схеме применения ЗГТ примерно в 10–35% случаев в первые полгода приема наблюдаются скудные кровяные выделения, в последние годы отдается предпочтение непрерывному режиму ЗГТ. Приемлемость так называемых препаратов без кровотечения возросла с 67 до 81%. Это связано с появлением новых комбинированных препаратов, содержащих низкие дозы как эстрогенного, так и гестагенного компонентов, что снижает частоту побочных эффектов и риск развития рака эндометрия ($RR=0,2$) и дает возможность выбрать препарат для ЗГТ.

На фоне комбинированной ЗГТ могут возникнуть *аномальные кровотечения*. При циклическом режиме ЗГТ – это обильные или длительные кровотечения в ожидаемые дни закономерной менструальноподобной реакции, а также ациклические кровяные выделения из половых путей. На фоне непрерывной комбинированной ЗГТ аномальным считается кровотечение после длительного периода аменореи или кровотечение, продолжающееся более 6 мес. после начала терапии.

Несмотря на то что основным индуктором кровотечения является прогестagen, доказано, что эстрогены играют доминирующую роль в возникновении кровотечения на фоне комбинированного режима ЗГТ. Причинами кровотечений «прорыва» могут быть: атрофия слизистой (без патологии), снижение биоактивности половых гормонов. Вероятность появления кровотечения «прорыва» на фоне комбинированного непрерывного режима ЗГТ повышается при уровне эстрадиола в плазме крови >40 пг/мл ($RR = 2,9$). Причинами ациклических маточных кровотечений на фоне любого режима ЗГТ мо-

гут быть: органическая патология гениталий (полипы, миоматозные узлы, гиперплазия эндометрия, опухоль яичников); заболевания эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной, надпочечников); нарушение функции системы гемостаза; одновременный прием лекарств (антикоагулянтов, стероидов, барбитуратов и др.), химио-, рентгено-, лучевая терапия.

Считается, что среди причин отказа от ЗГТ или раннего ее прекращения основной является наличие маточных кровотечений. Однако по данным опроса женщин, отменивших ЗГТ из-за побочных реакций, только в 5% случаев причиной прекращения терапии были кровотечения. Обсуждая этот вопрос, европейское общество «Женщины и менопауза» в 2000 г. сделало заключение: «Наличие вагинального кровотечения на фоне ЗГТ не является основной проблемой для женщины, если перед началом лечения женщина получает необходимую консультацию и в течение всего периода лечения находится под медицинским наблюдением».

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

В.Е.Балан, З.К.Есефидзе, З.К.Гаджиева

Дефицит эстрогенов — установленная и доказанная многочисленными исследованиями причина развития урогенитальных расстройств у женщин в климактерии (Utian W.H., 1987).

Среди специалистов, занимающихся проблемой лечения урогенитальных расстройств, основным предметом дискуссии являются споры вокруг наиболее оптимального выбора вида терапии — системного или локального пути введения эстрогенов. Имеется несколько причин продолжающихся до настоящего времени разногласий. Основная заключается в позиции врачей и взгляде ряда ученых на урогенитальные расстройства как на исключительно локальную проблему у женщин в постменопаузе, возникающую, когда уровень образуемых эндогенно эстрогенов не станет ниже эстрогенной активности, необходимой для стимуляции пролиферации эндометрия, что составляет около 50 нг/мл.

Кроме того, длительное время считалось, что в отличие от эстрадиола, применяющегося в составе препаратов для заместительной гормонотерапии (ЗГТ), специфическим вагинотропным действием обладает только эстриол. Специфическое связывание эстриола в тканях влагалища постменопаузальных женщин, не наблюдаемое в матке, было обнаружено R. Bergnik и соавт. (1997). Это и сделало его предпочтительным препаратом для лечения урогенитальных расстройств. Исследованиями последних лет было доказано, что эстриол и эстрадиол связываются с одним и тем же специфическим рецептором, так как не было найдено никаких различий в физико-химических свойствах рецептора эстрогена во влагалище и матке. Несоответствие влияния эстриола и эстрадиола на матку и влагалище с позиций современных знаний, по-видимому, может быть объяснено следующими фактами.

1. Различиями в поглощении и задержке различными тканями-мишенями эстриола и эстрадиола.

2. Различиями в сродстве, специфичности и концентрации эстрогеновых рецепторов в различных тканях.

3. Разницей в метаболизме эстриола и эстрадиола в тканях-мишенях, приводящих к различным конечным реакциям тканей.

По своей эффективности эстрогены делятся на высоко-, средне- и низкоэффективные. Эффективность различных эстрогенов зависит от дозы, пути введения, числа эстрогенных рецепторов в различных органах-мишенях и специфических эффектов (снижения уровня гонадотропинов, метаболизма в печени, влияния на эндометрий).

Эффективность различных эстрогенов или их относительный потенциал зависят от их сродства с рецепторами. Активность эстрогенов связана с их способностью связываться с рецепторами и временем удерживания комплекса рецептор-эстроген в ядре.

Наиболее широко применяемыми в Европе эстрогенными компонентами в составе препаратов, используемых для ЗГТ, является 17β -эстрадиол и его предшественник — эстрадиол-валерат. При оральном применении последнего большая часть его быстро всасывается и метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и печеночными факторами при прохождении через печень. Так как после приема внутрь эстрадиол-валерат быстро гидролизуется, его доза эквивалентна дозе эстрадиола, а фармакокинетика и эффекты обоих препаратов идентичны. Биологическая активность орального эстрадиола составляет 5%.

Несмотря на многолетний опыт использования, интерес клиницистов к эстриолу не только не падает, но и увеличивается с тех пор, как была продемонстрирована его эффективность в отношении урогенитальной атрофии и снижении в несколько раз потребления антибиотиков у пожилых пациентов с развивающимися рецидивирующими инфекциями мочевого тракта.

После однократного введения эстриола в эксперименте ядерный хроматин замещается комплексом эстроген-эстриолового рецептора на слишком короткий период времени (1–4 ч), чтобы вызвать полную утеротропную реакцию, сопровождаемую пролиферацией эндометрия. Сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу приблизительно в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. В сродстве рецепторов влагалища и эндометрия различия не установлены.

Существуют единичные работы, указывающие на существование эстроген-связывающего белка во влагалищной ткани (Bergnik E.W., 1997). Однако в дальнейшем подтверждений этих данных опубликовано не было.

Вместе с тем при применении эстриола в виде медленно высвобождающегося агента (обычно местные аппликации эстриола с парафином), а также многократно в течение суток вызывали образование высокопродуктивно связывающихся с эстрогенами белков (участки 2-го типа, коррелирующих с утерогенным действием, аналогичным такому при введении эстрадиола). Следовательно, действие эстриола как «слабого эстрогена», не вызывающего пролиферации эндометрия, возможно только при однократном введении внутрь 2 или 4 мг в день или вагинально не более 0,5 мг в день. При 2,4 или 3-кратном приеме 2 мг, а также при применении высоких доз эстриола (8 мг в день и более) его гормональная активность повышается.

При приеме внутрь эстриол почти полностью конъюгируется в желудочно-кишечном тракте до глюкуронидов (80–90%) и их сульфатов (10–20%). Только 1–2% от введенных стероидов попадает в кровоток. В то время как эстриол-3-сульфат тоже появляется в крови, глюкурониды быстро выводятся, концентрация сульфата в сыворотке в 500 раз выше, чем свободного эстриола. Пиковый уровень эстриола (75 нг/мл) определяется через 2 ч после приема 8 мг; эта концентрация увеличивается в течение 4 нед. применения эстриола до уровня 130 нг/мл, при том что концентрация конъюгированного эстриола в сыворотке не повышается. После достижения максимальной концентрации уровень эстриола снижается с периодом полураспада 9–10 ч. Так как кишечно-печеночный кровоток в значительной степени влияет на уровень эстриола, пищеварение может вызвать второй пик концентрации, который способен усилить действие эстриола. Следовательно, для предотвращения пролиферации эндометрия рекомендуется принимать эстриол в вечерние часы.

При вагинальном применении гораздо меньше эстриола подвергается метаболизму, чем при приеме внутрь, и 20% дозы появляется в виде неконъюгированных стероидов в крови. При дозе 0,5 мг пиковый уровень концентрации 100–150 нг/мл наблюдается через 2 ч.

При сочетанном использовании эстрадиола вместе с эстриолом последний не оказывает сколько-нибудь значимого биологического эффекта, он не усиливает и не подавляет действие эстрадиола, что предполагает возможность их совместного применения при урогенитальных расстройствах, сочетающихся с другими климактерическими расстройствами.

Местное применение эстрогенов при урогенитальных расстройствах считается наиболее оптимальным в лечении атро-

фических изменений в структурах урогенитального тракта. Эффект эстрогенов, вводимых местно, достигается двумя способами: локальный диффузией или вагинальной абсорбцией. При локальной диффузии эстрогены способны проникать из влагалища в структуры нижней трети урологического тракта, достигать в них адекватных концентраций, взаимодействовать с рецепторами и вызывать закономерную ответную реакцию в этих структурах. Однако этот механизм ставится под сомнение возможно и в связи с нарушением кровообращения в структурах урогенитального тракта. Вместе с тем выраженная вагинальная абсорбция эстрогенов позволяет предполагать, что при местном применении эстрогены абсорбируются и достигают структур урогенитального тракта через общий кровоток.

Локально применяются и низкие дозы эстрадиола — 8 мкг в день (Nilsson K., 1993). Причина выраженной эффективности столь низких доз вагинально применяемых эстрогенов недостаточно ясна. Однако многочисленными исследованиями установлено, что для клинического снижения интенсивности симптомов урогенитальных расстройств достаточно всего 10–15% от принятой оральной дозировки (Smith P. et al., 1990). Столь низкий уровень вводимого эстрадиола или эстриола не требует назначения гестагенов. Кроме того, для вагинально вводимых низкодозированных эстрогенных препаратов не существует ни абсолютных, ни относительных противопоказаний. Однако отсутствие их системного воздействия делает неэффективным применение этих соединений при климактерическом синдроме и профилактике остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.

С 1991 г. низкодозированные эстрогены для влагалищного применения были объявлены в Швеции лекарственными препаратами, отпускаемыми без рецепта и не требующими медицинского наблюдения. Эффективность лечения низкими дозами эстрогенов была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, касающихся атрофического вагинита, атрофического цистоуретрита и недержания мочи.

Хотя некоторые авторы полагают, что локальное применение эстрогенов эффективно только для лечения атрофического вагинита и цистоуретрита, а препараты с системным воздействием предпочтительны при истинном недержании мочи при напряжении и неотложном неудержании мочи, неоднозначным является взгляд на эффективность заместительной гормонотерапии при истинном недержании мочи при напряжении. Однако анализ данных литературы показал, что до сих

пор отсутствуют крупные плацебо-контролируемые исследования. Единственное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование J. Fante и соавт. (1996) продемонстрировало отсутствие объективного улучшения в истинном недержании мочи при напряжении у 83 женщин в постменопаузе после 3 мес. системной ЗГТ, что, по нашему мнению, явно недостаточно, так как объективное улучшение отмечено нами только через 6 мес. от начала лечения.

Значение метаболизма эстрогенов во влагалище и участие в нем специфических энзимов продолжает изучаться.

В вагинальном эпителии происходят связывание и первичный метаболизм алифатических углеводов. Катализатором активации энзимов является микросомальный цитохром — P-450 монооксигеназа. Этот процесс находится под контролем половых стероидов, и низкая его активность наблюдается у молодых животных, а также у животных, получающих эстрадиол.

Низкую метаболическую активность алифатических углеводов у животных, получавших эстрадиол, пытаются объяснить наличием поверхностных, пикнотических клеток, представляющих барьер для диффузии различных веществ, вводимых во влагалище.

До настоящего времени нет ясности в вопросе о способности влагалищного эпителия, аналогично другим органам, метаболизировать местно введенные эстрогены в С2- и С4-гидроксилированные метаболиты, так называемые катехол-эстрогены, являющиеся основными метаболитами эстрогенов у млекопитающих и человека. Катехол-эстрогены способны связываться с рецепторами эстрогенов, но в меньшей степени и с меньшей относительной связывающей способностью (ОСС), чем эстрадиол, но с большей, чем эстриол ($E_2=100$; $4OH-E_2=45$; $2OH-E_2=24$ и $3H'-эстриол=11$).

Биологические эффекты катехол-эстрогенов зависят не только от величины ОСС, но и от типа взаимодействия рецептор-лиганд. Потенциально они могут взаимодействовать с рецептором как эстрогены. Кроме того, $4OH-E_2$ и $3H'$ -эстриол являются эффективными стимуляторами синтеза простагландинов, которые в свою очередь могут включаться в процессы пролиферации эпителиальных клеток.

Катехол-эстрогены могут подвергаться метилированию при участии энзима катехол-0-метилтрансферазы (КОМТ). В результате метилирование катехол-эстрогенов ОСС снижается менее чем на 1% от такового для эстрадиола и эстриола. Наличие КОМТ отмечали в некоторых эпителиальных клет-

ках, включая клетки влагалища крыс. В некоторых случаях первичная функция КОМТ заключается в метаболизировании катехол-эстрогенов в большей степени, чем катехоламинов.

Сходная метаболическая способность тканей влагалища человека может ограничивать биологические эффекты после локального введения эстрогенов (ограничение абсорбции).

Влагалищная абсорбция эстрогенов является на сегодняшний день предметом дискуссий, и исследования по этому поводу далеки от завершения. Вагинальная абсорбция эстрогенов зависит от применяемого эстрогена, используемого наполнителя и степени зрелости вагинального эпителия (Nilsson K., 1993).

При применении в растворах абсорбция очень выражена, дает высокие сывороточные концентрации эстрогенов, которые затем снижаются за очень короткий период времени. При применении вагинальных эстрогенов в таблетках абсорбция менее выражена, но минимальной является абсорбция при применении эстрогенов в кремах и свечах (Deutsch S. et al., 1981).

На абсорбцию эстрогенов оказывает влияние зрелость влагалищного эпителия: при достижении зрелости влагалищного эпителия абсорбция снижается или прекращается, что позволяет рассматривать влагалищный эпителий как своеобразную «систему саморегуляции» или упрощенно — «встроенной системой в систему» против передозировки эстрогенов, вводимых локально, влияющей на локальный метаболизм эстрогенов.

Для лечения урогенитальных расстройств одинаково эффективными считают применение и системных, и локальных препаратов для заместительной гормонотерапии, а, по мнению С. Sultana (1994), важными для лечения являются тип и доза эстрогена, а не путь его введения,

Но если роль эстрогенов в лечении симптомов постменопаузальной урогенитальной атрофии на сегодняшний день не вызывает сомнений, то роль прогестерона и андрогенов в терапии этих состояний считается изученной недостаточно.

Интересным является установленный факт об избирательной редукции прогестероном рецепторов эстрогенов только в матке, а не во влагалище или уретре, что делает ограниченным применение гестагенов без сочетания с эстрогенами в лечении урогенитальных расстройств.

Роль андрогенов в гормонотерапии урогенитальных расстройств

Роль андрогенов в ЗГТ при климактерических расстройствах — вопрос, до настоящего времени окончательно не изученный. Мнения клиницистов по этому поводу весьма разноречивы. Некоторые авторы считают, что добавление андрогенов в препараты для ЗГТ не представляет интереса (Greenblatt R., 1988), тогда как другие (Colvard D. et al., 1989) полагают, что андрогены у женщин являются «ключом» в поддержании жизненной энергии, когнитивной (познавательной) функции и либидо.

Андрогены в постменопаузе продуцируются клетками theca interna стромы и надпочечниками. Они являются основным источником эстрогенов у женщин этой возрастной группы. Существует три клинически значимых группы андрогенов.

1. Предшественники — дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидро-эпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендион.

2. Тестостерон — классический андроген.

3. Многочисленные метаболиты тестостерона, к которым относится андростендион.

Андростендион, тестостерон и ДГЭА у женщин секретируются и надпочечниками, и яичниками, а ДГЭА-С — исключительно надпочечниками. Помимо яичников и надпочечников третьим местом продукции андрогенов является жировая ткань.

Метаболизм андрогенов происходит в основном в печени. На тканевом уровне тестостерон может метаболизироваться в эстрадиол или, подвергаясь воздействию 5- α -редуктазы, конвертироваться в ДГЭА. Тестостерон, принимаемый орально, быстро метаболизируется и инактивируется в печени. Период полураспада его составляет 10–20 мин. Андрогены экскретируются почками. В связи с этим используют его масляные формы или медленно высвобождающие препарат капсулы.

Однако происхождение половины тестостерона плазмы — это результат превращения андростендиона и ДГЭА в периферических тканях. В клетках-мишенях тестостерон трансформируется в 5- α -дегидротестостерон, являющийся активным метаболитом.

В плазме только 1% тестостерона является свободным, 20% связано с альбумином, а 80% — с ПССГ, обладающим ограниченной связывающей способностью, но высоким сродством к тестостерону. Биологически активным является только свободный тестостерон.

С возрастом уровни андростендиона снижаются незначительно, а уровни дегидроэпиандростерон сульфата уменьшаются со скоростью 2% в год и к 80 годам составляют только 20% от такового у молодых женщин.

Исключительным является влияние андрогенов на когнитивные функции, ухудшающиеся с возрастом. В особенности это касается короткой и длительной памяти, а также способности к логическим рассуждениям.

Однако спорным остается вопрос, является ли это прямым действием андрогенов или результатом их конверсии в эстрогены. Полагают, что у женщин в постменопаузе с развивающимися депрессивными симптомами именно андрогены, модулируя синтез и обмен β -эндорфинов, способствуют улучшению настроения и уменьшению признаков депрессии.

С обнаружением рецепторов к андрогенам на остеобластах связывают их положительное влияние на костный метаболизм, ремоделирование и формирование костной ткани.

Имеется достаточное количество работ, посвященных улучшению трофических свойств структур урогенитального тракта под влиянием андрогенов, особенно симптомов атрофического вагинита и циституриции.

У части женщин, несмотря на адекватную ЗГТ, контролируемое снижением индекса Куппермана, дискомфорт в урогенитальном тракте не купируется. В этой ситуации, как показали исследования с применением двойного слепого метода, добавление андрогенов оказывает положительный эффект на симптомы поллакиурии, никтурии, диспареунии и сухости во влагалище, а также на психологические проблемы, сопряженные с урогенитальной атрофией.

У части женщин, несмотря на ряд положительных эффектов андрогенов, при климактерических расстройствах существует риск побочных эффектов терапии андрогенами (метаболические, косметические и психологические). Больше всего опасений вызывает возможный неблагоприятный эффект андрогенов на профиль липидов, вазодилатацию и атерогенез коронарных артерий (Grodsiein F. et al., 1996).

Данные литературы, посвященной этому вопросу, весьма разноречивы. Nichkoc и соавт. (1993) отметили отрицательное действие комбинации метилтестостерона и эстрогенов на метаболизм липопротеинов — снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина-1. Позднее Barrett-Connog и соавт. (1996) сравнили профили липидов и липопротеинов у женщин в постменопаузе, получавших сочетание эстрогенов и метилтестостерона, с тако-

выми у женщин, получавших только конъюгированные эстрогены. Сочетание андрогенов с эстрогенами снижало концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности практически на 18%, в то время как конъюгированные эстрогены увеличивали эти концентрации приблизительно на те же 18%.

Однако сочетание эстрогенов с андрогенами не влияет на другие антисклеротические эффекты эстрогенов, не связанные с метаболизмом липопротеинов плазмы, к которым относится подавление утилизации липопротеинов низкой плотности в коронарных артериях и поддержание нормальной сосудистой резистентности.

Исследованиями последних лет было показано, что неблагоприятное воздействие андрогенов на липидный профиль крови у женщин в постменопаузе связано исключительно с оральным приемом метилтестостерона. Парентеральные формы андрогенов не оказывают неблагоприятного действия на плазменные уровни липидов (Gambrell R., 1992).

При сравнении соотношений липидов в плазме постменопаузальных женщин, получавших парентерально только эстрогены и комбинацию эстрогенов и андрогенов в течение 2 лет, не было выявлено различий в уровнях общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности.

В настоящее время большой интерес вызывает использование парентеральных форм, содержащих сочетание естественных эстрогенов и дегидроэпиандростендиона или его сульфата (Mortola J., Yeu S., 1990), оказывающих минимальное отрицательное воздействие на липидный спектр крови, выраженное положительное воздействие на формирование костной ткани, депрессивные состояния, ментальные функции и трофику структур урогенитального тракта. Это благоприятное сочетание позволяет широко использовать парентеральные формы андрогенов при урогенитальных расстройствах, сочетающихся с другими климактерическими расстройствами (препарат Гинодиан-Депо).

Нами установлено, что урогенитальная атрофия чаще всего сочетается с климактерическим синдромом (79,4%), дислипотеинемией (86,25%) и остеопорозом (56,2%). Поэтому при выборе типа препарата для заместительной гормонотерапии эти факторы необходимо учитывать.

Если урогенитальные расстройства развиваются у женщины в климактерии изолированно, вопрос может решаться в пользу локального применения эстрогенов. В случае сочета-

ния симптомов урогенитальной атрофии с климактерическим синдромом, необходимости проведения профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза вопрос решается в пользу применения системной ЗГТ.

По данным D. Barlow (1991) и G. Bachman (1992), у 40–55% женщин с атрофическим вагинитом и цистоуретритом, получающим системную ЗГТ, отмечено неполное исчезновение симптомов. В этих случаях используется сочетание системной и местной ЗГТ, причем более эффективным является назначение препаратов, содержащих эстрадиол для системного воздействия и эстриол для локального, так как при сочетанном использовании их биологический эффект не усиливается.

ЗГТ урогенитальных расстройств

Назначение системной ЗГТ должно соответствовать общепринятым правилам с учетом абсолютных и относительных противопоказаний.

Обобщая данные литературы и результаты собственных исследований, механизмы действия эстрогенов на структуры урогенитального тракта можно представить следующим образом.

1. Пролиферация влагалищного эпителия, увеличение синтеза гликогена, восстановление популяции лактобацилл во влагалищном биотопе, а также восстановление кислого рН влагалищного содержимого.

2. Улучшение кровоснабжения влагалищной стенки, восстановление ее эластичности, улучшение транссудации, что приводит к исчезновению сухости, диспареунии, повышению сексуальной активности.

3. Улучшение кровоснабжения всех слоев уретры и качества коллагеновых структур, восстановление ее мышечного тонуса, пролиферация уротелия, увеличение количества слизи.

Опосредованный эффект эстрогенов проявляется увеличением внутриуретрального давления и уменьшением симптомов истинного недержания мочи при напряжении.

4. Нормализация сократительной активности детрузора путем улучшения трофики и развития адренорецепторов, что повышает способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную адренергическую стимуляцию. Обладая свойствами ингибиторов кальциевых каналов, эстрогены способствуют снижению симптомов гиперактивности мочевого пузыря.

5. Улучшение кровообращения, трофики и сократительной активности мышц тазового дна, коллагеновых структур,

входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также способствует удержанию мочи и препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистоцеле.

6. Эстрогены влияют на активность эффективных компонентов Т-клеточного звена локального иммунитета, что может являться одним из факторов, препятствующих развитию восходящей урологической инфекции.

ЗГТ урогенитальных расстройств может осуществляться с помощью препаратов как системного, так и местного действия. К системной ЗГТ относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиол-валерат или конъюгированные эстрогены, андрогены. К местной заместительной гормонотерапии относят препараты, содержащие эстриол, — эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Выбор системной или местной ЗГТ для лечения урогенитальных расстройств является строго индивидуальным и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы, основных жалоб, а также необходимости профилактики или лечения системных изменений: климактерического синдрома, дислиппротеинемии и остеопороза. Выбор терапии зависит также от степени тяжести урогенитальных расстройств.

Подбор препаратов для системной терапии осуществляется следующим образом.

- У женщин после гистерэктомии системное воздействие осуществляется применением монотерапии натуральными эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме орально или трансдермально: эстрадиол (эстрофем 2 мг, климара), эстрадиол-валерат (прогинова).
- При наличии интактной матки применяется комбинированная терапия препаратами, содержащими эстрогены и гестагены — двухфазные (дивина, климонорм, климен, фемостон, цикло-прогинова), трехфазные (трисеквенс), либо непрерывная комбинированная терапия (гинодиан-депо, тиболон, клиогест).

В связи с тем что применение как двух-, так и трехфазных препаратов для ЗГТ вызывает закономерную менструальноподобную реакцию, в большинстве случаев они применяются либо в перименопаузе, либо до тех пор, пока женщина психологически готова отвечать менструальноподобной реакцией на проведение терапии.

Учитывая наличие в структурах урогенитального тракта рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам, препаратом выбора для лечения урогенитальных

расстройств в этой группе является климонорм, обладающий небольшим анаболическим влиянием. При этом климонорм оказывает выраженное положительное влияние на формирование костной ткани, состояние эндометрия и трофику структур урогенитального тракта. Это благоприятное комплексное воздействие позволяет широко использовать климонорм при урогенитальных расстройствах, сочетающихся с другими климактерическими нарушениями.

Непрерывная комбинированная терапия проводится препаратами, содержащими в каждой таблетке и эстрогенный, и гестагенный компонент, либо препаратами, обладающими одновременно эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием. Учитывая наличие в структурах урогенитального тракта рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам, препаратами выбора для лечения урогенитальных расстройств в постменопаузе являются тиболон и гинодиан-депо; особая эффективность последнего связана также с его андрогенным компонентом — прастероном энанта-том, или дегидроэпиандростероном.

Местная терапия используется в следующих случаях:

- а) наличие изолированных урогенитальных расстройств;
- б) при абсолютных противопоказаниях к назначению системной ЗГТ;
- в) если при применении системной терапии симптомы атрофического вагинита и цистоуретрита купируются не полностью, возможно сочетание как системной, так и местной терапии;
- г) при нежелании пациентки принимать системную заместительную гормонотерапию;
- д) при первом обращении к гинекологу-эндокринологу по поводу урогенитальных расстройств пациенток в возрасте старше 65 лет.

При местном применении эстриола и соблюдении правил и интервалов лечения побочные действия практически отсутствуют.

Наиболее часто используемая местная форма эстриола — свечи. У некоторых пациенток с выраженными атрофическими изменениями кожи наружных половых органов целесообразно использование крема эстриола с дополнительным увлажняющим эффектом. В некоторых случаях в начале применения местных форм могут усилиться зуд и дискомфорт во влагалище. В такой ситуации лучше использовать эстриол в таблетированной форме (таблетки по 2 мг). У пожилых (старше 65 лет) и тучных женщин использование местных

входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также способствует удержанию мочи и препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистоцеле.

6. Эстрогены влияют на активность эффективных компонентов Т-клеточного звена локального иммунитета, что может являться одним из факторов, препятствующих развитию восходящей урологической инфекции.

ЗГТ урогенитальных расстройств может осуществляться с помощью препаратов как системного, так и местного действия. К системной ЗГТ относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиол-валерат или конъюгированные эстрогены, андрогены. К местной заместительной гормонотерапии относят препараты, содержащие эстриол, – эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Выбор системной или местной ЗГТ для лечения урогенитальных расстройств является строго индивидуальным и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы, основных жалоб, а также необходимости профилактики или лечения системных изменений: климактерического синдрома, дислиппротеинемии и остеопороза. Выбор терапии зависит также от степени тяжести урогенитальных расстройств.

Подбор препаратов для системной терапии осуществляется следующим образом.

- У женщин после гистерэктомии системное воздействие осуществляется применением монотерапии натуральными эстрогенами в циклическом или непрерывном режиме орально или трансдермально: эстрадиол (эстрофем 2 мг, климара), эстрадиол-валерат (прогинова).
- При наличии интактной матки применяется комбинированная терапия препаратами, содержащими эстрогены и гестагены – двухфазные (дивина, климонорм, климен, фемостон, цикло-прогинова), трехфазные (трисеквенс), либо непрерывная комбинированная терапия (гинодиан-депо, тиболон, клиогест).

В связи с тем что применение как двух-, так и трехфазных препаратов для ЗГТ вызывает закономерную менструальноподобную реакцию, в большинстве случаев они применяются либо в перименопаузе, либо до тех пор, пока женщина психологически готова отвечать менструальноподобной реакцией на проведение терапии.

Учитывая наличие в структурах урогенитального тракта рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам, препаратом выбора для лечения урогенитальных

расстройств в этой группе является климонорм, обладающий небольшим анаболическим влиянием. При этом климонорм оказывает выраженное положительное влияние на формирование костной ткани, состояние эндометрия и трофику структур урогенитального тракта. Это благоприятное комплексное воздействие позволяет широко использовать климонорм при урогенитальных расстройствах, сочетающихся с другими климактерическими нарушениями.

Непрерывная комбинированная терапия проводится препаратами, содержащими в каждой таблетке и эстрогенный, и гестагенный компонент, либо препаратами, обладающими одновременно эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием. Учитывая наличие в структурах урогенитального тракта рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам, препаратами выбора для лечения урогенитальных расстройств в постменопаузе являются тиболон и гинодиан-депо; особая эффективность последнего связана также с его андрогенным компонентом — прастероном энантом, или дегидроэпиандростероном.

Местная терапия используется в следующих случаях:

- а) наличие изолированных урогенитальных расстройств;
- б) при абсолютных противопоказаниях к назначению системной ЗГТ;
- в) если при применении системной терапии симптомы атрофического вагинита и цистоуретрита купируются не полностью, возможно сочетание как системной, так и местной терапии;
- г) при нежелании пациентки принимать системную заместительную гормонотерапию;
- д) при первом обращении к гинекологу-эндокринологу по поводу урогенитальных расстройств пациенток в возрасте старше 65 лет.

При местном применении эстриола и соблюдении правил и интервалов лечения побочные действия практически отсутствуют.

Наиболее часто используемая местная форма эстриола — свечи. У некоторых пациенток с выраженными атрофическими изменениями кожи наружных половых органов целесообразно использование крема эстриола с дополнительным увлажняющим эффектом. В некоторых случаях в начале применения местных форм могут усилиться зуд и дискомфорт во влагалище. В такой ситуации лучше использовать эстриол в таблетированной форме (таблетки по 2 мг). У пожилых (старше 65 лет) и тучных женщин использование местных

форм может быть затруднено, поэтому возможно уменьшение дозировки вдвое – до 1 мг. При использовании любой формы эстриол назначается однократно в сутки. Сочетание системных и местных форм эстриола недопустимо.

Легкая форма урогенитальных расстройств

При развитии симптомов урогенитальных расстройств применяются препараты эстриола (свечи, крем) ежедневно или 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) в зависимости от степени выраженности клинических симптомов.

При сочетании явлений атрофического цистoureтритa или атрофического вагинита с климактерическим синдромом, дислипотеинемией и/или снижением плотности костной ткани применяются индивидуально подобранные препараты для системной ЗГТ (например, климонорм).

При необходимости проведения системной терапии в отсутствие достаточного снижения симптомов атрофического вагинита и цистoureтритa (с 5 до 1–2 баллов по шкале D. Varlow, 2000) к системной терапии могут добавляться местные препараты эстриола (свечи, крем) 2–3 раза в неделю.

Эффективность индивидуально подобранной терапии легкой степени урогенитального расстройства составляет более 90%.

Средняя степень тяжести урогенитальных расстройств

При сочетании симптомов урогенитальных расстройств средней степени тяжести с системными нарушениями (сердечно-сосудистыми, остеопорозом, климактерическим синдромом) проводится сочетанное назначение индивидуально подобранных препаратов для системного воздействия и местная терапия препаратами 2–3 раза в неделю.

В случае отсутствия показаний к системной терапии, наличия абсолютных противопоказаний к ней или при возрасте женщины на момент первого обращения более 65 лет проводится местная терапия эстриолом (свечи, крем) ежедневно, а при снижении интенсивности симптомов 2–3 раза в неделю.

Учитывая, что основным критерием тяжести урогенитального расстройства является наличие истинного недержания мочи при напряжении или неудержании мочи, желательно проведение сочетанной терапии (местной и системной) не менее 6 мес. для нормализации уродинамических показателей. В последующем вопрос о типе препарата и способе его введения решается индивидуально для каждой пациентки.

В настоящее время продолжается совместное с кафедрой урологии ММА им. И.М.Сеченова исследование, посвященное изучению эффективности применения комбинации ЗГТ и агонистов альфа-адренорецепторов (мидодрина гидрохлорид в индивидуально подобранной дозировке — 2 мг 1–2 раза в день). Предварительные данные позволяют судить о высокой эффективности такого сочетания при истинном недержании мочи при напряжении.

Так, применение только мидодрина способствует повышению максимального уретрального давления через 6 мес. от начала лечения на 10%. Применение комбинированной терапии (мидодрин и ЗГТ) повышает максимальное уретральное давление через 6 мес. терапии на 20%. Нашими исследованиями показано, что через 3 мес. от начала лечения объективно определяется лишь около 50% лечебного воздействия этого сочетания.

Эффективность терапии средней тяжести урогенитальных расстройств при развившемся истинном недержании мочи при напряжении не превышает 55–70%. Потери мочи становятся реже в 3–4 раза, но остаются при большой физической нагрузке, переполнении мочевого пузыря. Мы полагаем, что это связано с большей длительностью постменопаузы и малообратимыми изменениями в коллагеновых структурах, участвующих в создании уретральной поддержки.

Тяжелая степень урогенитальных расстройств

В случае имеющихся показаний к системной заместительной терапии проводится комбинированная терапия индивидуально подобранными препаратами для системной ЗГТ в сочетании с местным введением препаратов эстриола и одним из препаратов аддитивного воздействия, обладающих избирательным действием на холинергические (парасимпатические) и адренергические (симпатические) или мускариновые рецепторы, расположенные в мышечной стенке мочевого пузыря и различных структурах урогенитального тракта: гладкомышечной мускулатуре уретры и мышцах тазового дна, участвующих в создании уретральной поддержки.

В связи с тем что у 20% больных имелись клинические и уродинамические признаки гиперактивного мочевого пузыря, мы использовали для лечения этой группы больных сочетание ЗГТ и конкурентного антагониста мускариновых рецепторов толтеродин — 2 мг 1–2 раза в день (индивидуально). Толтеродин является конкурентным антагонистом холинергических мускариновых рецепторов, расположенных в мочевом пузыре и слюнных железах.

Исследованиями последних лет показано, что в отличие от других препаратов (прежде всего оксипутина), обладающих антимускариновым действием, толтеродин селективен в отношении рецепторов мочевого пузыря по сравнению с рецепторами слюнных желез, что определяет его лучшую переносимость и приемлемость в сравнении с оксипутином, особенно при индивидуальном подборе дозы. Как показали наши исследования, применение толтеродина способствует стабилизации функции мочевого пузыря и исчезновению признаков его гиперактивности уже через 1 мес. лечения у 82% больных, однако комбинированная с ЗГТ терапия является более эффективной, так как через 3–6 мес. от ее начала одновременно купируются симптомы атрофического вагинита и циституриета.

Комбинированную терапию необходимо проводить в течение 6 мес. и более, после чего вопрос о типе терапии решается индивидуально в отношении каждой пациентки. В случае имеющих абсолютных противопоказаний к системной терапии лечение тяжелой степени урогенитальных расстройств проводится сочетанием местной терапии эстриолом и одним из индивидуально подобранных препаратов селективного воздействия на холинергические, адренергические или мускариновые рецепторы мочевого пузыря.

Эффективность терапии тяжелой степени урогенитальных расстройств не превышает 35%. Мы полагаем, что низкая эффективность терапии этой группы больных обусловлена длительностью постменопаузы более 10 лет, необратимыми изменениями в коллагеновых структурах уретральной поддержки, а также, возможно, имеющимися возрастными нарушениями в ЦНС.

По нашему мнению, заместительная гормонотерапия при урогенитальных расстройствах назначается длительно, практически пожизненно. Однако вид терапии и способ введения препарата могут меняться в течение жизни.

Эффективность лечения урогенитальных расстройств тем выше, чем раньше она начата. Раннее назначение ЗГТ при урогенитальных расстройствах является профилактикой развития тяжелых форм заболевания. В назначении терапии средней и тяжелой степени урогенитальных расстройств должен принимать участие уролог. Только правильный анализ результатов комплексного урологического исследования может лежать в основе выбора селективных модуляторов негормональных рецепторов мочевого тракта.

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ У ЖЕНЩИН: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

И.А.Аполихина, В.И.Кулаков

Недержание мочи (НМ) у женщин является не только личной, но и социальной проблемой, осложняющей участие женщин в производственной и социальной деятельности и в воспитании детей. Недержание мочи оказывает также выраженное отрицательное влияние на психологический статус женщин и особенно на их поведение в обществе.

Эпидемиология

Частота НМ у женщин увеличивается с возрастом, достигая в среднем 30% в возрасте около 65 лет. Частота НМ значительно выше (около 50%) у женщин, которые проживают в различного рода учреждениях социального обеспечения. По данным статистических исследований в Великобритании, 23,5–37,7% женщин в возрасте 60 лет и старше страдают НМ, из них у 14,0–18,8% эпизоды НМ возникают ежедневно. Основными непосредственными причинами НМ у женщин являются деменция, нарушения мозгового кровообращения и паркинсонизм.

Патофизиологические аспекты

Удержание мочи обеспечивается сложным физиологическим механизмом, который интегрирует мышечные, неврологические и психологические составляющие автоматического или сознательного удержания мочеиспускания и освобождения мочевого пузыря. При нормальном мочеиспускании при повышении давления в мочевом пузыре сигналы от детрузора по симпатико-адренергическим афферентным (чувствительным) нервам передаются в центр регуляции мочеиспускания крестцового отдела спинного мозга. Затем по парасимпатико-адренергическим эфферентным (двигательным) нервам сигналы из спинного мозга идут в обратном направлении к внутреннему сфинктеру мочевого пузыря, побуждая его снизить тонус для мочеиспускания. Любое нарушение анатомической или функциональной интеграции этой цепочки приводит к НМ. Центральный контроль за всеми перечисленными процессами вегетативной нервной системы обеспечивают сложные нейрогенные связи между

корой головного мозга и его стволом через мозжечок и спинной мозг.

