

Гинекология

Handbook of Gynaecology Management

SYLVIA K. ROSEVEAR

MD, FRCOG

Consultant Obstetrician and Gynaecologist



**Blackwell
Science**

СИЛЬВИЯ К. РОУЗВИА

Гинекология

Справочник практического врача

Перевод с английского

Под общей редакцией
акад. РАМН **Э.К.Айламазяна**

2-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2007

УДК 618.1
ББК 57.1
Р79

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 приложили 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.

Перевод с английского: **Р.В.Парменов**

Роузвиа С.К.

Р79 Гинекология / Сильвия К.Роузвиа ; Пер. с англ. ; Под общей ред. акад. РАМН Э.К.Айламазяна. — 2-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 520 с. : ил.
ISBN 5-98322-275-9

Справочник освещает широкий круг проблем (от гормональной контрацепции и стерилизации до гинекологической онкологии), многообразие патологических состояний, с которыми сталкивается в своей практической деятельности врач-гинеколог, методов их диагностики и лечения. Наряду с этим, информационная насыщенность книги предполагает, что в ней смогут получить полноценную справку и тематические рекомендации врачи других специальностей.

УДК 618.1
ББК 57.1

ISBN 0-632-05588-X (англ.)
ISBN 5-98322-275-9 (рус.)

© 2002 by Blackwell Science Ltd.
© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление. Издательство «МЕДпресс-информ», 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
Список сокращений	12
Глава 1. Гормональная контрацепция и стерилизация	15
Оральные контрацептивы	15
Типы инъекционных контрацептивов	37
Внутриматочные средства	40
Барьерные методы контрацепции	43
Стерилизация	44
Вазэктомия	44
Прекращение контрацепции	46
Заместительная гормональная терапия и контрацепция ...	48
Предменструальный синдром	48
Глава 2. Беременность ранних сроков	51
Диагностика беременности	51
Кровотечение при беременности малого срока (угрожающий выкидыш или неразвивающаяся беременность)	53
Самопроизвольный выкидыш в I триместре беременности	54
Самопроизвольный выкидыш во II триместре беременности	65
Эктопическая беременность	70
Прерывание беременности	79
Трофобластическая болезнь	84
Глава 3. Скрининговая диагностика предраковых заболеваний шейки матки	94
Профилактика	94
Скрининг рака шейки матки	94
Диагностика	98
Глава 4. Гинекологическая эндокринология	108
Синдром поликистозных яичников	108
Гирсутизм	111
Индукция овуляции при ановуляторных менструальных циклах на фоне СПКЯ	115
Аменорея	115
Преждевременная яичниковая недостаточность	117
Нервно-психическая анорексия	119
Гиперпролактинемия	120

Глава 5. Бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии	132
Фертильность	132
Лечение мужского бесплодия	144
Нарушения овуляции и индукция овуляции	149
Экстракорпоральное оплодотворение	160
Операции на маточных трубах	165
Глава 6. Ультразвуковое исследование и использование методов диагностической визуализации в гинекологии	168
Ультразвуковое исследование органов малого таза	168
Беременность малого срока – ультразвуковое исследование в I триместре беременности	180
Патология матки	185
Ультразвуковая оценка эндометрия	189
Тубоовариальные образования	199
Поликистозные яичники	207
Заболевания придатков матки	210
Патология маточных труб	214
Тазовые боли	215
Заболевания, имитирующие патологию женских половых органов	216
Заболевания органов малого таза у детей	217
Фертильность	219
Патология шейки матки	219
Ультразвуковое исследование в урогинекологии	221
Ультразвуковое исследование при диагностике заболеваний молочных желез	222
Заключение	228
Глава 7. Меноррагия	231
Дисфункциональные маточные кровотечения	233
Медикаментозное лечение меноррагии	239
Хирургическое лечение меноррагии	247
Глава 8. Менопауза и заместительная гормональная терапия ..	254
Менопауза	254
Проявления дефицита эстрогенов	256
Сбор анамнеза перед началом ЗГТ	258
Действие эстрогенов	258
Типы оральных эстрогенов	261
Парентеральное введение эстрогенов	262
Прогестагены	267
Схемы приема эстрогенов и прогестагенов	269
Побочные эффекты ЗГТ	272
Связь заместительной гормональной терапии с эндогенной активностью яичников	276
Теоретические преимущества ЗГТ	277

Остеопороз	277
Механизм защитного действия заместительной терапии эстрогенами при сердечно-сосудистых заболеваниях . . .	285
ЗГТ и риск рака молочных желез	289
ЗГТ при раке молочных желез	290
Заместительная терапия эстрогенами и венозная тромбоэмболия	291
Заместительная терапия эстрогенами и летальные формы колоректального рака	292
Деменция	292
Заместительная терапия андрогенами	293
Прочие эффекты эстрогенов	294
Эстрогены и диета	294
ЗГТ и сахарный диабет	295
Гиперлипидемия	295
ЗГТ и рак эндометрия	296
Заключительные рекомендации по ЗГТ	296
Глава 9. Урогинекология	299
Недержание мочи	299
Анамнез	304
Качество жизни	306
Обследование	306
Исследования	308
Истинное стрессовое недержание мочи	312
Нестабильность детрузора мочевого пузыря	319
Недержание мочи при переполнении мочевого пузыря и затруднение мочеиспускания	323
Заключение	325
Глава 10. Сексуальное здоровье и инфекции, передающиеся половым путем	327
Сексуальное здоровье	327
Инфекции, передающиеся половым путем	330
Бактериальные инфекции нижних половых путей	338
Передающиеся половым путем бактериальные инфекции верхних половых путей – воспалительные заболевания органов малого таза	343
ИППП и сексуальное насилие	346
Сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	347
Генитальный герпес – простой герпес типов 1 и 2	348
Генитальные кондиломы – вирус папилломы человека . . .	353
Вирусные гепатиты	357
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2)	357
Другие патологические состояния наружных гениталий . . .	358
Глава 11. Эндометриоз и синдром хронической тазовой боли . . .	364
Определение эндометриоза	364
Симптомы эндометриоза и его диагностика	365