Таким образом, в процессе удержания мочи участвуют кора головного мозга, спинной мозг, автономная нервная система, внутренний и наружный сфинктеры мочевого пузыря и мышцы тазового дна.

В результате заболевания или анатомического повреждения при травме или эксперименте (у животных) происходит «отключение» функций симпатической (адренергической) нервной системы, что приводит к расслаблению мышечных волокон треугольной мышцы мочевого пузыря и внутреннего сфинктера и к нарушению ритма мочеиспускания. Через некоторое время функции внутреннего сфинктера могут восстановиться.

При травме области крестца утрачивается контроль за мочеиспусканием в результате ослабления функций наружного сфинктера. Сначала мочевой пузырь реагирует на растяжение стенок мочой, но со временем он начинает опорожняться автоматически по «командам» местных нейромышечных механизмов. С этого времени мочеиспускание почти всегда неполное, остаток мочи в мочевом пузыре составляет около 300 мл.

При заболевании или травме афферентных (центростремительных) сенсорных нервов ослабляются или прерываются импульсы от мочевого пузыря к спинному мозгу в результате повреждения его дорсальных пояснично-крестцовых корешков. Нарастающего давления мочи в мочевом пузыре с растяжением его стенок больные обычно не ощущают, сопротивление сфинктера преодолевается и происходит автоматическое неконтролируемое мочеиспускание.

При травме или заболевании коры головного мозга, спинного мозга, его сдавлении, сирингомиелии, рассеянном склерозе у больных сохраняется ощущение наполнения мочевого пузыря, но они не могут произвольно контролировать мочеиспускание. Возникают трудности в инициации и прекращении мочеиспускания.

Сразу после пересечения спинного мозга управляемое мочеиспускание полностью отсутствует, в переполненном мочевом пузыре создаются условия для инфицирования мочи.

Моторная или сенсорная нестабильность детрузора возникает из-за отсутствия тормозного влияния сокращения мочевого пузыря, что приводит к острому НМ. Нестабильность детрузора свойственна для пациенток с деменцией, паркинсонизмом, после инсульта или травмы спинного мозга, а также

с местными урогенитальными нарушениями, в частности с циститом, камнями и опухолями мочевого пузыря.

Для обозначения нестабильности детрузора на почве неврологической патологии согласно International Continence Society применяют термин «гиперрефлекторный детрузор». В 1987 г. описана группа очень пожилых пациенток (77 лет и старше) с гиперрефлекторным мочевым пузырем и нарушением сократимости его стенок, хотя патоморфологического обоснования этого диагноза пока нет. В 1999 г. для общего названия обоих нарушений (нестабильности и гиперрефлексии детрузора) предложен термин «гиперактивный мочевой пузырь».

Причины нарушений мочеиспускания

Наиболее частыми причинами острого НМ являются острые инфекции, полная или ограниченная подвижность, задержка мочеиспускания с переполнением мочевого пузыря, запоры и начало медикаментозной терапии по поводу различных заболеваний. Причиной НМ могут быть диуретики, антихолинергетики, трициклические антидепрессанты, психотропные препараты, в частности седативные, гипнотические, блокаторы кальциевых каналов и иногда препараты для лечения паркинсонизма.

Персистирующие формы недержания мочи

Острое НМ возникает особенно часто у женщин в зрелом возрасте. Оно характеризуется частыми позывами на мочеиспускание с произвольным выделением значительного или даже почти всего количества накопившейся мочи. Нестабильность или гиперактивность детрузора с нарушением сократимости мочевого пузыря также проявляется аналогичными симптомами. Другой вид острого НМ — сенсорный с острой симптоматикой, но без нарушения сократимости мочевого пузыря. Причиной этого может быть атрофический уретрит и иногда плохая последовательность реализации функции собственно мочевого пузыря. Утрата центрального контроля за удержанием мочи может вызвать аналогичные острые симптомы при гиперактивном детрузоре.

Стрессовое НМ наиболее часто наблюдают у пациенток среднего возраста в постменопаузальном периоде. Стрессовое НМ вызывается слабостью сфинктера уретры и (или) мышц тазового дна, приводит к потере относительно небольших количеств мочи при повышении внутрибрюшного давления, например при кашле или чиханье. Истинное стрессовое НМ

определяют как неконтролируемый процесс вследствие повышения внутрибрюшного давления, когда внутрипузырное давление выше внутриуретрального. Среди гериатрических амбулаторных больных наиболее часто наблюдают смешанные типы НМ – острые и стрессовые.

«Истинное» стрессовое НМ возникает при нормальном мочевом пузыре, сохраненных крестцовых рефлексах и небольших количествах остаточной мочи после мочеиспускания.

Недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря – задержка мочеиспускания с выделением небольших последовательных порций мочи со слабым потоком и с остаточной мочой. Такое НМ бывает у женщин с выраженным цистоцеле. При НМ этого вида сохранены чувствительная промежностная иннервация и крестцовые рефлексy.

Недержание мочи при гиперрефлекторном детрузоре на фоне нарушенной сократимости мочевого пузыря. При НМ этой формы симптоматика нередко аналогична таковой при остром НМ, но нет накопления больших объемов остаточной мочи. При таком НМ мочеиспускание частое с периодическим подтеканием мочи, но при неполном опорожнении мочевого пузыря. Полагают, что в таких случаях отсутствует как диссинергия, так и обструкция мочевого пузыря.

Рефлекторное НМ – неконтролируемое подтекание мочи при отсутствии позывов на мочеиспускание. Причинами НМ такой формы могут быть гиперрефлекторный детрузор, нарушение ощущения наполненного мочевого пузыря и отсутствие объективных симптомов его наполнения. При этом виде НМ нарушена координация между сокращениями мочевого пузыря и «открытием» мочевых путей, что приводит к диссинергии мочевого пузыря и к накоплению больших остаточных объемов мочи.

Функциональное недержание мочи. Причиной может быть неспособность пожилой женщины с нормальным для ее возраста удержанием во время дойти до туалета. Другими причинами могут быть физические или психологические ограничения, например смена местопребывания больной, чаще временная смена собственной квартиры на больничную палату.

Ятрогенные формы НМ часто объясняются приемом нового лекарственного препарата, например диуретика для лечения артериальной гипертензии. В таких случаях предпочтительно назначать блокаторы кальциевых каналов или ингибиторы ангиотензин-конвертирующих ферментов. Ятрогенное

НМ могут провоцировать седативные и гипнотические препараты. В редких случаях НМ может быть вызвано пузырно-влагалищным свищом.

Диагностика недержания мочи

Перед применением специальных методов диагностики НМ необходимо оценить состояние органов и систем, которые чаще всего связаны с нарушением мочевыведения — нервной системы и функций толстой кишки.

Общие клинические данные нарушений функций мочевого пузыря позволяют выделить 3 группы дисфункций: накопления мочи, опорожнения мочевого пузыря и накопления и опорожнения мочевого пузыря (смешанное НМ).

Нарушение накопления мочи происходит вследствие либо нестабильности детрузора, либо слабости мышц тазового дна. Перед установлением такого диагноза необходимо исключить другие причины, такие как инфекции, камни или опухоли мочевых путей. В основе нарушения накопления мочи может быть стрессовое НМ. При этом подтекание мочи происходит при кашле, чиханье, смехе и поднятии тяжестей. Стрессовое НМ типично для пожилых женщин вследствие гипермобильности проксимального отдела уретры и уретропузырного сегмента.

Нарушение опорожнения мочевого пузыря приводят к увеличению объема остаточной мочи и опасности ее инфицирования. Причинами нарушения опорожнения мочевого пузыря могут быть травма или заболевание спинного мозга, диабетическая нейропатия, спинная сухотка, декомпенсация функций мочевого пузыря на почве его хронического растяжения с развитием НМ в результате его переполнения.

Нарушение наполнения и опорожнения мочевого пузыря приводят к смешанному НМ. Оно сопровождается нестабильностью детрузора в сочетании с отсутствием расслабления наружного сфинктера и неспособностью к опорожнению мочевого пузыря в начальной стадии мочеиспускания. Без лечения эти процессы могут привести к пузырно-мочеточниковому рефлюксу, гидронефрозу, пиелонефриту и почечной недостаточности. У пациенток со стриктурой уретры нередко развивается нестабильность детрузора с нарушением удержания мочи.

При сборе анамнеза необходимо получить данные о причинах и патогенезе заболевания, о дневной активности, материальных возможностях пациентки. Перед назначением лечения НМ уделяют внимание инфекции, запорам, атрофиче-

ским вагинитам. У пациенток с ослабленным здоровьем и у пожилых женщин, не способных к самообслуживанию, принимают во внимание в первую очередь возможность сотрудничества. Стрессовый тест следует применять у всех женщин независимо от состояния сфинктерного аппарата. Рекомендуется определить количество остаточной мочи по данным УЗИ после мочеиспускания, результат имеет принципиальное значение при выборе метода лечения. Перед хирургическим вмешательством показано уродинамическое исследование.

Женщинам с НМ рекомендуется вести дневник мочеиспусканий. Такие дневники позволяют оценить частоту мочеиспусканий, их объем и описание акта мочеиспускания самой пациенткой. Однако для объективной оценки состояния пациенток показаны тщательное уродинамическое исследование и сканирование мочевого пузыря. В зависимости от разновидностей НМ нередко показаны и другие исследования или их комбинации — обследование абдоминальной, ректальной, гинекологической и неврологической сферы, цистоуретрография. Цистоуретрография дает информацию о способности внутреннего сфинктера уретры к расслаблению, о выраженности трабекул стенки мочевого пузыря для выяснения его способности к сокращению и об анатомическом препятствии для мочеиспускания при обструкции уретры.

Простое уродинамическое исследование отражает качество потока мочи (флоуметрия), количество остаточной мочи после мочеиспускания, объем мочевого пузыря, электромиографию. При проведении флоуметрии получают данные о функциональной способности детрузора и о выраженности нарушения оттока мочи из мочевого пузыря. Для выяснения количества остаточной мочи в мочевой пузырь вводят катетер. При цистометрии после введения воды в мочевой пузырь уточняют его функциональный объем. Возможны и другие исследования, позволяющие оценить сокращения мышцы детрузора. При цистометрии выясняют электрическую активность наружного сфинктера (электромиография), что позволяет оценить координацию всех органов, участвующих в накоплении мочи и мочеиспускании. Цистоскопия и цистоуретрография позволяют получить информацию о состоянии уретры и мочевого пузыря.

Лечение недержания мочи

Накоплено много данных о том, что простое соблюдение гигиены, диеты, питьевого режима, контроль за работой ки-

шечника и упражнения для мышц тазового дна достаточно эффективны при НМ.

Лечение острого НМ включает в себя отмену лекарств, вызывающих обострение хронического процесса, лечение обычных инфекций, запоров и устранение гиподинамии.

В настоящее время к общим методам лечения НМ относят поведенческую терапию, фармакологическое и хирургическое лечение. В более сложных случаях прибегают к комбинации этих методов. Ниже представлены особенности лечения разных форм НМ.

Нестабильность детрузора. Основной целью лечения неустойчивости детрузора является увеличение вместимости мочевого пузыря блокадой или ослаблением его сокращений для удлинения промежутка времени между появлением острого позыва и собственно мочеиспусканием. Наиболее эффективны поведенческая терапия (biofeedback), регулярные тренировки мочевого пузыря, а также тренировки других бытовых привычек, включая физические упражнения, упражнения мышц тазового дна как с поведенческой терапией, так и без нее, электрическая стимуляция. Тренировки мочевого пузыря для лечения НМ при неустойчивости детрузора использовал еще в 1948 году Кегель; была доказана эффективность этой терапии.

Целью упражнений в режиме многократного повторения является укрепление контролируемых больными периуретральных и перивагинальных мышц у женщин. Пациентки тренируют сокращения указанных мышц и анального сфинктера для предупреждения непроизвольного мочеиспускания и дефекации при релаксированных абдоминальных, ягодичных мышцах и мышцах внутренней стороны бедра. Длительность каждого сокращения мышц должна составлять 10 с расслаблением также в течение 10 с. Упражнения должны состоять из 10–30 сокращений, их выполняют 3 раза в сутки не менее чем в течение 2–3 мес. Эти упражнения совместно с поведенческой терапией позволили на 50–80% снизить число эпизодов НМ.

Имеются данные, что электростимуляция тазового дна может восстановить удержание мочи подавлением рефлексов сокращения мочевого пузыря, укреплением структур, поддерживающих уретру и шейку мочевого пузыря, обеспечением отдыха и активного сокращения проксимального отдела уретры и улучшением васкуляризации тканей уретры и шейки мочевого пузыря. Электростимуляцию используют при остром, стрессовом и смешанном типах НМ.

Для медикаментозной терапии у пациенток с НМ на почве нестабильности детрузора используют препараты антихолинергического действия, способные расслаблять гладкие мышцы. Препаратами выбора для этого являются оксибутирин (Дриптан), обладающий обоими этими свойствами, и еще более эффективный препарат толтеродин (Детрузитол) с эффективностью 50–75% при переносимости 70%. Определенной эффективностью обладают пропантелин и трициклические антидепрессанты – имипрамин и тримипрамин. Альтернативным препаратом для лечения нестабильности детрузора является гидрохлорид дицикломина, оказывающий как антихолинергическое, так и релаксирующее действие на гладкие мышцы.

Стрессовое недержание мочи. Стрессовое НМ возникает при слабости мышц тазового дна и (или) недостаточности сфинктера уретры. Методом выбора при этом заболевании служит хирургическое вмешательство. Консервативное лечение заключается в применении фармакотерапии, вагинальных конусов и электростимуляции. Выявлена эффективность электростимуляции в сочетании с поведенческой терапией или без нее. В качестве адъювантных методов лечения в специально подобранных группах пациенток применяют вагинальные конусы или электростимуляцию.

Медицинские препараты менее эффективны, хотя их можно применять при истинном стрессовом НМ. Для этой цели в настоящее время используют фенилпропаноламин, агонист альфа-адренергетиков, у женщин без повышенного артериального давления и аритмий сердца. Для лечения этого вида НМ используют также орально премарин (0,625 мг) или эстрогены для вагинального введения либо в комбинации с агонистами альфа-адренергетиков. Эстрогены оказывают прямое влияние на слизистую оболочку уретры и периуретральные ткани, фенилпропаноламин увеличивает силу мышц через альфа-адренергическую стимуляцию. В отдельных случаях применяют вагинальные конусы различной массы, используя дважды в день по 15 мин. Эффективность такого лечения в течение 1 мес. достигает 70% при условии тщательного подбора больных. Этот метод лечения можно также применять в домашних условиях. Результат лечения может проявиться через несколько месяцев.

Хирургические вмешательства очень эффективны при тяжелых формах заболевания, при которых консервативное лечение безуспешно. Оно заключается в мобилизации, поднятии и стабилизации пузырно-уретрального сегмента. Хирур-

гическое вмешательство по поводу недостаточности сфинктера состоит в размещении слинговой петли под пузырно-уретральным сегментом, имплантации искусственного сфинктера или инъекциях коллагена периуретрально. Эффективность хирургических методов лечения составляет 78–84%, осложнения встречаются приблизительно в 20% случаев.

Современные тенденции в лечении недержания мочи

Эндоскопическое лечение несостоятельности внутреннего сфинктера аутологичными хондроцитами безопасно и эффективно и обеспечивает улучшение на срок до 1 года, но метод нуждается в более длительной проверке реальной эффективности. Замещение функций подуретральных тканей свободной от натяжения проленовой лентой (TVT) по методу Ulmsten применяют у женщин со стрессовым НМ. Показания к этому вмешательству: слабость передней стенки влагалища, воронкообразная форма уретры, ее гипермобильность и низкий уровень давления закрытия уретры. Этот метод расценивают как обнадеживающую альтернативу при стрессовом и смешанном НМ.

7

ОЖИРЕНИЕ В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОЖИРЕНИЯ

Е.В. Гагаева

Несмотря на простоту диагностики ожирения, успехи в профилактике и лечении пока нельзя считать удовлетворительными. Обычная рекомендация «меньше есть и больше двигаться» не способна кардинально помочь больному с ожирением.

Не каждая пациентка, обратившаяся к гинекологу по поводу проблем, связанных с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, предъявляет жалобы на лишний вес. И не каждый гинеколог владеет методиками обследования и лечения таких больных, несмотря на то, что лечение любой патологии необходимо начинать со снижения лишнего веса, если таковой имеется.

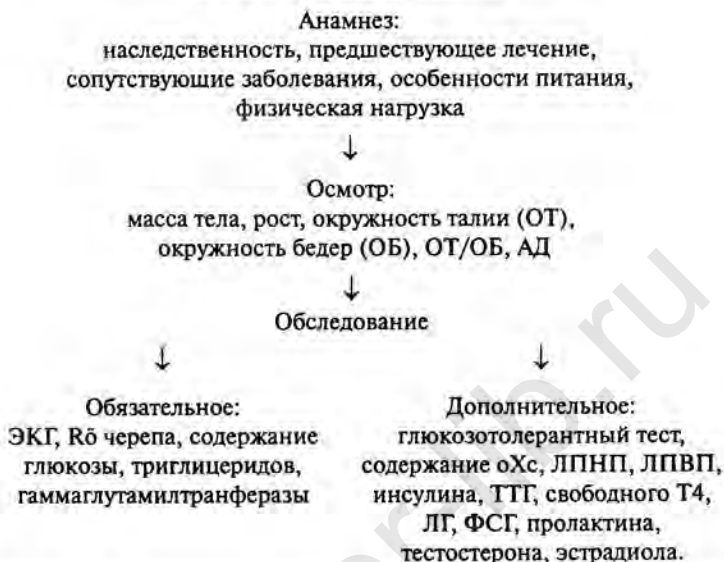
На выбор метода и эффективность лечения влияют многие факторы. Прежде всего это анамнез пациента. При этом обращается внимание на наследственную предрасположенность к ожирению и сопутствующим заболеваниям; длительность заболевания; минимальный и максимальный вес после 20 лет; предшествующий опыт лечения; образ жизни и пищевые привычки пациента и т.д. Важно также выявить уже имеющиеся заболевания.

Для диагностики ожирения и определения его степени применяются различные методы, но самым распространенным является определение индекса массы тела (ИМТ) путем деления массы тела в килограммах на рост в квадратных метрах:

$$\text{ИМТ} = \text{кг/м}^2.$$

Величина ИМТ коррелирует с ожирением и риском развития заболеваний сердца, диабета, гипертензии, дегенератив-

Алгоритм обследования



ной болезни суставов и некоторых видов рака. Этот риск существенно возрастает при значениях ИМТ, равном 25 или выше. ИМТ в пределах 18,5–24,9 соответствует нормальной массе тела (Wilson G., 1993). При таких показателях наблюдаются наименьшая заболеваемость и смертность. Недостатком является то, что достоверность значения будет зависеть от того, имеет ли данный пациент сильно развитую мускулатуру, а также и то, что ИМТ не демонстрирует разницу между верхним и нижним типами ожирения.

Измерение толщины кожной складки оценивает степень отложения подкожного жира и имеет большую ценность у пожилых больных, чем ИМТ, так как у этих больных в процессе старения происходит снижение количества мышечной массы; данный метод также представляет ценность у людей с развитой мускулатурой. Однако недостатком метода служит то, что в амбулаторных условиях нередко бывает затруднительно проводить измерения, и поэтому он широко не используется.

Характер распределения жира на теле важен при оценке риска развития заболеваний, связанных с ожирением. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Основополагающей

в этом направлении была работа Жана Вога, выполненная во Франции в 40-х годах, в которой впервые была продемонстрирована важность знания топографии жировой ткани в организме как индикатора риска. Ожирение верхней половины туловища или «яблоковидное» ожирение часто сочетается с гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемией, в то время как ожирение нижней половины туловища или «грушевидное» ожирение, как правило, доброкачественное (Gray G., 1992).

Для определения характера распределения жира в организме используется показатель соотношения окружности талии к окружности бедер. Ожирение считается абдоминальным, если у женщин величина ОТ/ОБ > 0,88, у мужчин — > 1,02. Окружность талии являясь простым, доступным и достоверным показателем, помогает выявить пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

ВОЗ опубликовала рекомендации по измерению окружности талии и бедер. Окружность талии измеряется между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости. Окружность бедер измеряется ниже больших бедренных бугров. Следует учитывать, что правильное измерение окружности талии часто затруднено у лиц, у которых «нет талии» из-за выраженного ожирения.

Кроме общедоступных методов диагностики ожирения в последнее время все шире применяются и вспомогательные методы по определению объема и локализации жировой ткани, а также процентному содержанию жира от общей массы тела: УЗИ, ЯМР, КТ, определение композиционного состава тела, т.е. объема жировой и мышечной ткани (тотал-боди), рентгенологическая денситометрия и др.

Компьютерная томография (КТ) — это наиболее достоверный метод для измерения жировой ткани у пациентов. Метод основан на четкой разнице в X-излучении, получаемом от костной ткани, жировой ткани и ткани, свободной от жира. При помощи компьютерного процессора получают наглядную информацию о характере ионизирующего X-излучения в виде поперечных срезов. КТ хорошо отграничивает жировую ткань от других тканей и дает различие между подкожным и висцеральным жиром, что видно на срезах абдоминальной области. При помощи однократной КТ можно определить общую площадь интраабдоминального жира в квадратных сантиметрах, а при получении нескольких срезов с использованием множественных КТ-сканирований можно под-

считать общий объем жира в см³. Однако тканевые области и на единичном абдоминальном срезе дают достаточную информацию об общем объеме жира. КТ выявляет соотношение абдоминального и ягодично-бедренного жира, подтверждая данные, полученные при измерении соотношения окружности талии к окружности бедер. Например, различия в распределении жировой ткани могут быть видны при КТ абдоминальной области у человека с избыточной массой тела и преобладанием интраабдоминального (висцерального) жира, а также в том случае, когда абдоминальный жир менее выражен, чем подкожный.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) является дополнительным методом оценки, который позволяет провести раздельное измерение различных типов жира. Данный метод основан на взаимодействии между зарядами водородных атомов (протонов), которые присутствуют во всех биологических тканях. Магнитные поля генерируются и улавливаются при помощи ЯМР. Во время ЯМР магнитные моменты протонов направляются в известном направлении при помощи сильного магнитного поля, а пульсирующее радио-частотное магнитное поле применяется в тканях, являясь причиной того, что фракции протонов поглощают энергию. Когда радио-частотное поле отменяется, протоны расходуют энергию, которую они поглощали в форме радиочастотных сигналов, и этот эффект используется для ЯМР-исследования. Поскольку существует разница во времени специфического протонного уплотнения и релаксации между скелетной и жировой тканями, то данные типы тканей могут быть исследованы с помощью ЯМР. Поперечные срезы, получаемые при ЯМР-исследовании, напоминают те, которые получаются при КТ. ЯМР имеет то преимущество, что этот метод более щадящий, чем КТ, а также не связан с ионизирующим облучением. Таким образом, повторные исследования при помощи ЯМР, необходимые для оценки объема жира, не представляют риска для здоровья больных. При ЯМР хорошо видна разница между жировой тканью и прочими.

Рентгенологическая денситометрия была разработана в свое время для измерения плотности костной ткани, но затем также стала использоваться для подсчета общей жировой массы. Денситометрия основана на рентгенологическом принципе, когда рентгеновский источник продуцирует излучение со стабильной энергией. Тело сканируется от головы до пят, обычно за период времени от 10 до 20 мин. За счет того что происходит ослабление излучения с низкой энергией, оп-

ределяется наивысший энергетический уровень (R-объем) и сопоставляется с калибровочной кривой известных R-объемов. В результате оценивается плотность мягких тканей. Однако при проведении денситометрии невозможно разграничить висцеральный и подкожный жир, несмотря на то, что локальный абдоминальный жир определяется при этом исследовании.

УЗИ используется для получения сонографического изображения органов. УЗ-луч проникает в тело и эхо-сигналом отражается от поверхности тканей. УЗИ может быть использовано для измерения или оценки тех подкожных тканей, в которых тканевые поверхности представлены как плоскости или области. Измерение достаточно толстых слоев подкожного жира более точно можно выполнить при помощи УЗИ, чем при использовании механического измерителя. Однако варибельность обоих методов будет практически одинакова. Абсолютные объемы толщины жировой складки, полученные при помощи ЯМР, КТ и УЗИ, будут различаться, объемы значений, полученные при использовании этих методов, хорошо коррелируют. Хотя УЗИ и использовалось для измерения интраабдоминального жира, результаты данного метода являются недостаточно точными. Таким образом, УЗИ может быть применено только для выяснения толщины подкожного жирового слоя.

Обследование пациенток с ожирением должно включать и консультацию психоневролога, так как большинство таких женщин имеет тенденцию к повышению психопатологических синдромов, где преобладающими являются ипохондрический и шизоидный синдромы. Данные психоэмоциональные расстройства приводят к выраженной дисфункции гипоталамо-диэнцефальной области с развитием целого ряда вегетативных симптомов и повышением активности гипофизарно-надпочечниковой системы.

Помимо активного консультирования с диетологами с данным контингентом пациенток должны работать и инструкторы по физическому развитию. Физическая активность у тучных людей всегда ниже, чем у лиц, не страдающих ожирением. Кроме того, проведенные многочисленные исследования показали связь между сниженной физической активностью и ожирением. Хотя гиподинамия, возможно, не является первичным этиологическим фактором в развитии болезни, а является следствием ожирения. Как уже было сказано ранее, процесс становления ожирения предполагает избыточное потребление калорий, т.е. переедание, но если ожи-

рение уже сформировалось и человек приспособился к сниженной физической активности, гиподинамия может играть определенную роль в сохранении и увеличении степени ожирения. Невозможно заставить пациентку с ожирением выполнять комплексы упражнений сложных, широко рекламируемых. Начинать увеличение физической активности можно с длительных пеших прогулок, затем с занятий на беговой дорожке, велотренажере, плавание и лишь после снижения массы тела до 90–100 кг начинать комплексные упражнения.

akusher-lib.ru

ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

В. Н. Прилепская

Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах, где треть населения имеет массу тела, более чем на 15–25% превышающую норму. Рядом многоцентровых исследований установлено, что с ожирением связано многократное повышение риска и частоты развития артериальной гипертонии, сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца, т.е. группы тех опасных для жизни заболеваний, за которыми прочно закрепилось пугающее название – «смертельный квартет».

В последние годы данной проблеме посвящено огромное число публикаций, исследований и дискуссий. Пожалуй, нет ни одной медицинской дисциплины, которая прямо или косвенно не касалась бы тех или иных аспектов этой сложной проблемы. По понятным причинам она наиболее широко обсуждается применительно к больным в терапевтической, эндокринологической, кардиологической практике, где внедрены рациональные подходы к ведению этого сложного контингента больных и используется комплекс современных методов диагностики и лечения. К сожалению, в своей практической деятельности акушеры-гинекологи уделяют мало внимания этой проблеме и часто не учитывают тех возможностей, которые появились в последние годы в реализации эффективного лечения больных с сопутствующим ожирением.

Не вызывает сомнений, что состояние репродуктивного здоровья большинства пациенток с ожирением значительно нарушено. Дисфункциональные маточные кровотечения, олигоменорея, аменорея, первичное или вторичное бесплодие, высокая частота гинекологических заболеваний, невынашивание беременности, развитие гипотрофии плода, гестозов, осложнения в родах и послеродовом периоде, высокая частота репродуктивных потерь – вот неполный перечень проявлений нарушения репродуктивного здоровья у женщин, страдающих ожирением. В связи с этим пациентки, обращающиеся к гинекологу по поводу различных гинекологических заболеваний, и беременные с сопутствующим ожирением

требуют особого подхода, базирующегося на современных достижениях науки.

Однако нередко врач акушер-гинеколог ограничивается только советом или настоящей рекомендацией «срочно похудеть», иногда предлагает ту или иную диету, и на этом ограничивается тактика ведения больных в отношении снижения веса.

Ожирение — это хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Оно развивается в результате длительного нарушения энергетического баланса, когда поступление энергии с пищей превышает энергетические затраты организма.

Этиология ожирения многофакторна. Основные причины, способствующие развитию болезни: наследственность, переедание, избыточное потребление жира, гиподинамия и факторы окружающей среды. Доказано, что ожирение чаще развивается у детей в случае наличия этой болезни у матери или отца и тем более у обоих родителей. Это обусловлено генетическими особенностями центральной регуляции как пищевого поведения, так и жирового обмена и особенностями нейромедиаторной регуляции различных отделов центральной нервной системы. Безусловно, определенную роль играют семейные и национальные традиции, определяющие тип питания. Переедание, т.е. та ситуация, которая приводит к тому, что потребление пищи и энергия, с ней поступающая, превышают ее расход, — один из основных факторов, способствующих ожирению. При этом основную роль безусловно играет потребление высококалорийной пищи, особенно богатой жирами. Гиподинамия препятствует расходу энергии, тормозя обмен веществ и снижая термогенез, что также способствует отложению жира. Факторы окружающей среды в их взаимосвязи, включая определенный образ жизни, экологию, хронические стрессовые ситуации и др., безусловно оказывают влияние на организм в целом, формируя особенности питания, поведения, потребление тех или иных видов пищи и т.д.

Основным признаком ожирения является избыточное накопление жировой ткани: у мужчин — более 20% от общей массы тела, у женщин — более 30%. Следует отметить, что женщины страдают ожирением примерно в 2 раза чаще, чем мужчины.

Доказано, что чем больше выражена степень ожирения, тем значительно нарушено здоровье женщины и риск развития нарушений функции репродуктивной системы.

Что же представляет собой жировая ткань, вернее избыток жировой ткани, и каким образом осуществляется ее влияние на состояние целого ряда систем, в том числе и репродуктивной системы?

Результатами многочисленных исследований доказано, что избыток жировой ткани приводит к накоплению в ней стероидов и активных, циркулирующих в крови эстрогенов, что в свою очередь способствует изменению секреции гонадотропин-рилизинг гормонов, гормонов аденогипофиза и яичников, приводя к дискоординации деятельности сложной нейроэндокринной системы. Избыточная жировая ткань становится как бы дополнительной и в известной мере автономной железой внутренней секреции. Возникающая гиперсекреция лютеинизирующего гормона способствует стимуляции продукции андрогенов и накоплению их в жировой ткани, где происходит их ароматизация в эстрогены, а также секреция эстрогенов жировой тканью, в которой находятся эстрогеновые рецепторы. Кроме того, жировые клетки (адипоциты) обладают способностью продуцировать лептин — гормон, являющийся интегратором нейроэндокринных функций и способствующий использованию и утилизации энергоресурсов.

Установлено, что лептин усиливает чувство насыщения, уменьшает потребление пищи, вызывает снижение аппетита, регулирует накопление и сжигание жиров. Органами-мишенями для лептина являются центральная нервная система и головной мозг.

Нарушение регуляции секреции лептина, резистентность к его действию приводят к изменению процессов метаболизма в жировой ткани.

При снижении секреции лептина или снижении чувствительности к нему развивается компенсаторное увеличение жировой ткани. Снижение чувствительности к лептину ввиду изменений гормонального гомеостаза сопровождается увеличением секреции инсулина поджелудочной железой, снижением биологического действия инсулина и инсулинорезистентностью.

При нейроэндокринных синдромах клиническая картина во многом определяется теми процессами, которые происходят при ожирении, и определяется обменными нарушениями: дислипидемией (повышением уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижением липопротеидов высокой плотности) и нарушением углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и др.)

В акушерско-гинекологической практике большинство гинекологических эндокринных синдромов ассоциированы с ожирением:

- нейроэндокринный синдром периода полового созревания (юношеский базофилизм);
- синдром поликистозных яичников;
- послеродовой нейрообменно-эндокринный синдром;
- менопаузальный метаболический синдром.

Доказано, что дислипидемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность подавляют функцию яичников с развитием в последующем ановуляции, ановуляторных нарушений менструального цикла и стойкого бесплодия.

Пубертатный базофилизм характеризуется прогрессирующим увеличением массы тела, ановуляцией, нарушением менструального цикла, гипертрихозом, гипертензией (вплоть до развития гипертонической болезни), гипергликемией, гиперсекрецией кортизола, АКТГ, пролактина, т.е. полигландулярными нарушениями с прогрессирующим ожирением.

Синдром поликистозных яичников. Одним из главных факторов риска формирования синдрома поликистозных яичников многие исследователи считают ожирение в период адrenaрхе, так как периодическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани. При прогрессировании заболевания одним из его симптомов у 60% пациенток в репродуктивном возрасте является ожирение. Ожирение, гиперандрогения, повышение секреции ЛГ, гирсутизм, хроническая ановуляция, олиго-, аменорея, бесплодие – основные симптомы этого синдрома, которые прогрессируют на фоне инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, изменения стероидогенеза.

Послеродовой нейрообменно-эндокринный синдром. В клинической картине этого сложного заболевания, которое детально изучено В.Н.Серовым и ранее называлось послеродовым ожирением, последнее безусловно доминирует в связи со значительной выраженностью и быстрым прогрессированием. Наряду с нарушениями гормонального гомеостаза, ановуляцией, патологией менструального цикла, вторичным бесплодием особенно выражены обменные нарушения, гиперинсулинемия, нарушение углеводного, жирового обмена, изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений.

Особую значимость приобретает проблема ожирения в период *менопаузы*. В ряде крупных эпидемиологических исследований четко продемонстрировано, что после наступления

менопаузы у 60% женщин происходит увеличение массы тела на 2,5–5 кг и более, а также наблюдается накопление и перераспределение жировой ткани в абдоминально-висцеральной области.

Как уже отмечалось ранее, жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников. Поэтому считается, что такие проявления климактерических расстройств, как климактерический синдром и остеопороз, развиваются реже у женщин с ожирением. Однако результаты ряда исследований показали, что у женщин с ожирением повышение уровня ФСГ и снижение концентрации эстрогенов наступают в среднем на 4 года раньше, поэтому у женщин 40–44 лет, страдающих ожирением, приливы отмечаются чаще по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а к 50–55 годам эти различия стираются. Менопауза у женщин с инсулиннезависимым сахарным диабетом наступает раньше и возраст менопаузы четко коррелирует с возрастом, в котором диагностировалось заболевание. Установлено, что инсулинорезистентность оказывает значительное влияние на функцию яичников, при этом может иметь важное значение изменение активности таких факторов, как инсулиноподобный фактор роста-1 и лептин.

При изучении возникающих после менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов доказано, что все указанные изменения взаимосвязаны и многие из них также являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; на этом основании исследователи ввели термин «менопаузальный метаболический синдром» (ММС). Для него характерен главный этиологический фактор — дефицит половых гормонов. Основные компоненты ММС: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислиппротеидемия и повышенное содержание факторов тромбообразования в крови.

Таким образом, перераспределение жировой ткани и накопление ее в абдоминально-висцеральной области у женщин в период возрастного снижения функции яичников резко увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и связано с развитием различных метаболических, эндокринных, психоэмоциональных и других расстройств.

Климактерический синдром и остеопороз у женщин с ожирением развиваются реже, но вместе с тем экстрагландулярная продукция эстрогенов приводит к повышенному риску развития аденокарциномы эндометрия.

Таким образом, даже краткий взгляд на проблему ожирения в акушерстве и гинекологии, на патогенез нейрообменно-эндокринных синдромов позволяет сделать вывод о необходимости по-новому, с учетом последних достижений науки оценить тактику ведения женщин с целым рядом гинекологических заболеваний, ассоциированных с ожирением. Снижение веса, как один из этапов лечения больных, в частности, позволяет:

а) проводить профилактику и лечение ановуляторных состояний (бесплодия, ДМК, СПКЯ) и обусловленной ими возможной малигнизации (рак эндометрия, яичников и молочных желез);

б) предупредить развитие метаболического синдрома и его последствий (сахарный диабет, гипертензия, ИБС, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и др.);

в) снизить общую заболеваемость, материнскую и перинатальную смертность;

г) увеличить продолжительность жизни женщин.

Все вышеизложенное определяет необходимость рациональных подходов в ведении больных. Основной задачей является снижение избыточного веса. На современном уровне знаний эта задача может решаться только подготовленными в этой области гинекологами, прошедшими обучение в соответствующих школах, циклах, семинарах. При этом следует учитывать, что лечение ожирения в комплексе лечения нарушений функции репродуктивной системы – процесс сложный и, как правило, требует применения медикаментозной терапии, результаты которой по данным литературы и опыту НЦ АГиП РАМН весьма обнадеживают.

Так, М. Hallman (1996) и Gallery и соавт. (1996), применив лечение ожирения как первый этап у женщин с бесплодием, сообщают о восстановлении менструальной функции у 80% и наступлении беременности у 29% пациенток с ожирением и гипофункцией яичников после снижения массы тела без применения какой-либо другой терапии.

По данным Mitchek и соавт. (1999), при потере веса на 15% и более у 70% женщин с ожирением и ановуляцией наступила беременность без применения каких либо других методов терапии.

Наш опыт также свидетельствует о том, что во многих случаях при гипофункции яичников различного генеза своевременная коррекция массы тела приводит к восстановлению ритма менструаций, а применение в последующем стимуляторов овуляции на фоне снижения веса более эффективно.

При этом необходимо учитывать, что для индукции овуляции у пациенток с ожирением требуются более высокие дозы кломифен цитрата, чем при отсутствии такового.

Таким образом, лечение ожирения в гинекологической практике должно рассматриваться как один из этапов комплексной терапии того или иного заболевания, при этом одной из важных составляющих успешного лечения является правильная постановка целей и задач терапии, которые должны индивидуализироваться в зависимости от основного заболевания, состояния различных органов и систем, возраста пациентки и т.д. (Петунина Н.А., 2002).

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения определены основные принципы лечения ожирения и снижения массы тела, которые предполагают применение различных немедикаментозных и медикаментозных методов, при выраженном (морбидном) ожирении – хирургического лечения; при этом принципиально важным считается использование в комплексе лечения медикаментозной терапии. В рекомендациях ВОЗ подчеркивается важное значение даже небольшого или умеренного снижения массы тела (5–15% от исходной), что значительно уменьшает риск заболевания сахарным диабетом или способствует его компенсации, нормализует липидный спектр крови, способствует снижению артериального давления, позитивно влияет на психологическое состояние женщины, улучшает или нормализует функцию репродуктивной системы.

Безусловно, краеугольным камнем в лечении ожирения является рациональное гипокалорийное питание наряду с увеличением физической активности, но во многих случаях это по ряду причин неэффективно или невыполнимо, поэтому присоединение медикаментозной терапии является пусковым моментом в достижении эффекта.

Не останавливаясь подробно на специальных рекомендациях и методах, которым посвящена не одна публикация, хотелось бы обратить внимание на отдельные важные моменты.

Основное внимание практически все специалисты обращают на необходимость снижения калорийности пищи за счет ограничения жиров, а не углеводов, как принято было считать ранее.

Медикаментозная терапия применяется, как правило, при ИМТ > 30. Независимо от метода лечения она противопоказана в период беременности и лактации, а также детям.

Из получивших распространение медикаментозных методов лечения ожирения наиболее известны препараты перифе-

рического (Ксеникал) и центрального действия (Меридиа), отличающиеся как по точкам приложения в организме, так и по механизму действия. Меридиа (Сибутрамин) действует через центральные структуры мозга, обеспечивает ощущение сытости, которое реализуется через гипоталамус. Ксеникал (Орлистат) действует локально, снижая всасывание жиров из желудочно-кишечного тракта путем ингибирования ферментов, расщепляющих жиры, не влияя на центральные структуры. Наш опыт применения Ксеникала свидетельствует о его высокой эффективности и хорошей переносимости.

Таким образом, на современном уровне знаний профилактика и лечение ожирения должны рассматриваться как один из важных компонентов терапии многих гинекологических заболеваний, что определяет необходимость усовершенствования знаний врачей нашей специальности в этом разделе медицины.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ

С.А. Бутрова

Ожирение является одной из важнейших проблем современной медицины. В экономически развитых странах его распространенность столь велика, что приобрела характер неинфекционной эпидемии. Почти 50% населения имеют избыточный вес, из них у 30% наблюдается ожирение. Недавняя информация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствует о том, что более миллиарда человек в мире имеют лишний вес. У женщин ожирение наблюдается чаще – от 30 до 40%, тогда как у мужчин она не превышает 20%.

Ожирение является одной из ведущих потенциально устранимых причин развития многих тяжелых заболеваний, приводящих к инвалидности и увеличивающих смертность (табл. 1).

Вероятность развития этих заболеваний возрастает по мере увеличения массы тела и зависит от величины ИМТ и типа ожирения.

В известном исследовании здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) показано, что при увеличении массы тела на 8–10 кг риск развития сахарного диабета II типа возрастает в 2,7 раза. При ИМТ=25 риск развития СД II типа увеличивается в 5 раз и в 93 раза при ИМТ=35 по сравнению с женщинами, имеющими ИМТ=22. Риск коронарной болез-

Таблица 1

Ожирение – фактор риска

- Сахарного диабета II типа
- Артериальной гипертензии
- Атеросклероза, ИБС
- Гиперлипидемии
- Сердечно-сосудистой недостаточности
- Репродуктивной дисфункции
- Онкологических заболеваний
- Синдрома апноэ
- Заболеваний опорно-двигательного аппарата
- Желчнокаменной болезни

ни увеличивается в 2 раза при ИМТ 25–28,9 и в 3,6 раза при ИМТ \geq 29. Авторитетное Фрамингемское исследование показало, что увеличение веса на каждые 4,5 кг сопровождается увеличением артериального давления на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и 4,2 мм рт.ст. у женщин.

Известно также, что у женщин с ожирением намного чаще, чем в популяции женщин с нормальным весом, встречаются нарушения менструального цикла, бесплодие, осложнения беременности и родов, онкологические заболевания (в основном грудных желез, эндометрия, шейки матки, толстого кишечника).

Показано, что висцеральный тип ожирения является независимым фактором риска возникновения сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. При окружности талии \geq 100 см риск развития сахарного диабета возрастает в 3,5 раза независимо от ИМТ. Средняя продолжительность жизни больных ожирением короче на 8–10 лет. Помимо того что ожирение приводит к многочисленным соматическим заболеваниям, оно значительно ухудшает качество жизни человека. Часто люди с ожирением находятся в состоянии хронического стресса, что провоцирует развитие эмоционально-аффективных состояний. Поэтому не возникает сомнений в том, что ожирение необходимо лечить.

Терапия ожирения весьма сложна. Основная проблема лечения ожирения заключается в высоком проценте рецидивов. Это закономерно породило неверие пациентов и врачей в необходимость и возможности лечения ожирения. Высокий процент рецидивов связан в первую очередь с тем, что к ожирению относились скорее как к эстетической, а не к медицинской проблеме. Проводилась прерывистая курсовая терапия, отсутствовала индивидуализированная долговременная стратегия лечения.

В последние годы произошли существенные изменения в концепции, принципах и тактике лечения ожирения.

Ожирение – это хроническое, склонное к частым рецидивам заболевание, которое требует долговременного пожизненного лечения и последовательного наблюдения.

Основной стратегической целью лечения избыточной массы тела и ожирения являются снижение массы тела, полноценный контроль метаболических нарушений, предупреждение развития тяжелых сопряженных заболеваний и длительное удержание достигнутых результатов. Показано, что для этого в большинстве случаев бывает достаточным сниже-

Таблица 2

Возможные медицинские преимущества от снижения массы тела на 10 кг от исходной

Смертность	>20% снижение общей смертности >30% снижение смертности, связанной с диабетом >40% снижение смертности от злокачественных новообразований, связанных с ожирением
АД	Снижение систолического и диастолического АД на 10 мм рт.ст.
Диабет	Снижение уровня глюкозы натощак на 50%
Липиды	Снижение уровня общего холестерина на 10% Снижение ЛПНП на 15% Снижение триглицеридов на 30% Увеличение ЛПВП на 8%

ния массы тела на 5–10% от исходной массы тела. Как свидетельствуют исследования, при таком похудании уменьшается риск развития сахарного диабета более чем на 50%, сердечно-сосудистых заболеваний в среднем на 9%, более благоприятно протекают связанные с ожирением заболевания (табл. 2).

Таким образом, доказана нецелесообразность стремления к достижению идеальной массы тела. Снижение массы тела на 5–10% расценивается как клинически значимое, приносящее реальную пользу для здоровья.

Одним из основных принципов лечения ожирения является соблюдение тактики умеренного поэтапного снижения массы тела. Такая тактика лечения позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания. Наиболее оптимальным является снижение массы тела на 0,5–1,0 кг в неделю. В среднем по этой методике и происходит похудание на 5–15% от исходной массы тела. Более интенсивное снижение массы тела может быть продиктовано только медицинскими показаниями: больным с морбидным ожирением (ИМТ>40), синдромом ночных апноэ, перед проведением плановых хирургических вмешательств.

Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение 6 мес., с наиболее интенсивной потерей веса в первые 3 мес. лечения и сменяется периодом стабилизации массы тела (6–12 мес.). Этот период важен для получения устойчивых положительных результатов лечения. После этого этапа в индивидуальном порядке решается вопрос о необходимос-

Таблица 3

Факторы, влияющие на выбор и эффективность лечения

- Длительность ожирения
- Динамика массы тела
- Предшествующий опыт
- Физическая активность
- Пищевое поведение
- Психосоциальные факторы
- Мотивированность
- Степень ожирения
- Сопряженные заболевания
- Возраст
- Наследственность

ти дальнейшего снижения массы тела либо удержания достигнутой.

Важным принципом лечения является его индивидуализация. Так, в некоторых случаях первоочередной задачей может являться прекращение нарастания массы тела, т.е. ее стабилизация, в других – снижение массы тела, редко – достижение нормальной массы тела. В третьих, сохранение достигнутого снижения веса, т.е. предотвращение рецидива заболевания.

Чтобы управлять процессом лечения, уметь прогнозировать его результаты, необходимо иметь четкие критерии диагностики, знать предикторы эффективного снижения массы тела и факторы, влияющие на выбор и результаты терапии (табл. 3).

Важными факторами, влияющими на результаты лечения, являются готовность больного к лечению, его социально-бытовые, психологические особенности, стиль жизни, причины, побудившие его начать лечение. Эти обстоятельства выясняются в беседе с пациентом или при помощи специальных анкет.

Определяющими в выборе тактики лечения являются степень ожирения, его тип и наличие факторов риска или развившихся ассоциированных заболеваний.

Приступая к лечению, прежде всего нужно выяснить: имеется ли у больного избыточный вес или ожирение и какова его степень. Для этого используется показатель индекса массы тела (ИМТ). ИМТ от 18,5 до 24,9 соответствует нормальной массе тела; ИМТ от 25 до 29,9 – избыточной массе тела; ИМТ от 30 до 34,9 – ожирению первой степени; ИМТ от 35 до 39,9 – ожирению второй степени и ИМТ больше 40 – ожирению третьей степени, или морбидному. Следует иметь в виду,

что ИМТ не используется для людей, занимающихся тяжелыми видами спорта, для лиц старше 65 лет и детей. ИМТ является не только диагностическим критерием ожирения, но и показателем относительного риска развития ассоциированных с ним заболеваний.

Затем определяется вид ожирения: первичное или вторичное (симптоматическое). Как правило, практический врач имеет дело с первичным ожирением, которым страдают более 95% пациентов, имеющих проблемы с весом.

После этого определяется тип первичного ожирения. С этой целью измеряются окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) и рассчитывается коэффициент ОТ/ОБ. При абдоминальном типе ожирения ОТ у мужчин превышает 102 см, у женщин — 88 см; а ОТ/ОБ — 0,95 и 0,85 соответственно. Разделение первичного ожирения на подтипы позволяет проводить целенаправленное обследование больных для выявления начальных проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений углеводного и липидного обмена. Известно, что избыточное накопление жировой ткани в абдоминальной области может способствовать развитию метаболического синдрома. При другом типе ожирения, бедренно-ягодичном, часто наблюдаются нарушения со стороны костно-суставной системы, вен нижних конечностей.

Поскольку клиническую картину первичного ожирения определяют не только избыточное накопление жира, но и имеющиеся сопряженные нарушения и заболевания, проводятся ряд клинических, лабораторных и инструментальных исследований, направленных на детализацию состояния нейроэндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем. При обнаружении заболеваний или метаболических нарушений назначаются консультации специалистов соответствующего профиля: кардиолога, невропатолога, гастроэнтеролога, у женщин — гинеколога.

У большинства лиц, имеющих проблемы с весом, отмечают те или иные нарушения пищевого поведения, которые могут быть одной из причин развития ожирения. Выявить эти нарушения помогает анализ пищевого дневника. Дневник питания помогает тщательно проанализировать пищевой рацион больного, количество реально съедаемой пищи, периодичность питания и ситуации, провоцирующие лишние приемы пищи. Узнать пищевые привычки пациента, выявить нарушения, которые могли привести к увеличению веса и определить изменения, которые необходимо внести в рацион, чтобы снизить вес, а также избежать ситуаций, приводящих

к перееданию. Дневник питания рекомендуется вести пациенту в течение недели с обязательным включением рабочих и выходных дней.

Большое внимание уделяется анализу физической активности пациента, поскольку низкая двигательная активность часто может быть причиной увеличения массы тела и развития ожирения.

При обследовании больных важно выявить состояния, из-за которых лечение избыточной массы тела или ожирения необходимо отложить или не проводить. Временными противопоказаниями для лечения являются беременность, лактация, некомпенсированные психические и соматические заболевания.

После завершения всестороннего обследования составляется индивидуальная программа лечения. В процессе лечения проводится постоянное наблюдение за пациентом. Частота повторных визитов к врачу определяется индивидуально.

Таким образом, современными принципами лечения являются:

- пожизненность и систематичность;
- реальность целей;
- поэтапность;
- индивидуальность;
- контроль факторов риска и/или сопутствующих заболеваний;
- комплексность.

Избыточная масса тела — это результат длительно существующего энергетического баланса, когда количество потребляемой энергии превосходит ее траты даже при относительно незначительной разнице. Поэтому основу лечения ожирения составляют мероприятия, направленные на уменьшение потребления энергии (калорий с пищей) и увеличение ее расхода.

Изменение питания является основным в лечении избыточной массы тела и ожирения. Характеристика рекомендуемого питания представлена в таблице 4.

Все изменения в питании должны вводиться постепенно, обсуждаться с больным, а не навязываться ему. Рекомендации могут быть выполнены пациентом, если они немногочисленны, просты и доступны для выполнения, не содержат чрезмерных запретов и ограничений. Важно также контролировать потребление алкоголя. В повседневную жизнь пациентов необходимо также внедрять различные виды физической активности.

Таблица 4

Характеристика рекомендуемого питания

- *Гипокалорийное* для умеренного снижения массы тела или *эукалорийное* для поддержания массы тела (*индивидуальная калорийность суточного рациона рассчитывается с учетом возраста, пола, веса, уровня физической активности. Для снижения массы тела уменьшается на 20%, но не менее чем до 1200 ккал/сут.*)
- *Сбалансированное* по основным компонентам пищи (белки – 15%, жиры – <30%, углеводы – 55%).
- *Регулярное* (3 основных и 2 дополнительных приема пищи).
- *С правильным распределением калорийности* в течение суток (25% – завтрак, 30% – обед, 25% – ужин и 20% дополнительные приемы пищи).
- *Разнообразное.*
- *Соответствующее* вкусам и материальным возможностям.

Наиболее трудновыполнимой задачей в терапии ожирения является сохранение достигнутых в процессе лечения результатов. Изменение питания, физической активности – это, по сути, изменение образа жизни человека, который складывался годами. Нередко врачебные рекомендации не приводят к стойкому изменению пищевых привычек. Со временем приверженность пациентов к лечению также меняется, они хуже выполняют рекомендации врача, нередко прекращают лечение, что служит причиной рецидивов заболевания. В большинстве своем пациенты не имеют медицинской мотивации на лечение, стремятся к существенному снижению массы тела за короткий промежуток времени. Не умеют правильно планировать питание, не владеют навыками самоконтроля, имеют богатый, как правило, негативный опыт в лечении ожирения. Успех же в лечении наиболее вероятен, если больные лечатся с пониманием и активно участвуют в лечебном процессе. Клинический опыт зарубежных специалистов и наш собственный показывает, что обучение больных по специально разработанным структурированным программам существенно улучшает долговременные результаты лечения, поскольку позволяет сформировать медицинскую мотивацию и стойкие психологические установки на необходимость пожизненного, долговременного изменения образа жизни. Большую помощь в поддержании приверженности больных к лечению оказывают регулярные контакты с врачом и психологическая поддержка в семье. Существенно повысить эффективность терапии позволяет включение фармакологических средств в комплексное лечение ожире-

Таблица 5

Критерии эффективности лечения ожирения***На этапе снижения массы тела***

- Успешное — >5 кг с уменьшением факторов риска.
- Очень успешное — >10 кг.
- Исключительное — >20 кг.

На этапе поддержания массы тела

- Увеличение массы тела <3 кг в течение 2 лет наблюдения.
- Устойчивое уменьшение окружности талии на 4 см.

ния. Только такие подходы к терапии позволят профессионально построить лечение и добиться результатов, соответствующих рекомендованным ВОЗ показателям эффективности лечения (табл. 5).

ВЛИЯНИЕ КСЕНИКАЛА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А. М. Мкртумян

Инсулинорезистентность – это снижение чувствительности периферических тканей (печени, мышц, жировой ткани и др.) к инсулину, интерес к которому возрос со стороны различных специалистов. Этому способствовало открытие тонких молекулярных механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях. G.M.Reaven (1988) связывает развитие клинических признаков этого сложного синдрома исключительно с инсулинорезистентностью, в связи с чем и предложено название – «синдром инсулинорезистентности». Действительно, многочисленными исследованиями (Баранов В.Г., 1980; Балаболкин М.И., 2000; Lebovitz H., 1992) доказано наличие гиперинсулинемии как компенсаторной реакции организма на инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность – наследуемое состояние. Генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности связана с мутацией генов:

- инсулинрецепторного субстрата I (инсулинрецепторная тирозинкиназа);
- гликоген-синтетазы;
- глюкозных транспортеров II или IV;
- гексокиназы II;
- ФНО – α ;
- белка, связывающего СЖК (FABP-II) и т.д.

В то же время выдвигается гипотеза, согласно которой инсулинорезистентность является не причиной развития этого синдрома, а еще одним компонентом (Lebovitz H., 1992). К такому заключению автор пришел на основании изучения распространенности компонентов метаболического синдрома в разных этнических группах (черное, белое население США и американцы мексиканского происхождения). Анализ полученных данных позволил предположить наличие иного генетического фактора в этиологии метаболического синдрома. Такой гипотетический фактор был назван «фактором Z», который, взаимодействуя с инсулинчувствительными тканями, эндотелием, регулирующей системой артериального давления и обменом липидов и липопротеинов, вызывает соот-

ответственно резистентность к инсулину, атеросклероз, артериальную гипертензию, дислипидемию.

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами синдрома инсулинорезистентности признала следующий симптомокомплекс (1998):

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемия;
- НТГ/СД типа 2;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия;
- микроальбуминемия.

Клиническим признаком инсулинорезистентности принято считать абдоминальный тип ожирения, при котором отношение объема талии к объему бедер у мужчин превышает 0,95, а у женщин – 0,85.

Терапевтический подход к лечению синдрома инсулинорезистентности до настоящего времени не разработан. В борьбе с инсулинорезистентностью в клинической практике широко применяется метформин (сиофор) в индивидуально подобранной дозировке. В комплексной терапии рекомендуют гиполлипидемические и антигипертензивные препараты наряду с диетотерапией. Однако известен факт тесной зависимости инсулинорезистентности от степени ожирения. По мнению некоторых авторов инсулинорезистентность ассоциирована скорее с ожирением, чем с сахарным диабетом. Поэтому настоятельным требованием является снижение веса у больных с ожирением. Снижение массы тела всего на 5% от исходного веса приводит к улучшению гликемического контроля, снижению А/Д, улучшению липидного профиля, снижению риска преждевременной смерти на 20% у больных с синдромом инсулинорезистентности. В связи с тем что следствием инсулинорезистентности является гиперинсулинемия (антилипидический фактор), естественно предположить трудности снижения веса у данной категории больных.

Наличие артериальной гипертензии является препятствием для назначения аноректиков, угнетающих аппетит путем ингибирования обратного нейронального захвата катехоламинов из межсинаптической щели. Поэтому в ряду препаратов, способствующих снижению веса, особое место принадлежит ксеникалу, который не имеет системного влияния и оказывает ингибирующее действие на желудочно-кишеч-

ную липазу. Ксеникал обладает высокой липофильностью и хорошо растворяется в жирах. Благодаря этому, будучи принятым с пищей, содержащей жиры, ксеникал смешивается с каплями жира в желудке (липофильность), блокирует активный центр молекулы липазы, не позволяя ферменту расщеплять жиры (триглицериды). Нерасщепленные триглицериды не могут всосаться в кровь и выводятся с калом. Чем больше жира в кале, тем он становится более мягким и маслянистым. Подавление активности желудочно-кишечных липаз уменьшает всасывание жиров, что создает дефицит энергии и способствует снижению массы тела. В то же время уменьшается количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя снижению гиперхолестеринемии.

В плацебоконтролируемом исследовании длительностью 52 нед. у больных сахарным диабетом и висцеральным ожирением (метаболический или инсулинорезистентный синдром) при применении ксеникала в дозе 120 мг 3 раза в день наблюдалось снижение массы тела на 6,2% от исходной при 4,3% в группе плацебо ($P < 0,001$). В случаях синдрома инсулинорезистентности с нарушенной толерантностью к углеводам двухлетняя терапия ксеникалом снижала риск развития сахарного диабета II типа. Применение ксеникала у больных с синдромом инсулинорезистентности способствует компенсации углеводного обмена: к концу 1-го года лечения хорошая компенсация СД при лечении ксеникалом была достигнута у 67% больных по сравнению с 31% пациентов, соблюдающих диету. Подобная тенденция наблюдалась и в конце 2-го года лечения. При этом суточная потребность в пероральных сахароснижающих препаратах у больных, получающих ксеникал, снижалась на 23% по сравнению с 9% при диетотерапии; снижение уровня инсулина составило 18% и 8,7% соответственно. Изучение липидного профиля свидетельствовало о достоверном снижении по сравнению с плацебо уровня холестерина и липопротеина. После 1 года терапии ксеникалом диастолическое давление снизилось на 10,6 мм рт.ст. против 3,6 мм рт.ст в группе плацебо. Окружность талии после 2 лет терапии уменьшилась на 5,8 см и 2,9 см соответственно.

Таким образом, ксеникал является эффективным препаратом для лечения больных ожирением, а снижение уровня инсулина свидетельствует о патогенетически оправданном подходе к лечению инсулинорезистентности. Данные анкети-

рования больных на 52-й и 104-й неделе лечения свидетельствовали, что больные, получавшие ксеникал, были удовлетворены лечением и динамикой своего состояния, а избыточный вес не вызывал выраженных «переживаний» и стресса.

У 31% больных, получавших ксеникал, наблюдался жирный стул, а учащение дефекации отмечалось в 20,4% случаев. Однако лишь 0,3% этих пациентов прекратили лечение. Маслянистые выделения из прямой кишки отмечены у 17,5% больных (1,2% в группе плацебо). Следует отметить, что эти побочные эффекты являлись следствием неумеренного потребления жиров и свидетельствовали о высокой эффективности препарата. Ксеникал необходимо применять с умеренно гипокалорийной диетой, содержащей 30% калоража в виде жиров, и в таком случае дискомфорта со стороны кишечника, как правило, не наблюдается.

akusher-lib.ru

8

ФИТОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ФИТОТЕРАПИИ

В. Н. Прилепская

«Три основных орудия врача: слово, травы и нож» — цитата известного врача и философа, одного из основоположников медицины Авиценны, указывает на большую значимость фитотерапии, которую так высоко ценили еще много столетий назад и которая получила свое дальнейшее развитие в настоящее время.

Ранее растения и их части использовали с лечебной целью на основании эмпирического опыта. В наши дни выбор необходимого фитопрепарата базируется на данных о составе и главных действующих веществах препарата, глубоких знаниях фармакодинамики и фармакокинетики активных составляющих. По определению Г.Леклерка, фитотерапия — это лечение медицинскими препаратами на растительной основе. В современных условиях фитотерапия — это научно обоснованное направление, базирующееся на изучении фармакокинетики и фармакодинамики активных компонентов растения, отвечающих требованиям, предъявляемым к фармпрепарату.

Учитывая значимость проблемы фитотерапии, в 1989 г. в Европе было учреждено Европейское научное объединение по фитотерапии, осуществляющее координационную и информационно-научную деятельность в этой области медицины (ESCOP). За это время Всемирной организацией здравоохранения опубликовано 62 монографии, содержащие данные о наиболее важных лекарственных растениях. Кроме того, впервые было сформулировано понятие «фитопрепарат» —

это готовый, имеющий торговое название медицинский продукт, содержащий в качестве активного вещества растение, части растительного материала или их комбинации в сыром или переработанном виде (ВОЗ, ESCOP). Некоторые врачи ошибочно относят к фитопрепаратам пищевые добавки, продукты питания. По официальному определению к фитопрепаратам не относятся: выделенные из растений вещества и их производные; препараты растительного происхождения, используемые в гомеопатии; пищевые добавки, продукты питания, диетические добавки из растений.

Современные фитопрепараты должны отвечать требованиям, предъявляемым к фармакологическому препарату: быть безусловно качественными, безопасными, не должны содержать посторонних примесей. Лекарственные растения, используемые для выработки препаратов, должны культивироваться и перерабатываться под строгим контролем. Это связано с тем, что содержание и качество веществ в растительном сырье зависит от состава почвы и содержания в ней влаги, используемых при культивации удобрений, климата, где произрастает растение. Такие факторы, как время сбора растений, качество обработки сырья также чрезвычайно важны в процессе производства фитопрепаратов. В связи с этим выращенные растения подвергаются тщательному контролю и обработке по специальной технологии, включающей тщательную очистку и измельчение сырья, экстракцию активных компонентов с помощью спирта или воды, очистку выделенного экстракта. Затем приготовленный препарат подвергается тщательному анализу с последующим проведением контроля качества полученного продукта. И наконец, проводятся экспериментальные и клинические исследования.

Биологически активные вещества растительной клетки, которые создавались в процессе эволюции, имеют много общего по своей структуре с веществами, образующимися в клетках животных и человека. В связи с таким природным составом препаратов они значительно реже вызывают возникновение побочных реакций. По данным клинических исследований, частота побочных реакций вследствие приема фитопрепаратов встречается в 5 раз реже, чем при использовании других фармакологических препаратов. Число медицинских противопоказаний также невысоко, в связи чем растительные препараты могут применяться более длительно. Однако и лечебный эффект при приеме растительных препаратов наступает позднее.

Область применения фитопрепаратов разнообразна. Медикаментозные средства, приготовленные на основе растительного сырья, с успехом применяются при лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, заболеваний сердца и сосудов, их назначают при наличии психовегетативных нарушений, депрессий различного генеза. Широкое применение фитопрепараты нашли в лечении заболеваний органов пищеварения, а также с целью повышения иммунитета.

Эффективность многих фитотерапевтических средств проверена не только временем, но и путем многих клинических испытаний. Хорошо изученными являются конский каштан, чеснок, чертополох, боярышник, гинко, плющ, растение Сент Джонса, кава-кава, ромашка, примула, тимьян, авраамово дерево и многие другие растения, а также препараты, приготовленные на основе этих растений.

Издавна для лечения гинекологических заболеваний использовались растительные препараты, а в настоящее время их применение получило научное обоснование. Фитотерапия назначается при различных нарушениях менструального цикла (маточные кровотечения, дисменорея), при лечении предменструального и климактерического синдромов, воспалительных заболеваний половых органов, мастопатии и масталгии и других патологических состояний.

Существует ряд гинекологических заболеваний, при которых фитотерапия не показана. К ним относятся пороки развития половых органов, трубное и перитонеальное бесплодие, доброкачественные и злокачественные опухоли, венерические заболевания, хотя и при наличии указанных заболеваний растительные средства могут применяться в комплексе с этиологической терапией.

При нарушениях менструального цикла издавна применяются алкалоиды спорыньи, хинин, морфин; они относятся к регуляторам менструального цикла прямого действия. Использование эфирного масла, а также сидячие грязевые ванны, горячие горчичные ванны, горячие припарки на гипогастральную область, ножные ванны оказывают косвенное воздействие на менструальную функцию женщины. При возникновении маточных кровотечений с целью уменьшения кровопотери применяются препараты спорыньи. Спорынья — это мицелий гриба, паразитирующего на злаках и травах, содержит различные по строению и действию алкалоиды. Из спорыньи готовят следующие препараты: метилэргометрин, эргогамин, которые сокращают маточную мускулатуру. В качес-

тве кровоостанавливающего средства применяется отвар и настой крапивы двудомной.

При лечении первичной (спазматической) дисменореи применяются растительные средства, обладающие спазмолитическим, анальгезирующим, гормономиметическим действием. Это может быть ромашка аптечная, тысячелистник, калина, пастушья сумка, чистотел, белладонна, белена, аврамово дерево. Аврамово дерево, или *Agnus castus*, или монашій перец, или прутняк является одним из основных компонентов таких препаратов, как агнукастон и мастодинон. Экстракт этого растения обладает допаминэргическими свойствами, избирательно блокируя синтез пролактина, снижает уровень ФСГ. Препараты агнукастон и мастодинон применяются при фиброзно-кистозной мастопатии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном и климактерическом синдромах. При лечении климактерия эти препараты являются эффективными в отношении психоневрологических нарушений.

Для лечения патологических проявлений климактерического синдрома также применяется *Cimicifuga racemosa*, или воронец кистевидный, или он же клопогон кистевидный, а также препараты, приготовленные из степного ревеня, кавы-кавы, зверобоя продырявленного, женьшеня, элеутерококка. Эти препараты обладают гормономиметическим, слабым эстрогенным, спазмолитическим, седативным, анксиолитическим действием. Также они могут использоваться с целью повышения общего тонуса организма, повышения работоспособности или как адаптогены и иммуностимуляторы.

Гормономиметики (фитогормоны или «растительные гормоны») – вещества, подобные гормонам, оказывающие гормоноподобное действие, но не замещающие гормоны.

Пищевыми источниками фитоэстрогенов являются бобовые, соя, ростки пшеницы, некоторые ягоды. Фитоэстрогены связываются с рецепторами эстрогенов, замещая эстрадиол и оказывают антипролиферативный эффект на органы-мишени. Фитоэстрогены обладают антипролиферативной и противоопухолевой активностью в отношении рака молочной железы, простаты и толстой кишки.

Издавна для лечения последствий укусов змей как средство терапии ревматизма использовалась *Cimicifuga racemosa*. Позднее препараты из этого растения стали применять для лечения климактерического, предменструального синдромов и в пубертатном возрасте при длительном становлении менструальной функции. Экстракт корневища Цимицифуги яв-

ляется основным компонентом препарата Климадинон. Активные вещества растения снижают пульсирующую секрецию ЛГ, действуя на уровне мозговых рецепторов. *Cimicifuga racemosa* – это селективный эстрогенрецепторный модулятор (SERM), обладающий следующими фармакологическими эффектами: эстрогенподобное действие за счет связывания с эстрогеновыми рецепторами ЦНС, яичников, аорты, печени, костной ткани; избирательно действует на переднюю долю гипофиза, подавляя избыточное выделение ЛГ; обладает допаминэргическим действием; стимулирует экспрессию эстрогеновых рецепторов в ЦНС. При этом климадинон не оказывает пролиферативное действие на матку и молочные железы. Состав Климадинона: экстракт корневищ Цимицифуги, выпускаемый в форме таблеток в оболочке по 20 мг активного вещества и в виде капель.

Зверобой продырявленный является составляющим препарата Гелариум гиперикум. Гиперицин – основной активный компонент зверобоя, является модулятором рецепторов нейротрансмиттеров в головном мозге. Показаниями к назначению Гелариума являются невротические симптомы, депрессия, синдром хронической усталости, нарушения ритма сна.

Многие растения обладают бактерицидной активностью, и это свойство используется при лечении воспалительных заболеваний слизистых и кожи. Такими свойствами обладают цветы ромашки аптечной (препарат «ромазулан»), календула (препарат «настойка календулы»), настой шалфея лекарственного: они применяются для спринцеваний. Препараты эхинацеи назначаются с целью повышения иммунитета при хронических заболеваниях, канефрон применяется при острых и хронических воспалительных процессах мочевого пузыря и почек.

Преимуществами растительных средств являются хорошая переносимость и незначительное число противопоказаний; эффективность, сравнимая с химиопрепаратами. Современная фитотерапия получает все большее распространение в клинической практике, являясь альтернативой медикаментозному лечению. Фитопрепараты могут назначаться длительно как в качестве самостоятельного лечения, так и в сочетании с другими лекарственными средствами, практически не вызывают побочных эффектов. Фитотерапия не является прерогативой только фитотерапевтов, она должна занять достойное место в лечебной практике врачей всех специальностей.

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ

А. В. Ледина

В настоящее время основным методом коррекции и профилактики климактерических расстройств и их осложнений является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) различными аналогами половых гормонов – эстрогенов и прогестагенов. Эти препараты достаточно быстро оказывают положительный эффект и устраняют большую часть симптомов климактерия.

Однако назначение ЗГТ ограничено рядом медицинских противопоказаний. Кроме того, не все женщины соглашаются на прием гормонов по тем или иным причинам. Для этой группы пациентов в арсенале врача имеется ряд других, так называемых альтернативных средств и методов лечения, которые помогут пациентке справиться с болезнью. К ним относятся фитогормоны, гомеопатические средства, медикаментозная негормональная терапия, плазмаферез, физкультура, водные процедуры, рациональное питание, антиоксиданты, витамины и биологически активные добавки.

Назначение негормональных препаратов позволяет организму справиться с дезадаптацией, наступившей вследствие снижения или прекращения функции яичников. Большинство альтернативных методов лечения (физкультура, рациональное питание) должны быть фоном заместительной гормональной или фитотерапии, сочетаться друг с другом или назначаться как самостоятельные методы лечения. Часто бывает вполне достаточно сочетания двух-трех альтернативных видов лечения, особенно при легком и среднетяжелом течении климактерического синдрома (КС).

Использование растений с лечебной целью известно с глубокой древности. Например, тысячелистником («солдатской травой») лечил свои раны древнегреческий герой Ахилл. В своей повседневной жизни каждый из нас в той или иной степени является фитотерапевтом (лечение простуды отваром малины, полоскание горла настоем шалфея и календулы и т.д.). Этот опыт траволечения передается через поколения, совершенствуется и обогащается новыми наблюдениями.

Фитопрепараты нашли свое применение во всех областях медицины: терапии, хирургии, стоматологии, офтальмоло-

гии, акушерстве. В гинекологии также возможно использование препаратов растительного происхождения: для лечения климактерического синдрома, состояний, его сопровождающих, а также другой патологии.

Основными проявлениями КС, особенно в период перименопаузы, являются так называемые ранние симптомы: приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение, раздражительность, сонливость, слабость, депрессия, забывчивость, невнимательность и т.д. В ряде случаев эти проявления могут приводить к снижению или потере трудоспособности, ухудшению самочувствия и общего состояния, что требует врачебного вмешательства.

С давних времен для лечения женских болезней использовался воронец кистевидный, или *Cimicifuga racemosa*, или клопогон кистевидный (семейство лютиковых). Это многолетнее травянистое растение, произрастающее в Северной Америке, Германии, Англии. Встречается клопогон и в России. Активные вещества растения действуют на центральную нервную систему, половые органы, сердце. Цимицифуга принадлежит к растениям с явно выраженным гормональным действием: обладает эстрогеноподобным и анти-ЛГ эффектами, избирательно действует на переднюю долю гипофиза. Препараты цимицифуги назначают при дисменорее, для восстановления нормального менструального цикла, при бесплодии.

Экстракт корневищ цимицифуги является основным действующим веществом препарата климадион, который применяется для лечения КС в перименопаузе. Климадион выпускается во флаконах по 50 мл для приема внутрь и в таблетках, покрытых оболочкой, содержащих 20 мг сухого вещества. Рекомендуются для лечения ранних проявлений КС, в том числе при сохраненном менструальном цикле, при наличии противопоказаний к ЗГТ, при отказе женщины от гормональной терапии, при наличии пролиферативных изменений в молочных железах и гиперплазии эндометрия.

Климадион назначается по 30 капель 2 раза в день или по одной таблетке два раза в день. При отсутствии медицинского наблюдения препарат рекомендуется принимать не более 6 мес. Противопоказаниями к назначению экстракта корневищ цимицифуги являются повышенная чувствительность и непереносимость его компонентов. Кроме того, не рекомендуется назначать климадион во время беременности и лактации, а также пациенткам, получающим лечение или лечившимся по поводу эстрогензависимых опухолей любой

локализации. При приеме климадинона побочные эффекты возможны, но крайне редки. Могут отмечаться временные боли в области желудка, аллергические реакции на компоненты препарата.

Для лечения депрессивных, психоэмоциональных расстройств, которые характерны для периода перименопаузы, в народной медицине используются настои, настойки, отвары травы боярышника, корня валерианы, цветки календулы и шалфей. Возможно применение различных сборов, например, цветков бузины, травы гречника, плодов аниса, травы фиалки трехцветной, корня тальника, коры крушины, корня солодки, цветков календулы, просвирника. Показаны также медицинские препараты белладонны и спорыньи (беллатаминал и беллоид), ново-пассит.

В научно-поликлиническом отделении научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН накоплен опыт применения препарата гелариум гиперикум, обладающего выраженным антидепрессантным действием. Основным компонентом является экстракт травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Народные названия зверобоя продырявленного: кровяная трава, жесткое сено, трава Иисусовых ран, раневая трава. Лечебные свойства зверобоя известны со времен Гиппократата. На Руси зверобой не без оснований считался лекарством от 99 болезней. Действующими веществами зверобоя являются эфирные масла, флавоноиды (рутин, кверцитрин, гиперозид), танины, процианидины, ксантоны, смолы, дубильные вещества. Важнейшим активным компонентом является гиперин.

С давних пор трава и цветки зверобоя применялись для купирования депрессивных состояний (от легких до психозов), причем отмечено, что зверобой более эффективен при депрессиях психогенной природы, т.е. при реактивных состояниях. При лечении травой зверобоя вначале проявляется его успокаивающее действие, а затем улучшается настроение. Действие появляется позднее на две-три недели, чем при приеме синтетических средств, но зверобой практически не имеет противопоказаний, а побочные реакции крайне редки. При достаточной длительности лечения (2–3 мес.) рецидивы возникают не чаще, чем при лечении самими современными психофармакологическими средствами. Кроме того, зверобой может купировать приступы мигрени, гипертонической болезни и другие патологические состояния.

Показаниями к назначению гелариума являются маскированные (скрытые) и сезонные депрессии, депрессии периода

менопаузы, предменструальный синдром, психовегетативные расстройства (снижение настроения, апатия), невротические реакции, синдром хронической усталости, различные нарушения сна. Гелариум повышает настроение, психическую и эмоциональную устойчивость, снимает напряжение и страх, нормализует работоспособность, аппетит и сон, не оказывая при этом седативного действия. Гелариум гиперикум принимается по 1 драже 3 раза в день во время еды. Для достижения клинического эффекта курс лечения должен составлять не менее четырех недель.