Клинические данные	366
Диагностические исследования	367
Основные цели ведения больных эндометриозом	367
Лапароскопические признаки очагов эндометриоза	368
Классификация эндометриоза	371
Лечение	371
Медикаментозная терапия эндометриоза	372
Хирургическое лечение	380
Тазовые боли – синдром раздраженного кишечника	384
Боли при патологии мочевого пузыря	386
Мышечно-скелетная боль	387
Неврологические болевые синдромы	387
Глава 12. Заболевания вульвы и гинекологическая дерматология	389
Заболевания вульвы	389
Дерматологические заболевания вульвы	396
Местное применение глюкокортикоидов при заболеваниях вульвы	399
Кремы и смягчающие вещества	401
Лечебная тактика при увеличении бартолиновой железы	403
Экстрамиллярная форма болезни Педжета	403
Плоскоклеточная гиперплазия	403
Интраэпителиальная неоплазия вульвы	404
Карцинома вульвы	407
Глава 13. Оперативная гинекология	411
Согласие на оперативное вмешательство	411
Меры безопасности в операционной	413
Анатомические аспекты оперативной гинекологии	414
Принципы лапароскопической хирургии	417
Гистерэктомия	432
Вагинальная гистерэктомия	433
Профилактическая оофорэктомия	434
Лапароскопическая гистерэктомия	436
Лапароскопическая оофорэктомия	437
Надвлагалищная ампутация матки	438
Пролапс гениталий	439
Хирургическое лечение онкологических заболеваний женских половых органов	450
Глава 14. Гинекологическая онкология	459
Злокачественные заболевания шейки матки	459
Злокачественные заболевания яичников	471
Злокачественные заболевания маточных труб	483
Карциномы эндометрия	485
Саркомы матки	493
Злокачественные заболевания вульвы	495
Злокачественные заболевания влагалища	503

ГЛАВА 1. ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ И СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Колебания уровней эстрогенов, прогестеронов и соответствующие изменения уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, характерные для нормального овуляторного менструального цикла, представлены на рисунке 1.1. Естественным методом предотвращения нежелательной беременности является исключение сексуальных контактов в фертильной фазе менструального цикла. Наступление фертильной фазы можно определить по появлению таких признаков фертильности, как повышение вязкости шеечной слизи, увеличение базальной температуры на 1°С и при помощи календарного метода, ориентирующегося на длительность предыдущих циклов.

ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Действие оральных контрацептивов основано главным образом на подавлении секреции гонадолиберина (ГнРГ) в гипоталамусе.

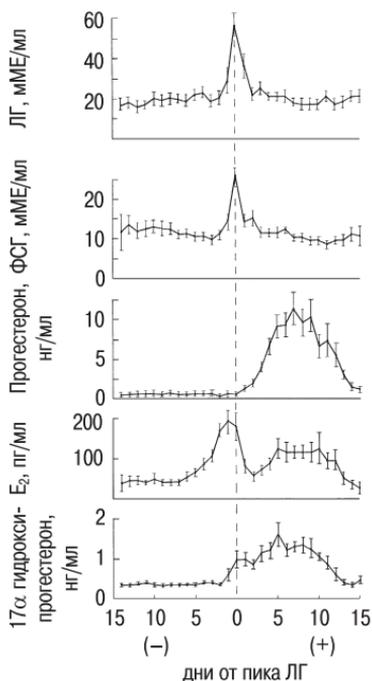


Рис. 1.1. Средние концентрации ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови, ежедневно получаемой от 9 женщин в течение овуляторного менструального цикла. На графике объединены значения, полученные у разных женщин. В качестве точки отсчета (0 день) используется день пика ЛГ в середине менструального цикла (с разрешения Thorneycroft L. et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 111, p. 950).

Фармакология

Оральные контрацептивы могут представлять собой:

- комбинацию фиксированных доз прогестагенов и эстрогенов (обычно это 30 мкг этинилэстрадиола) – однофазные комбинированные оральные контрацептивы;
- комбинацию прогестагенов и эстрогенов, дозировка которых меняется в зависимости от фазы цикла – многофазные комбинированные оральные контрацептивы. Препарат принимают в течение 3 нед.;
- чистые прогестагены (табл. 1.1).

Маточное кровотечение возникает в течение недели после прекращения приема гормонально-активных таблеток контрацептивного препарата. Менструальноподобная реакция длится 3–4 дня, при этом средняя кровопотеря составляет 25 мл (при нормальном овуляторном менструальном цикле теряется в среднем 35 мл крови).

Многофазные препараты (двух- или трехфазные) содержат прогестаген и эстроген в двух или трех различных дозировках. Считается, что за счет этого снижается общая доза принимаемых гормонов без увеличения риска возникновения «прорывного» маточного кровотечения. Они обладают тем же числом побочных реакций, что и однофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). КОК не содержат естественных эстрогенов или прогестагенов. Чистые гестагены следует принимать ежедневно по непрерывной схеме.

Типы прогестагенов

Прогестагены могут быть производными следующих веществ:

- 19-нортестостерона, они более близки к тестостерону, чем С21 ацетоксипрогестерон и обуславливают андрогенную активность КОК;
- 17 α -ацетоксипрогестерона, к ним относятся С21 прогестагены (рис. 1.2);
- DL-норгестрела, состоящего из двух изомеров, правомера (D) и левомера (L). Лишь последний из них является биологически активным;
- дезогестрел, гестоден и норгестимат являются производными левоноргестрела и обладают меньшими андрогенными свойствами.

Таблица 1.1

Типы чистых гестагенов

Фемулен	Этинодиол диацетат	500 мкг
Микронон/Норидэй	Норэтистерон	350 мкг
Микровал/Норгестон	Левоноргестрел	30 мкг
Неогест	Норгестрел	75 мкг

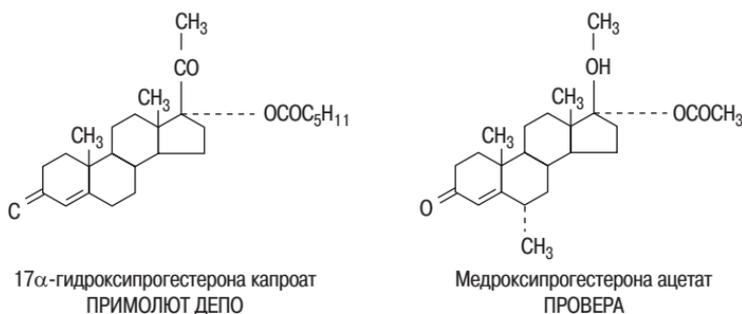


Рис. 1.2. Химическая структура 17-гидроксипрогестеронов.

Первое поколение КОК

Все более старые высокодозированные КОК содержат эстроген местранол, который до сих пор входит в состав контрацептивов с 50 мкг эстрогенным компонентом. КОК, содержащие менее 50 мкг эстрогена, имеют в своем составе этинилэстрадиол (рис. 1.3).

Второе поколение КОК

Препараты второго поколения содержат 20–35 мкг этинилэстрадиола и соответствующую дозу прогестагена, в них не используются производные левоноргестрела последнего поколения — дезогестрел, гестоден и норгестимат.

Третье поколение КОК

Эти КОК содержат этинилэстрадиол и дезогестрел, гестоден или норгестимат (см. рис. 1.4).

Типы прогестеронов, входящих в состав оральных контрацептивов, прошли определенную эволюцию. В 60–70-х годах прошлого века прогестероны были представлены производными норэтистерона. Левоноргестрел начал использоваться во второй половине 1970-х годов. В 1981 г. появился дезогестрел, который был первым

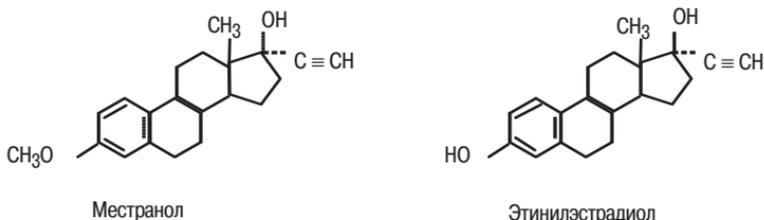
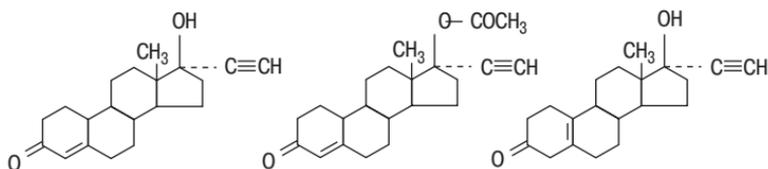


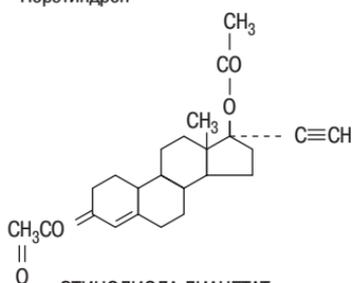
Рис. 1.3. Структура двух эстрогенов, содержащихся в КОК.



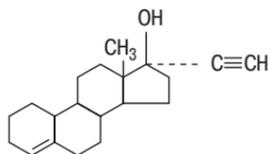
НОРЭТИСТЕРОН
(17 α -этинил-19-нор-тестостерон)
Примолют N
Норэтиндрон

**НОРЭТИСТЕРОНА
АЦЕТАТ**

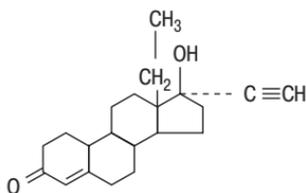
НОРЭТИНОДРЕЛ
(17 α -этинил-5(10)-эстрон
17 β -ол-3-он)



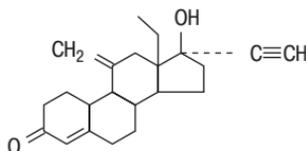
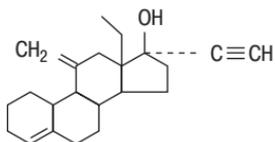
ЭТИНОДИОЛА ДИАЦЕТАТ
(17 α -этинил- Δ^4 -эстрон 3,17-диацетат)



ЛИНОЭСТРОНОЛ
(17 α -этинил- Δ^4 -эстрон 17 β -ол)



НОРГЕСТРЕЛ
(DL-13 β -этил-17 α -этинил-17-гидрокси-гон-4-ен-3-он)



ДЕЗОГЕСТРЕЛ активен в виде 3-КЕТО МЕТАБОЛИТА

Рис. 1.4. Химическая структура прогестагенов – производных 19-нортестостерона.

представителем новой серии прогестагенов. В отличие от норэтистерона и левоноргестрела, он сочетает в себе высокую прогестагенную и низкую андрогенную активность. КОК, содержащие дезогестрел, обладают малым числом побочных андрогенных эффектов, таких как гирсутизм и акне. Это частично связано с тем, что эти прогестагены не способны противостоять повышению гормонсвязывающего глобулина, вызванному эстрогенным компонентом контрацептива. Высокий уровень этого глобулина снижает содержание свободного тестостерона. Также повышается содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Гестоден и норгестимат имеют схожие свойства. Они активно продвигаются на рынке современных КОК, как способствующие профилактике атеросклероза. Это их свойство основано на том, что при приеме содержащих их КОК происходит увеличение на 10–15% содержания ЛПВП в сыворотке крови, что в свою очередь связано с малой способностью этих прогестагенов противостоять эстрогениндуцированному повышению ЛПВП. Благодаря антиатерогенным свойствам этих липопротеинов женщины, имеющие в крови высокий уровень ЛПВП, подвержены меньшему риску развития инфаркта миокарда, чем те, у которых содержание ЛПВП в крови понижено.