Побочные эффекты возможны, но они крайне редки и исчезают после отмены препарата. Из описанных реакций встречаются кожные аллергические реакции, диспептические явления, усталость, беспокойство. У лиц с установленной гиперчувствительностью к свету, и особенно у людей со светлой кожей, возможна фотосенсибилизация. Применение гелариума противопоказано детям до 12 лет, пациентам, имеющим индивидуальную повышенную чувствительность к компонентам препарата, а также ВИЧ-положительным пациентам, проходящим лечение препаратами, ингибирующими протеазу. Кроме того, во время приема препарата следует избегать интенсивного воздействия УФ (продолжительные солнечные ванны, УФ лампы, солярий). Гелариум гиперикум не следует использовать во время беременности и лактации.

Для лечения нарушений менструального цикла, предменструального синдрома, мастопатии и некоторых других состояний назначается препарат растительного происхождения мастодион, в состав которого входят прутняк, стеблелист василистниковидный, фиалка альпийская, грудوشник горький, касатик разноцветный, лилия тигровая.

Прутняк (*Agnus castus*), или монаший перец, или Авраамово дерево является представителем семейства вербеновых. Природный ареал произрастания этого растения Средиземноморье, Крым, Азия, Африка, Америка. Авраамово дерево использовали еще в древней Греции для лечения заболеваний матки; Гиппократ применял его для борьбы с маточными кровотечениями.

Стеблелист василистниковидный (*Caulophyllum thalictroides*) представитель семейства барбарисовых. Народные названия стеблелиста – синий лютик, львиный лист, женский корень. Это растение произрастает в Канаде, США, Японии. Действующие вещества алкалоид метилцитизин, гликозиды, смолы, сопонины, органические смолы, ферменты. На родине применяется как средство, стимулирующее схватки при

родах, в России исключительно в гомеопатии – при тяжелом КС, маточных болях, нарушениях менструального цикла, застое крови в венах.

Касатик разноцветный, или ирис, или фиалковый корень (аптечное название) – это очень близкое к садовым ирисам растение, которое используется в фитотерапии. Родина растения – Южная Европа. Ирис культивируется во всем мире, включая Россию. Применяется при мигрене, ишиасе.

Лилия тигровая – многолетнее травянистое растение высотой 1–2 м (семейство лилейные). Листья длиной 3–18 см с 5–7 жилками. Цветки без запаха, оранжево-красные, пятнистые. Родина – Япония, Китай. Растет по долинам рек и на лугах на Дальнем востоке. Обладает тонизирующим, кровоостанавливающим, отхаркивающим действием. В гомеопатии применяется у больных при склонности к истероидным реакциям, с лабильностью психики, чувстве страха, раздражительности, угнетенном настроении.

Кроме того, в состав мастодиона входят фиалка альпийская и грудошник горький.

Показаниями для назначения мастодиона являются фиброзно-кистозная мастопатия, нарушения менструального цикла, бесплодие, связанное с недостаточностью жёлтого тела, а также предменструальный синдром, проявляющийся мастодинией, нагрубанием молочных желёз, психической лабильностью, отёками, мигренью, кишечными расстройствами.

Вследствие действия активных составляющих препарата на допаминовые рецепторы гипоталамуса происходит снижение секреции пролактина, ведущее к регрессу патологических процессов в молочных железах и купированию циклического болевого синдрома. Мастодион нормализует уровень гонадотропных гормонов, восстанавливает баланс между эстрогенами и прогестероном.

При применении мастодиона возможны аллергические реакции, в очень редких случаях – боли в желудке, тошнота, небольшое увеличение веса, экзантемы, угри и головные боли. Во время приема препаратов, содержащих *Agnus castus*, в крайне редких случаях может возникать временное психомоторное возбуждение, спутанность сознания и галлюцинации. Препарат не используют при лечении злокачественных заболеваний молочных желёз, во время беременности и лактации. Противопоказаниями к назначению мастодиона является повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Мастодинон принимают по 30 капель с небольшим количеством жидкости утром и вечером, курс лечения должен составлять не менее 3 мес., без перерыва во время менструации. Если после отмены препарата жалобы возобновляются, то лечение следует продолжить. Длительность приема препарата не ограничена.

Преимуществами при лечении растительными и гомеопатическими средствами являются высокое качество препаратов, хорошая переносимость, эффективность, сравнимая с современными химиопрепаратами, практически отсутствие побочных эффектов и противопоказаний. Растительные и гомеопатические препараты являются альтернативой медикаментозной терапии, возможно их сочетание с лекарственными средствами, длительное лечение, применение взрослыми в различных возрастных периодах (исключать или применять с осторожностью при беременности).

Несмотря на все положительные качества фитотерапии, ее проведение требует наблюдения, консультирования и обследования у врача-гинеколога. Перед назначением препарата следует тщательно собрать анамнез, произвести ультразвуковое и цитологическое обследование, маммографию, при необходимости – другие методы исследования.

БЕСПЛОДИЕ, НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ФИТОТЕРАПИЯ

Т.А.Назаренко

Из древнейших трактатов знаменитых врачей Запада и Востока известно, что с помощью трав лечились многие женские недуги: маточные кровотечения, различные воспалительные заболевания детородных органов; лекарственными травами облегчали вынашивание беременности и роды, травы применялись как с целью контрацепции, так и для повышения плодовитости.

Середина XX в. ознаменовалась революционным прогрессом в области фармакохимии, что привело к увеличению потребления химических лекарственных средств и снижению использования препаратов растительного происхождения.

Однако дальнейший опыт показал, что применение химических лекарственных препаратов вызывает ряд негативных побочных эффектов. Они общеизвестны: это дисбактериоз при использовании антибиотиков, осложнения со стороны почек, гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистой, слухового нерва. В связи с этим в последние годы вновь возрос интерес исследователей и врачей к лекарственным препаратам растительного происхождения. Так, в начале XX века 80% препаратов были растительного происхождения, в середине века их потребление снизилось до 40% и наблюдается отчетливый рост доли лекарственных средств растительного происхождения с 90-х годов XX в.

В отличие от химических препаратов природные факторы имеют следующие преимущества: полифункциональность, мягкое действия, эффект последействия, не развивается лекарственная болезнь, отсутствует эффект отмены препарата. Лекарственные растения могут использоваться в составе фоновой, основной, восстановительной и профилактической терапии.

На сегодняшний день несомненна эффективность препарата Мастодион в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез, препарата Климадион в коррекции климактерических расстройств. Однако роль препаратов растительного происхождения в лечении нарушений менструального цикла и некоторых форм бесплодия до сих пор не определена.

Бесспорно, что лечение бесплодия было, остается и останется прерогативой высоких репродуктивных технологий, предполагающих использование индукторов овуляции, эндоскопической хирургии, фертилизации *in vitro*. Но настолько ли это взаимоисключающие методы — высокие технологии и препараты растительного происхождения? Скорее всего они могут быть союзниками в лечении некоторых форм бесплодия. Препараты растительного происхождения способны нивелировать побочные действия индукторов овуляции, в частности в отношении молочных желез. Препараты растительного происхождения способны обеспечить длительный корригирующий и заместительный эффект при нарушениях менструального цикла женщинам, не заинтересованным в наступлении беременности.

Исследования в этих направлениях проводятся в мире и в нашей стране, они окончательно не завершены, и мы позволим себе остановиться на предварительных результатах этих исследований. Препараты фирмы «Бионорика» Мастодинон, Климадинон и Агнукастон являются несомненными лидерами среди средств растительного происхождения.

В состав препарата **Мастодинон** входят прутняк, стеблелист василистниковидный, фиалка альпийская, грудошник горький, касатик разноцветный и лилия тигровая.

Механизм действия Мастодинона заключается в следующем: препарат снижает повышенные уровни пролактина благодаря допаминергическому действию, устраняет существующий дисбаланс между эстрогенами и прогестероном путем нормализации недостаточности желтого тела, положительно воздействует на психические симптомы предменструального синдрома (волнение, раздражительность, мигрень).

Особенно значимым представляется действие Мастодинона на секрецию пролактина: препарат уменьшает спонтанную и индуцированную секрецию пролактина клетками гипофиза, действует через допаминовые D₂-рецепторы, расположенные на мембранах клеток гипофиза, снижает повышенные уровни пролактина у больных.

Опираясь на механизмы лечебного действия, Мастодинон целесообразно использовать у женщин с недостаточностью функции желтого тела, олигоовуляцией, нерезко выраженной гиперпролактинемией.

Использование Мастодинона оказалось эффективным у большинства больных с нарушением менструального цикла. При этом при олигоменорее восстановление регулярных менструаций зарегистрировано у 65,2%, при вторичной

аменорее – у 62% пациенток после трехмесячного курса лечения.

У 15–25% пациенток (аменорея, идиопатическое бесплодие, недостаточность желтого тела) в течение 3 мес. терапии наступила беременность.

Вместе с тем следует помнить, что если препарат не оказывает лечебного действия в течение 3–4 мес. приема, то следует отказаться от его дальнейшего использования.

В контексте регуляции менструального цикла и восстановления фертильности при указанных состояниях более перспективным может быть использование препарата **Агнукастон**, имеющего следующие преимущества:

- это фитопрепарат высочайшего качества;
- допаминергический эффект препарата нормализует повышенный уровень пролактина;
- устраняет эстроген-прогестероновый дисбаланс путем влияния на гипоталамо-гипофизарную регуляцию;
- удобен в применении – однократный прием утром в виде таблеток или капель;
- хорошо переносится и поэтому пригоден для долговременной терапии;
- принимается вне зависимости от менструального цикла;
- лечение эффективно при минимальных побочных эффектах.

Показаниями для использования этого препарата являются: нарушения менструальной функции, связанные с недостаточностью желтого тела, предменструальный синдром, мастодиния, часто в сочетании с болью (масталгия).

Общеизвестно, что лечение бесплодия практически не обходится без использования гормональных препаратов – индукторов овуляции и суперовуляции в программе ЭКО. Также известно, что гормональные параметры индуцированного цикла, а именно концентрация половых стероидов, прежде всего эстрадиола, в десятки раз превышают таковые в норме. Безразлично ли это для организма женщины и прежде всего для состояния молочных желез? Ответить на этот вопрос пока никто не смог. Вместе с тем отрицательного влияния – стимуляции развития гиперпластических процессов в молочной железе – исключить нельзя. Более того, клинический опыт демонстрирует это отрицательное влияние в виде мастодинии, фиброзно-кистозной мастопатии. В связи с этим мы предложили, и это наши приоритетные исследования, использовать Мастодинон как препарат «защиты» молочных желез при проведении циклов индукции овуляции и суперовуляции.

Мы ориентировались на двойные слепые исследования (Вуттке, 1997; Белес, 1998), демонстрирующие эффективность этого препарата при мастодинии. Предварительные клинические данные подтвердили высказанное предположение: у 68% женщин была отмечена отчетливая положительная динамика состояния молочных желез.

Возможность использования эстрогеноподобного действия растительных препаратов изучена достаточно подробно при климактерических расстройствах у женщин старшей возрастной группы. Но есть другая категория больных – это пациентки с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом.

Гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Это женщины с первичной аменореей или же имеющие несколько самостоятельных менструаций. У пациенток регистрируются низкие концентрации гонадотропных гормонов и эстрадиола, и вследствие этого вторичные половые признаки у них не выражены, матка и яичники очень маленьких размеров. В результате выраженной гипоэстрогении формируется остеопороз и возникают вегетативные расстройства. В данной ситуации возможно наступление беременности при использовании индукторов овуляции, но самостоятельные менструации не восстанавливаются. Проблема заключается в том, что такие пациентки пожизненно, с возраста менархе, нуждаются в заместительной терапии и ведение таких пациенток было крайне затруднительным, пока не появился препарат **Климадинон**, в состав которого входит экстракт корневища цимицифуги.

Климадинон обладает следующими фармакологическими эффектами: эстрогеноподобным действием за счет связывания с эстрогеновыми рецепторами ЦНС, яичников, аорты, печени и костной ткани (фитоСМЭР); препарат стимулирует экспрессию эстрогеновых рецепторов в ЦНС, обладает допаминергическим действием, подавляет избыточное выделение ЛГ гипофизом.

Преимуществами Климадинона являются высокая эффективность, оправданный выбор женщины, которая имеет противопоказания или не желает принимать заместительную гормональную терапию; препарат может приниматься независимо от еще сохранного менструального цикла, на фоне приема не развивается пролиферация эндометрия и кровотечения отмены, отмечена хорошая переносимость препарата. Кроме того, использование ЗГТ у этого контингента больных, по нашему опыту, часто сопровождается мастодинией, чего не наблюдается при назначении Климадинона.

Мы имеем достаточный положительный опыт использования Климадинона у женщин репродуктивного возраста с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом, характеризующихся выраженной гипоестрогенией. Отмечено снижение вегето-сосудистых и психических расстройств (приливов, потливости, нарушений сна, повышенной нервной возбудимости, депрессивного эмоционального состояния). Побочных эффектов при использовании препарата не зарегистрировано.

Таким образом, лекарственные препараты растительного происхождения могут эффективно использоваться при нарушениях менструального цикла и бесплодии. Потенциал этого направления еще недостаточно изучен, но бесспорно его позитивное будущее.

ПРЕИМУЩЕСТВА ФИТОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

А.В.Ледина, А.В.Тагиева

Наряду с медикаментозной терапией лечение растительными препаратами становится все более распространенным, а эффективность современных фитотерапевтических средств более высокой. Это обусловлено, с одной стороны, достаточно большой частотой побочных эффектов химиопрепаратов, высокой аллергической настроенностью населения (в связи с этим отрицательным отношением части пациентов к медикаментозной терапии) и, с другой стороны, значительным повышением качества современных растительных препаратов.

Фитопрепарат — это готовый, имеющий торговое название медицинский продукт, содержащий в качестве активного вещества растение, части растительного материала или их комбинации в сыром или переработанном виде. Лечение препаратами растительного происхождения представляет большой интерес ввиду практически незначительного количества побочных реакций и возможности использования трав и их компонентов для лечения людей различных возрастных групп (Прилепская В.Н., 2003).

Фитотерапия увеличила возможности альтернативного лечения климактерического, предменструального синдромов, хронических гинекологических заболеваний и состояний, их сопровождающих. Это особенно важно для женщин, которым противопоказана медикаментозная терапия, или в том случае, когда пациентки отказываются от приема медикаментов по тем или иным причинам.

Для лечения климактерического синдрома издавна применяется цимицифуга, экстракт корневищ которой является основным действующим веществом препарата климадинон. Фитогормоны, выделенные из цимицифуги, — это гликозиды изофлавоноидов, преобразующиеся кишечными бактериями в соединения с эстрогенной активностью — энтеролектон и энтеродиол. Эти соединения обладают слабыми эстрогенными свойствами, влияют на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов — ароматаз. Ароматазы регулируют внегонадное образование эстрогенов; кроме того, они избирательно

связываются с эстрогеновыми рецепторами, конкурентно вытесняя активный эстрадиол и оказывая таким образом антипролиферативный эффект на органы-мишени (Вишневецкий А.С. и др., 2002; Прилепская В.Н., 2003). Отсутствие стимулирующего влияния на эндометрий подтверждено как в эксперименте на животных, так и клинической практикой. Так, в экспериментальных исследованиях на животных было показано положительное влияние препаратов цимицифуги на костное ремоделирование (Seidova-Wuttke D. et al., 2003). При сравнительном анализе эффективности и воздействии на проявления климактерического синдрома и костные маркеры препаратов конъюгированных эстрогенов и цимицифуги в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что по своей способности облегчать климактерические симптомы препараты цимицифуги эквивалентны конъюгированным эстрогенам и значительно более эффективны, чем плацебо; кроме того, оба препарата оказывают благоприятное воздействие на процессы костного метаболизма. Однако в отличие от конъюгированных эстрогенов, экстракт цимицифуги не вызывает утолщения эндометрия (Гиндикин В.Я., 1996).

При изучении действия фитоэстрогенов было также установлено, что они обладают противоопухолевой активностью в отношении гормонозависимых новообразований (рак молочной железы и толстой кишки) благодаря своей способности ингибировать активность некоторых ферментов (тирозинкиназы, ароматазы), усиливающих образование половых стероидов, не затрагивающих рецепторы эстрогенов. Учитывая вышесказанное, для лечения приливов возможно назначение климадинона пациенткам в перименопаузе, страдающих раком молочной железы (после комбинированного лечения) при проведении вспомогательной терапии с использованием тамоксифена (Бурдина Л.М., 1999).

Климадинон принимается по 30 капель два раза в день или по одной таблетке два раза в день длительно. Противопоказаниями к назначению препарата являются повышенная чувствительность и непереносимость компонентов препарата.

Преимущества препарата несомненны: климадинон хорошо переносится, обладает высокой эффективностью, может приниматься независимо от сохранности менструального цикла, не вызывает пролиферации эндометрия и кровотечений отмены, является препаратом выбора для женщин, которые имеют противопоказания или не желают принимать гормональную терапию.

Для лечения депрессивных, психо-эмоциональных расстройств в 1998 г. в Германии и Австрии были официально зарегистрированы препараты зверобоя для лечения депрессии, бессонницы и тревожности. Ввиду высокой активности и эффективности препараты зверобоя, в том числе гелариум гиперикум, быстро завоевали популярность среди пациентов. Проведенные впоследствии 13 моно- и многоцентровых, открытых и слепых, рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием почти тысячи больных с мягкими и умеренными депрессиями достоверно установили, что частота проявления антидепрессивного эффекта препаратов зверобоя была даже несколько выше усредненной частоты эффектов имипрамина, амитриптилина и мапротилина. Кроме того, было установлено, что при сопоставимом эффекте синтетических антидепрессантов и препаратов травы зверобоя, последние отличаются большей безопасностью и лучшей переносимостью (Горьков В.А. и др., 2000). Растительные антидепрессантные лекарственные средства, включая препараты зверобоя (Гелариум гиперикум), более доступны и дешевле в сравнении с синтетическими рецептурными средствами.

Несмотря на более чем пятилетний опыт применения препаратов зверобоя для лечения депрессивных расстройств, механизм действия экстракта недостаточно изучен. Это связано с тем, что в экстракте зверобоя содержится не менее 10 биохимически активных, обладающих антидепрессантными, анксиолитическими свойствами веществ, основными из которых являются гиперин и псевдогиперин, а также гиперфорин, кверцетин и другие составляющие. Первоначально предполагавшийся механизм действия экстракта зверобоя через ингибирование моноаминоксидазы получил подтверждение в научных исследованиях и был дополнен открытием свойства подавлять обратный захват ряда нейромедиаторов и способность влиять на синтез интерлейкина-6 (Морозов В.П., 2002). Кроме того, было установлено, что под действием препаратов зверобоя происходит повышение уровня гормона роста в плазме и значительное снижение концентрации пролактина при неизменном уровне кортизола. Выявлено также положительное влияние экстракта зверобоя на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Проведенные более чем в 150 центрах исследования показали эффективность препаратов зверобоя не только при лечении депрессивных расстройств различного генеза, но и при лечении синдрома хронической усталости, предменструального синдрома, упорных головных и ревматических болей.

Активные компоненты препарата гелариум гиперикум вызывают развитие избирательной фоточувствительности клеток злокачественных опухолей, ускоряют заживление ран и ожогов, что может найти широкое применение в клинической практике. Кроме того, зверобой может купировать приступы гипертонической болезни, применяется при заболеваниях печени, почек, включая мочекаменную болезнь, болезни легких, бронхов. Трава обладает гипотензивными, вяжущими, желчегонными, противовоспалительными, кровоостанавливающими свойствами, уменьшает проницаемость капилляров, улучшает венозное кровоснабжение. Свойство зверобоя блокировать синтез пролактина применяется в гинекологии для лечения мастопатии, мастодинии.

Другим препаратом, оказывающим лечебное действие при доброкачественных образованиях молочных желез, является *мастодинон*, основным действующим компонентом которого является прутняк, или *Agnus castus*. Препарат обладает дофаминергическим действием на лактофорные клетки гипофиза, подавляет патологическую секрецию пролактина, устраняет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном путем нормализации функции желтого тела, т.е. действует как непосредственно на состояние молочных желез, так и опосредованно через регуляцию яичникового стероидогенеза. Препарат показан при лечении фиброзно-кистозной болезни, предменструального синдрома, бесплодия, связанного с ановуляцией или недостаточностью желтого тела. Противопоказания к назначению мастодинона минимальны: повышенная чувствительность к ингредиентам препарата, беременность и лактация, т.е. физиологический функционально обусловленный высокий уровень пролактина.

Таким образом, возможно и необходимо широкое применение фитопрепаратов в гинекологической практике. При этом преимуществами при лечении растительными средствами являются: высокое качество препаратов, хорошая переносимость, эффективность, сравнимая с современными химиопрепаратами, практически отсутствие побочных эффектов и противопоказаний. Растительные препараты являются альтернативой медикаментозной терапии; они могут сочетаться с лекарственными средствами, лечение может быть длительным и применяться в различные возрастные периоды.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. Ю. Фофанова

История использования растений в качестве лечебных средств начинается в глубокой древности. Археологические находки свидетельствуют о том, что каждой цивилизации, начиная с шумерской, соответствовали определенные каноны использования растений с лечебной целью. Из трех основных орудий врача, признанных Авиценной — слова, травы, нож — лечение растительными средствами было наиболее распространенным.

Благодаря успехам химии действующие вещества многих растений были выделены в чистом виде и получили широкое распространение в медицине. Однако, как показывает практика, фармакологическое действие препарата лекарственного растения отличается от действия выделенного из него вещества, различен их химизм. Например, ни один из гликозидов наперстянки в чистом виде нерастворим в воде, тогда как их сумма, обнаруженная в листьях растений, легко растворяется в воде, что и обуславливает применение водных настоев или отваров растения. Опыт применения лекарственных растений свидетельствует о том, что весь комплекс соединений, находящийся в них, оказывает более разностороннее действие, чем отдельные компоненты; при их применении в организм человека поступает целый комплекс родственных ему биологически активных соединений. Созданные на основе лекарственных растений препараты влияют на организм мягче, чем синтетические, лучше переносятся больными, значительно реже вызывают побочные и аллергические реакции.

На практике эффективность фитотерапии зависит от целого ряда факторов: соблюдения правил сбора растительного сырья, условий хранения, приготовления лекарственных препаратов и др.

В акушерской практике зачастую приходится сталкиваться с осложнениями беременности или заболеваниями во время беременности, требующих лечения, однако применение традиционных медикаментозных средств ограничено сроками беременности, сопутствующими заболеваниями и т.д.

В таких случаях нами широко используются фитотерапевтические препараты.

Одним из достаточно распространенных патологических состояний при беременности разных сроков является хронический тонзиллит с частыми обострениями, назофарингит, синусит, риносинусит, хронический трахеобронхит. Очаг хронического инфицирования приводит к алергизации, хронической интоксикации, иммунодепрессии; заболевание приобретает затяжной характер, в свою очередь приводя к другим осложнениям. Однако антибактериальная терапия в большинстве случаев противопоказана. При беременности возможно применение таких комплексных препаратов растительного происхождения, как Тонзилгон Н и Синупрет.

В состав Тонзилгона Н входят корень алтея, цветы ромашки, трава хвоща, листья ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика. Рассматривая фармакологические эффекты отдельных компонентов, можно отметить выраженный иммуностимулирующий и противовоспалительный эффект большинства из составляющих. Фармакологическое действие препарата:

- противовоспалительное;
- иммуностимулирующее;
- противовирусное;
- местное обволакивающее;
- дополняющее действие антибиотиков.

Показаниями к применению Тонзилгона Н являются:

- острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит);
- профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях;
- пониженная устойчивость к инфекциям, в том числе в раннем детском возрасте.

Противопоказания: индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Форма выпуска препарата – драже, капли. Тонзилгон Н применяется у взрослых по 25 капель или по 2 драже. Дети дошкольного возраста – по 15 капель или по 1 драже. Дети дошкольного возраста – по 10 капель. Грудные дети – по 5 капель. Кратность приемов: при острых заболеваниях – 5–6 раз в сутки, после стихания острых проявлений – 3 раза в сутки. После исчезновения острых проявлений заболевания основное лечение необходимо продолжать в течение 4 нед.

Для лечения синуситов и длительно протекающих воспалительных заболеваний дыхательных путей при беременности можно использовать Синупрет.

В состав Синупрета входят корень генцианы, цветы примулы, трава щавеля, цветы бузины, трава вербены. Показаниями для применения Синупрета являются острые и хронические синуситы и проведение комбинированной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

Фармакологические эффекты Синупрета основаны на его противовоспалительном, секретолитическом, антиобструктивном, вирусостатическом и иммуномодулирующем действии.

Препарат выпускается в форме драже и каплях (спиртовой раствор 16%).

Взрослым рекомендуется по 50 капель или по 2 драже 3 раза в сутки. Детям школьного возраста — по 25 капель или по 1 драже 3 раза в день. Детям дошкольного возраста — по 15 капель 3 раза в сутки.

Противопоказаниями к применению препарата является индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Широкое применение в практике акушеров в настоящее время нашел препарат растительного происхождения Канефрон, в состав которого входят золототысячник, любисток и розмарин и шиповник. Компоненты Канефрона оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, уменьшают проницаемость капилляров почек, оказывают диуретическое действие, потенцируют эффект терапии антибиотиками. Терапевтические свойства препарата обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), фталидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами, витаминами. Указанные компоненты расширяют сосуды почек, что способствует увеличению кровоснабжения почечного эпителия, а также оказывают влияние на степень обратного всасывания клетками тубулярного эпителия, создавая высокое осмотическое давление в просветах почечных канальцев, что приводит к уменьшению реабсорбции ионов Na и воды. Большим достоинством Канефрона является калийсберегающий характер его диуретического действия. Розмариновая кислота, являющаяся компонентом препарата,

подавляет синтез медиаторов воспаления, замедляет их высвобождение и активацию. Все лекарственные растения, входящие в состав Канефрона, обладают антимикробным действием. Установлено, что препарат усиливает выведение солей мочевой кислоты, что препятствует выпадению соответствующих солей. Кроме того, при применении препарата отмечено изменение кислотности мочи в сторону подщелачивания (если она резко кислая) — рН устанавливается в пределах 6,2–6,8, что препятствует уратному камнеобразованию.

Известно, что среди экстрагенитальных заболеваний при беременности, приводящих к развитию гестоза, патология почек и мочевыделительной системы находится на втором месте после патологии сердечно-сосудистой системы. Кроме того, так называемые гестационные пиелонефриты, возникающие на фоне персистирующей урогенитальной инфекции, проявляющейся и обостряющейся во время беременности, также приводят к серьезным осложнениям. Достаточно часто приходится сталкиваться с рецидивирующим течением хронического цистита, пиелонефрита при беременности, несмотря на проведение традиционной антибактериальной терапии. В связи с этим применение растительных препаратов является достаточно перспективным, так как является безопасным для матери и плода.

В силу особенностей фармакологического воздействия Канефрон целесообразно применять при беременности в следующих ситуациях: рецидивирующее течение или обострение хронического цистита или пиелонефрита (до применения, на фоне и после лечения антибиотиками), для профилактики и лечения гестоза, особенно моносимптомных его форм (протеинурия, водянка беременных).

Препарат выпускается в форме драже и капель для приема внутрь. Дозировка: взрослые — по 50 капель или 2 драже 3 раза в сутки, дети школьного возраста — по 25 капель или по 1 драже в 3 раза в сутки, дети дошкольного возраста — по 15 капель 3 раза в сутки, грудные дети — по 10 капель 3 раза в сутки. Противопоказанием для применения препарата является повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Необходимо отметить, что длительность применения препарата должна составлять не менее 3–4 нед., несмотря на исчезновение клинических и лабораторных признаков воспаления в более ранние сроки от начала лечения, учитывая растительное происхождение препарата.

Таким образом, Канефрон имеет преимущество перед синтетическими препаратами в силу своего растительного происхождения и может длительно применяться при беременности без ущерба для здоровья матери и плода, способствуя профилактике развития гестоза, лечению гестоза, особенно на фоне хронических или рецидивирующих заболеваний мочеполовой системы. При этом простота его применения делает его комфортным и приемлемым для беременных, начиная со сроков беременности 14–15 нед. до родоразрешения.

В течение последнего времени нашел применение в акушерской практике давно и прекрасно зарекомендовавший себя в терапевтической клинике препарат Хофитол, который также является препаратом растительного происхождения, приготовленным из очищенного экстракта свежих листьев артишока полевого. Основными действующими компонентами являются кофеолоилихиновые кислоты, флавоноиды и севквитерперлактон. Кроме того, препарат содержит витамины и ряд жизненноважных микроэлементов.

Установлено, что Хофитол обладает выраженным гепатопротекторным, желчегонным и гипохолестеринемическим действием за счет холеретического усиления элиминации и снижения внутрипеченочного синтеза холестерина, вызывает мочегонный эффект, снижает содержание мочевины в крови, повышая тем самым фильтрационную функцию почек, снижает уровень общего холестерина в сыворотке крови, способствует снижению активности перекисного окисления в липопротеидах низкой плотности, улучшает реологические свойства крови за счет снижения агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов. Показано, что Хофитол способствует нормализации состояния тиолдисульфидной системы, образованию НАДФ2, что свидетельствует о повышении синтеза белков, отмечено положительное действие Хофитола на эритропоэз, увеличение активности трансферрина. Препарат обладает выраженным антиоксидантным воздействием, стимулирует антитоксическую функцию печени, уменьшает токсикометаболическое воздействие на головной мозг. Кроме того, выявлены его анаболические и гемопозитические свойства. Все вышеперечисленные эффекты с успехом применяются при лечении ряда осложнений течения беременности и заболеваний беременных. Показания для применения Хофитола при беременности: ранний токсикоз беременных (средней и тяжелой степени), заболевания печени (кроме непроходимости желчевыводящих путей и тяжелой формы печеночной недостаточности), нарушения состояния фетоплацентарного

комплекса (первичная и вторичная фетоплацентраная недостаточность, маловодие, синдром задержки развития плода и т.д.), профилактика и лечение гестозов.

Форма выпуска препарата — драже для перорального применения по 200 мг активного вещества и ампулы по 5 мл для парентерального введения, содержащие 100 мг активного вещества. Применяется по 1 драже 3 раза в сутки или парентерально (в/в) по 5 мл в 200—400 мл физиологического раствора. Противопоказания для применения: непроходимость желчевыводящих путей, тяжелая форма печеночной недостаточности, индивидуальная непереносимость препарата.

Таким образом, в настоящее время наблюдается своеобразный ренессанс препаратов, получаемых из натурального сырья, способных оказывать многогранное лечебное воздействие, практически не обладая побочными эффектами. Именно эти свойства лечебных препаратов особенно востребованы в акушерской практике, что и позволяет рекомендовать препараты Хофитол, Канефрон, Синупрет и Тонзилгон Н для широкого применения у беременных с лечебными и профилактическими целями.

9

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИСТАДЕНОМ ЯИЧНИКОВ

В. Н. Демидов, А. И. Гус

Цистаденомы яичников

Наибольшую группу доброкачественных опухолей яичников представляют цистаденомы. Они составляют около половины опухолей этого органа. В зависимости от характера строения эпителиальной выстилки и внутреннего содержимого их подразделяют на серозные и муцинозные цистаденомы. В свою очередь их делят на гладкостенные и папиллярные.

Гладкостенная серозная цистаденома (гладкостенная цистоэпителиальная киста) составляет 11% от всех опухолей яичников и 45% — от числа всех цистаденом (Бычков В.И. и др., 1969; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 2002).

По данным Н.Д.Селезневой и Б.И.Железнова (1982), возраст больных с этими опухолями колебался от 15 лет до 71 года (в основном от 30 до 50 лет) и составил в среднем 42,4 года.

В большинстве случаев опухоль односторонняя, двухсторонняя локализация отмечена только в 6, 7% наблюдений (Петрова Е.Н., Фриновский В.С., 1962).

Макроскопически — поверхность опухоли гладкая. Форма ее круглая или овальная. Чаще опухоль однокамерная, реже — она имеет двух- или многокамерное строение. Величина цистаденом различна: от нескольких миллиметров до 30 см в диаметре. Очень больших размеров они достигают лишь в отдельных случаях (в единичных наблюдениях их содержимое составляет 20 л). Обычно содержимое опухоли представлено прозрачной серозной жидкостью соломенного цвета, в которой могут быть обнаружены мелкие мерцающие кристаллы (Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

При микроскопическом исследовании установлено, что выстилающий стенку опухоли эпителий однорядный, чаще кубический, реже цилиндрический. Эпителий на отдельных участках стенки может терять реснички и уплощаться, а местами на большом протяжении — отсутствовать. В некоторых наблюдениях эпителий подвергается атрофии и слущиванию. В подобных случаях морфологически гладкостенные серозные цистаденомы бывает трудно отличить от функциональных кист и муцинозных цистаденом (Петрова Е.Н., Фриновский В.С., 1962; Бычков В.И. и др., 1969; Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

В большинстве случаев какая-либо симптоматика при гладкостенных серозных цистаденомах отсутствует. Иногда больные обращаются к врачу после того, как сами замечают увеличение живота или прощупают опухоль. В ряде случаев могут отмечаться боли внизу живота, пояснице или крестце. При больших цистаденомах иногда наблюдаются запоры и учащенное мочеиспускание (Петрова Е.Н., Фриновский В.С., 1962; Бычков В.И. и др., 1969). Асцит при гладкостенных серозных цистаденомах наблюдается только при очень больших размерах опухоли. По данным В.И.Бычкова и соавт. (1969), он встретился в 1,4%, Н.Д.Селезневой, Б.И.Железнова (1982) — в 1,6% наблюдений. Малигнизация опухоли отмечается в 1,4% случаев (Бычков В.И. и др., 1969).

Данные литературы (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1994; Гус А.И., 1996; Зыкин Б.И. и др., 1997; Полякова Ю.В., 1999; и др.) свидетельствуют, что гладкостенные серозные цистаденомы на сканограммах изображаются как полностью анэхогенные жидкостные образования с гладкой внутренней поверхностью. Приблизительно в 20% опухолей определялись перегородки. Толщина их капсулы и перегородок составляла около 1 мм.

Проведенные нами эхографические исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев гладкостенные цистаденомы бывают односторонними. Двухсторонняя их локализация отмечена только в 5,2% наблюдений. Величина опухоли колебалась в широких пределах. Минимальный размер опухоли в наших наблюдениях составил 0,4 см в диаметре и максимальный — 32 см. Однако в подавляющем большинстве наблюдений (82%) их величина колебалась от 5 до 16 см.

Форма опухоли небольших размеров была в основном круглой, больших — чаще овальной. Небольших размеров цистаденомы (до 6 см в диаметре) обычно располагались сзади

и сбоку от матки. Значительных размеров опухоли при отсутствии спаечного процесса, как правило, локализовались выше дна матки.

Толщина стенки образования обычно составляла около 0,1 см. Внутренняя их поверхность была ровная, гладкая. В 0,9% наблюдений определялся кальциноз стенки опухоли. На сканограммах это проявлялось локальным утолщением стенки и повышением ее эхогенности. В 22,4% опухолей определялись перегородки. В основном они были единичными, реже — множественными.

В большинстве случаев внутреннее содержимое гладкостенных цистаденом было однородным и анэхогенным. Однако приблизительно в 1/3 наблюдений внутри цистаденом определялась взвесь. Характерной особенностью взвеси при гладкостенных цистаденомах являлось ее смещение при перкуссии образования. В основном взвесь была низкоэхогенной и мелкодисперсной. Однако в остальных случаях выявлялась гиперэхогенная взвесь. В единичных наблюдениях гиперэхогенная взвесь, осевшая на заднюю стенку цистаденомы, могла создавать впечатление наличия пристеночных папиллярных новообразований. В подобных случаях следует рекомендовать пациентке лечь на некоторое время на живот, а затем быстро повернуться на спину. При наличии взвеси проведенное сразу после поворота женщины на спину повторное исследование может зафиксировать ее медленное смещение от передней по направлению к задней стенке образования. Проведение указанной процедуры обычно способствует правильной оценке внутреннего содержимого образования.

Папиллярная серозная цистаденома (папиллярная кистоза) наблюдается реже гладкостенных серозных цистаденом. По данным Е.Н.Петровой и В.С.Фриновского (1962), они составили 7, 8% от всех опухолей яичников и 34,8% — от числа всех цистаденом.

По результатам исследований Н.Д.Селезневой и Б.И.Железнова (1982), возраст больных с этой опухолью колебался от 15 до 74 лет (в среднем 43,6 года).

Величина папиллярных серозных цистаденом в целом меньше гладкостенных и, по данным В.И.Бычкова и соавт. (1969), колебалась от 1,4 до 20 см в диаметре. Однокамерные образования имели место в 61,1% наблюдений, двухкамерные — в 9% и многокамерные — в 29,9%. Чаще опухоль была односторонней; двустороннее ее расположение констатировано в 32% случаев.

Содержимое папиллярных цистаденом в отличие от гладкостенных нередко вязкое, мутное, иногда гноевидное, что, по мнению В.И.Бычкова и соавт. (1969), может быть объяснено явлениями дистрофии и распада некоторых сосочков.

Основной особенностью этих цистаденом является наличие папиллярных разрастаний. Они располагаются неравномерно на стенках отдельных камер и могут возникать не в каждой из них. Своим видом папиллярные разрастания напоминают цветную капусту или коралловые кустики. Множественные очень мелкие папиллы придают поверхности стенки бархатный вид. В некоторых опухолях папиллярные разрастания в более мелких камерах выполняют всю ее полость, создавая видимость солидного участка. Папиллы в основном мягкие, нежные. Однако на тех участках, где происходит отложение извести, они очень плотные, твердые. В ряде случаев папиллы могут прорасти на наружную поверхность опухоли и обсеменять париетальную брюшину и соседние органы. Такой рост папилл, по данным Е.Н.Петровой и В.С.Фриновского (1962), имел место в 20% наблюдений, диссеминация сосочков по брюшине констатирована в 0,8% случаев (Бычков В.И. и др., 1969). Диссеминация сосочков по брюшине, по мнению Н.Д.Селезневой и Б.И.Железнова (1982), не свидетельствует о злокачественности папиллярных цистаденом. Они рассасываются после удаления основной опухоли и даже после пробной лапароскопии.