Все синтетические эстрогены и прогестагены, входящие в состав КОК, имеют этиниловую группу в 17-м положении. Это препятствует быстрому метаболизму препарата в слизистой оболочке кишечника и печени при прохождении его через систему порталной вены. Благодаря этому синтетический этинилэстрадиол примерно в 100 раз активнее эквивалентного количества конъюгированного эстрогена или сульфата эстрогена в отношении стимуляции синтеза различных печеночных глобулинов. Важной составляющей эффективности КОК является не только количество гормона, содержащегося в крови, но и его биологическая активность. Норгестрел более активен, чем норэтиндрон. Норэтиндрона ацетат и этинодиола диацетат метаболизируются до норэтиндрона. Левоноргестрел в 10–20 раз активнее производных норэтистерона (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Примеры комбинированных оральных контрацептивов
и их составляющих**

Микрогинон/Овранет/Ригевидон	30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг левоноргестрела
Овисмен/Бревинор	35 мкг этинилэстрадиола + 500 мкг норэтистерона

Из этих двух препаратов, комбинации с левоноргестеролом дают лучший контроль менструального цикла, но обладают более значительной прогестагенной активностью и соответственно большей вероятностью возникновения проблем с акне или повышенным оволосением. Овисмен/Бревинон обладает значительно меньшей прогестагенной активностью и поэтому более предпочтителен при акне, но при его приеме выше риск возникновения прорывных кровотечений. В этом случае следует попробовать применить Норимин или Триновум.

Силест	35 мкг этинилэстрадиола (эстроген) + 250 мкг норгестимата
Минулет/Фемоден/Линдинет Марвелон/Регулон	30 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг гестодена 30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела
Мерсилон/Новинет	20 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела

Второе поколение КОК: с доминирующим эстрогенным компонентом

Овисмен/Бревинон Норимин	35 мкг этинилэстрадиола + 500 мкг норэтистерона 35 мкг этинилэстрадиола + 1 мг норэтистерона
-----------------------------	---

Второе поколение КОК: с доминирующим прогестагеновым компонентом

Лоэстрин 30	30 мкг этинилэстрадиола + 1,5 мг норэтистерона
Микрогинон/Овранет/Ригевидон	30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг левоноргестрела
Лоэстрин 20	20 мкг этинилэстрадиола + 1 мг норэтистерона ацетата

Трехфазные препараты с преобладающим эстрогенным компонентом

Триновум	21 табл. по 35 мкг этинилэстрадиола + 500 мкг, 750 мкг и 1 мг норэтистерона (по 7 табл. каждого)
----------	--

Трехфазные препараты с преобладающим прогестагеновым компонентом

Тринордиол/Логинон/Три-Регол	6 табл., содержащих 30 мкг этинилэстрадиола + 50 мкг левоноргестрела, 5 табл., содержащих 40 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг левоноргестрела и 10 табл., содержащих 30 мкг этинилэстрадиола + 125 мкг левоноргестрела
------------------------------	---

Таблица 1.2 (продолжение)

Третье поколение трехфазных препаратов

Три-Минует/Триаден	6 табл., содержащих 50 мкг гестодена + 30 мкг этинилэстрадиола, 70 мкг гестодена + 40 мкг этинилэстрадиола и 10 табл., содержащих 100 мкг гестодена + 30 мкг этинилэстрадиола
--------------------	---

Среди самых новых КОК ни один не обладает истинными прогестагеновыми побочными эффектами, все они различаются по содержанию эстрогенов и качеству контроля кровотечения. По содержанию эстрогенов их можно расположить следующим образом (в нисходящем порядке):

- Силест/Марвелон /Регулон
- Минует/ Фемоден
- Мерсилон/Новинет/Линдинет

Наилучший контроль цикла достигается при применении Минуета/Фемодена; далее следует Силест и затем Марвелон/Регулон и Мерсилон/Новинет.

Механизм действия оральных контрацептивов

КОК ингибируют выброс гонадотропинов (ЛГ) в середине менструального цикла, что препятствует овуляции. Чистые гестагены не дают надежного подавления овуляции.

Кроме того, зачатую препятствуют следующие эффекты КОК:

- изменение качества шеечной слизи; она становится густой, вязкой, ее количество уменьшается, что затрудняет прохождение сперматозоидов;
- изменения слизистой оболочки матки и маточных труб, нарушающие перемещение сперматозоида и яйцеклетки;
- снижение продукции гликогена в эндометрии, что создает в полости матки условия, неблагоприятные для выживания бластоцисты;
- изменение восприимчивости яичников к гонадотропной стимуляции. Продукция гонадотропинов и стероидогенез в яичниках значительно уменьшаются.

Значительной разницы между клинической эффективностью различных КОК нет. Частота наступления беременности на фоне приема препарата составляет менее 0,2% в год при условии, что он принимался без пропуска. Во избежание снижения содержания прогестерона в крови ниже уровня, необходимого для контрацепции, чистые гестагены следует постоянно принимать в одно и то же время суток. Пропущенным прием считается тогда, когда таблетка принята более чем на 3 ч позднее, чем в предыдущий день (см. в табл. 1.3 правила начала приема КОК [2]).