При микроскопическом исследовании установлено, что папиллы древовидно разветвляются; их форма в основном удлинённая. Они имеют соединительнотканную основу, состоящую из рыхлой ткани с проходящими в ней капиллярами. Более короткие сосочки обладают толстой соединительнотканной основой. Эпителиальный покров сосочков одноядерный и характеризуется большим сходством с трубным эпителием. Так же, как и в трубном эпителии, в эпителии, покрывающем папиллы, различают четыре основных вида клеток: реснитчатые (мерцательные), секреторные, вставочные (штифтиковые) и интраэпителиальные пузырьчатые (базальные). Некоторые папиллярные цистаденомы отличаются очень богатым ветвлением тонких сосочков, почти лишенных соединительнотканной основы, покрытых местами многоядерным, нередко атипичным эпителием. Такие пролиферирующие папиллярные цистаденомы часто рассматриваются как особенно склонные к переходу в рак (Петрова Е.Н., 1962; Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

Клиническое течение папиллярных цистаденом, особенно на ранних стадиях заболевания, часто бессимптомное. Основные клинические проявления заболевания: боли в животе, увеличение размеров живота, дизурические явления. Довольно часто при папиллярных цистаденомах отмечался асцит. При этом обращает на себя внимание, что при двусторонних опухолях он встречался приблизительно в 5 раз чаще, чем при односторонних: соответственно 28,5 и 5,6% (Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982). Одним из наиболее серьезных осложнений папиллярной цистаденомы является ее способность перехода в рак. По сводным данным Е.Н.Петровой, В.С.Фриновского (1962); Н.Д.Селезневой, Б.И.Железнова (1982), частота их малигнизации может достигать 50%.

В настоящее время эхография является ведущим методом в диагностике папиллярных цистаденом. По данным А.Н.Стрижакова и А.И.Давыдова (1994), папиллярные цистаденомы на сканограммах изображаются в виде одно- или многокамерных образований округлой формы с плотной капсулой и многослойными пристеночными уплотнениями, отображающими сосочковые разрастания. Величина опухолей колебалась от 7,5 до 13 см. В ряде случаев внутри папиллярных цистаденом визуализировалась мелкодисперсная эхопозитивная взвесь. В.И.Зыкин и соавт. (1997) считают, что для папиллярных цистаденом характерны наличие сосочковых разрастаний и многокамерность. Папиллярные разрастания на эхограммах выявляются в виде пристеночных структур различных размеров повышенной эхогенности. Перегородки, как правило, единичные и имеют вид тонких эхогенных линейных структур.

В наших наблюдениях папиллярные цистаденомы в основном определялись круглой, реже овальной формы образования. Их размеры колебались от 1,8 до 12 см в диаметре. Однако в основном они составляли 3,5–7 см в диаметре. В подавляющем большинстве случаев опухоли были односторонними, двусторонняя их локализация отмечена только в 6% наблюдений. В основном папиллярные цистаденомы располагались сбоку от матки. Локализация их позади матки или над ней отмечена в меньшем числе наблюдений.

В подавляющем большинстве случаев опухоль была однокамерной, двухкамерность образования отмечена в 15,2% наблюдений. Толщина стенок и перегородок опухоли колебалась от 1 до 2 мм. В единичных случаях отмечался кальциноз стенки опухоли, что проявлялось на сканограммах выраженным повышением ее эхогенности. В большинстве наблюде-

ний (80,2%) в полости опухоли определялось различное количество мелкодисперсной взвеси, которая смещалась при перкуссии образования.

Наиболее характерным признаком папиллярных серозных цистаденом является наличие на ее внутренней поверхности плотных пристеночных разрастаний. В основном разрастания были множественными; единичные папиллярные разрастания констатированы только в 1/4 наблюдений. Величина папиллярных разрастаний колебалась от 0,2 до 1,7 см. В основном форма разрастаний была круглой. Однако если они плотно примыкали друг к другу, то внутренняя поверхность опухоли становилась как бы бахромчатой. Одной из основных особенностей папиллярных разрастаний являлось губчатость их внутреннего строения. Исчезновение губчатости, что наблюдалось при небольших размерах образования, свидетельствовало об их склерозе или кальцинозе.

Наш опыт применения эхографии показывает, что папиллярные серозные цистаденомы необходимо прежде всего дифференцировать со зрелыми тератомами, гидросальпинксом и раком яичника.

Основные различия зрелых тератом и серозных папиллярных цистаденом состоят в том, что при тератомах плотный пристеночный компонент (дермоидный бугорок) имеет более высокую экзогенность и является единичным, в то время как при цистаденомах папиллярные разрастания чаще бывают множественными.

Выполненные нами исследования показывают, что плотные пристеночные компоненты в ряде случаев встречаются при гидросальпинксе. Они представляют собой складки трубы. Однако при этом следует иметь в виду, что складки выявляются в основном только при небольшом гидросальпинксе (до 3 см в диаметре) и их высота не превышает 0,5–0,7 см. К тому же необходимо учитывать, что если гидросальпинкс в большинстве случаев имеет удлиненную или овальную форму, то при цистаденомах она либо круглая, либо умеренно овальная.

Нередко при применении эхографии могут возникать определенные трудности при дифференциации папиллярных серозных цистаденом и рака яичников. При этом следует иметь в виду, что если в опухоли определяется только один плотный компонент, то круглая его форма в основном наблюдается при папиллярной цистаденоме и удлиненная — при раке яичников. При наличии множественных пристеночных разрастаний ровность внутренней поверхности образования

чаще свидетельствует о раке яичника и ее бахромчатость — о доброкачественном процессе. Наряду с этим следует иметь в виду, что если при папиллярной цистаденоме толщина патологических разрастаний обычно не превышает 2 см, то при раке яичников она может достигать значительно больших размеров.

Поверхностная серозная папиллома (поверхностный папилломатоз, энвертирующая папиллярная кистома) — редкая опухоль яичника.

Согласно гистологической классификации ВОЗ (1977), поверхностная папиллома относится к группе эпителиальных серозных новообразований яичника. Источником опухоли является поверхностный эпителий яичников, происходящий из целомического эпителия половых складок эмбриона. Существует две гипотезы, объясняющие происхождение поверхностных папиллом. Согласно одной из них, эта опухоль возникает из папиллярной серозной цистаденомы вследствие разрыва ее капсулы с последующим выворотом стенки образования. В результате этого папиллярные разрастания смещаются на поверхность яичника. Другая гипотеза рассматривает поверхностную серозную папиллomu как самостоятельную первичную опухоль. По мнению М.Ф.Глазунова (1961), каждая из этих гипотез имеет право на существование.

Макроскопически опухоль напоминает цветную капусту и имеет папиллярное строение. В патологический процесс может вовлекаться либо вся поверхность яичника, либо какая-то его часть. В отдельных случаях на разрезе опухоли могут быть обнаружены мелкие кистозные полости, заполненные папиллярными разрастаниями. Гистологически поверхностная серозная папиллома яичника схожа с папиллярной серозной цистаденомой.

По данным Н.Д.Селезневой и Б.И.Железнова (1982), при поверхностной папиллome значительно чаще, чем при папиллярной цистаденоме, встречается двустороннее поражение яичников, отмечаются боли, наблюдается асцит.

Следует отметить, что в ряде случаев эпителиальный компонент серозной поверхностной папиллome яичника может подвергаться озлокачествлению. Если это происходит, то в патологический процесс вовлекается брюшина малого таза. Несмотря на то что размеры серозной поверхностной папиллярной карциномы могут не превышать 5 см в диаметре, возможно раннее появление отдаленных метастазов (Fox H., 1976).

Проведенные нами исследования позволили выделить два варианта эхографического изображения поверхностной се-

розной папилломы яичника. При первом варианте на сканограммах отмечается локальное увеличение расстояния от фолликулярного аппарата до наружной поверхности яичника до 0,5 см и более, в то время как на других участках оно остается нормальным и составляет 0,3–0,4 см. Наряду с этим обращает на себя внимание также несколько большая губчатость тканей в зоне утолщения по сравнению с другими участками яичника. При втором варианте поверхностная серозная папиллома на сканограммах определяется как различных размеров опухолевое образование губчатой структуры средней эхогенности и высокой проводимости. Одной из характерных особенностей данной опухоли является то, что она непосредственно примыкает к одному из яичников, в то время как сами яичники в своем эхографическом изображении остаются нормальными.

Муцинозная цистаденома (муцинозная киста, муцинозная кистаденома) — довольно часто встречающаяся опухоль яичника. По данным Н.Д.Селезневой и Б.И.Железнова (1982), она составляет 14,7% по отношению ко всем опухолям яичников.

Возраст больных с муцинозной цистаденомой в основном колеблется от 21 года до 60 лет, составляя в среднем 42,5 года. Чаще опухоль односторонняя; двусторонняя локализация отмечена только в 5,1% наблюдений. Опухоль часто бывает больших размеров — 15–30 см, изредка достигая в диаметре 50 см (Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

Муцинозные цистаденомы почти всегда многокамерные. Однокамерность наблюдается в 7,3–10,9% случаев. Наружная и внутренняя поверхность стенок гладкая. Стенки большей частью тонкие, но местами их толщина может достигать 5–10 мм. Камеры выполнены сиропообразным, тягучим (прозрачным или мутным) желеобразным содержимым, представляющим собой муцин. При наличии многих камер содержимое их может быть относительно серозным (Петрова Е.Н., Фриновский В.С., 1962).

Весьма характерным для муцинозных цистаденом является их способность к образованию слизи (муцина), которую раньше относили к гликопротеинам. Согласно современным представлениям, слизь содержит гликопротеины и гетерогликаны.

Выстилающий стенку цистаденомы эпителий одноядерный, высокий цилиндрический, с базальнорасположенным ядром и имеет сходство с эпителием цервикального канала. Иногда в муцинозных цистаденомах обнаруживается кубический или уплощенный эпителий.

Папиллярные разрастания в муцинозных цистаденомах наблюдаются редко. Частота их возникновения колеблется от 0,4 до 15%. В основном они наблюдаются в постменопаузе.

При небольших размерах опухоли она обычно клинически ничем себя не проявляет. При значительных ее размерах отмечается увеличение живота. В ряде случаев могут отмечаться боли внизу живота, запоры, дизурические явления.

Озлокачествление опухоли наблюдается у 7,6% больных (Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

Проведенные нами исследования показали, что небольшие муцинозные цистаденомы (до 6 см в диаметре) в основном располагаются сбоку и сзади от матки, а больших размеров образования (свыше 7 см) — выше ее дна. Толщина капсулы опухоли составляла 1–2 мм. В большинстве опухолей имелись множественные перегородки толщиной 1–2 мм. Часто перегородки были множественными и нередко располагались на каких-то отдельных участках кистозной полости. В ряде случаев множественные перегородки формировали образование наподобие пчелиных сот. В отдельных наблюдениях при компактном расположении перегородок создавалось ложное впечатление их утолщения или даже наличия плотного компонента.

Одной из наиболее характерных признаков муцинозной цистаденомы является наличие в ее полости средней или высокой эхогенности несмещаемой мелкодисперсной взвеси. Однако следует иметь в виду, что взвесь выявляется только в относительно больших образованиях, диаметр которых превышает 6 см. Аналогичное явление отмечается и при многокамерных цистаденомах — взвесь определяется только в больших камерах, в то время как небольшие остаются полностью однородными и анэхогенными.

Следует отметить, что в единичных случаях взвесь при муцинозных цистаденомах располагается не диффузно, а собирается как бы в виде гиперэхогенного комка, в связи с чем может создаваться ложное впечатление наличия в кистозной полости плотного образования. Для уточнения характера этого образования необходимо произвести перкуссию опухоли. Фрагментация этого образования после перкуссии опухоли будет указывать на наличие муцинозной цистаденомы.

В отдельных наблюдениях при больших размерах муцинозной цистаденомы может наблюдаться асцит.

Наш опыт применения эхографии свидетельствует, что муцинозные цистаденомы следует дифференцировать с эндометриоидными кистами, зрелыми тератомами и серозными цистаденомами.

При дифференциации эндометриоидных кист и муцинозных цистаденом необходимо иметь в виду, что первые из двух указанных образований, как правило, располагаются позади дна матки, а вторые часто локализуются выше ее дна; величина эндометриоидных кист обычно не превышает в диаметре 9 см, тогда как муцинозные цистаденомы могут иметь значительно большие размеры; в случае эндометриоидных кист мелкодисперсная взвесь в них определяется независимо от размеров образования, в то время как при муцинозных цистаденомах она выявляется только в тех случаях, когда диаметр опухоли превышает 6 см.

Обращает на себя внимание то, что в единичных случаях взвесь при зрелых тератомах и муцинозных цистаденомах может казаться практически полностью идентичной. Чтобы установить различие этой взвеси, мы рекомендуем просмотреть ее при большом увеличении работы прибора. При этом можно обратить внимание на то, что если при зрелых тератомах взвесь может иметь треугольную форму (акустический феномен «хвоста кометы»), то при муцинозных цистаденомах ее форма будет либо круглой, либо прямоугольной.

Наибольшие трудности, как показали наши исследования, представляет дифференциация серозных и муцинозных цистаденом. Наиболее характерными признаками муцинозных цистаденом является наличие в кистозной полости множественных перегородок и несмещаемой мелкодисперсной взвеси, а в случае серозных цистаденом — папиллярных разрастаний. Однако в связи с тем, что первые два из указанных признаков наблюдаются обычно при относительно больших опухолях, а последний встречается приблизительно только в 1/3 наблюдений, то правильная нозологическая диагностика отдельных видов цистаденом является относительно небольшой.

Данные об информативности эхографии в диагностике цистаденом немногочисленны. А.Н.Стрижаков и А.И.Давыдов (1994) установили, что правильный диагноз серозных цистаденом при ультразвуковом сканировании составил 65% и муцинозных — 80%. Существенно лучшие результаты (95,6%) в выявлении цистаденом были получены Ю.В.Поляковой (1999), а возможность дифференциации серозных и муцинозных цистаденом, по ее данным, составила 87%.

Использование предложенных нами критериев позволило правильно поставить диагноз цистаденом в 95,1% наблюдений. В то же время точность дифференциации серозных и муцинозных цистаденом оказалась существенно ниже и соста-

вила 68%. Последнее, с нашей точки зрения, было обусловлено тем, что при обследовании небольших цистаденом в них отсутствуют специфические акустические признаки, характерные для отдельных видов данной опухоли.

Чрезвычайно важным является выбор тактики ведения и лечения больных с цистаденомами яичников. В связи с тем что рак яичников в подавляющем большинстве случаев (в 80–85%) является вторичным и возникает на фоне доброкачественных образований (в основном серозных и муцинозных цистаденом), то подавляющее большинство исследователей высказываются за безотлагательное их удаление. Однако следует иметь в виду, что многие из таких больных бывают пожилого или старческого возраста и имеют тяжелые соматические заболевания, в связи с чем оперативное вмешательство у них часто бывает связано с повышенным риском.

Многолетние скрининговые исследования, проведенные В.Н.Демидовым и С.П.Красиковой (1990), показали, что если образование имеет небольшие размеры (до 7 см в диаметре), четкие и ровные контуры, полностью однородную и анэхогенную внутреннюю структуру, то возможно динамическое наблюдение. Обязательному удалению, по мнению этих авторов, подлежат образования яичников, имеющие солидное, солидно-кистозное строение, множественные перегородки, фрагментарные их утолщения, плотные пристеночные компоненты, нечеткие и неровные контуры, а также содержащие несмещаемую мелкодисперсную взвесь или в случае быстрого и внезапного их увеличения. Помимо этого следует обращать внимание на показатели онкомаркеров, а также скорость роста патологического образования.

Проведенные нами ранее исследования (Демидов В.Н., Красикова С.П., 1990) показали, что скорость роста серозных цистаденом колебалась от 0 до 1,4 см/год и муцинозных — от 0 до 2,1 см в год, составляя в среднем соответственно 0,55 и 1,02 см в год.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев цистаденомы вообще прекращают расти. Последнее обусловлено тем, что в некоторых случаях эпителий этих опухолей подвергается атрофии и слущиванию (Бычков В.И. и др., 1969), в связи с чем цистаденомы морфологически превращаются как бы в простые серозные кисты.

При обнаружении у пожилой женщины гладкостенного жидкостного образования повторное ультразвуковое исследование следует произвести через 2 мес. При этом, если скорость роста серозной или муцинозной цистаденомы не пре-

вышает средних значений, характерных для данного патологического образования, то можно воздержаться от хирургического лечения. Последующие исследования, с нашей точки зрения, следует проводить 1 раз в полгода.

Папиллярные цистаденомы подлежат обязательному хирургическому лечению в связи с их высокой потенциальной опасностью злокачественного перерождения. Однако у некоторых тяжелых соматических больных риск неблагоприятных последствий операции может быть выше этой гипотетической потенциальной опасности. В подобных случаях при выборе тактики ведения больных следует ориентироваться на показатели онкомаркеров, скорость роста образования, а также наличие или отсутствие кровотока в плотном компоненте опухоли. Так, по нашим данным (Липатенкова Ю.И., Демидов В.Н., Адамян Л.В., 1999), отсутствие при доплерографии кровотока в плотном компоненте опухоли в 75,6% свидетельствовало о доброкачественном характере образования.

В настоящее время вопрос о методе лечения гладкостенных цистаденом остается дискуссионным. Данные литературы, суммированные М.В.Медведевым и Н.А.Алтынником (1997), свидетельствуют, что многие авторы считают возможным производить их пункционную биопсию. Однако опыт нашей работы указывает на нецелесообразность проведения данной хирургической процедуры. Это обусловлено тем, что, во-первых, жидкостное содержимое вновь быстро накапливается; во-вторых, при наличии муцинозных цистаденом в случае попадания их содержимого в брюшную полость нельзя исключить возможности возникновения миксомы брюшины; в-третьих, при спадении кистозной полости ликвидируются благоприятные условия для наблюдения за появлением папиллярных разрастаний, которые, как известно, обладают высокой потенциальной способностью к злокачественному перерождению.

В последнее время в гинекологии широкое распространение получила хирургическая лапароскопия как менее травматичный метод хирургического лечения. Мы считаем, что небольшие цистаденомы должны удаляться с помощью данной процедуры, в то время как при значительных размерах указанных образований предпочтение следует отдавать лапаротомии.

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о том, что эхография является ценным методом, использование которого позволяет не только с большой точностью поставить диагноз цистаденом яичника, но и опреде-

лить наиболее рациональную тактику ведения и лечения больных.

Псевдомиксома брюшины (ложный слизевик) — редко встречающееся заболевание. В большинстве случаев псевдомиксома брюшины наблюдается у пожилых женщин — старше 50 лет. Н.Д.Селезнева и Б.И.Железнов (1982) наблюдали псевдомиксому брюшины у 15 больных. У 13 она возникла после разрыва капсулы муцинозной цистаденомы, у 1 — после ее пункции и у 1 — после оперативного удаления опухоли.

Характерных клинических признаков, на основании которых можно было бы поставить диагноз псевдомиксомы брюшины, нет. В значительном числе случаев больные обращаются к врачу в связи с быстрым увеличением размера живота. Живот принимает шарообразную форму, которая сохраняется при изменении положения тела больной. При перкуссии отмечается притупление звука по всему животу. Это объясняется тем, что желатинообразные массы при псевдомиксоме не переливаются, как при асците. Иногда при пальпации живота прослушивается характерный «коллоидный треск» или «хруст» (Петербургский Ф.Е., 1958; Селезнева Н.Д., Железнов Б.И., 1982).

Больные при псевдомиксоме брюшины жалуются на потерю аппетита, метеоризм, диспепсические явления. Затем появляются отеки и развивается кахексия. СОЭ повышается до 40—60 мм/час, возникает моноцитоз, увеличивается число палочкоядерных нейтрофилов, развивается лимфопения. Больные умирают при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности вследствие нарастающей интоксикации.

Отсутствие характерных симптомов заболевания приводит к тому, что псевдомиксома брюшины до операции почти никогда не диагностируется. Из наблюдавшихся Н.Д.Селезневой и Б.И.Железновым (1982) 15 больных псевдомиксома была заподозрена до операции только у одной после пункции передней брюшной стенки. У остальных больных ставили диагноз цирроза печени и опухоли яичника.

При псевдомиксоме брюшины показана немедленная радикальная операция с удалением внутренних половых органов, резекцией сальника и пристеночной брюшины с имплантатами, а также освобождение брюшной полости от студенистых масс. После операции показано длительное наблюдение за больной, а в случае возникновения рецидива — повторное оперативное вмешательство.

Прогноз жизни при псевдомиксоме брюшины часто неблагоприятный. Так, Н.Д.Селезнева и Б.И.Железнов (1982) указывают, что из 13 больных, выписанных из клиники после

операции (2 умерло в послеоперационном периоде), 9 умерло вследствие прогрессирования заболевания и 4 выздоровели (срок наблюдения 9–11 лет).

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что применение эхографии в значительном числе случаев может способствовать правильной диагностике псевдомиксома брюшины.

При проведении эхографии следует иметь в виду, что псевдомиксома брюшины возникает в двух случаях: 1) после хирургического удаления муцинозной цистаденомы и 2) при спонтанном разрыве стенки одной из камер опухоли.

Проведенные нами исследования позволили выделить 3 варианта эхографического изображения псевдомиксома брюшины. При первом варианте псевдомиксома представляет собой чаще неправильной формы однокамерное жидкостное образование, содержащее различное количество несмещаемой мелкодисперсной взвеси. При втором варианте в полости образования определяются единичные или множественные перегородки; его содержимое также представлено несмещаемой мелкодисперсной взвесью. При третьем варианте вся брюшная полость заполнена жидким содержимым, т.е. на сканограммах отмечается картина, аналогичная той, которая наблюдается при асците. Основное отличие двух этих патологических состояний состоит в том, что если при асците при перкуссии живота отмечается выраженное смещение кишечника, то при псевдомиксоме в связи с высокой вязкостью содержимого брюшной полости этого не наблюдается. Единственный способ лечения данной патологии – хирургический.

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о том, что применение эхографии может способствовать существенному повышению точности диагностики псевдомиксома брюшины.

ЭХО- И ДОППЛЕРОМЕТРИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

В. Н. Демидов, Ю. И. Липатенкова

Диагностика опухолей яичников представляет одну из наиболее важных проблем гинекологии.

Установление нозологической принадлежности новообразования и характера патологического процесса является необходимым условием для выбора оптимального метода лечения и определения времени проведения оперативного вмешательства.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей яичников с помощью метода цветного доплеровского картирования (ЦДК) основана на различных механизмах кровоснабжения этих новообразований. Известно, что васкуляризация доброкачественных опухолей происходит за счет терминальных ветвей маточной и яичниковой артерий. Кровоток в них имеет однонаправленный характер, низкую скорость и постоянный диастолический компонент.

Питание злокачественных опухолей происходит за счет патологического ангиогенеза (неоваскуляризации). Данный процесс заключается в том, что под влиянием ангиогенных факторов, вырабатываемых клетками опухоли, происходят изменения в стенке сосудов, прилегающих к опухоли (разрушение их базальной мембраны, митотическое деление эндотелиоцитов, их миграция в строму) и формирование новых сосудов преимущественно капиллярного типа. Эти сосуды аномальны по форме, хаотично расположены, имеют дефицит мышечной ткани и большое количество артериовенозных анастомозов. Кровоток в таких сосудах характеризуется высокой скоростью, низким сосудистым сопротивлением и различным направлением. Неоваскуляризация способствует росту опухоли, увеличивает возможность инвазии и метастазирования.

При ЦДК проводится качественный и количественный анализы доплерограмм. Кровоток оценивается на основании выявления зон васкуляризации, их локализации (в капсуле образования, перегородках, плотном опухолевом компоненте), его характера (однородный, турбулентный или «мозаичный»).

При проведении количественного анализа кривых скоростей кровотока используют индекс резистентности (RI), который представляет собой отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости к максимальной систолической скорости кровотока ($V_s - V_d / V_s$); пульсационный индекс (PI) — отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к средней величине ($V_s - V_d / V_{cp}$); систоло-диастолическое отношение — отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока (V_s / V_d). Индексы отражают сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла, повышение которого проявляется в первую очередь снижением диастолического компонента кровотока, что приводит к увеличению числовых значений PI, RI.

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые более 20 лет, данные о диагностической ценности как качественных, так и количественных показателей доплерограмм при проведении дифференциального диагноза доброкачественного и злокачественного новообразования остаются противоречивыми.

Так, например, если одни авторы (Antonic J., 1995; и др.) указывают на отсутствие внутриопухолевого кровотока в доброкачественных опухолях, то другие (Dambrosio F. et al., 1996) — на низкую частоту (9–14%) его встречаемости, тогда как третьи (Brown D. et al., 1994; Pascual M. et al., 1997) отмечают его наличие в 30–67% случаев. Наконец четвертая группа авторов (Schneider V. et al., 1993) указывает на практически одинаковую частоту (85–100%) выявления зон васкуляризации в доброкачественных и злокачественных опухолях яичников.

Противоречивыми остаются также данные о пороговых значениях и диагностической значимости индексов периферического сосудистого сопротивления (PI, RI, V_s). В литературе приводится достаточно широкий диапазон пороговых значений этих индексов: PI — 0,71–1,0; RI — 0,4–0,6; V_s — 10–16 см/с.

Вместе с тем большинство исследователей считают, что наиболее высокая точность при дифференциации опухолей может быть достигнута при одновременном учете данных эхографии, доплерометрии и результатов клинико-anamnestического обследования.

Однако, несмотря на довольно большое число работ, посвященных доплерографической диагностике опухолей

яичников, вопросы дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований, в том числе и их редких форм, не нашли должного освещения в литературе.

Доброкачественные эпителиальные опухоли яичников составляют около половины новообразований этого органа. Среди них наиболее часто встречаются опухоли двух гистотипов: серозные и муцинозные. Серозные опухоли возникают чаще муцинозных и обнаруживаются у женщин 30–50 лет, а муцинозные – 40–60 лет.

Серозные опухоли состоят из эпителия, строение которого напоминает эпителий фаллопиевой трубы или поверхностный эпителий яичника. Эпителий муцинозных опухолей имеет сходство с эндоцервикальным или кишечным эпителием, при этом их эпителиальный компонент включает значительное количество наполненных муцином клеток.

Все доброкачественные эпителиальные опухоли яичников функционально неактивны. Клинические проявления заболевания (болевого синдром, нарушение функции соседних органов) могут наблюдаться при значительных размерах образований.

Серозные папиллярные цистаденомы яичника составляют 7,8% от всех опухолей яичников и муцинозные – 15%.

Малигнизация серозных папиллярных цистаденом наблюдается в 50% случаев, муцинозных – 5–7,6%. При опухолях муцинозного гистотипа (при попадании муцина в брюшную полость) возможно развитие псевдомиксомы брюшины в 2–5% случаев.

Результаты ультразвуковых исследований, в том числе и наших, показали, что на эхограммах серозные папиллярные цистаденомы представлены односторонними (86,7%) образованиями небольших размеров (средний диаметр опухоли – 5 см), как правило, однокамерными (79,4%), с толщиной капсулы 1–2 мм. Характерной особенностью этих опухолей является наличие единичного (41%) или множественных (59%) папиллярных разрастаний губчатой структуры с бахромчатой поверхностью от 0,2 до 2,4 см в диаметре, а также наличие мелко- или среднедисперсной взвеси смещаемой при перкуссии образования.

Характерными эхографическими особенностями муцинозных цистаденом являются: односторонность процесса (100%), большие размеры образования по сравнению с серозными опухолями (средний диаметр – 8 см), в подавляющем большинстве случаев (82,4%) наличие множественных перегородок толщиной 1–2 мм, выявление мелко- или среднеди-

сперсной взвеси, не смещаемой при перкуссии образования (88,2%).

При доплерометрии кровотоков внутри плотного компонента опухоли (папиллярного разрастания) или в перегородках в наших наблюдениях зафиксирован лишь в одном из пяти (19,4%) наблюдений доброкачественных эпителиальных опухолей. Зоны васкуляризации были единичными. Во всех этих случаях кровотоков имел однонаправленное движение, низкую скорость. Средние числовые значения индексов составили: $PI=0,72$ (индивидуальные колебания 0,39–1,12), $RI=0,5$ (0,31–0,69) и $V_s=9,6$ (3,6–32,0) см/с.

Зрелые тератомы относятся к наиболее часто встречающимся опухолям и составляют 26–44% от всех новообразований яичников.

Зрелые тератомы встречаются в любом возрасте. В большинстве случаев (75%) они возникают у женщин в репродуктивном периоде.

Клинический симптомокомплекс не является специфическим и зависит в основном от размеров образования.

Малигнизация тератом наблюдается редко – в 1–3% случаев.

Эхографическое изображение зрелых кистозных тератом отличается значительным многообразием, что отмечено многими исследователями и обусловлено происхождением этих опухолей из герминогенных клеток и структур, относящихся к производным трех зародышевых листков.

В наших исследованиях (Демидов В.Н. и др., 1999) эхограммы зрелых тератом яичников подразделяются на 7 типов: 1) жидкостное анэхогенное образование высокой звукопроводимости с пристеночным гиперэхогенным компонентом округлой формы; 2) жидкостное анэхогенное образование со множеством гиперэхогенных штриховых и линейных включений, высокой звукопроводимости; 3) образование полностью плотного внутреннего строения с гиперэхогенной однородной структурой, средней или пониженной звукопроводимости; 4) образование солидно-кистозного строения (плотный компонент представлен однородной высокой эхогенности структурой, которая занимает до 3/4 внутреннего объема опухоли); 5) опухоль солидного строения с наличием гиперэхогенного и плотного компонента, дающего акустическую тень; 6) образование сложного кистозно-солидного строения, высокой звукопроводимости; 7) образования разнообразного внутреннего строения.

Выполненные нами исследования показали отсутствие при зрелых тератомах зон васкуляризации внутри новообра-

зования, за исключением таких редких их форм, как струма и карциноид яичника. Наличие кровотока внутри опухоли при редких формах тератом яичника отметили также Y.Zalel и соавт. Кровоток в наших наблюдениях при этих опухолях характеризовался однонаправленным движением и низкими скоростями. Средние числовые значения индексов составили: $PI=0,72$ (индивидуальные колебания $0,39-1,12$), $RI=0,5$ ($0,31-0,69$) и $Vs=9,6$ ($3,6-32,0$) см/с.

Пограничные опухоли яичников. Согласно гистологической классификации ВОЗ (1973), эти опухоли относят к эпителиальным опухолям и выделены в самостоятельную нозологическую группу. Они имеют «некоторые, но не все признаки злокачественности в различных комбинациях»: пролиферацию эпителиальных клеток, ядерную клеточную атипичию, митотическую активность при отсутствии стромальной инвазии.

Среди эпителиальных опухолей пограничные опухоли составляют 15% и возникают чаще у женщин репродуктивного возраста. Подавляющее большинство больных (80%) в наших наблюдениях были моложе 45 лет.

Пограничные опухоли яичников чаще встречаются серозного и муцинозного гистотипов. Двусторонний процесс при серозных опухолях отмечен в 20–40% случаев, муцинозных — в 5–10%.

Прогноз исхода заболевания при пограничных опухолях более благоприятный, чем при инвазивном раке яичников, и пятилетняя выживаемость больных с этими новообразованиями составляет 95% (Elchalal U. et al., 1994). Однако некоторые новообразования могут давать рецидивы в 10–30% случаев в сроках более 10 лет с момента первой операции.

Следует отметить, что при муцинозных пограничных опухолях развитие псевдомиксомы брюшины отмечено в 23,3% случаев (Elchalal U. et al., 1994).

Сведения об эхографической структуре пограничных опухолей практически отсутствуют.

Нами были выделены следующие наиболее характерные признаки пограничных новообразований: наличие фрагментарно утолщенных и зазубренных перегородок, появление на перегородках папиллярных разрастаний с бахромчатой поверхностью, обнаружение небольших двусторонних папиллярных образований, особенно в сочетании с асцитом, рецидив папиллярного образования после удаления пограничной опухоли яичника. Среди других критериев, указывающих на возможность пограничных опухолей, можно отметить: наличие одного (диаметром более 2 см) или множественных па-

пиллярных разрастаний различных размеров, с бахромчатой поверхностью; в большинстве случаев (67,6%) многокамерность образования; обнаружение в опухолях больших размеров множественных перегородок в сочетании с асцитом (последнее характерно для муцинозных пограничных цистаденом).

При пограничных опухолях в наших исследованиях внутриопухолевый кровоток зафиксирован в 89,7% наблюдений. Зоны васкуляризации были множественными, в перегородках и плотном компоненте «мозаичный» тип кровотока отмечен в каждой четвертой опухоли. Средние числовые значения индексов составили: $PI=0,54$ (индивидуальные колебания 0,27–0,88), $RI=0,42$ (0,19–0,58) и $V_s=7,3$ (3,9–17,9) см/с.

Рак яичников составляет 20–25% всех злокачественных опухолей женской половой сферы. Из них на долю эпителиальных опухолей приходится 80–90%. В основном эти опухоли возникают у женщин старше 50 лет.

Среди злокачественных новообразований метастатические опухоли составляют 14–20%. Первичный очаг при этих опухолях локализуется в молочной железе (25–50%), желудочно-кишечном тракте (50%), внутренних половых органах (20%).

Симптомокомплекс рака яичника не является специфичным и проявляется болевым синдромом, нарушением функции соседних органов, чувством дискомфорта в животе. Симптомы интоксикации и астенизации проявляются лишь в III и IV стадиях заболевания.

Прогноз исхода заболевания при раке яичника зависит от стадии заболевания и гистотипа опухоли. Пятилетняя выживаемость больных, по данным различных авторов, составляет 25–30% (при муцинозном гистотипе – 40–60%, при серозном – 15–20%). При I стадии распространения патологического процесса она варьируется от 60 до 70%, при II – от 30 до 40%, при III – от 0 до 10% (Козаченко В.П., 1998; Жордания К.И., 2000).

Следует отметить, что эхографическое описание рака яичника достаточно широко представлено в литературе. Однако четких эхографических критериев этой патологии, особенно на ранних стадиях развития заболевания, до настоящего времени не существует.

В наших исследованиях злокачественные опухоли яичников чаще всего были представлены образованиями солидно-кистозного строения (49%), в которых солидный компонент занимал более половины внутренней структуры опухоли.

ли, почти каждая третья опухоль (27%) имела солидное и каждая пятая (22%) — кистозно-солидное строение.

Следует отметить, что наиболее характерными эхографическими особенностями рака яичника являлись: 1) двусторонний процесс (75,9%); 2) нечеткость контура (62%); 3) неровная и бугристая поверхность (71%); 4) сливной характер и сглаженная, без зазубренности, поверхность плотного компонента опухоли; 5) высокая звукопроводимость солидно-кистозных и солидных образований; 6) обнаружение асцита у большинства (72,4%) больных.

При ЦДК внутриопухолевый кровоток в злокачественных опухолях, в том числе и метастатических, с множественными зонами васкуляризации обнаружен в 97,8% случаев. Однако «мозаичный» тип кровотока зафиксирован только в половине (55,6%) наблюдений.

В наших исследованиях средние числовые значения индексов периферического сосудистого сопротивления были различными в первичных и метастатических новообразованиях. Так, средние числовые значения в первом случае составили: $PI=0,55$ (индивидуальные колебания 0,25–0,87), $RI=0,44$ (0,24–0,62) и $Vs=10,4$ (4,2–38,8) см/с и соответственно во втором — $PI=0,77$ (индивидуальные колебания 0,36–1,37), $RI=0,52$ (0,33–0,77) и $Vs=10,4$ (5,0–18,0) см/с.

Фибромы яичника составляют 1–9% от всех опухолей яичников. Согласно гистологической классификации ВОЗ (1973), эти новообразования относят к группе опухолей стромы полового тяжа. Они состоят из веретенообразных клеток, продуцирующих большое количество коллагена. В некоторых случаях опухоли возникают из неспецифической фиброзной ткани внутри яичника.

Фибромы яичников встречаются в любом возрасте. Однако в 2/3 наблюдений выявляются у лиц старше 40 лет.

Эти опухоли функционально неактивны и в большинстве случаев ничем себя не проявляют. Описаны случаи сочетания фибромы яичника с двумя редкими клиническими синдромами: синдромом Демонса–Мейгса (асцит, гидроторакс, анемия) и базальноклеточным невусным синдромом (наличие кератоцист нижней челюсти и базальноклеточной карциномы).

Фибромы чаще бывают односторонними, двусторонняя их локализация отмечена в 4–10% случаев.

Малигнизация опухоли наблюдается редко — в 1–3%.

Данные об эхографической структуре фибром яичника немногочисленны. Результаты ультразвуковых исследований,

в том числе и наших, показали, что данные опухоли на эхограммах обычно представлены образованиями солидного строения округлой или почковидной формы с ровным контуром. Эхогенность и звукопроводимость опухолей при однородной их внутренней структуре низкая. В связи с низкой звукопроводимостью дальний контур образования обычно не определяется.

Внутриопухолевый кровоток, как правило, не визуализируется, так как в большинстве случаев опухоль бедна кровеносными сосудами. В наших наблюдениях внутриопухолевый кровоток был зафиксирован лишь в единичных (11,1%) наблюдениях на периферии опухоли. При этом он носил однородный и однонаправленный характер. Средние числовые значения индексов периферического сосудистого сопротивления составили: $PI=0,69$ (индивидуальные колебания $0,63-0,75$), $RI=0,49$ ($0,44-0,54$) и $V_s=6,4$ ($5,1-7,8$) см/с.

Аденофибромы и цистаденофибромы относятся к довольно редким эпителиальным опухолям яичников; популяционная частота их не установлена. Эти новообразования состоят из двух частей — плотной ткани, имеющей характер фибромы, и кистозной, представленной одним или несколькими полостными образованиями. Причем в одних опухолях может преобладать плотный компонент (аденофибромы), а в других — кистозный (цистаденофибромы). В зависимости от типа выстилающего эпителия в кистозной части опухоли выделяют серозные, муцинозные, эндометриоидные, смешанные аденофибромы и цистаденофибромы. Аденофибромы и цистаденофибромы могут быть доброкачественными, пограничными и злокачественными. Однако злокачественный вариант этих опухолей встречается крайне редко.