Таблица 1.3

Правила начала приема КОК

	Когда начинать	Требуется ли дополнительная контрацепция?
КОК принимается впервые или после перерыва	С 1-го по 3-й день месячных На 4-й день месячных или после него	Нет Да, в течение 7 дней
Смена КОК на содержащий те же дозы гормонов или более высокодозированный	После обычного 7-дневного интервала	Нет
Смена КОК на низкодозированный	Сразу после окончания приема предыдущего препарата, т.е. без 7-дневного перерыва	Нет
Переход с ЧГ на КОК	После обычного 7-дневного интервала	Да, в течение 7 дней
	С первого дня месячных (без перерыва)	Нет
Переход с ЧГ на КОК при отсутствии месячных на ЧГ	В любое время (без перерыва)	Нет
После прерывания беременности или выкидыша	В тот же день или на следующий день	Нет
После родов (если мать не кормит грудью)	На 21-й день после родов	Нет
	После 21-го дня	Да, в течение 7 дней

ЧГ – чистые гестагены.

Метаболические эффекты КОК

Эстрогены

- Тошнота (воздействие на ЦНС).
- Болезненность молочных желез.
- Задержка жидкости в организме, связанная со снижением экскреции натрия с мочой.
- Хлоазма (повышенная пигментация кожи преимущественно в области скуловых дуг).

Частота возникновения этих побочных эффектов зависит от дозы эстрогенов.

Прогестагены

Побочные эффекты выражаются в появлении депрессии, раздражительности, напряженности и утомляемости.

Благодаря схожести структуры прогестагенов с тестостероном их побочные эффекты носят преимущественно андрогенный харак-

тер: снижение веса тела (анаболический эффект), акне, повышенная раздражительность. Женщины, у которых имеется акне, должны получать препарат с меньшим прогестаген/эстрогенным индексом. Прогестагены угнетают синтез эстрогеновых рецепторов в эндометрии, что может привести к возникновению аменореи.

Возникновение «кровотечения отмены» с медицинской точки зрения не имеет существенного значения, хотя многие женщины придают ему большое значение как показателю отсутствия беременности. Появление «прорывного» кровотечения обычно свидетельствует о недостаточности эстрогенного компонента КОК, избытке прогестагенового компонента или о сочетании этих двух причин.

Одной из основных жалоб женщин, принимающих КОК, является учащение головных болей. Четкий механизм этого явления не понятен. Синтетические эстрогены усиливают в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который, в свою очередь, ингибируется андрогенами. Этинилэстрадиол повышает содержание в крови факторов V, VIII и X, увеличивая риск развития тромбоза. Также он может превращать ангиотензиноген в ангиотензин, вызывая повышение артериального давления (АД). Увеличение содержания ГСПГ больше всего выражено при приеме КОК, содержащих ципротерона ацетат. ГСПГ связывает эндогенный тестостерон и препятствует его воздействию на органы-мишени. Поэтому препараты, наиболее сильно стимулирующие синтез ГСПГ, обладают меньшим числом побочных андрогенных эффектов.

Углеводный обмен

В целом можно сказать, что чем больше доза и активность прогестагена, тем сильнее он нарушает метаболизм глюкозы.

У женщин с нормальным углеводным обменом и у перенесших гестационный сахарный диабет КОК с низким содержанием прогестагенов (в том числе левоноргестрела) не вызывают значительного изменения уровня глюкозы, инсулина или гликогена в крови после проведения нагрузочной пробы. Многофазные КОК (содержащие норгестрел, но не норэтиндрон) вызывают некоторое снижение толерантности к глюкозе у здоровых женщин и у женщин, перенесших гестационный диабет. Поэтому при выборе препарата для женщин, имеющих в анамнезе эпизоды нарушения толерантности к глюкозе, следует остановиться на низкодозированных КОК, содержащих производные норэтиндрона.

Вне зависимости от длительности приема КОК не увеличивается риск развития сахарного диабета у женщин, принимающих его на данный момент и у принимавших ранее.

Жировой обмен

Эстрогенный компонент КОК вызывает повышение уровня холестерина ЛПВП, снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышение уровня общего холестерина и триглицеридов. Прогестагеновый компонент снижает содержание холестерина ЛПВП, увеличивает содержание холестерина ЛПНП и снижает содержание общего холестерина и триглицеридов. Многофазные препараты, содержащие левоноргестрел и норэтиндрон, значительно повышают уровень триглицеридов, но практически не влияют на уровень ЛПВП, ЛПНП и общего холестерина (3). Три новых прогестагена, обладающих минимальным андрогенным воздействием, характеризуются значительным повышением уровня холестерина ЛПВП, значительным снижением уровня холестерина ЛПНП, практически неизменным уровнем общего холестерина и существенным увеличением содержания триглицеридов. Долгосрочных последствий этих изменений липидного профиля клинически не выявлено.

Система свертывания крови

Эстрогенный компонент КОК усиливает синтез некоторых факторов свертывания, повышая риск развития тромбоза, который увеличивается с повышением дозы эстрогена.

У женщин с наследственными коагулопатиями, дефицитом протеина С, протеина S, антитромбина 3 или фактора Лейдена (V), риск тромбоза возрастает в несколько раз. Поэтому в группах риска эти факторы свертывания подлежат скринингу. Ежегодная частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) у женщин репродуктивного возраста, имеющих резистентность к активированному протеину С, составляет 6 на 10 000 у не принимающих КОК и 30 на 10 000 у принимающих КОК. При назначении КОК скрининг дефицита факторов свертывания рекомендуется проводить лишь том случае, если у родственников пациентки были эпизоды тромбоза.

Венозная тромбоземболия (ВТЭ)

В 1995 г. и начале 1996 г. было проведено 4 обсервационных исследования, которые сообщили о риске ВТЭ среди женщин, принимающих КОК с низким содержанием эстрогенов. Эти исследования последовали за опубликованным в 1989 г. предупреждением Немецкой Федеральной службы здоровья о том, что КОК, содержащие гестоден, часто упоминаются в сообщениях о неблагоприятных лекарственных взаимодействиях у девушек с венозной тромбоземболией. У женщин, принимающих низкодозированные КОК, содержащие дезогестрел или гестоден, риск тромбоземболии был в 1,5–2 раза выше по сравнению с женщинами, пользующимися КОК, содержащими менее 50 мкг эстрогена и левоноргестрел. Ни одно из этих исследований не включало

Таблица 1.4

Риск развития венозной тромбоэмболии в течение года

	Количество случаев на 100 000 женщин
Женщины, не принимающие каких-либо гормональных препаратов	5–11
Женщины, принимающие левоноргестрел/норэтистерон в составе КОК 2-го поколения	15
Женщины, принимающие гестоден/дезогестрел (3-е поколение) в составе КОК	30
Беременные женщины	60
Исследования, проведенные в начале 1980-х гг.: женщины, принимающие КОК 2-го поколения, содержащие левоноргестрел/норэтистерон	30

Таблица 1.5

Причины смерти женщин в возрасте 15–44 лет на 1 млн женщин в 1992 г., Англия и Уэльс

Причины смерти	Число случаев смерти
Острый инфаркт миокарда	39
Инсульт	8
Венозная тромбоэмболия	14
Рак яичников	48
Беременность	60
Несчастные случаи на дому	40
Дорожные аварии	80
Заболевания, связанные с курением, среди женщин старше 35 лет	1670
Связанные с приемом КОК	10 (примерно)
Женщины, принимающие КОК, с ТГВ в анамнезе	6,7
Женщины с резистентностью к протеину С с ТГВ в анамнезе	18
Прием КОК, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина 3	43,3

в себя проспективное клиническое испытание, и причинная связь КОК 3-го поколения с повышением риска ВТЭ установлена не была. Если риск и повышается, то он все равно остается малым (табл. 1.4 и 1.5); кроме того, данные литературы свидетельствуют о выборочном назначении препаратов. Женщины, которым предписывались препараты с дезогестрелом, как правило, имели больший вес тела и, вероятно, курили. Эти КОК считались лучшим выбором у женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, что увеличивает вероятность того, что повышенный риск венозной тромбоэмболии при приеме КОК 3-го поколения может быть результатом выборочного назначения этих препаратов женщинам, которые и без того склонны к развитию этого заболевания.

Тем не менее риск ВТЭ у женщин, принимающих низкодозированные КОК, в 2 раза меньше риска развития аналогичного осложнения при беременности или в послеродовом периоде.

Инфаркт миокарда

Практически все эпидемиологические исследования, проведенные среди лиц ранее принимавших КОК, не показали повышенного риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Эстрогенный компонент КОК оказывает защитное действие непосредственно на коронарные артерии, ограничивая развитие атеросклеротического процесса, прогрессирующего при снижении содержания холестерина ЛПВП. Табакокурение является значительным фактором риска развития ИМ у женщин, принимающих КОК и выкуривающих не менее 25 сигарет в день; риск возникновения ИМ повышается в 30 раз. Курение само по себе (без приема КОК) повышает риск ИМ примерно в 9 раз.

Считается, что у курящих женщин, принимающих КОК, имеется значительное снижение уровня эндогенных антикоагулянтных факторов, в основном антитромбина III, а курение изменяет нормальный баланс между простаглицлином и тромбоксаном, приводя к относительному избытку тромбоксана.

Влияние на репродуктивную функцию

В период после прекращения приема оральных контрацептивов может наблюдаться некоторое снижение частоты наступления беременности, но в течение последующих 2 лет суммарная частота наступления беременности практически не отличается от таковой у женщин, не принимавших КОК.

Рак молочной железы

Пять когортных исследований, проведенных среди женщин, когда-либо в жизни принимавших КОК, не выявили повышенного риска развития рака молочной железы. В одном когортном исследовании, направленном на выявление относительного риска развития рака молочной железы среди лиц, принимавших КОК, и имевших или не имевших отягощенную наследственность, из 8 проведенных исследований «случай-контроль» ни одно не выявило значительной разницы в риске возникновения рака в этих двух группах. 13 исследований «случай-контроль» оценивали относительный риск возникновения рака у женщин моложе 45 лет, принимавших КОК. Относительный риск рака молочной железы у них составил 1,16; клиническое значение этого повышения незначительно. У женщин, принимавших КОК длительно, относительный риск составил 1,42.

В возрасте 45–60 лет прием КОК не оказывает отрицательного воздействия на риск развития рака молочной железы. Таким обра-



зом, прием КОК повышает риск развития рака молочной железы в молодом возрасте, но не оказывает значительного влияния на частоту его выявления в течение всей жизни. Кроме того, в перименопаузальном периоде, когда рак этой локализации наблюдается чаще всего, прием КОК возможно даже снижает этот риск. Совместная исследовательская группа гормональных факторов рака молочной железы проанализировала собранные в результате 54 эпидемиологических исследований данные о 53 297 женщинах, имевших рак молочной железы, и 100 239 женщинах, не имевших его (4). Мета-анализ этих данных показал, что у женщин, принимавших КОК, риск возникновения рака слегка повышен и относительный риск (ОР) составил 1,24 (доверительный интервал (ДИ) — 1,15–1,30). После окончания приема КОК отмечалось постоянное снижение этого риска. Через 10 и более лет после окончания приема КОК показатель риска развития рака молочной железы принимал обычное значение. У женщин, принимавших КОК, рак диагностировался на клинически более ранней стадии, чем у женщин, не принимавших КОК. Кроме того, в сравнении с женщинами, не принимавшими КОК, у женщин, принимавших КОК, риск распространения рака за пределы молочной железы был значительно ниже риска развития локализованных форм рака (ОР 0,88; ДИ 0,81–0,95). Из этого следует, что полученные в данной группе результаты объясняются не биологическим воздействием КОК, а тем фактом, что у женщин, принимавших КОК, рак молочной железы выявлялся раньше, чем у женщин, не принимавших КОК. Риск развития рака не зависит от дозы принимаемых гормонов и от длительности приема. Поэтому можно сделать вывод, что КОК вряд ли способны спровоцировать развитие рака молочной железы.