Аденофибромы и цистаденофибромы в основном наблюдаются у женщин старше 45 лет.

Клинические проявления заболевания отсутствуют.

Эти опухоли обычно односторонние. Они редко достигают больших размеров, их средний диаметр составляет 4,5 см.

Эхографическая и доплерометрическая характеристика данных опухолей яичников не нашла своего отражения в литературе.

В наших исследованиях внутреннее строение аденофибром характеризовалось значительным разнообразием, в связи с чем не удалось выявить сколько-нибудь типичных ультразвуковых признаков данной патологии. На сканограммах эти опухоли имели преимущественно солидное строение, неоднородную эхогенность, среднюю или повышенную звукопроводимость.

Внутреннее строение цистаденофибром отличалось многообразием. Однако нам удалось установить некоторые наиболее характерные ультразвуковые признаки этих опухолей. В частности, к ним следует отнести наличие неодинаковой толщины довольно толстых перегородок (от 2 до 4 мм), утолщение стенки опухоли до 2–6 мм, а также довольно часто встречающиеся очаги обызвествления в капсуле образования.

Различить серозные и муцинозные цистаденофибромы на основании использования эхографии не всегда представляется возможным. Однако наличие папиллярных разрастаний в опухолях с достаточно высокой долей вероятности, по нашим данным, будет указывать на серозный гистотип новообразования, а множественных перегородок — на муцинозный.

При цветном доплеровском картировании внутриопухолевый кровоток нами был зафиксирован в плотном компоненте опухолей (в случаях аденофибром) и в перегородках (в случаях цистаденофибром) почти в половине наблюдений (43%). Однако зоны васкуляризации в этих новообразованиях были единичными. В папиллярных разрастаниях цистаденофибром кровотока не был зарегистрирован ни в одном из наблюдений. Артериальный кровоток в аденофибромах и цистаденофибромах характеризовался однонаправленным и низкоскоростным током крови. Средние числовые значения PI в наших исследованиях составили 0,80 (индивидуальные колебания — 0,59–0,99), RI — 0,54 (0,46–0,63) и V_s — 8,3 (6,2–14,8) см/с.

Текома относится к доброкачественным опухолям и составляет 1–2% от всех новообразований яичника и 7% — от опухолей стромы полового тяжа.

Клетки этой опухоли содержат большое количество липидов и напоминают тека-клетки фолликулов. Наиболее частым источником возникновения теком является овариальная строма.

Текома встречается в любом возрасте. Однако большинство больных старше 50 лет.

Текома относится к гормональноактивным опухолям яичника. В 50% наблюдений это новообразование является эстрогенпродуцирующим, в 2–11% — андрогенпродуцирующим и в 39% — гормонально неактивным.

Клинические проявления заболевания в большинстве случаев обусловлены возрастом пациентки и продукцией гормонов, которые вырабатывает эта опухоль. Симптомы феминизации (моложавость, физическая бодрость, повышенный тургор кожи, увеличение молочных желез и матки, повышение

либидо) отмечаются при повышенной продукции эстрогенов. Симптомы маскулинизации (гирсутизм, атрофия молочных желез, матки, гипертрофия клитора, снижение либидо) – при гиперандрогении.

Около 25% больных с этими опухолями отмечают болевой синдром и абдоминальный дискомфорт. При текоме, как и при фиброме, может наблюдаться асцит с различным количеством жидкости. Случаи малигнизации текомы редки и не превышают 5%.

На сканограммах текомы определяются как односторонние образования солидного строения чаще овоидной формы небольших размеров (средний диаметр 7–8 см). Поверхность их в основном гладкая. Эхогенность образования обычно несколько пониженная, а внутренняя структура однородная. Звукопроводимость опухоли средняя, реже пониженная. Жидкостные включения, которые иногда могут наблюдаться в новообразованиях больших размеров, свидетельствуют о дегенеративных процессах в опухоли.

Текомы хорошо васкуляризированы. При доплерометрии во всех этих опухолях нами был выявлен внутриопухольевый кровоток. Множественные зоны васкуляризации располагались преимущественно в центральной части опухоли. «Мозаичный» кровоток в текомах был зафиксирован в 37,5% наблюдений. Средние числовые значения PI составили 0,68 (индивидуальные колебания – от 0,51 до 0,77), RI – 0,48 (0,39–0,52) и Vs – 7,3 (5,0–10,8) см/с.

Гранулезоклеточные опухоли составляют 1–2% от всех опухолей яичников и 10% – от всех злокачественных новообразований этого органа. Эти опухоли в основном состоят из гранулезных клеток (элементов полового тяжа).

До настоящего времени не решен вопрос о том, к каким опухолям относить эти новообразования – к доброкачественным или злокачественным. Так, одни авторы считают их доброкачественными новообразованиями и отмечают, что только в 20–25% наблюдается их злокачественное течение. Это проявляется возникновением метастазов и рецидивов заболевания спустя 5–30 лет после оперативного удаления опухоли. В то же время другие исследователи относят их к потенциально злокачественным новообразованиям, тогда как третьи – к злокачественным (Scully R., 1977; Gompel C. et al., 1994).

Гранулезоклеточные опухоли встречаются в любом возрасте. Однако большинство больных находятся в возрасте, близком к перименопаузе. Так же как и текомы яичника, гранулезоклеточные опухоли относятся к гормонально активным но-

вообразованиям. В большинстве случаев клинические проявления заболевания обусловлены гиперэстрогенией. Так, у детей она приводит к преждевременному половому созреванию; у женщин репродуктивного возраста — к задержке овуляции, бесплодию, ациклическим кровянистым выделениям из половых путей; у женщин в постменопаузе — к патологическому «омоложению», повышению либидо. Около 25% пациентов отмечают болевой синдром и абдоминальный дискомфорт. При этих опухолях описан синдром Пейца—Эгерса (пигментные пятна на лице около рта и полипоз желудочно-кишечного тракта). Разрыв и перекрут опухоли наблюдаются в 5–20%.

Необходимо отметить, что гранулезоклеточные опухоли в ряде случаев могут вырабатывать также и андрогенные гормоны. Клинически это проявляется симптомами вирилизации.

На сканограммах гранулезоклеточные опухоли в подавляющем большинстве случаев представлены односторонними образованиями. Их размеры колеблются в широких пределах: от 3–4 мм до опухоли, занимающей всю брюшную полость.

Согласно нашим исследованиям, можно выделить 3 варианта эхографического изображения этих опухолей. Первый вариант — солидное строение, пониженная эхогенность и средняя звукопроводимость. Структура опухоли слегка неоднородная, с отдельными небольшими участками пониженной и повышенной эхогенности. Второй вариант — средняя эхогенность опухоли, звукопроводимость несколько повышенная. В паренхиме новообразований могут определяться отдельные жидкостные включения с четкими и ровными контурами. Третий вариант — опухоли представляют собой кистозные образования, внутренняя структура которых имеет губчатое, мелко- или среднесетчатое строение. Причем эта губчатость и сетчатость могут заполнять как всю полость жидкостного образования, так и занимать только небольшую ее часть. Кроме того, в опухолях кистозной структуры в случае губчатого или сетчатого их строения внутри опухоли можно наблюдать участки солидной ткани различной формы и размеров средней или повышенной эхогенности.

Внутриопухолевый кровоток зарегистрирован во всех этих опухолях. При применении доплерографии было установлено, что внутри опухоли определялись множественные зоны васкуляризации, особенно в ее центральной части. Причем в подавляющем большинстве (77,8%) случаев кровоток был разнородный как по скорости, так и по направлению, т.е. на-

блюдался «мозаичный» тип доплерограммы. В наших исследованиях средние числовые значения PI составили 0,61 (индивидуальные колебания 0,42–0,93), RI – 0,46 (0,36–0,59), V_s – 12,8 (4,9–27,4) см/с.

Андробластомы (опухоли из клеток Сертоли–Лейдига) составляют 0,2–2% от всех опухолей яичника. Эти опухоли делят на высокодифференцированные, которые почти всегда бывают доброкачественными, промежуточной дифференцировки и низкодифференцированные. Злокачественное течение опухолей отмечено в 21–30% случаев.

Андробластомы могут встречаться у женщин любого возраста. Наиболее часто опухоли выявляются в возрасте от 30 до 40 лет.

Данные новообразования относят к маскулинизирующим опухолям яичника, хотя они могут быть и гормонально неактивными или, наоборот, феминизирующими. Гормональная активность опухоли зависит от ее клеточного состава. Так, опухоли из клеток Сертоли (они составляют 4% от всех андробластом) в 50% случаев могут быть эстрогенактивными. Опухоли из клеток Лейдига – преимущественно андрогенпродуцирующие. Клинические проявления этих опухолей условно можно разделить на два периода: дефеминизацию и маскулинизацию. В периоде до полового созревания клинический диагноз андробластомы очень труден; в этом возрасте может обращать на себя внимание только болевой синдром. В пубертатном периоде возможен гирсутизм, акне, гипертрофия голосовых связок с изменением тембра голоса, чрезмерно быстрый рост. У женщин детородного возраста типичными являются гирсутизм и аменорея, в отдельных случаях гипотрофия молочных желез, уменьшение подкожно-жировой клетчатки, снижение либидо, гипертрофия клитора. Уменьшаются также размеры матки и другого яичника. В постменопаузе возможны симптомы вирилизации – облысение по мужскому типу. В 40–75% случаев в крови отмечается повышенная концентрация тестостерона при нормальном содержании андростендиона, дегидроэпиандростерона и других андрогенов. Эти опухоли могут также сочетаться с аномалиями развития половых органов.

Как правило, андробластомы представляют собой односторонние опухоли небольших размеров солидного строения, округлой или умеренно овальной формы с ровными контурами. В значительном числе случаев внутри опухолей определяются различной формы и размеров жидкостные включения и участки повышенной эхогенности. Часто в противополож-

ном яичнике наблюдается отсутствие фолликулярного аппарата.

При цветном доплеровском картировании кровотоков констатирован в 100% наблюдений. В центральной части опухоли отмечены множественные зоны васкуляризации. «Мозаичный» кровоток определялся в 22,2% наблюдений. Средние числовые значения PI в наших исследованиях составили 0,54 (индивидуальные колебания — от 0,42 до 0,72), RI=0,45 (0,40–0,52), Vs — 11,4 (5,3–26,6) см/с.

Дисгерминомы составляют 1–5% всех первичных злокачественных опухолей яичника.

Эти новообразования относят к группе герминогенных опухолей. Они состоят из однообразного вида больших, округленных, светлых клеток, которые морфологически и гистологически напоминают первичные зародышевые клетки, цитоплазма которых содержит гликоген.

Дисгерминомы могут встречаться в любом возрасте, но чаще (в 85–90% случаев) у девушек и молодых женщин в возрасте 16–30 лет.

Клиника дисгермином не является специфичной. Наиболее частые симптомы — болевой синдром (70–85%), увеличение объема живота и абдоминальный дискомфорт (15%), нарушение менструальной функции (17–20%) — позднее начало менструаций, гипоменорея и аменорея. В 5–10% случаев болевой синдром имеет острый характер и связан с перекрутом ножки или разрывом капсулы опухоли. Новообразования чаще возникают на фоне гипоплазии половых органов или пороков их развития, а также недоразвития вторичных половых признаков (40%). После удаления опухоли признаки инфантилизма исчезают. Дисгерминома в 25–30% случаев является наиболее частой злокачественной опухолью у больных с дисгенезией гонад, особенно у больных с наличием в кариотипе Y-хромосомы (Богданова Е.А., 2000).

Дисгерминомы яичника характеризуются быстрым ростом, ранним метастазированием в основном лимфогенным путем в парааортальные лимфоузлы и гематогенным (25%) — в легкие, органы средостения, головной мозг, а также имплантационно.

Выживаемость пациентов с этими новообразованиями составляет 70–95% при наблюдении до 5 лет. Наиболее опасный период для развития рецидива заболевания определяется 2 годами.

В наших исследованиях дисгерминомы представляли собой односторонние образования, в подавляющем большин-

стве случаев солидного строения с неровными контурами, овальной или почковидной формы. В среднем диаметр опухоли составил 8 см. Эхогенность данного новообразования в основном была средняя, внутри образования часто определялись участки различной формы и размеров повышенной и пониженной эхогенности. Одной из особенностей этих опухолей являлась их высокая звукопроводимость.

Кровоток констатирован в 100% наблюдений. При цветном доплеровском картировании внутри опухоли, особенно в центральной ее части, определялись множественные зоны васкуляризации. «Мозаичность» кровотока была отмечена в 66,7% наблюдений. Средние числовые значения PI составили 0,72 (индивидуальные колебания — 0,26–1,1), RI — 0,51 (0,23–0,68) и Vs — 12,3 (6,4–17,6) см/с.

Чрезвычайно важным является решение вопроса о возможности использования доплерографии для дифференциации доброкачественных опухолей и рака яичников.

Полученные нами данные свидетельствуют о низкой информативности используемых в настоящее время индексов периферического сосудистого сопротивления для установления рассматриваемой патологии. Наилучший результат в определении характера образования был получен при пороговом значении RI менее 0,6 и составил только 74,2% (Демидов В.Н., Адамян Л.В., Липатенкова Ю.И., 2001).

Другой важный признак злокачественности опухоли, такой как «мозаичность» кровотока, при раке яичника также был выявлен в небольшом числе наблюдений (немногим более чем в половине случаев).

Более важную информацию о характере патологического процесса, с нашей точки зрения, может дать установление самого факта наличия или отсутствия внутриопухолевого кровотока. Так, отсутствие кровотока при доброкачественном новообразовании констатировано в 75%, а его наличие при раке яичников — в 97,8%.

Важная дополнительная информация в отношении характера образования может быть получена при помощи разработанной нами компьютеризированной доплерометрии. Ценность данной программы состоит в том, что при ее использовании впервые в значительном числе случаев оказалось возможным выявлять пограничные опухоли яичников. В целом при использовании компьютерной доплерометрии точность диагностики доброкачественных опухолей составила 70%, пограничных — 66,7% и злокачественных — 93%.

Несколько иные результаты получены при редких опухолях яичников.

Выполненные исследования показали, что при фибромах кровотоков регистрировался редко, только у каждой десятой женщины. Зоны васкуляризации были единичными и обычно располагались на периферии новообразования. Характерной особенностью данных опухолей являлся однонаправленный ток крови в сочетании с высокими индексами периферического сосудистого сопротивления. Все это указывает на то, что установленные при фибромах особенности кровотока свидетельствуют о доброкачественном характере новообразования.

При аденофибромах и цистаденофибромах кровотоков регистрировался приблизительно в половине наблюдений. Зоны васкуляризации в этих опухолях были единичными, а кровоток однонаправленным. При этом он характеризовался низкой скоростью и высокими числовыми значениями PI и RI. Одной из отличительных особенностей серозных папиллярных цистаденофибром являлось отсутствие кровотока в папиллярных разрастаниях. Данные гистологического исследования указывали на то, что во всех наших наблюдениях аденофибромы и цистаденофибромы были доброкачественными. Следовательно, представленные данные свидетельствуют о полном совпадении результатов морфологического и доплерометрического исследования в отношении определения характера опухолевого процесса при этих опухолях яичников.

В наших наблюдениях все текомы были доброкачественными. Внутриопухолевый кровоток констатирован в 100% случаев. Характерными особенностями данных опухолей явились наличие в центральной части множественных зон васкуляризации и «мозаичность» кровотока более чем в 1/3 наблюдений. Числовые значения PI, RI в большинстве (62,5%) случаев соответствовали цифровым значениям, более характерным для злокачественных опухолей.

Гранулезоклеточные опухоли по данным гистологического исследования во всех наших наблюдениях были доброкачественными. Внутриопухолевый кровоток констатирован в 100% случаев. Характерными особенностями ЦДК явились наличие множественных зон васкуляризации в центральной части опухоли и «мозаичность» кровотока более чем в 2/3 наблюдений. Диапазон числовых значений PI, RI колебался в широких пределах. Однако в большинстве (77,8%) наблюдений они соответствовали тем значениям, которые наблюдаются при злокачественных опухолях.

Андробластомы по данным гистологического исследования более чем в половине (55,6%) наблюдений были отнесены к промежуточной степени дифференцировки. Кровоток отмечен в 100% новообразований. Во всех этих опухолях наблюдались множественные зоны васкуляризации, расположенные как на периферии, так и в центральной части новообразования. В то же время «мозаичный» кровоток определялся лишь в каждом пятом наблюдении. Числовые значения индексов периферического сосудистого сопротивления при андробластомах в подавляющем большинстве (88,9%) случаев были аналогичны тем, которые наблюдаются при злокачественных опухолях.

При дисгерминомах, которые, как известно, всегда являются злокачественными новообразованиями, кровоток констатирован в 100% случаев, а множественные зоны васкуляризации выявлены во всех участках опухоли. При этом «мозаичный» кровоток констатирован в 2/3 наблюдений. Обращало на себя внимание, что в большинстве (75%) случаев числовые значения PI и RI были высокими, что являлось наиболее характерным для доброкачественных опухолей.

Подводя итог всему изложенному, следует отметить, что использование цветной доплерометрии в большинстве случаев способствовало дифференциации наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей яичников (зрелая тератома, серозная и муцинозная цистаденома) и раком этого органа. Несколько иные результаты получены при диагностике редко встречающихся опухолей яичников. Выполненные исследования показали, что применение данного метода способствовало правильному определению доброкачественности процесса только в случае фибром, аденофибром и цистаденофибром яичников.

Определенную помощь доплерография могла оказать также в установлении дисгермином. В основу их диагностики может быть положено различие между данными ЦДК, которые в большинстве случаев при наличии данных опухолей указывают на злокачественный процесс, и результатами доплерографии, свидетельствующими в основном о доброкачественном характере образования.

При большинстве же других доброкачественных или промежуточной степени дифференциации опухолей (текома, гранулезоклеточная опухоль, андробластома) данные доплерографии ошибочно указывали на злокачественный процесс.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о том, что доплерография является высокоин-

формативным методом при дифференциации таких часто встречающихся доброкачественных опухолей яичников, как зрелая тератома, серозная и муцинозная цистаденомы и рак этого органа. В то же время использование этого метода в большинстве случаев не способствовало ни более точной диагностики доброкачественности и злокачественности процесса, ни определению нозологии образования при наличии редко встречающихся опухолей. Поэтому основное внимание в случае обнаружения опухолей яичников следует обращать на данные анамнеза, особенности клинического течения заболевания и эхоструктуру образования. Учет всех этих данных позволяет получить довольно ценную информацию о характере патологического образования и, основываясь на полученных результатах, наметить наиболее рациональную тактику лечения больных в зависимости от особенностей выявленной патологии.

10 ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ГИНЕКОЛОГИИ

ЭКСТРЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ГИНЕКОЛОГИИ

В. И. Кулаков, А. С. Гаспаров, А. Г. Косаченко

Введение

В структуре гинекологических заболеваний особое место занимают патологические состояния, требующие оказания неотложной медицинской помощи. Данные о частоте острых гинекологических заболеваний варьируют в очень широких пределах и составляют от 1 до 26% от общего числа пациенток гинекологического стационара. Несвоевременная или неадекватная диагностика, запоздалая коррекция экстремальных состояний могут привести к серьезным осложнениям, а иногда и к летальному исходу. По данным Госкомстата РФ, абсолютное количество внематочных беременностей в 2001 г. составило 44524, из них летальный исход – 24 (5% среди причин материнской смертности). Для решения такой важной проблемы необходимо тесное сотрудничество специалистов-гинекологов с врачами других специальностей. Своевременная диагностика, правильное решение возникающих организационных вопросов и оказание квалифицированной помощи являются залогом успешного лечения гинекологических больных.

Прежде всего в проведении экстренных мероприятий нуждаются больные с клиникой так называемого острого живота. Это понятие объединяет весьма разнообразные остро возникающие патологические процессы, которые могут быть связаны с любым органом брюшной полости, в том числе и внутренними половыми органами. В зависимости от причин возникновения «острого живота» гинеко-

логические заболевания разделяются на следующие группы.

1. Внутренние кровотечения (внематочная беременность, апоплексия яичника, перфорация матки и т.д.).

2. Острое нарушение кровоснабжения опухолей внутренних половых органов (*перекрут ножки опухоли яичника, перекрут ножки субсерозного узла, некроз миоматозного узла*).

3. Острые воспалительные заболевания придатков матки и их осложнения (острый катаральный сальпингит, острый гнойный сальпингит, острый сальпингоофорит с формированием tuboовариальных образований, острый гнойный сальпингит и пельвиоперитонит).

Структура острых гинекологических заболеваний

Изучение структуры и оценку тактики ведения больных с острыми гинекологическими заболеваниями (ОГЗ) необходимо осуществлять с учетом места и роли различных звеньев учреждений здравоохранения (женская консультация, поликлиника, скорая медицинская помощь, многопрофильный стационар).

Структура ОГЗ, по данным гинекологического отделения многопрофильной больницы, представлена в следующем виде (диагноз верифицирован во время лапароскопии или лапаротомии):

- внематочная (эктопическая) беременность — 47%;
- острые воспалительные заболевания придатков матки — 24%;
- апоплексия яичника — 17%;
- перекрут придатков матки — 7%;
- миома матки с нарушением питания узла — 4%;
- перфорация матки как следствие различных внутриматочных манипуляций — 1%.

На ранний репродуктивный возраст, составляющий 18–25 лет, приходится 30% больных, на средний (25–35 лет) — 42%, на старший (35–45 лет) — 18%, на возраст старше 45 лет — 10%.

Таким образом, острые гинекологические заболевания в 90% случаев наблюдались у женщин молодого возраста, что обуславливает необходимость проведения органосохраняющих операций.

Четкие клинические проявления картины «острого живота», сопровождающиеся кровотечением и острыми болями, наблюдались у 23% больных. Женщины жаловались на интенсивные боли в нижних отделах живота, иррадиирующие

в поясничную область, прямую кишку (96%). Большинство отмечали иррадиацию боли во внутреннюю поверхность бедра (72%). Характерны бледность кожных покровов и слизистых оболочек, частый слабый пульс, низкое АД (81%). Температура тела нормальная (61%) или повышенная (39%).

При обследовании живот мягкий, болезненный над лонным сочленением или в подвздошных областях, перкуторно — притупление звука в отлогах местах (67%). Симптом Блюмберга—Щеткина слабо выражен (59%).

При влагалищном исследовании размер матки чаще увеличен (61%). Отмечается резкая болезненность при смещении матки, ее шейки и пальпации заднего свода (91%). Иногда пальпируется резко болезненное округлое образование слева или справа от матки. «Катастрофа» в животе не вызывает сомнений. Состояние больных расценивали как тяжелое или средней тяжести.

У 73% женщин отмечены латентные, стертые, малосимптомные формы заболевания.

Жалобы больных имели непостоянный характер. Периоды практически полного благополучия сменялись эпизодами возникновения тех или иных жалоб. На боли внизу живота различной интенсивности с иррадиацией жаловались 67% женщин, на задержку менструации от 3—5 дней до 2—3 мес. — 59%; кровянистые выделения из половых путей наблюдались у 33%; гнойевидные выделения из половых путей — у 26%; повышенная температура тела — у 18%; дисфункция кишечника, тошнота и однократная рвота отмечены у 14%, дизурические расстройства — у 12%. Никаких жалоб не предъявляли 6% больных.

Таким образом, анализ результатов клинического обследования пациенток показал, что лишь у 27% больных наблюдалась клиническая картина «острого живота», в большинстве случаев (73%) клинические проявления заболевания были латентные и стертые. Поэтому можно выделить две формы течения ОГЗ.

Такое деление условно, но мы считаем, что данный подход позволяет лучше оценить все многообразие клинических проявлений острых гинекологических заболеваний. Трудность задачи состоит в том, чтобы на этапе «стертых» клинических проявлений ОГЗ распознать патологию, провести своевременную диагностику и малоинвазивное органосохраняющее оперативное лечение.

Анамнестические показатели репродуктивного здоровья больных с острыми гинекологическими заболеваниями ука-

зывают на значительное нарушение репродуктивной функции: искусственные аборты в анамнезе были у 73,2% больных; воспалительные заболевания внутренних и наружных половых органов — у 67%; отягощенный акушерский анамнез — у 39%; полостные операции на матке и придатках — у 24%; использование ВМК — у 22%, бесплодие в браке — у 21,5%; невынашивание беременности — у 17%; внематочная беременность — у 9%. Лишь 15% женщин были практически здоровы.

Эктопическая беременность (ЭБ)

Беременность, при которой оплодотворенная яйцеклетка имплантируется вне полости матки, называется внематочной (эктопической). В зависимости от места прикрепления плодного яйца различают трубную, яичниковую и брюшную беременность. Сравнительно редко внематочная беременность локализуется в рудиментарном роге матки.

Самой частой формой эктопической беременности является трубная (98–99%). В зависимости от места внедрения оплодотворенной яйцеклетки трубную беременность подразделяют на беременность в ампулярном, истмическом и интерстициальном отделах трубы. Интерстициальная трубная беременность составляет чуть меньше 1% внематочных беременностей. Больные с интерстициальной трубной беременностью в большинстве случаев обращаются к врачу позже, чем с ампулярной или истмической. С интерстициальной трубной беременностью связана большая часть смертей, обусловленных внематочной беременностью вообще, поскольку она часто осложняется разрывом матки.

Абсолютное количество внематочных беременностей в РФ за 3 года (с 1999-го по 2001-й г.) составило около 150 тыс., из которых 103 закончились летальным исходом (среди причин материнской смертности от 5 до 9% ежегодно). Частота внематочных беременностей составляет 14 на 1000 беременностей. По данным центра по контролю заболеваемости в США, за последние 20 лет отмечено значительное (в 5 раз) повышение распространенности внематочной беременности. Частота внематочных беременностей составляет 16 на 1000 беременностей. У негритянок и представительниц национальных меньшинств риск внематочной беременности в 1,6 раза выше, чем у белых (20,8 и 13,4 на 1000 беременностей соответственно). Подростки негритянки умирают от внематочной беременности в 5 раз чаще, чем белые подростки. У женщин, перенесших внематочную беременность, последу-

ющая также может оказаться внематочной (вероятность выше по сравнению со здоровыми женщинами в 7–13 раз).

Повышение частоты ЭБ обусловлено увеличением числа абортс и воспалительных заболеваний женских половых органов, использованием ВМК, нейроэндокринными нарушениями, психоэмоциональным напряжением. Воспалительные заболевания в этиологии внематочной беременности составляют от 42 до 80%.

В подавляющем большинстве наблюдается внематочная беременность трубной локализации – 98,5%.

Внематочная беременность наблюдается чаще с правой стороны у женщин детородного возраста от 23 до 40 лет. Она может быть как при первой беременности, так и повторной, после нормальной и повторной внематочной беременности. Повторная ЭБ встречается у 7,5–22% женщин. У 36–80% она является фактором, предрасполагающим к развитию вторичного бесплодия.

Нередко не только клиническая, но и эхографическая картина прогрессирующей внематочной беременности атипична и стерта, и возникает необходимость применения эндоскопических методов исследования – лапароскопии.

Симптомы ЭБ: тошнота, отсутствие менструаций, боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. При бимануальном исследовании определяется образование в области придатков матки (почти в 50% случаев). Для ранней диагностики проводят вагинальное ультразвуковое исследование и определение уровня сывороточного β -ХГ. Чувствительность β -ХГ теста позволяет определить беременность через 10 дней после овуляции. Кривая роста β -ХГ у 46% пациентов нарастает ненормально медленно. Наличие или отсутствие внутри матки плодного яйца подтверждается при вагинальном ультразвуковом исследовании. Комбинация вагинального УЗИ и определения сывороточного уровня β -ХГ позволяют диагностировать беременность в 98% до 6 нед. беременности.

Ультразвуковая диагностика эктопической беременности включает в себя измерение толщины эндометрия, соногистерографию, цветную доплерометрию. К сожалению, уровень прогестерона не показателен для пациентов с индуцированной беременностью.

В зависимости от анамнеза или клинической ситуации определяют объем оперативного вмешательства: туботомия или тубэктомия. Очень важна лапароскопическая оценка другой маточной трубы: при отсутствии патологических изменений

риск повторной трубной беременности — 9%, при их наличии риск возрастает до 52%. Сальпингоскопия позволяет оценить состояние слизистой маточной трубы и имеет прогностическое значение.

Пациенткам с геморрагическим шоком должна быть проведена классическая лапаротомия; во всех остальных случаях методом выбора является лапароскопия. В случае разрыва трубы гемоперитонеум должен быть аспирирован. Для предупреждения кровотечения можно произвести инъекцию вазопрессина в мезосальпикс и в место локализации плодного яйца в трубе.

Сальпинготомия

Показания:

- сохранение фертильности;
- стабильная гемодинамика;
- размер плодного яйца менее 5 см;
- плодное яйцо расположено ампулярно, инфундибулярно или истмически;
- противоположная труба патологически изменена или отсутствует.

Маточная труба вскрывается продольным разрезом 1–2 см длиной вдоль по зоне максимального натяжения. Плодное яйцо удаляется аквапуратором или зажимом. Разрез выполняют монополярном (игла или крючок) или лазером. Плодное яйцо удаляют через троакар (10 мм), иногда используют пластиковый мешок. Затем промывают физиологическим раствором. Края разреза коагулируют биполярном. Швы не накладывают.

Сальпингоэктомия

Показания:

- β -ХГЧ $>15,000$ МЕ/мл;
- неоднократные эктопические беременности в анамнезе;
- размер плодного яйца >5 см.

В случае значительных патологических изменений другой маточной трубы (гидросальпикс, сактосальпикс, разрушена складчатость слизистой трубы) рекомендуется билатеральная сальпингоэктомия, возможность выполнения которой необходимо заранее обговаривать с пациенткой и получить письменное согласие на вышеуказанный объем оперативного вмешательства. Выполняют коагуляцию биполярном у устья трубы, затем коагулируют мезосальпикс у дистального края трубы и пересекают.

Особое внимание уделяют ветвям аркуатных анастомозов яичниковых и маточных сосудов. Накладывают швы или эн-

допетли или используют степлеры для профилактики кровотечения. Резецированный участок трубы с плодным яйцом удаляют в пластиковом мешке.

Частота беременностей в маточном углу колеблется от 2 до 4%, возрастая до 27% у пациентов с предыдущей сальпингоэктомией, имеющих в анамнезе ЭКО и ПЭ.

Беременность в маточном углу может быть заподозрена при ассиметрии матки, ассиметричной позиции плодного яйца, выявленных на УЗИ. Рог матки укрепляется дополнительным швом для предупреждения разрыва миометрия. Лапароскопическая резекция угла матки требует значительного опыта хирурга.

В послеоперационном периоде возможны выделения из половых путей в течение 24–36 ч. Целесообразно назначение антибиотиков. На второй день после операции контролируют уровень β -ХГЧ, который должен снизиться как минимум на 70%. Исследование повторяют на 7-й день после операции, чтобы определить наличие остатков активной трофобластной ткани. Если уровень β -ХГЧ > 20 МЕ/мл, то контрольное исследование повторяют через 2 нед., если ответ все еще позитивный, то повторяют консервативное или хирургическое лечение.

Апоплексия яичника

Под апоплексией яичника (синонимы – разрыв или гематома яичника) подразумевают внезапное кровоизлияние в яичнике, сопровождающееся нарушением целостности его тканей и острым внутренним кровотечением. Апоплексия может возникнуть вследствие изменений в сосудах и тканях яичника, чему способствуют гиперемия, варикозно-расширенные, склерозированные сосуды, воспалительные процессы, мелко-кистозные изменения яичников и др.

По данным литературы, правильный клинический диагноз апоплексии яичника устанавливается лишь в 4–5% случаев. Диагностические ошибки объясняются тем, что клиника этого заболевания не имеет характерной картины и развивается по типу других острых заболеваний брюшной полости, главным образом внематочной беременности и аппендицита. Различают две клинические формы овариальной апоплексии: болевую, или псевдоаппендикулярную, для которой характерен болевой синдром, сопровождающийся тошнотой и повышением температуры, и анемическую, напоминающую разрыв трубы при внематочной беременности, при которой ведущим симптомом является внутреннее кровотечение. Счи-

тается, что обе формы встречаются с одинаковой частотой. Описана также третья форма — «смешанная», характеризующаяся сочетанием признаков первых двух форм.

По некоторым данным, более целесообразно клинические формы апоплексии яичника классифицировать в соответствии с тремя степенями тяжести заболевания, определяемыми характером и выраженностью патологических симптомов и величиной кровопотери. Обычно заболевание начинается остро (часто после полового сношения), с появления внезапных, иногда очень сильных болей внизу живота с преимущественной локализацией на стороне пораженного яичника. Боли могут возникнуть во время физического напряжения. При осмотре больной отмечают напряжение передней брюшной стенки, сильно выраженные симптомы раздражения брюшины. Внезапное развитие приступа имеет место у подавляющего большинства больных. Редко в дни перед приступом больные отмечают слабые тупые боли или «покалывание» в одной из паховых областей, что можно связать с небольшими внутрияичниковыми кровоизлияниями или усиленной гиперемией и отеком яичника.

Диагноз апоплексии яичника устанавливается на основании анамнеза и данных осмотра больной. При этом выделяются ведущие симптомы: 1) боли внизу живота и пояснице; 2) кровянистые выделения из влагалища, обычно быстро прекращающиеся вслед за исчезновением болей; 3) кровотечение в брюшную полость с развитием анемии. Провоцирующими моментами могут являться травмы, физическое напряжение, половое сношение и др.

При дифференциальной диагностике нужно учитывать, что анемическая форма заболевания, как правило, принимается за нарушенную трубную беременность, болевая — за аппендицит. Окончательный диагноз почти всегда устанавливается лишь во время операции.

Апоплексию яичника следует дифференцировать с перекрутом ножки кисты яичника, сопровождающегося картиной «острого живота», и, что встречается значительно реже, с непроходимостью кишечника, перфоративной язвой желудка, острым панкреатитом, почечной коликой.

Что касается дифференциальной диагностики апоплексии яичника с пиосальпинксом, то у большинства больных гнойное воспаление придатков матки возникает вследствие резкого обострения имевшего ранее воспалительного процесса. Клиническая картина этого заболевания определяется в пер-

вую очередь наличием гнойного очага в малом тазу (сухой язык, высокая температура, озноб и др). Необходим дифференцированный подход при выборе метода лечения. При легкой форме апоплексии яичника, сопровождающейся незначительным внутрибрюшным кровотечением или вообще без него, следует применять консервативное лечение.

Необходимо отметить, что в редких случаях диагноз апоплексии яичника не устанавливается даже во время операции. Чаще это бывает при обнаружении во время аппендэктомии воспаленного отростка, который удаляют без предварительного осмотра придатков матки.

Эндоскопическая картина: пораженный яичник обычных или увеличенных размеров за счет предшествующей гематомы, как правило, синюшной окраски, имеются кровяные сгустки и свободная кровь в малом тазу и брюшной полости. Даже небольшой разрыв (до 1 см) может привести к обильному кровотечению.

Операцию следует выполнять максимально консервативно. Яичник удаляют только при массивном кровоизлиянии, целиком поражающем ткань яичника. В случае разрыва желтого тела беременности следует ушить его, не производя резекцию во избежание прерывания беременности.

Нередко апоплексия сочетается с внематочной беременностью и острым аппендицитом. Апоплексия может быть двусторонней. В связи с этим во время операции обязательен осмотр обоих яичников, маточных труб и аппендикса.

Острое нарушение кровоснабжения опухолей внутренних половых органов

Настоящий раздел посвящен диагностике и лечению таких осложнений, как перекрут ножки опухоли яичника, субсерозного узла миомы матки и некрозу миоматозного узла, т.е. наиболее часто встречающейся патологии в urgentной гинекологии.

Перекрут придатков матки в структуре острых гинекологических заболеваний не слишком частая, но опасная патология. При перекруте ножки опухоли яичника клиническая картина часто бывает настолько характерной, что, основываясь на ней, можно сразу установить диагноз. В момент перекрута перекручиваются также ветви маточной артерии, питающие яичник, и яичниковая артерия вместе с сопровождающими их венами. В опухоли нарушается кровообращение, затем наступают некроз, асептическое воспаление, распространяющееся на брюшину.

Трудности в диагностике возникают при частичном перекруте ножки опухоли, у беременных, пожилых больных и девочек, когда клиническая картина менее выражена. В этих случаях необходимо дифференцировать перекрут яичника от острого сальпингоофорита. Общими симптомами этих заболеваний являются боли внизу живота, постепенное нарастание болевого синдрома, повышение температуры тела, результаты осмотра и пальпации живота, увеличение количества лейкоцитов в крови. Установить правильный диагноз помогают гинекологическое исследование и динамическое наблюдение (неэффективность комплексной противовоспалительной терапии). Нередко возникает необходимость применения дополнительных методов исследования, в частности эхографии и лапароскопии.

Дифференциальный диагноз чаще всего необходимо проводить с нарушенной внематочной беременностью и острым аппендицитом. Большое диагностическое значение имеют тщательно собранный анамнез, признаки беременности, картина внутреннего кровотечения, кровянистые выделения из половых путей, положительная реакция на ХГ.

Во время операции мы обнаруживали следующую картину: образование синюшно-багрового цвета, как правило, размерами, не превышающими 8 см. Внешний вид образования обусловлен степенью перекрута опухоли на 90° , 120° , 180° , 360° и более (частичный или полный перекрут), **жесткостью** перекрута (степенью сдавления сосудов, вен и артерий), временем, прошедшим с момента нарушения кровообращения до оперативного вмешательства и видом опухоли.

Во время лапароскопии с помощью атравматических щипцов мы производили деторсию (раскручивание ножки кисты и восстановление топографии яичника). Манипуляцию производили при наполнении малого таза и брюшной полости теплым ($40-42^\circ\text{C}$) изотоническим раствором натрия хлорида. Если через 10–20 мин отмечали изменение цвета (исчезновение цианоза, нормализацию цвета мезовария), проводили органосохраняющую операцию.