В заключение проведенного анализа можно сказать, что текущий прием КОК или прием КОК в течение предыдущих 5 лет связан с повышением риска развития рака молочной железы на 25%. У женщин, продолжающих прием КОК, повышение риска ограничено локализованными формами рака. У лиц, принимающих КОК, значительно снижена частота распространения рака за пределы молочной железы. У женщин старшего возраста снижен риск развития распространенных форм рака. В целом же полученные данные, касающиеся приема КОК и частоты возникновения рака молочной железы, достаточно оптимистичны.

Рак шейки матки

14 исследований, охвативших более 3800 женщин с инвазивным раком шейки матки, показали значительное повышение риска развития этого заболевания, связанное с увеличением длительности приема КОК (но не вызванное им); при этом риск повышается с 1,37 до 1,6 и 1,77 через 4, 8 и 12 лет приема соответственно. Это наблюдение было подтверждено двумя проспективными

исследованиями и двумя или тремя недавними исследованиями «случай—контроль», сообщившими об увеличении риска инвазивного рака шейки матки при длительном использовании КОК, с относительным риском 1,5–2,5.

Аденокарцинома шейки матки у женщин, принимающих КОК, также возникает примерно в 2 раза чаще, чем у женщин, не принимающих КОК, и частота ее возникновения тоже связана с длительностью приема оральных контрацептивов. На частоту возникновения интраэпителиальной цервикальной неоплазии прием КОК не влияет. Поэтому, учитывая, что появлению инвазивного рака шейки матки обычно предшествует дисплазия, связь между приемом КОК и раком шейки матки вряд ли можно назвать причинной.

Рак эндометрия

Прием КОК способствует снижению риска рака эндометрия. У женщин в возрасте 40–55 лет, принимавших КОК в течение не менее 1 года, по сравнению с женщинами, не принимавшими КОК, относительный риск возникновения рака эндометрия составляет 0,5. При приеме КОК в течение 1, 2 и 4 лет этот риск снижается на 20, 40 и 60% соответственно (5). Защитный эффект проявляется в течение 10 лет после начала использования КОК и сохраняется до 15 лет после окончания их приема. Максимальный защитный эффект определяется у нерожавших ($OR=0,2$) и малорожавших женщин, которые составляют группу повышенного риска по развитию рака эндометрия.

Рак яичников

Даже эпизодический прием КОК в течение жизни приводит к снижению риска развития рака яичников на 36% (6). Выраженность защитного действия зависит от длительности приема КОК. Прием КОК в течение 4 лет снижает риск примерно на 40%, прием в течение 8 лет — на 53%, а прием оральных контрацептивов в течение 12 лет способствует снижению риска развития рака яичников на 60%. Защитное действие КОК проявляется уже после 1 года приема КОК, а в течение первых 5 лет приема риск рака яичников ежегодно снижается примерно на 11%. Реализация защитного эффекта КОК происходит в течение 10 лет после первого приема оральных контрацептивов, а сохраняется этот эффект не меньше чем 20 лет после окончания использования КОК. Защитное действие распространяется преимущественно на малорожавших женщин (≤ 4 родов), у которых риск возникновения рака яичников наиболее велик.

Аденома и рак печени

В странах с высокой заболеваемостью раком печени ВОЗ не выявила связи между высоким риском развития этого заболевания и при-

емом КОК. Степень риска не зависит от длительности приема КОК и от времени прошедшего после начала или завершения их приема.

Аденома гипофиза

Прием КОК маскирует такие ведущие симптомы пролактиномы, как аменорея и галакторея. Данных, указывающих на увеличение частоты возникновения аденомы гипофиза, среди женщин, принимающих КОК, не получено.

Злокачественная меланома

Прием КОК не повышает риск развития злокачественной меланомы.

Общая смертность

В 1968–1974 гг. Оксфордский университет и Ассоциация планирования семьи (АПС) провели когортное исследование, направленное на определение смертности среди женщин, принимающих КОК и не принимающих их (7). Среди 17 032 женщин, наблюдаемых в течение 20 лет, зафиксировано 238 смертей. Результаты этого исследования были подтверждены в 1994 г. Colditz, который оценил смертность среди 166 775 женщин за период с 1976 г., когда они были занесены в списки сестринской службы здоровья, до 1980 г. (8). Было выявлено 2879 смертей. В группах женщин, принимавших и не принимавших КОК, не отмечено различий во встречаемости таких причин смерти, как сердечно-сосудистые заболевания и рак. Общая смертность среди женщин, принимавших КОК, была несколько ниже.

Противопоказания к приему КОК

- Наличие в анамнезе сосудистых заболеваний, в том числе тромбозов, тромбозов, тромбозов, атеросклероза и системных заболеваний, поражающих сосудистую систему.
- Системная красная волчанка или сахарный диабет с ретинопатией или нефропатией.
- Табакокурение и возраст старше 35 лет.
- Относительными противопоказаниями являются медикаментозно неконтролируемая артериальная гипертензия, рак молочной железы и рак эндометрия.
- Беременным женщинам прием КОК противопоказан, так как 19-норпрогестагены могут оказывать маскулинизирующее влияние на формирующиеся наружные половые органы плода женского пола. Других документированных доказательств тератогенного эффекта КОК нет.
- КОК способствуют задержке жидкости в организме и могут привести к развитию застойной сердечной недостаточности

- у женщин с функциональными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поэтому им они противопоказаны.
- Проплап митрального клапана является относительным противопоказанием для назначения КОК.
 - После перенесенного острого заболевания печени перед возобновлением приема КОК следует проверить уровень печеночных ферментов.

Относительные противопоказания

- Злостное табакокурение в возрасте до 35 лет.
- Мигренозные головные боли.
- Аменорея неясной этиологии.
- Состояние депрессии.
- Индекс массы тела (ИМТ) >30.