Во время лапароскопии органосохраняющие операции — деторсия придатков и резекция яичников — проведены в 80% случаев, в то время как при лапаротомии придатки матки удаляли в 3 раза чаще по сравнению с лапароскопическим доступом.

В выборе вида и объема оперативного вмешательства при перекруте ножки опухоли яичника (чревосечение или

лапароскопии) в литературе нет единого мнения. Одни авторы считают, что отсечение хирургической ножки должно производиться без предварительного раскручивания, потому что тромбы, находящиеся в ней могут отделиться и попасть в общий кровоток. Другие рекомендуют при данной патологии производить лапаротомию с последующей аднексэктомией. Мы провели деторсию яичника у 67 больных и ни в одном случае не наблюдали каких-либо осложнений.

Миома матки, даже очень небольших размеров, может деформировать сосуды, обеспечивающие кровоснабжение эндометрия, вызвать его омертвление и стать причиной перемежающихся кровотечений. По мере роста опухоли поверхность полости матки увеличивается, происходит сдавливание узлом ее противоположных стенок.

Кровотечения значительно чаще бывают при подслизистой миоме, реже — при интерстициальной и еще реже — при субсерозной. Этому способствует увеличение поверхности эндометрия вследствие растяжения полости матки опухолевыми узлами, нарушение сократительной функции миометрия, а также патологические изменения слизистой оболочки: гиперплазия, полипы, атрофия. Особое значение имеет образование участков некроза. После рождения узла шейка матки иногда сокращается, сдавливая его ножку, в результате чего наступает некроз узла.

Некроз узла является наиболее частым осложнением миомы матки и возникает вследствие нарушения его питания. При остром развитии заболевания отмечаются боли внизу живота, субфебрильная температура. При влагалищном исследовании находят увеличенную и болезненную матку. В крови повышенное количество лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и ускорение СОЭ. Подобные осложнения возникают, как правило, при больших размерах миоматозных узлов либо при миоматозном узле на ножке.

Другим осложнением является перекрут ножки подбрюшинного миоматозного узла, при котором возникают симптомы «острого живота». Последний сопровождается болями, рвотой, повышением температуры тела, лейкоцитозом.

Лечение оперативное. Раннее проведение лапароскопии позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз и осуществить оперативное лечение. В зависимости от клинической ситуации и возраста больной решение принимается в пользу органосохраняющей операции.

Острые воспалительные заболевания придатков матки и их осложнения

Воспалительные заболевания женских половых органов — наиболее распространенная патология гениталий. Среди острых воспалительных заболеваний придатков матки (ОВЗПМ) выделяют следующие формы: острый катаральный сальпингит (41%), острый гнойный сальпингит (23%), острый сальпингоофорит с формированием tuboовариальных образований (15%), острый гнойный сальпингит и пельвиоперитонит (21%).

В последнее время участились случаи разрывов tuboовариальных абсцессов с последующим развитием перитонита, межпетлевых абсцессов, перфорации в смежные тазовые органы с формированием генитальных свищей, перфорации абсцесса в кишку, мочевого пузыря или через переднюю брюшную стенку. Ультразвуковое сканирование при ОВЗПМ многие авторы используют в качестве скрининг-метода.

Раньше существовало мнение, что лапароскопия противопоказана при ОВЗПМ из-за возможной генерализации гнойной инфекции, опасности перфорации измененных петель кишечника в связи со спаечным процессом в малом тазу. Имея достаточный опыт, мы утверждаем, что лапароскопию следует рассматривать обязательным и ранним методом диагностики и лечения при подозрении на ОВЗПМ.

Диагностика ОВЗПМ основывается на анамнестических (возраст, предрасполагающие факторы и др.), субъективных (боли, бели, дизурические расстройства и др.) и объективных данных (болезненность живота в нижних отделах, обильные гнойные выделения, болезненные придатки, болезненность при смещении шейки матки и др.), а также по результатам лабораторных исследований. Следует дифференцировать это заболевание от аппендицита, при котором преобладают расстройства функций пищеварительного тракта (тошнота, рвота, жидкий стул и др.), а также от разрыва эндометриоидной кисты или кисты желтого тела, нарушенной или ненарушенной внематочной беременности, болезни Крона или гранулематозного энтероколита, рака сигмовидной кишки.

Вопросы тактики лечения ОВЗПМ до сих пор однозначно не решены. Не разработана единая тактика ведения таких больных с явлениями пельвиоперитонита и диффузного перитонита. Одни авторы предлагают производить срочное чревосечение или лапароскопию, удалять маточные трубы как причину возможного перитонита, другие рекомендуют при-

бегать к оперативному лечению лишь при отсутствии эффекта противовоспалительной терапии, при этом не указывая пределов длительности ее проведения.

Ряд авторов предлагает начинать лечение с пункции брюшной полости через задний свод влагалища с введением лекарственных смесей, а при наличии гнойных образований в придатках, не поддающихся длительной консервативной терапии, ставить вопрос об оперативном лечении. Мы согласны с мнением тех авторов, которые считают, что при наличии гнойных образований в придатках матки консервативное лечение нецелесообразно и необходимо ставить вопрос о лапароскопии.

Мы считаем нецелесообразным проводить пункцию заднего свода ввиду ее низкой диагностической и лечебной эффективности. В ведущих клиниках мира лапароскопия полностью вытеснила пункцию заднего свода.

Тяжелым осложнением гнойного воспаления придатков матки являются пельвиоперитонит и разлитой перитонит.

При восходящих гинекологических перитонитах диспептические нарушения отсутствуют, за исключением случаев, когда назревает прорыв гнойника в кишечник. Тогда могут быть тенезмы, частые позывы к мочеиспусканию.

Исход при гинекологическом перитоните более благоприятный, чем при перитонитах иного происхождения, однако он может значительно ухудшаться при анаэробной инфекции (криминальный аборт) или послеродовом сепсисе.

Диагностика перитонита нередко затруднена из-за стертого, нетипичного его течения. Это связано как со сниженной реактивностью организма, так и с массовым применением антибиотиков. Типичная картина перитонита, описанная в классических хирургических руководствах (доскообразный живот, резкая болезненность, лицо Гиппократ и т.д.), в настоящее время у гинекологических больных практически не встречается.

Диагноз основан на данных анамнеза, результатах клинического (осмотр больных, пальпация живота), влагалищного и лабораторного исследований (общий анализ крови, гематокрит, биохимические показатели, показатели КОС и др.).

В диагностике начинающегося перитонита решающее значение имеют оценка состояния моторной функции кишечника, невозможность восстановить ее, несмотря на применение разнообразных препаратов (симпатолитиков и парасимпатомиметиков) и манипуляций (длительная перидуральная анестезия, сакроспинальная или паране-

фральной новокаиновые блокады, сифонные клизмы, введение гипертонических растворов и т.д.). Указанная терапия часто приводит лишь к временному усилению перистальтики, которая в течение 1—2 ч снижается, а вздутие живота и парез кишечника нарастают. В брюшной полости появляется экссудат, который может определяться при перкуссии и влагалищном исследовании (сглаженность заднего свода влагалища), а также по данным ультразвукового исследования.

Одновременно в желудке развиваются застойные явления, появляются позывы рвоты, а в дальнейшем — рвота. Через зонд из желудка удаляется жидкость грязно-зеленого цвета. Однако через 2—3 ч она вновь накапливается, а прием жидкости провоцирует рвоту.

Срочное хирургическое лечение показано при прогрессирующем пельвиоперитоните или разлитом перитоните на почве гнойных мешотчатых образований придатков матки, острых гнойных сальпингитов или обострения хронических, нагноившихся кист и кистом яичников, при сочетании гнойного поражения придатков матки с трубной беременностью.

При обширном гнойном поражении органов малого таза, сопровождающемся тяжелым спаечным процессом, рекомендуется производить радикальные операции, особенно у больных в возрасте, близком к менопаузе. В случае разлитого гнойного перитонита на почве острого гнойного сальпингита или обострения хронического, показано хирургическое лечение. Однако у ряда больных при отсутствии больших анатомических изменений в маточных трубах можно ограничиться лапароскопией с удалением гноя из брюшной полости с последующим промыванием и введением антибиотиков, особенно у молодых женщин.

С применением лапароскопии на ранних этапах в 90% случаев удается проводить органосохраняющие операции. При этом спайки рыхлые, хорошо отделяются манипуляторами, вероятность повреждения соседних органов, особенно кишечника, минимальна. При длительности процесса более 3—5 дней (упущено время) образуются плотные сращения между придатками, кишечником, сальником, брюшиной малого таза; эффективность лапароскопии резко снижается.

При наличии гнойных свищей из придатков матки в соседние органы единственным правильным методом лечения следует считать хирургический.

Лапароскопия в диагностике и лечении острых гинекологических заболеваний. Медико-организационные аспекты. Новый взгляд

В диагностике и лечении ОГЗ практически используются все методы современной медицины. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения вышеуказанных патологий делятся на диагностические процедуры минимального и максимального уровней.

Минимальные:

- анамнез;
- общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы, молочных желез;
- исследование при помощи зеркал;
- кольпоскопия;
- бимануальное гинекологическое исследование;
- цитологическое исследование мазков (РАР-тест);
- клинический анализ крови, мочи;
- ультразвуковое исследование.

Максимальные:

- биохимический анализ крови;
- гемостазиограмма;
- анализ влагалищных выделений;
- бактериологический посев;
- исследование мочи на наличие беременности;
- исследование крови на β -ХГ;
- рентгенологическое исследование;
- пункция брюшной полости через задний влагалищный свод;
- эндоскопия (лапароскопия и гистероскопия).

Очень важно решить вопрос о функционировании учреждения (выдача лицензии) в зависимости от возможности проведения минимального и максимального уровней отраслевого стандарта объемов обследования и лечения в гинекологии.

Диагностическая ценность методов обследования больных с ОГЗ различна. Так, диагностическая ценность клинического обследования составила 52%, ультразвукового – 68%; лапароскопического – 99,5%.

Среди современных методов диагностики ОГЗ наибольшей информативностью обладают трансвагинальное ультразвуковое обследование и лапароскопия. Лапароскопический доступ сокращает время дифференциальной диагностики, позволяет визуально оценить степень «катастрофы» в брюш-

ной полости и переходить от диагностического метода к оперативному.

Наличие в стационаре круглосуточной эндоскопической службы позволяет избежать всех вышеуказанных негативных явлений. При оказании экстренной хирургической помощи лапароскопия показана во всех случаях, когда дальнейшее обследование и лечение затруднено без прямого осмотра органов малого таза.

Перед специалистами стоит вопрос: где грань между консервативным лечением, наблюдением и проведением операции? Если рассматривать психологический компонент принятия решения, то порог для проведения диагностической и при необходимости оперативной лапароскопии (как переход с консервативной тактики к оперативной) гораздо ниже, чем проведение лапаротомии и оперативного лечения.

Показания к применению экстренной лапароскопии следующие:

- подозрение на внутрибрюшное кровотечение;
- подозрение на внематочную беременность;
- клиника перекрута придатков матки;
- острые воспалительные заболевания придатков матки;
- подозрение на перфорацию матки;
- дифференциальная диагностика гинекологической и хирургической патологии.

Противопоказания к проведению лапароскопии с совершенствованием техники, аппаратуры, анестезиологического пособия с каждым годом пересматриваются в сторону расширения возможностей проведения этой операции.

Абсолютным противопоказанием для проведения экстренной лапароскопии является геморрагический шок.

Относительными противопоказаниями для проведения лапароскопии при острых гинекологических заболеваниях являются:

- лапаротомия в анамнезе (спаечный процесс III–IV степени);
- ожирение III–IV степени;
- экстрагенитальная патология;
- кровопотеря более 1,5 литра.

Эндоскопическим доступом при выявлении острой гинекологической патологии проводят следующие виды оперативных вмешательств:

- туботомия, тубэктомия, иссечение трубного угла;
- деторсия придатков, цистэктомия, аднексэктомия;
- ушивание или эндокоагуляция яичников;

- консервативная миомэктомия, ампутация или экстирпация матки;
- ушивание перфоративного отверстия;
- тупое и острое разделение спаек;
- промывание брюшной полости.

В 83% наблюдений (при раннем проведении лапароскопии) удастся произвести органосохраняющие оперативные вмешательства.

Актуальность разработки медико-организационных аспектов оказания помощи больным с ОГЗ обусловлена отсутствием четкого алгоритма обследования, временных параметров длительности этого обследования и отсутствием преемственности в работе различных подразделений ЛПУ. В связи с этим нами проведен анализ времени от момента появления первых симптомов заболевания до момента госпитализации (догоспитальная длительность ОГЗ), а также частоты диагностических ошибок.

Следует выделить три основных типа медицинских учреждений, где оказывается экстренная хирургическая помощь в гинекологии: «Скорая помощь», поликлиника (женская консультация), стационар. На каждом из этих этапов диагностические ошибки и неадекватное оказание квалифицированной помощи обусловлены не только тактическими ошибками, но и рядом организационных погрешностей, связанных с отсутствием единых показаний к госпитализации, нарушением правил транспортировки, отсутствием преемственности между вышеуказанными медицинскими структурами.

Догоспитальная длительность заболевания у больных с ОГЗ в среднем составила $14,8 \pm 0,8$ дня. Большая длительность догоспитального периода связана с несвоевременным обращением больных к врачу при возникновении первых симптомов заболевания (через $7,1 \pm 0,6$ дня), а также необоснованно длительным обследованием и лечением в условиях женской консультации и поликлиники — $7,3 \pm 0,6$ дня.

Догоспитальная длительность заболевания больных с ОГЗ с клинической картиной «острого живота» в среднем составила $26,3 \pm 1,24$ дня, что почти в 3 раза дольше по сравнению с больными с ОГЗ со «стертыми, латентными, атипичными» формами заболевания — $9,6 \pm 0,7$ дня.

У больных с ОГЗ и клинической картиной «острого живота» несвоевременная госпитализация приводит к прогрессированию заболевания до развития «острой» стадии.

Эти результаты можно объяснить двумя причинами. Во-первых, отсутствием у большинства женщин элементарных

знаний о функционировании репродуктивной системы и о начальных клинических проявлениях ОГЗ. Во-вторых, несвоевременным выполнением общепринятого алгоритма обследования в медицинских учреждениях, что нередко приводит к субъективной трактовке жалоб и результатов обследования врачами.

Одной из основных причин несвоевременной госпитализации является неадекватная оценка тяжести состояния больной по приезду бригады «скорой помощи». Этим, по-видимому, обусловлены нередкие отказы в госпитализации. В связи с этим возникает необходимость в повторных вызовах «скорой помощи».

Поздняя госпитализация также обусловлена несвоевременным приездом бригады, что имеет особые негативные моменты при острых состояниях. Редко на вызов выезжает специализированная бригада, которая укомплектована врачом акушером-гинекологом. В большинстве случаев на вызов выезжает терапевт, в лучшем случае хирург общего профиля.

Основной причиной позднего оказания помощи при обращении пациенток в поликлинику является неадекватная оценка тяжести острой гинекологической патологии. В связи с этим больная не может своевременно попасть к нужному специалисту, так как существует предварительная запись. Врачи по субъективным и объективным причинам не полностью используют догоспитальные методы обследования. Задержка в госпитализации бывает вызвана отсутствием преемственности в работе специалистов (хирург-гинеколог).

Сравнительный анализ диагнозов направившего учреждения (женская консультация, поликлиника, «скорая помощь») с хирургическим диагнозом (подтвержденным при лапаротомических или лапароскопических вмешательствах) выявил, что частота диагностических ошибок составила 26%.

При поступлении в гинекологический стационар несоответствие клинического диагноза с окончательным хирургическим диагнозом наблюдалось в 11% случаев.

Полиморфизм клинической симптоматики, преобладание стертых, атипичных форм, стремительное прогрессирование заболевания, отсутствие возможностей проведения минимального и максимального уровней отраслевого стандарта обследования являются объективными причинами ошибочной диагностики.

Экстренная гинекологическая помощь в большинстве случаев оказывается по дежурству, в ночное время, т.е. в условиях стрессовой ситуации. Отсутствие общепринятого алго-

ритма обследования и лечения больных с ОГЗ приводит к субъективной трактовке жалоб, анамнеза и результатов обследования. Ограничены возможности дежурных врачей в использовании лабораторно-инструментальных методов обследования. Как правило, отсутствие высококвалифицированных специалистов (заведующего отделением, ведущего специалиста) способствует самостоятельному, порой неверному принятию решения по тактике ведения больных с ОГЗ.

До настоящего времени актуальны вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой между ОГЗ и острой хирургической патологией. Выжидательная тактика у больных с неуточненным диагнозом, симптоматическое лечение приводят к прогрессированию заболевания и развитию ряда осложнений. В то же время субъективная трактовка признаков острых заболеваний гениталий и острого аппендицита провоцирует диагностические ошибки и необоснованные лапаротомии.

Своевременно проведенная лапароскопия позволяет точно установить диагноз в 99,5% случаев, провести органосохраняющую операцию у 83% больных (при лапаротомии —

Алгоритм обследования больных с подозрением на ОГЗ

Женская консультация, поликлиника

Анамнез, осмотр, клиническое обследование, УЗИ, определение β -субъединицы ХГ (при подозрении на внематочную беременность), консультация хирурга и терапевта

Не позднее чем через 24–48 ч после обращения
Подозрение на ОГЗ



СТАЦИОНАР

Анамнез, осмотр, клиническое обследование, УЗИ, определение β -субъединицы ХГ (при подозрении на внематочную беременность), консультация хирурга и терапевта

Не позднее чем через 24 ч после госпитализации



ЛАПАРОСКОПИЯ

у 16%), уменьшить операционную кровопотерю в 20–40 раз, уменьшить койко-день в 5,5 раза (ранняя и быстрая реабилитация).

В ведущих гинекологических клиниках России и мира использование лапароскопии при ОГЗ составляет 70–95%. Точные данные по гинекологическим стационарам России отсутствуют. Выборочные результаты свидетельствуют о том, что использование эндоскопии при диагностике и лечении ОГЗ не превышает 3–10%.

Больные с подозрением на ОГЗ подлежат обследованию по следующему алгоритму (см. алгоритм обследования больных с ОГЗ).

Таким образом, новый взгляд на оказание экстренной помощи больным с ОГЗ заключается во внедрении и использовании на всех медицинских этапах оптимального алгоритма обследования и лечения. Только современные технологии позволяют проводить органосохраняющие операции. Задача органов здравоохранения заключается в обеспечении безотлагательной доставки в хирургический стационар пациенток с подозрением на ОГЗ.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ МАЛЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

А. В. Пырегов, А. А. Куземин

Практика дневных хирургических стационаров быстро распространяется по всему миру. В амбулаторных условиях весьма важно располагать безопасным и эффективным анестетиком с минимальными побочными эффектами и быстрым пробуждением. В связи с кратковременностью амбулаторных процедур необходимы гарантированные условия быстрого выхода из анестезии с минимальными побочными эффектами. Идеальная амбулаторная анестезия должна обеспечивать быстрое и гладкое начало действия, интраоперационную амнезию и аналгезию, хорошее состояние хирургического поля и короткий период пробуждения без побочных эффектов.

На основании вышеизложенного целью нашего исследования явилось определение анестетика, наиболее соответствующего требованиям амбулаторной анестезии.

Исследование выполнено в условиях стационара «одного дня» при небольших и кратковременных гинекологических операциях (гистероскопия, диагностическое выскабливание и аборт) у 140 больных. При этом анестезия проводилась калипсолом у 42 (30%), тиопенталом Na у 42 (30%) и диприваном у 56 (40%) больных. Возраст больных в группах соответственно составил $33,2 \pm 2,5$ (18–56), $34,1 \pm 2,3$ (17–58) и $33,7 \pm 2,5$ (17–57) лет; масса тела — $66,7 \pm 1,8$, $68,3 \pm 2,2$ и $67,7 \pm 1,9$ кг. Продолжительность оперативного вмешательства в группах соответственно составила $15,2 \pm 0,7$ (7–25), $16,1 \pm 0,6$ (8–25) и $17,0 \pm 0,9$ (7–29) мин.

Премедикация во всех группах состояла из в/м введения за 30 мин до операции 0,5 мг атропина и 5 мг седуксена.

Калипсол использовали в/в болюсно в дозе 1,5–2 мг/кг с последующим фракционным введением при необходимости.

Тиопентал натрия вводили в/в из расчета 3–4 мг/кг в комбинации с наркотическим анальгетиком фентанилом. Диприван использовали в комбинации с наркотическим анальгетиком фентанилом.

Анализ результатов этих наблюдений позволил определить наиболее рациональный вариант анестезии, а именно в/в бо-

люсное введение дипривана в течение 60 с в дозе 2,0 мг/кг с последующим применением фентанила в дозе 0,7–0,8 мкг/кг или в дозе 150 мкг. Для поддержания анестезии динриван вводили каждые 5 мин по 20–40 мг.

Во время анестезии проводили мониторинг следующих показателей: частота дыхания (ЧД), артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) с помощью пульсоксиметра. Определяли время восстановления сознания, двигательной активности, самообслуживания больных после анестезии и наличие психоэмоциональных расстройств.

После в/в введения калипсола сон наступал практически сразу. Отмечено увеличение ЧД, ЧСС, АД. Снижений SaO_2 не отмечалось. Восстановление сознания происходило в среднем на $23 \pm 7,1$ (3–62) мин. Возможность самообслуживания и двигательной активности восстанавливалась через 3–5 ч после анестезиологического пособия. Случаи послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) отмечены в 17% наблюдений.

Введение тиопентала натрия вызывало спокойное быстрое засыпание. При этом отмечено увеличение ЧСС, ЧД, снижение АД, а в ряде случаев и SaO_2 , что потребовало ингаляции кислорода через носоглоточные катетеры или дыхательную маску в 13% наблюдений. Восстановление сознания происходило в среднем на $11 \pm 3,2$ (3–20) мин. Возможность самообслуживания и двигательной активности восстанавливалась через 4–5 ч. Случаи ПОТР отмечены в 33% наблюдений.

При введении дипривана также отмечено быстрое спокойное засыпание. После наступления анестезии наблюдалось снижение ЧСС, АД, урежение ЧД и в ряде случаев снижение SaO_2 , что потребовало ингаляции кислорода через носоглоточные катетеры или дыхательную маску в 7% наблюдений. Восстановление сознания происходило в среднем на $3 \pm 1,9$ (1–10) мин. Возможность самообслуживания и двигательной активности восстанавливалась в течение 1–1,5 ч. ПОТР отмечена у 3 больных, что составило 5,4% наблюдений. Калипсол в анестетических дозировках не рекомендуется нами для использования в амбулаторной практике из-за присущего препарату остаточного влияния на работоспособность. При использовании тиопентала Na удлиняется период восстановления двигательной активности и самообслуживания, часты случаи послеоперационной тошноты и рвоты (33%).

Нами отмечено, что использование дипривана: а) обеспечивает быстрый выход из анестезии с минимальным остаточным влиянием на психомоторную функцию и б) связано с меньшей частотой развития послеоперационной тошноты и рвоты (5,4%). Эти две особенности препарата позволяют выписывать пациентов домой гораздо раньше при отсутствии побочных эффектов.

Болевая импульсация из области оперативного вмешательства стимулирует комплекс нейрофизиологических, рефлекторных и эндокринных реакций, длительное воздействие которых нарушает функциональное состояние органов и систем и влияет на течение послеоперационного периода. Структура болевого синдрома (БС) и толерантность к боли зависят как от соматических, так и от психических факторов. Степень выраженности БС зависит от вида, объема, длительности операции, метода обезболивания, психического статуса больного, окружающей обстановки и других условий.

В НЦ АГиП РАМН была проведена клиническая оценка структуры БС после гинекологических операций, выполненных в стационаре «одного дня» поликлинического отделения.

Обследовано 110 больных (средний возраст $31,3 \pm 2,2$ лет) после произведенных операций: гистероскопии (58), мини-абортов (27), абортов (11) и ножевой биопсии шейки матки (14).

Во время операции применяли так называемую *hypnotic-based anesthesia* (ИВА) – методику, при которой вводятся заведомо высокие дозы гипнотика (диприван), после чего титруется доза анальгетика (фентанил) до минимально адекватной.

Структуру БС анализировали на 2-е сутки после операции с помощью анкеты, включающей 8 признаков боли: локализация, вид, интенсивность, глубина расположения, время возникновения; характер, иррадиация боли и сопутствующие ощущения.

Преобладали боли в нижних отделах живота (54%), а 5,7% больных указывали на боль в нескольких местах. Из 5 видов боли наблюдалось 4. В 2% наблюдений больных отмечали несколько видов боли. В 70% случаев отмечалась средняя интенсивность боли, всего получено 7 из 9 показателей интенсивности. В 2% случаев было несколько ее вариантов.

Чаще всего отмечается боль внизу живота, средней интенсивности, локализуется во внутренних органах и на поверхности кожного покрова, возникает обычно вечером и ночью, имеет ноющий и тянущий характер, иррадирует в поясницу

и промежность. Больные, как правило, выражают озабоченность об исходе операции, потребность в обезболивании, жалуются на потливость.

Уменьшение интенсивности боли отмечалось в 94% наблюдений через 1 ч после применения нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) кетонала (кетопрофена). Побочные эффекты в виде тошноты отмечены в 8% случаев.

Некоторые НПВП обладают обезболивающим эффектом, равным или превышающим тот, который достигается при использовании опиоидов после различных типов хирургических операций. Кроме того, НПВП обладают и «опиоид-сберегающим эффектом» за счет уменьшения ими дозы опиоидов, требуемой для облегчения болей, и, следовательно, эффектом снижения риска возникновения вызываемых опиоидами тошноты и рвоты, подавления дыхания, седативного воздействия, уменьшения моторики кишечника и гемодинамических нарушений.

Во время и после операции из поврежденных тканей высвобождаются медиаторы боли и простагландины, а НПВП специфически уменьшают локальную, спинальную и центральную сенсбилизацию по отношению к возникающим болевым импульсам. Это делает НПВП средством выбора при лечении послеоперационных болей.

У 30 больных для предупреждающей аналгезии и послеоперационного обезбоживания нами использовался кетонал за 30 мин до операции в дозе 100 мг. В 80% наблюдений больные не нуждались в назначении дополнительных обезболивающих препаратов, в других случаях (20%) применялся кетонал в дозах 100–200 мг внутримышечно. Необходимость в назначении опиоидов не возникла ни в одном случае, что позволило снизить частоту послеоперационной тошноты и рвоты, подавления дыхания, седативного воздействия, уменьшения моторики кишечника и гемодинамических нарушений.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о больших перспективах использования НПВП для анестезиологического обеспечения гинекологических операций в амбулаторно-поликлинических условиях.

В заключение необходимо подчеркнуть, что к концу XX в. медицинская наука и клиническая практика добились огромных результатов в познании механизмов боли, развития воспаления и подавления его активности, в понимании фармакологически обоснованных побочных эффектов со стороны ЖКТ и необходимости постоянного мониторинга (в том чис-

ле проведения повторных эндоскопий) для своевременного распознавания угрожающих жизни осложнений. В то же время клинический опыт показал необходимость сотрудничества с больным, повышения ответственности больного во время лечения и устранения тех факторов риска, которые способствуют более частому развитию побочных эффектов. С этой точки зрения особенно важно обоюдное осознание ответственности врача и больного при приеме высокоэффективных, но небезопасных лекарств, каковыми являются НПВП.

akusher-lib.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Адаскевич В.П.* Заболевания, передаваемые половым путем. — Витебск, 1996.
- Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В.* Метод биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи // Урология. — 1999. — №5. — С. 44–47.
- Арсланян К.Н.* Раннее восстановительное лечение после микрохирургических операций на маточных трубах (дифференцированное применение преформированных физических факторов): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
- Асецкая И.Л., Белоусов Ю.Б.* Место Диане-35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин // Фарматека. — 2001. — №6. — С. 22–25.
- Багдань Ш.* История контрацепции / В кн.: «Гормональная контрацепция». Под ред. В.Н.Прилепской. — М., 1998. — С. 6–19.
- Балоболкин М.И.* Диабетология. — М., 2000. — С. 290–296.
- Баранов В.Г.* Патогенез и основные принципы лечения диабета // Вестн. АМН СССР. — 1980. — №7. — С. 10–18.
- Барцева О.Б., Пулина Г.А., Балашова Е.В. и др.* Цитогенетическое обследование супружеских пар в программе ЭКО // Проблемы репродукции. — 1998. — №4. — 37–38.
- Бердыклычева А.А.* Репродуктивная функция у женщин, больных инсулинозависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
- Богданова Е.А.* Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000. — С. 125–127.
- Богданова Е.В.* Состояние сердечной деятельности больных хроническим воспалением придатков матки при интенсивной электротерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
- Бурдина Л.М.* // Онкология. — 1998. — №2. — С. 37–41.
- Бурдина Л.М.* Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Лечащий врач. — 1999. — №8.
- Бутомо И.В., Хитрикова Л.Е.* Полиморфизм хромосом у человека. — М., 1981. — С. 205–211.
- Бычков В.И., Селезнева Н.Д., Серов В.Н., Смирнова В.С.* Кисты и кистомы яичников. — М.: Медицина, 1969.

- Вехновский В.О.* Влияние искусственного аборта на состояние шейки матки у нерожавших женщин // *Акушерство и гинекология.* — 1984. — №12. — С. 42–43.
- Вишневецкая Е.Е.* Детская онкогинекология. — Минск: Вышэйшая школа, 1997.
- Вишневецкий А.С., Сафронникова Н.Р., Нурмухамедов А.И. и др.* Эстрогены (Климадинон) соединения первого ряда при лечении вегетососудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом // *Медицинская кафедра.* — 2002. — №3. — С. 64–69.
- Внутриматочная контрацепция / Под ред. В.Н.Прилепской.* — М.: МЕДпресс, 2000.
- Волков А.Е., Рамышевский Н.В., Михельсон А.Ф. и др.* Место эхографии в диагностике причин синдрома тазовых болей // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* — 2000. — №1. — С. 62–66.
- Володин С.В.* Альтернативный подход к хирургической коррекции трубного бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
- Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова.* — М.: Медицина, 1995.
- Габуния М.С., Братик А.В., Олимпиева С.П.* // *Маммология.* — 1998. — №2. — С. 21–26.
- Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г.* Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания // *ВИТ.* — 2002. — №4. — С. 83–88.
- Гиндикин В.Я.* Травы, нервы, возраст. — М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. — 288 с.
- Гормональная контрацепция / Под ред. В.Н.Прилепской.* — М.: МЕДпресс, 1998. — 215 с.
- Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В. и др.* Фитотерапия умеренных депрессий препаратами зверобоя (аналитический обзор) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* — 2000. — Том 2. — №6. — С. 184–187.
- Гус А.И.* Современные принципы ранней дифференцированной диагностики и мониторинга больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников, гиперпластическими процессами мио- и эндометрия: Дис. ... док. мед. наук. — М., 1996. — 312 с.
- Девятьяров Э.М.* Раннее восстановительное лечение после искусственного прерывания беременности (обоснование применения электрофореза меди): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
- Демидов В.Н., Адамян Л.В., Липатенкова Ю.И.* Оценка информативности компьютеризированной доплерографии в определении характера опухолей яичников // *Ультразвуковая диагностика в*

акушерстве, гинекологии и перинатологии. — 2001. — Т. 9. — №2. — С. 121–126.

Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников. — М., 1999. — 97 с.

Демидов В.Н., Красикова С.Н. Ультразвуковой контроль за динамикой развития яичниковых образований // Актуальные проблемы организации и повышения качества ультразвуковой диагностики опухолей: Мат. Всесоюзн. научн. конф. — М.: ВОНЦ АМН СССР, 1990. — С. 162–163.

Демидова И.А., Ворсанова С.Г. Цитологический и молекулярный полиморфизм гетерохроматиновых районов хромосом человека. Медицинская генетика (Экспресс-информация). — М., 1990. — №12. — С. 1–9.

Дергачева Т.И., Радионченко А.А. Диагностика и лечение неспецифических эндометритов после искусственного аборта // Бюл. сиб. отд. РАМН. — 1993. — №9. — С. 74–77.

Дурина Э.Р. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к лечению пациенток с синдромом поликистозных яичников: Дис. ... канд. мед. наук. — М. 1997.

Евсюкова Н.И., Кошелева И.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — СПб.: Спец. Литература, 1996.

Ефремова Л.Д., Сотникова Е.И. Внутриматочная контрацепция с левоноргестрелом (Мирена): механизм действия, эффективность, приемлемость // Пробл. репродукции. — 1998. — №5. — С. 66–68.

Железнова Е.Б. Профилактика и лечение раневой инфекции в акушерстве: возможности преформированных физических факторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.

Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Современ. онкология. — 2000. — Т. 2. — №2. — С. 51–55.

Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997. — 36 с.

Зондерланд Г.М. Ультразвуковое исследование молочной железы // Маммология. — 1995. — №1 — С. 12–21.

Зыкин Б.И., Проскуракова О.В., Буланов М.Н. Ультразвуковое исследование яичников: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В.Митькова и М.В.Медведева. — М.: Видар, 1997. — Т. III. — С. 132–174.

Ильин А.Б. Оптимизация методов диагностики и лечения больных гормональными гиперплазиями молочных желез и миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.

Информационное письмо / Планирование семьи. — 2000. — Т. 1. — С. 18–19.

Ипатов М.В. Оптимизация госпитального этапа послеоперационного восстановительного лечения в гинекологии подростков:

- обоснование раннего применения тока надтональной частоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
- Каретникова Н.А.* Генетические факторы в этиологии привычного выкидыша и врождённых пороков развития неясного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
- Карпова Т.В.* Особенности системы HLA у женщин с привычным невынашиванием и бесплодием: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
- Качанова Т.Н.* Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний молочных желёз: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000.
- Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Скрябин О.Н.* Прожестожель в терапии предменструального синдрома // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — №3. — С. 59–61.
- Киселев Ф.Л., Павлихин О.А., Татосян А.Г.* Молекулярные основы канцерогенеза у человека. — М., 1990.
- Киселева Н.С.* Предопухоловые заболевания шейки матки в Киргизии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 1967.
- Коваленко М.В.* Клиника, диагностика и лечение острого эндометрита после искусственного прерывания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
- Козаченко В.П.* Современное состояние проблемы рака яичников // Опухоли яичников. Постовариэктомический синдром. Заместительная гормональная терапия: Сб. научн. трудов. — Иркутск., 1998. — С. 41–46.
- Комарова Ю.И.* Предменструальный синдром: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
- Коридзе М.Н.* Влияние искусственного прерывания беременности на функциональное состояние стероидпродуцирующих эндокринных желёз и на симпатико-адреналовую систему // Акуш. и гин. — 1988. — №2. — С. 62–64.
- Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др.* Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. — М., 1999. — 80 с.
- Костава М.Н.* Лечение заболеваний шейки матки, обусловленных воспалительными процессами нижнего отдела генитального тракта // Гинекология. — 2000. — Т. 2. — №3. — С. 89.
- Краснопольский В.И., Попов А.А., Горский С.Л. и др.* Возможности и перспективы малоинвазивных методов коррекции стрессового недержания мочи // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — №4. — С. 23–25.
- Кулаков В.И.* Медико-социальные и организационные аспекты планирования семьи в России // Планирование семьи в Европе. — 1996. — №2. — С. 15–18.
- Курило Л.Ф., Шилейко Л.Ф., Мхитарова Е.В. и др.* Структура наследственной патологии половой системы при обследовании пациентов с нарушением репродукции. Тез. конф. «Инвалидиз. Наследственные заболевания». — МГНЦ РАМН, Москва, XI, 1997.

- Лапкина Т.И.* Траволечение неврозов и стрессовых состояний. — М., 1993. — 58 с.
- Левшин В.Ф., Пихут П.М.* Эпидемиология рака молочной железы. — Тирасполь, 1998. — 223 с.
- Лернер Ф.В.* Комплексное лечение острого сальпингоофорита с использованием микроволн дециметрового диапазона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
- Ли Л.А., Мартнюк В.В., Соболев А.А.* // *Вопр. Онкологии.* — 1998. — Т. 44. — №4. — С. 452–454.
- Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г.* Маммография. Атлас. — М.: Видар, 1997. — 121 с.
- Липатенкова Ю.И., Демидов В.Н., Адамян Л.В.* Значение доплерографического определения внутриопухолевого кровотока в дифференциации опухолей яичника и мезосальпинкса // *Ультразвук. диагностика в акуш., гинек. и педиатр.* — 1999. — №2. — С. 138–143.
- Лихванцев В.В., Субботин В.В., Ситников А.В., Казаникова А.Н.* Анестезия на основе анальгезии // *ВИТ.* — 2002. — №4. — С. 69–72.
- Лопаткин Н.А., Толстова С.С.* Императивное недержания мочи // *Пленум Правления Росс. общества урологов: Материалы.* — М., 2001. — С. 5–18.
- Лоран О.Б.* Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи // *Пленум Правления Росс. общества урологов: Материалы.* — М., 2001. — С. 21–41.
- Майоров М.В.* Предменструальный синдром: загадки патогенеза, проблемы терапии // *Провизор.* — 2001. — №13.
- Макаренко Н.П.* // *РМЖ.* — 1999. — №10. — С. 451–452.
- Марова Е.И., Кирпатовская Л.Е., Мелькишев В.Ф.* Диагностика, принципы лечения и диспансеризация больных с аденомами гипофиза: Методические указания. — М., 1990.
- Машковский М.Д.* Лекарственные средства: в 2-х томах, 11-е изд. — М., 1998.
- Медведев М.В., Алтынник Н.А.* Является ли аспирационное дренирование кист яичников под эхографическим контролем альтернативным методом традиционного хирургического лечения? // *Ультразвук. диагностика в акуш., гинек. и педиатр.* — 1997. — №4. — С. 37–42.
- Мельниченко Г.А., Rogozина К., Курлянская Р.М.* Роль гормона роста в функционировании репродуктивной системы человека // *Гинекология.* — 1999. — №1. — С. 22–25.
- Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия) / Под ред. В.И.Кулакова, Е.М.Вихляевой. — М., 1996. — 64 с.
- Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А.* Предрак шейки матки. — М.: Аэрограф-медиа, 2001. — 112 с.

- Морозов В.П.* Гелариум гиперикум в лечении депрессивных расстройств и в комплексной терапии психосоматических нарушений // Провизор. – 2002. – №5. – С. 22–24.
- Наговицина О.В., Чумакова С.С., Стыценко Л.А.* Актуальные вопросы маммологии // Материалы научн. практ. конф. – Ижевск, 1998. – С. 167–173.
- Население России 2000. Справочник Госкомстата РФ. – М., 2001. – С. 49.
- Наумкина Н.Г.* Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
- Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И.Маровой. – Ярославль, 1999. – С. 506.
- Николаева М.А., Крутских А.Ю., Короткова И.В. и др.* Антиспермальные антитела и бесплодие: неразрешимая проблема или перспективное направление исследований? // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131. – №1. – С. 33–38.
- Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г.* Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс. – М., 2002.
- Нурмухамедов Р.* Лечение болевого синдрома // Рус. мед. журн. – 1999. – Т. 7. – №19 (Прил. 101). – С. 926–927.
- Олейник Ч.Г.* Обоснование алгоритма комплексного консервативного лечения больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
- Осипова Г.Р.* Исследование гена SRУ при некоторых нарушениях детерминации пола (XУ «чистой» форме дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского–Тернера, XX инверсии пола): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997.
- Осипова Н.А. и др.* Опыт использования анальгетиков периферического действия в системе комплексной защиты пациента от операционной травмы // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №4. – С. 23–26.
- Осипова Н.А. и др.* Средства периферического и сегментарного уровня защиты пациента в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №4. – С. 14–19.
- Патология влагалища и шейки матки / Под ред. В.И.Краснопольского. – М., 1997.
- Патология шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н.Прилепской. – М., 2000.
- Пестрикова Т.Ю., Ковалева Т.Д., Калмыкова Л.Н.* Клинический опыт применения препарата Три-Регол® в реабилитационной терапии больных с воспалительными заболеваниями малого таза // Пробл. репр. – 1999. – №3. – С. 45.
- Петербургский Ф.Е.* Хирургическое лечение доброкачественных кист и кистом яичников. – М.: Медгиз, 1958.

- Петрова Е.Н., Фриновский В.С.* Опухоли яичников: Руководство по акушерству и гинекологии. — М.: Медгиз, 1962. — Т. V. — С. 187—258.
- Полякова Ю.В.* Информативность трансвагинальной эхографии для выявления объемных образований яичников и патологии эндометрия при ежегодном скрининговом обследовании: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
- Прилепская В.Н.* Контрацепция в различные возрастные периоды жизни женщины / В кн.: «Гормональная контрацепция» под ред. В.Н.Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1998. — С. 30—53.
- Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н.* Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. — 2000. — Т. 2. — №3. — С. 80—82.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Роговская С.И.* Внутриматочная контрацепция // Акуш. и гин. — 1993. — №1. — С. 53—8
- Прилепская В.Н., Тагиева А.В.* Гормональная внутриматочная рилизинг-система «Мирена» // Контрацепция и здоровье женщины. — 2000. — №1.
- Прилепская В.Н.* Фитотерапия в лечении гинекологических заболеваний // Лечащий врач. — 2003, апрель. — №4. — С. 68—69.
- Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А.* Кольпоскопия: Практ. руководство. — М.: ГЭОТАР, 2001.
- Прозоров А.С., Торгинов А.М., Мовчан С.И. и др.* Роль латентной вирусной инфекции в этиопатогенезе лейкоплакии шейки матки.
- Пушкарь Д.Ю.* Диагностика и лечение сложных форм недержания мочи у женщин // Акуш. и гин. — 2000. — №1. — С. 3—7.
- Пырегов А.В., Прилепская В.Н., Куземин А.А.* Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. — 2001. — С. 48—50.
- Ременник Л.И.* Репродуктивное поведение и онкологические заболевания у женщин / В кн.: «Детность семьи: вчера, сегодня, завтра». — М.: Мысль, 1986. — С.157—175.
- Рецепторы в клинической фармакологии / Под ред. В.Г.Кукеса, В.П.Фисенко.* — М.: Палей-М, 2001. — С. 165.
- Роговская С.И.* Бактериальный вагиноз у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий // Гинекология. — 2001. — Т. 3. — №3. — С. 82—85.
- Роговская С.И.* Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003.
- Роговская С.И.* Профилактика осложнений внутриматочной контрацепции у молодых нерожавших женщин: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
- Розовский И.С., Денис И.Г. и др.* Клинико-морфологическая характеристика больных с гонадальным дисгенезисом, женским фенотипом и наличием Y-хромосомы в кариотипе. Медико-генетиче-

- ские исследования в акушерстве и гинекологии. — М., 1977. — С. 136–143.
- Российский вестник ассоциации акушеров-гинекологов. — 1995. — №1. — С. 50–51.
- Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т.Старковой. — СПб.: Питер, 1996. — С. 43–54.
- Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2000.
- Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7. — №18 (Прил. 10). — С. 906–907.
- Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. — М.: Медицина, 1982.
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ // М.—Волгоград, 1999. — С. 542.
- Серебренникова К.Г., Пашукова Е.А., Халилова Р.З., Меняшева В.Ф. Особенности применения препаратов РЕГУЛОН® и НОВИНЕТ® у подростков // Геден Рихтер в России. — 2001. — №3 (Прил. 7). — С. 23–25.
- Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. — М., Триада-Х, 2001. — С. 149.
- Серов В.Н., Черепанов В.П. Профилактика воспалительных заболеваний и эндометриоза гениталий после аборта / В кн.: «Актуальные вопросы воспалительных заболеваний женских половых органов». — М., 1984. — С. 163–165.
- Сидоренко Л.Н. Мастопатия. — М., 1991.
- Силантьева Е.С. Лечение хронического воспаления придатков матки (гемодинамические аспекты КВЧ-терапии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
- Силантьева Е.С., Стругацкий В.М. Гематометра после искусственного прерывания беременности: первый опыт применения внутривлагалищных электроимпульсных воздействий // Международный конгресс «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний»: Тезисы. — М., 2003. — С. 88.
- Смахтина О.Л. Эпидемиология, диагностика и лечение предопухолевых заболеваний шейки матки в Казахстане: Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1975.
- Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза / В кн.: «Руководство по остеопорозу» под ред. Л.И.Беневоленской. — М., Бином, 2003. — С. 217–244.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология СОТИС. — СПб., 1995. — С. 129–138.
- Смирнова В.С. Некоторые вопросы клиники и морфологическая характеристика псевдомуцинозных кистом яичника // Акуш. и гинек. — 1960. — №6. — С. 51–58.

- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Клиническая трансвагинальная эхография. — М., 1994.
- Стругацкий В.М., Гатина Т.А., Ипатов М.В.* Опыт восстановительной физиотерапии как средства улучшения репродуктивной перспективы после неразвивающейся беременности / В кн.: «Новые технологии в гинекологии». Под ред. В.И.Кулакова и Л.В.Адамян. — М.: Пантори, 2003. — С. 207–208.
- Стругацкий В.М., Силантьева Е.С.* Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза: опыт применения аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин» // Акуш. и гин. — 2002. — №6. — С. 51–53.
- Турова А.Д.* Лекарственные растения СССР и их применение. — М., 1974. — 424 с.
- Фокина Т.А.* Комплексная терапия заболеваний шейки матки у больных с нарушением менструального цикла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
- Фофанова И.Ю.* Роль микоплазменной инфекции в акушерстве и гинекологии // Гинекология. — 2000. — Т. 3. — №3. — С. 70–72.
- Харрасов Х.Х., Клименко В.В., Сергии П.П.* Оценка эффективности анестезиологической защиты при искусственном прерывании беременности // Анестезиология и реаниматология. — 2002. — №1. — С. 19–21.
- Цветкова Т.Г.* Полиморфизм хромосом в контингенте супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980.
- Черевко М.А., Слонимская Е.М. и др.* Возможности диагностики рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной мастопатии // Маммология. — 1998. — №4. — С. 40–43.
- Шварц Г.Я.* Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики). — М.: Медицинское информационное агентство. — 2002. — 368 с.
- Шмелева С.В.* Раннее восстановительное лечение с применением низкочастотной магнитотерапии после операции по поводу трубной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
- Щербак А.В.* Патология органов и систем при сахарном диабете. — М.: Наука, 1996
- Яворовская К.А.* Роль эндокринных отклонений в реализации и повышении эффективности программы ЭКО и ПЭ: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998.
- Abd El-Hamid M.W., Joplin G.F., Lewis P.D.* Incidentally found small pituitary adenomas may have no effect on fertility // Acta endocr. — 1988. — Vol. 117. — №3. — P. 361–364.

- Ader D.N., Browne M.W.* Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample // *Am. J. Obstet. Gynec.* — 1997. — Vol. 177. — №1. — P. 126–132.
- Aleksovski D., Todorov Z., Chimanov Z.* Possibilities of association of azoospermia and oligospermia with some HLA system antigens // *Hum. Reprod.* — 1988, Jan. — Vol. 3 (Suppl. 1). — P. 83–84.
- Alexander J.K.* Obesity and the heart // *Heart Disease & Stroke.* — 1993. — №2 (Suppl. 4). — P. 317–321.
- Andersch B., Hahn L.* Progesterone treatment of premenstrual tension: A double blind study // *J. Psychosom. Res.* — 1985. — Vol. 29. — P. 489.
- Anderson M.C. et al.* *Integrated Colposcopy*, Chapman & hall Medical, 1996, ed. II.
- Andersson K., Odland V., Rybo G.* Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial // *Contraception.* — 1994. — Vol. 49. №1. — P. 56–72.
- Andersson K., Mattsson L-E., Rybo G. et al.* Intrauterine release of levonorgestrel— a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy // *Obstet. Gynec.* — 1992. — Vol. 79. — P. 963–967.
- Andersson K., Rybo G.* Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 97. — P. 690–694.
- Antonic J., Rakar S.* Colour and pulsed Doppler US and tumor marker CA-125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses // *Anticancer. Res.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1527–1532.
- Antoniou G., Kalogirou D., Karakitsos P. et al.* Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints versus estradiol— releasing vaginal ring with a vaginal progesterone suppository: clinical and endometrial responses // *Maturitas.* — 1997. — Vol. 26. — №2. — P. 103–111.
- Appar B., Cox T.* Differentiating normal and abnormal findings of the vulva // *Am. Fam. Phys.* — 1996, March. — P. 1171–1184.
- Ashley E., Brandner B., Bromley L., Woolf C.J.* // *Abstracts of the World Congress on Pain.* — Vancouver, 1996. — P. 44.
- Barbosa I., Bakos O., Olsson S. et al.* Ovarian function during use of levonorgestrel-releasing IUD // *Contraception.* — 1990. — Vol. 42. — P. 51–66.
- Barbosa I., Bacos O., Olsson S.E. et al.* Ovarian function during use of levonorgestrel-releasing IUD // *Ibid.* — 1990. — Vol. 42. — P. 51.
- Barentsen R., Van de Weijer P.H.M.* Progestogens: Pharmacological characteristics and clinically relevant differences // *European Menopause J.* — 1996. — Vol. 3. — №4. — P. 266–271.
- Barrington J., Bowen-Simpkins P.* The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104. — №5. — P. 614–616.
- Barton S.E., Hollingworth A., Maddox P.H. et al.* // *J. Report. Med.* — 1989. — Vol. 34. — P. 613–661.

- Basdevant A., Cassuto D., Panotopoulos G., Guy-Grand B.* Treatments of massive obesity // *Revue du Praticien: abstr.* — 1993. — Vol. 43 (Suppl. 15). — P. 1943–1949.
- Becker T.M., Wheeler C.M., McCough N.S. et al.* Cervical papillomavirus infection and cervical dysplasia in Hispanic, Native American, and non-Hispanic white women in New Mexico // *J. of Public Health.* — 1991. — Vol. 5. — P. 582–586.
- Bergqvist A., Rybo C.* Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1983. — Vol. 90. — P. 255–258.
- Blair A., Decoufee P., Grauman D.* Causes of death among laundry and dry cleaning workers // *Am. J. of Public Health.* — 1979. — Vol. 69 (Suppl. 5). — P. 508–511.
- Bocker R., Kleingeist B.* Influence of dienogest on the human cytochrome P-450 system in vitro / In: «Dienogest — Praxinik und Klinik eines neuen Gestagens». — Berlin–New York, 1995. — P. 141–149.
- Bosch F.X., Munoz N., de Sanjose S. et al.* Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain // *Inter. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 52. — №5. — P. 750–758.
- Boyle D.C.M., Smith J.R.* Infection and cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1999. — Vol. 9. — P. 177–186.
- Bray G.A.* Pathophysiology of obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1992. — №55. — P. 488S–494S.
- Brown D.L., Frates M.C., Laing F.C. et al.* Ovarian masses: can benign and malignant lesions be diggerentiated with color and pulsed Doppler US? // *Radiology.* — 1994. — Vol. 190. — №2. — P. 333–336.
- Burgio K.L., Locher J.L., Roth D.L., Goode P.S.* Psychological improvements associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* — 2001. — Vol. 56. — №1. — P. 46–51.
- Byrd W., Cutter W., Car B.* Treatment of antibody-associated sperm with media containing high serum content // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1994. — Vol. 31. — P. 84–90.
- Cartier R., Cartier I.* Colposcopie pratique. — Paris, 1993. — P. 351.
- Chi I., Farr G.* The non-contraceptive effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device // *Adv. Contracept.* — 1994. — Vol. 10. — P. 271–285.
- Coleman M., Cowan L., Farquhar C.* The levonorgestrel-releasing intrauterine device: a wider role than contraception // *Aust. NZ Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 37. — №2. — P. 195–201.
- Colombero L.T., Hariprashad J.J., Tsai M.C. et al.* Incidence of sperm aneuploidy in relation to semen characteristics and assisted reproductive outcome // *Fertil. Steril.* — 1999, Jul. — Vol. 72 (Suppl. 1). — P. 90–96.
- Coulter A., Bradlow J., Agass M. et al.* Outcomes of referrals to gynaecology out-patient clinic for menstrual problems: an audit of general practice // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1991. — Vol. 98. — P. 789–796.

- Critchley H., Wang H., Kelly R. et al.* Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – №5. – P. 1210–1710.
- Critchlow C.W., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D. A. et al.* Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: Age, Oral Contraceptions, specific cervical infection, smoking and douching // *Am. J. Obstet. and Gynecol.* – 1995. – Vol. 173. – P. 178–183.
- Crook D., Cust M., Gangar K. et al.* Comparison of transdermal and oral estrogen / progesterin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166. – P. 950–955.
- Crosignani P., Vercellini P., Mosconi P. et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus Hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 90. – P. 257–263.
- Dalton K.* Similarity of symptomatology of premenstrual syndrome and of toxemia of pregnancy and their response to progesterone // *J. Br. Med.* – 1964. – Vol. 2. – P. 1071.
- Dalton K.* The Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy. – Chicago: Year Book Medical Publishers, 1977.
- Dalton K.* The influence of menstruation on health and disease // *Proc. R. Soc. Med.* – 1964. – Vol. 57. – P. 18.
- Daly S.F., Doyle M., English J., Prendiville W.* Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women with mildly abnormal cervical smears? // *Am. J. Obstet. and Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – №2. – P. 349–402.
- Dambrosio F., Bussacca M., Candiani M.* B-mode Color and Color Doppler sonography of ovarian lesions // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 8. – №1. – P. 100.
- Danford D., Fletcher S.W.* Methods for voluntary weight loss and control: National Institutes of Health Technology Assessment Conference // *Ann. Int. Med.* – 1993. – №119. – P. 641–770.
- Davenport-Hines R.* On the pill. A social history of oral contraceptive // *Nature.* – 1988 – P. 338–396.
- Dickenson A.H.* Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Pain / In: «Progress Pain Research and Management» H.L.Fields, J.C.Liebeskind (Eds). – Seattle, 1994. – P. 173–187.
- Donnelly J., Martinez D., Jansen K. et al.* Protection against papillomavirus with a polynucleotide vaccine // *J. Infect. Diseases.* – 1996. – Vol. 713. – P. 314–320.
- Dupont W., Page D.* Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer // *Arab. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151. – P. 67–72.
- Elchalal U., Dgani R., Piura B. et al.* Current Concepts in Management of Epithelial Ovarian Tumors of Low Malignant Potential // *Obst. and Gynecol. Survey.* – 1994. – Vol. 50. – №1. – P. 62–70.

- Elster A.D.* Imaging of the sella: Anatomy and pathology // Semin. Ultrasound CT MR. — 1993. — Vol. 14. — P. 182–194.
- Endocrine dysfunction between in the group of IVF-ET program patient // Abstract treatment of infertility: the new frontiers. — Boca Raton, Florida, USA, 22–24 Jan, 1998. — P. 53 (Leonov B.V., Kusmichev L.N., Shedrina R.N.)
- Eschle D., Durst M., Meulen J. et al.* Geographical dependence of sequence variation in the E7 gene of human papillomavirus type 16 // J. of General. Virology. — 1992. — Vol. 73. — P. 1829–1832.
- Eskin A.B.* The Menopause — Comprehensive Management. — New York—London, 2000.
- Faundes A., Alvarez F., Brache V., Tejada A.* The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation // Int. J. Gynecol. Obstet. — 1988. — Vol. 26. — P. 429–433.
- Foster R.H., Wilde M.I.* Dienogest // Drugs. — 1998. — Vol. 56. — P. 825–833.
- Fox H., Langley F.A.* Tumors of the ovary. — London: Williams Heinemann Medical Books LTD, 1976. — P. 119–164.
- Foxman B., Somsel P., Tallman P. et al.* Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors // J. Clin. Epidemiol. — 2001. — Vol. 54. — №7. — P. 710–718.
- Frega A., Stenetella P., Spera G. et al.* Cervical intraepithelial neoplasia and bacterial vaginosis: correlation or risk factor? // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1997. — Vol. 18. — №1. — P. 76–77.
- Fruchter R.G., Nageri K., Remy J.C. et al.* Cervix and breast cancer incidence in immigrant Caribbean women // Am. J. of Public Health. — 1990. — Vol. 80 (Suppl. 6). — P. 722–724.
- Garcia E., Bouchard P., Brux J. et al.* Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 80–87.
- Giuliano A.R., Puppenfuss M., Abrahamsen M. et al.* Human Papillomavirus Infection at the United States-Mexico Border // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. — 2001. — Vol. 10. — P. 1129–1136.
- Gompel C., Silverberg S.G.* Ovarian Neoplasms / In: «Pathology in Gynecology and Obstetric». — Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1994. — P. 379–382.
- Graham S., Rawls W., Swanson M., McCurtis J.* Sex partners and herpes simplex virus type 2 in the epidemiology of cancer of the cervix // Am. J. of Epidemiology. — 1985. — Vol. 115. — P. 729–735.
- Greendale G., Lee N., Arriola E.* The menopause // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — №9152. — P. 571–580.
- Gu Z., Zhu P., Luo H. et al.* Morphometric study on the endometrial activity of women before and after one year with LNG-IUD in situ // Contraception. — 1995. — Vol. 52. — P. 57–61.

- Heikkila M., Luukkainen T.* Duration of breast-feeding and development of children after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device // *Contraception.* — 1982. — Vol. 25. — P. 279–292.
- Hendershot G.E.* Coitus-related cervical cancer risk factors: trends and differentials in racial and religious groups // *Am. J. of Public Health.* — 1982. — Vol. 73 (Suppl. 3). — P. 299–301.
- Herrero R., Potischman N., Brinton L.A. et al.* A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. I. Dietary indicators // *Am. J. of Epidemiology.* — 1991. — Vol. 134. — №11. — P. 1335–1346.
- Hirvonen E.* Progestins // *Maturitas.* — 1996. — Vol. 23 (Suppl.). — S13–S18.
- Ho P.C., Kwan M.S.* A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yusse regimen in postcoital contraception // *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8. — P. 389–392.
- Hofbauer L.S., Khosla S., Dunstan C.R. et al.* Estrogen simulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 4367–4370.
- Hurk P., O'Brien S.* Non-contraceptive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Obstet. Gynaecol.* — 1999. — Vol. 1. — №1. — P. 13–19.
- Irvine G., Campbell-Brown M., Lumsden M. et al.* Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105. — №6. — P. 592–598.
- Jacobs P. et al.* Cytogenetic survey of 11,680 newborn infants // *Ann. Hum. Genet.* — 1974. — Vol. 37. — P. 359–376.
- Jarvela J., Tekay A., Jouppila P.* The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery bloodflow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — №12. — P. 3379–3383.
- Jezeguel P. et al.* Molecular screening of gene CFTR by pathology of vas deferens: identification of three new mutatiois // *Mol. Hum. Reprod.* — 2000, Dec. — Vol. 6 (Suppl.12). — P. 1063–1067.
- Johansson E.* Future aspects of the levonorgestrel-releasing intrayuterine system // *Gynecology Forum.* — 1998. — Vol. 3. — №3. — P. 311–332.
- Jonsson B., Landgren B., Enezoth P.* Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus // *Contraception.* — 1991. — Vol. 43. — P. 447–458.
- Kammer K., Warthorst U., Torrez-Martinez N. et al.* Sequence analysis of the long control region of human papillomavirus type 16 variants and functional consequences for P97 promoter activity // *J. of General Virology.* — 2000. — Vol. 81. — P. 1975–1981.
- Kaplan B., Orvieto R., Hirsch M.* The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine PAP smear testing // *J. of*

- Contraception & Reproductive Health Care – 1998. – Vol. 3. – P. 75–77.
- Keefe K.A., Schell M.J., Brewer Ch. et al.* A Randomized, Double Blind, Phase III Trial Using Oral b-Carotene Supplementation for women with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2001. – Vol. 10. – P. 1029–1035.
- Kent-Ferst M.G. et al.* Defining Pegions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a forth AZF Region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection // *Mol. Reprod. Develop.* – 1999. – Vol. 53. – P. 27–41.
- Kjaer K., Hagen C., Sando S.H., Eshoj O.* Contraception in women with IDDM. An epidemiological study // *Diabetes Care*. – 1992, Nov. – Vol. 15 (Suppl. 11). – P. 1585–1590.
- Klein N., Soules M.* Endocrine changes of the perimenopause // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 41. – №4. – P. 912–920.
- Klingler H.C., Pycha A., Schmidbauer J., Marberger M.* Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study // *Urology*. – 2000. – Vol. 56. – №5. – P. 766–771.
- Kohler G.* Treatment of endometriosis with dienogest / In: «Preclinical and clinical Features of a Unique Progestogen», 1nd Edion. A.T.Teichmann (Ed.). – Berlin: Walter de Gruyter, 1995. – P. 243–251.
- Krause W., Schierke G., Muller-Eckhardt G.* HLA system and disorders of spermatogenesis // *Hautarzt*. – 1983, Jan. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 24–26.
- Kubba A.* Contraception: a review // *IJCP*. – 1998. – Vol. 52. – №2. – P. 102–105.
- Lahteenmaki P.* Postabortal Contraception // *Annals of Medicine*. – 1993. – Vol. 25. – P. 185–189.
- Lahteenmaki P., Bardin C., Eloma K. et al.* Selection and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Obstet. Gynaecol. Scand.* – 1997. – Vol. 164. – P. 69–74.
- Lahteenmaki P.* Health benefits of a levonorgestrel-releasing IUD (abstract). 7th European Congress of Gynaecology and Obstetric, 1992, 28 June-1 July, Helsinki, Finland.
- Lebovitz H.E.* Syndrome X: fact or fiction. New aspects in diabetes / Eds. P.J.Lefebvre, E.Standl. Berlin–NY: Walter de Gruyter, 1992. – P. 23–33.
- Loan D., Dumitrii J., Museteanu P. et al.* Cytogenetic investigation in 300 couples with recurrent fetal wastage // *Rev. Roum. Med. Endocrinol.* – 1987. – Vol. 25. – №3. – P. 145–148.
- Luukkainen T., Allonen H., Haukkamaa M. et al.* Five years experience with levonorgestrel-releasing devices // *Contraception*. – 1986. – Vol. 33. – P. 139–148.

- Lynch H.J. and Rahim M.A. Cancer in the Third World: Bangladesh 1980 // Am. J. of Public Health. — 1981. — Vol. 71 (Suppl. 10). — P. 1158–1161.
- Maddalena M.L., Lourero S.S., Quilici P.H., Barbosa L.S. // Book of Abstracts 11 Congress «Pain in Europe». — Barcelona, 1997. — P. 147–148.
- Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M. et al. Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma in Situ of the Cervix // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. — 2001. — Vol. 10. — P. 171–177.
- Mak D.B., Straton J.A. The Fitzroy Valley PAP Smear Register. Cervical screening in a population of Australian aborigin women // Med. J. Aust. — 1993, Feb. 1. — Vol. 158. — №3. — P. 163–166.
- Mandelin E., Koistinen H., Koistinen R. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin-A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism // Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12. — №12. — P. 2671–2675.
- Miura H., Tsujimura A., Nishimura K. et al. Susceptibility to idiopathic azoospermia in Japanese men is linked to HLA class I antigen // J. Urol. — 1998, Jun. — Vol. 159 (Suppl.6). — P. 1939–1941.
- Moore C., Feichtinger W., Klinger G. et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette // Drugs of Today. — 1999. — Vol. 35 (Suppl. C). — P. 53–68.
- Moore C., Luderschmidt C., Moltz L. et al. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette // Drugs of Today. — 1999. — Vol. 35 (Suppl. C). — P. 69–79.
- Morrison C., Bright P., Kwok C. et al. Hormonal contraception and incident cervical infection // J. STD & AIDS. — 2001. — Vol. 121 (Suppl. 2). — P. 39.
- Munos N., Kato I., Bosch F. Xavier et al. Показания для диагностики ВПЧ у женщин старшего возраста // Контрацепция и здоровье женщины. — 1999. — №2. — С. 56–59.
- Nilsson C., Lahteenmaki P., Luukkainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device // Contraception. — 1980. — Vol. 21. — P. 155–164.
- Nizard V. Contraception in the diabetic // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). — 1989. — Vol. 18 (Suppl. 4). — P. 533–536.
- Nyari T., Csen I., Woodman M. et al. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary // Hum. Reproduction. — 2001. — Vol. 16. — №10. — P. 2235–2237.
- Oettel M., Carol W., Elger W. et al. A 19-nonprogestin without a 17 α -ethinyl group. II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view // Drugs of Today. — 1995. — Vol. 31 (Suppl.). — P. 517–536.
- Oettel M., Graser T., Hoffmann H. et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview // Drugs of Today. — 1999. — Vol. 35 (Suppl. C). — P. 3–12.

- Oettel M., Holz C. Hybrid progestins – the example of dienogest / In: «Progestins and antiprogestins in clinical practice». R.Sitruć-Ware, D.Mishell (Eds). – NY–Marcel: Dekker Inc., 1999.
- Oettel M., Bervoas-Martin B., Elger W. et al. A 19-norprogestin without a 17 α -ethinyl group. I: Dienogest from a pharmacodynamic point of view // *Med. Actual. Drugs Today*. – 1995. – Vol. 31. – P. 499–516.
- Oral Hormonal Contraception / In: «Manual of Human Reproduction». Vol. 3, Reproductive Health. A.Rosenfield, M.F.Fathalla, C.Indriso et al. (Eds). – N. Jersey, USA, 1990. – P. 42–63.
- Otto R.C., Wellauer J. Ultrasound-Guided Biopsy and Drainage. – Berlin–NY, Tokio, 1995. – 160 s.
- Pakarinen P., Lahteenmaki P., Rutanen E. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone – binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 // *Acta Obstet. Gynaecol.* – 1999. – Vol. 78. – №5. – P. 423–428.
- Pang M.G., Hoegerman S.F., Cuticchia A.J. et al. Detection of aneuploidy for chromosomes 4,6,7,8,9,10,11,12,13,17,18,21,X and Y by fluorescence in situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1999, May. – Vol. 14 (Suppl. 5). – P. 1266–1273.
- Parker A.S. The premenstrual tension syndrome // *Med. Clin. North. Am.* – 1960. – Vol. 44. – P. 339.
- Partin M.R., Rith-Najarian S.J., Slater J.S. et al. Improving cancer incidence estimates for American Indians in Minnesota // *Am. J. of Public Health*. – 1999. – Vol. 88 (Suppl. 11). – P. 1673–1677.
- Pascual M.A., Hereter L., Tresserra F. et al. Transvaginal sonographic appearance of functional ovarian cysts // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1246–1249.
- Pekonen F., Nyman R., Lahteenmaki P. et al. Intrauterine progestin induces continuous insulin-like growth factor-binding protein-1 production in the human endometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 75. – P. 660–664.
- Plu-Bureau G. et al. Cyclical mastalgia as marker of breast cancer susceptibility // *Br. J. Cancer*. – 1992. – Vol. 65. – P. 945–949.
- Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 38. – P.1595–1607.
- Reesenk P.N., Osseward J.M., Van der Zee A.G.J. et al. No association of anti-Chlamidia trachomatis antibodies and severity of cervical neoplasia // *Sexually transmitted Infections*. – 2001. – Vol. 77. – P. 101–102.
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73 (Suppl. 2). – P. 437S–443S.
- Roszkowski P.I., Hyc A. et al. Natural killer activity and sex hormone levels in mastopathy // *Gynecol-Endocrinol.* – 1997, Dec. – Vol. 11 (Suppl. 6). – P. 399–404.

- Runnebaum B., Rabe T.* // Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine. – 1997. – Vol. 1. – P. 585–599.
- Rutanen E.* Endometrial response to intrauterine release of levonorgestrel // Gynaecology Forum. – 1998. – Vol. 3. – №3. – P. 11–13.
- Rybo G.* Treatment of menorrhagia using intrauterine administration of levonorgestrel // Gynecology Forum. – 1998. – Vol. 3. – №3. – P. 20–22.
- Sarkar P.K., Ritch A.E.S.* Management of urinary incontinence // J. Clin. Pharm. Ther. – 2000. – Vol. 25. – P. 251–263.
- Sasagawa T., Basha W., Iamazaki H., Inone M.* High-Risk and Multiple Human Papillomavirus Infections Associated with Cervical Abnormalities in Japan Women // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 45–52.
- Sautner D., Saeger W.* Invasiveness of pituitary adenomas // Pathology, Research and Practice. – 1991. – Vol. 187. – P. 632–636.
- Scheen A.J., Desai C., Lefebvre P.J.* Therapy for obesity – today and tomorrow // Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism: Abstr. – 1994. – Vol. 80 (Suppl. 3). – P. 705–727.
- Schiff M., Miller J., Masuk M. et al.* Contraceptive and reproductive risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in American Indian women // International Journal of Epidemiology. – 2000. – Vol. 29. – P. 983–990.
- Schleussner E., Michels W., Bethge S., Klingler G.* Effect of dienogest on the hypothalamo-pituitary axis: A pilot study / In: «Dienogest. Preclinical and clinical Features of a Unique Progesterone», 2nd Edition. A.T.Teichmann (Ed.). – Berlin: Walter de Gruyter, 1995. – P. 171–179.
- Schneider V.L., Schneider A., Reed K.L. et al.* Comparison of Doppler with two-dimensional sonography and CA-125 for prediction of malignancy of pelvic masses // J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 81. – P. 983–988.
- Scholten P., Eykeren M., Christiaens G. et al.* Menstrual blood loss with levonorgestrel Nova-T and multiload Cu 250 intrauterine devices (thesis). – Utrecht: University Hospital, 1989. – P. 35–45.
- Scully R.E.* Sex Cord – Stromal Tumors / In: Blaustein A. «Pathology of the Female Genital Tract». – NY–Heidelberg–Berlin: Springer-Verlag, 1977. – P. 513–515.
- Seidlova-Wuttke D., Jarry H., Berker T. et al.* Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats bone, fat and uterus // Maturitas. – 2003. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. S39–S50.
- Shellock F.G., Kanal E.* Magnetic resonance: bioeffects, safety and patient management. – Raven Press, 1994. – 276 p.
- Shevde N.K., Bendixen A.S., Maruyama M., Pike J.W.* Estrogen inhibits RANKL stimulated osteoclastogenesis in isolated murine progenitors

- and the monocyte-macrophage cell line RAW 264-7 // *J. Bone Min. Res.* — 1999. — Vol. 14 (Suppl.). — S150.
- Simonet W.S., Lasey D.L., Dunstan C.R. et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell.* — 1997. — Vol. 89. — P. 309-319.
- Sobel J.D.* Is There a Protective Role for Vaginal Flora? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 1999. — Vol. 1. — №4. — P. 379-383.
- Stanczyk F.Z.* Structure-function relationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins // *Drugs of Today.* — 1996. — Vol. 32 (Suppl. H). — P. 1-14.
- Steinberg K., Thacker S., Smith J., et al.* A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer // *JAMA.* — 1990. — Vol. 265. — P. 1985-1990.
- Sturridge F., Guillebaud J.* Gynaecological aspects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104. — №3. — P. 285-289.
- Suhonen S., Alonen H., Lahteenmaki P.* Sustained-release estradiol implants and levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* — 1995. — Vol. 172. — P. 562-567.
- Suhonen S., Holmstrom T., Allonen H. et al.* Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy // *Fertil. Steril.* — 1995. — Vol. 63. — P. 336-342.
- Suvisaari I., Lahteenmaki P.* Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Contraception.* — 1996. — Vol. 54. — P. 4.
- Syrjanen K.J.* Indications du type HPV // *Gynecologie Intern.* — 1996. — Vol. 5. — P. 211-217.
- Takac I.* The frequency of bacterial and yeast infection in women with different grades of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1998. — Vol. 80. — №2. — P. 231-234.
- Takamisawa M.* Recurrent spontaneous abortion and human leucocyte antigen DRw8 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 157. — №2. — P. 514-515.
- Tamura M., Sasano H., Suzuki T. et al. and Yajima A.* Immunohistochemical localization of growth hormone receptor in cyclic human ovaries // *Human Reproduction.* — 1994. — Vol. 9. — №12. — P. 2259-2262.
- Tayoub J., Adams J., Jacobs H. et al.* Ultrasound frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen only oral contraception // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1985. — Vol. 92. — P. 1003-1009.
- The cancer and Steroid Hormone Study of the Centers of Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Oral contraceptive use and risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 405-409.

- Thomas D.B., Ray R.M.* Oral contraceptive and invasive adenocarcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives // *Am. J. Epidemiology*. – 1996. – Vol. 144. – №3. – P. 281–289.
- Thomas D.B., Qin Qin, Kuypers J. et al.* Human papillomavirus and Cervical Cancer in Bangkok. II. Risk Factors for in Situ and Invasive Squamous Cell Cervical Carcinomas // *Am. J. of Epidemiology*. – 2001. – Vol. 153. – №8. – P. 732–739.
- Toivonen J., Luukkainen T., Allonen H.* Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection. Three years comparative experience of levonorgestrel- and cooper-releasing intrauterine device // *Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 77. – P. 261–264.
- Tordjman G.* Realites et problems de la vie sexuelle. – Paris, 1976. – P. 350.
- Van Der Ven et. al.* Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 48–54.
- Van Opstal D., Los F. J., Ramlakhan S. et al.* Determination of the parent of origin in nine cases of prenatally detected chromosome aberrations found after intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12. – P. 682–686.
- Vessey M.P.* Benefits and risk combined oral contraception // *Methods Int. Med.* – 1993. – Vol. 32. – P. 222–224.
- Vessey M.P.* Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives.
- Walker A.F. et al.* Magnesium Supplementation Alleviates Premenstrual Symptoms of Fluid Retention // *J. of women's health*. – 1998. – Vol. 7. – №9. – P. 1157–1165.
- Ward K.A., Houston J.R., Lowry B.E. et al.* The role of early colposcopy in the management of females with episode anogenital warts // *Int. J. STD AIDS*. – 1994. – Vol. 5. – №5. – P. 343–345.
- Weinberger M.W., Goodman B.M., Carnes M.* Long-term efficacy of non-surgical urinary incontinence treatment in elderly women // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 54. – №3. – P. M117–121.
- Welch J.M., Nayagam M., Parry G. et al.* What is vestibular papillomatosis? A study of its prevalence, aetiology // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993, Oct. – Vol. 100 (Suppl. 10). – P. 939–942.
- Wilson G.T.* Relationship of dieting and voluntary weight loss to psychological functioning and binge eating // *Ann. Int. Med.* – 1993. – №119. – P. 727–730.
- World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study. Group. – Geneva, 1994 (WHO Technical Report Series, No 844).
- Wyman J.F., Fantl J.A., McClish D.K., Bump R.C.* Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – N 4. – P. 999–1007.

- Young T.K., Kliewer E., Blanchard J., Mayer T.* Monitoring disease burden and preventive behaviour with data linkage: cervical cancer among aboriginal people in Manitoba, Canada // *Am. J. of Public Health.* – 2000. – Vol. 90 (Suppl. 9). – P. 1466–1468.
- Yuspe A.A., Thurlow H.J., Ramzy I., Leyshon J.I.* Postcoital contraception – a pilot study // *J. Reprod. Med.* – 1974. – Vol. 13. – P. 53–58.
- Zalel Y., Caspi B., Tepper R.* Doppler flow characteristics of dermoid cysts unique appearance of struma ovarii // *J. Ultrasound Med.* – 1997. – Vol. 16. – №5. – P. 355–358.
- Zimmermann H., Duvauchelle T., Gualano V. et al.* Pharmacokinetics of dienogest as a single drug or in combination with estradiol valerate or ethinylestradiol // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 27–39.
- Zimmermann T., Dietrich H., Wisser K.H., Hoffmann H.* Efficacy and tolerability of the dienogest-containing oral contraceptive Valette. Results of a postmarketing surveillance study // *Drugs of Today.* – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 79–87.