Примерно у 20% женщин, страдающих мигренозными головными болями, прием КОК может увеличивать частоту головных болей и их интенсивность. Риск развития инсульта у женщин, принимающих КОК, достоверно не отличается от такового у женщин, не принимающих оральные контрацептивы. Исключение составляет группа женщин, у которых приступы мигрени сопровождаются периферическими неврологическими симптомами; риск инсульта у них выше. Если на фоне приема КОК возникают симптомы гиперкоагуляции, такие как обморочные состояния, временная потеря зрения или речи и парестезии, прием КОК следует прекратить.

У женщин с аменореей перед назначением КОК следует исключить пролактин-секретирующую аденому гипофиза. При появлении галактореи прием КОК прекращается и через 2 нед. после этого определяется уровень пролактина сыворотки крови; если он повышен, следует исключить пролактин-секретирующую микроаденому гипофиза. Сама микроаденома гипофиза не является противопоказанием для приема КОК, так как оральные контрацептивы не вызывают роста пролактин-секретирующих микроаденом гипофиза и не ухудшают течение функциональных пролактином.

При гестационном сахарном диабете или инсулинзависимом сахарном диабете без сосудистых нарушений возможен прием низкодозированных КОК.

Подростковый возраст

Наличие регулярных менструаций у девочек указывает на возможность овуляции и, соответственно, на зрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Прием КОК у девочек в период после наступления менархе не ускоряет созревание шишковидного тела, так как этот процесс запускается эндогенными эстрогенами за несколько лет до первых менструаций.

Применение КОК после окончания беременности

Первым после окончания беременности менструациям обычно предшествует овуляция, поэтому прием КОК следует начинать сразу после завершения беременности. После своевременных родов первый менструальный цикл обычно, но не всегда, бывает ановуляторным. Первая овуляция обычно происходит через 6 нед. после родов, но может возникать и на 4-й неделе, что особенно характерно для женщин, не кормящих грудью. После выкидыша или преждевременного прерывания беременности овуляция возникает на 2–4-й неделе.

Эстрогены ингибируют стимулирующее воздействие пролактина на ткань молочной железы и могут влиять на состав грудного молока. При кормлении грудью прием КОК снижает количество вырабатываемого грудного молока, поэтому кормящим женщинам прием оральных контрацептивов противопоказан. Грудное вскармливание само по себе препятствует наступлению беременности, при условии, что кормление проводится каждые 4 ч, в том числе и ночью. В этом случае овуляция наступает не ранее чем через 10 нед. после родов. Гормоны, входящие в состав орального контрацептива, выделяются с грудным молоком, и по возможности, в первые 6 нед. послеродового периода следует избегать приема любых стероидных гормонов. Но поскольку у небольшого числа женщин, несмотря на исключительно грудное вскармливание и отсутствие менструаций, овуляция может возникать, до восстановления менструального цикла можно пользоваться чистыми гестагенами или барьерными методами контрацепции. После нормализации цикла следует перейти на другой метод контрацепции. Если менструации еще не возобновились, но ребенок уже получает дополнительное питание или у некормящей матери появились длительные менструальные циклы, требуются дополнительные меры контрацепции. Частота наступления беременности на фоне лактационной аменореи составляет 2%. После введения дополнительного питания овуляции быстро возобновляются и появляется необходимость использования более эффективных противозачаточных средств. Прогестагены не снижают выработку грудного молока и эффективно предотвращают наступление беременности.

Мероприятия, проводимые перед назначением КОК

Перед назначением КОК следует собрать анамнез и исключить наличие противопоказаний, измерить АД и массу тела, провести физикальное обследование молочных желез, живота и малого таза, у сексуально-активных женщин проводится цитологическое исследование цервикального мазка. Если наследственность женщиныотягощена сердечно-сосудистыми заболеваниями, например инфарктом миокарда у одного из родственников в возрасте до 50 лет, проводится скрининг гипертриглицеридемии. Если на-

следственность отягощена сахарным диабетом или гестационным сахарным диабетом, перед назначением КОК следует измерить уровень глюкозы в крови через 2 ч после еды. Если он оказывается повышенным, проводится проба на толерантность к глюкозе. При наличии в анамнезе заболевания печени прием КОК начинают после получения нормальных результатов печеночных проб.

Лекарственные взаимодействия

Некоторые лекарственные препараты могут влиять на клиническую эффективность КОК посредством активирования печеночных ферментов, превращающих гормоны в более полярные метаболиты, которые биологически менее активны. Препаратами, ускоряющими биотрансформацию стероидных гормонов, являются барбитураты, сульфаниламиды, циклофосфамид и рифампицин. У женщин, получающих рифампицин, отмечается относительно высокая частота неэффективности КОК. Менее четко дефект контрацепции проявляется на фоне приеме других антибиотиков, например пенициллина и ампициллина, а также сульфаниламидов, анальгетиков, фенитоина и барбитуратов.

Женщинам, страдающим эпилепсией и получающим противосудорожные препараты, назначаются КОК, содержащие 50 мкг эстрогена, так как противоэпилептические препараты активируют ферменты печени и снижают эффективность контрацептива.

Положительные стороны приема КОК помимо контрацептивного действия

- Антиэстрогенная активность прогестагенов.
- Уменьшение количества крови, теряемой во время менструации, с 35 до 20 мл.
- Снижение на 50% частоты развития железодефицитной анемии.
- Уменьшение числа меноррагий, нерегулярных менструаций и межменструальных кровотечений.
- Благодаря ингибирующему действию прогестерона на индуцированную эстрогенами пролиферацию эндометрия риск развития аденокарциномы эндометрия у женщин, принимающих КОК, значительно снижается.
- Прогестагены подавляют синтез рецепторов эстрогена в ткани молочных желез, снижая частоту возникновения доброкачественных заболеваний. Так, в сравнении с женщинами, использующими иные формы контрацепции, у женщин, принимающих оральные контрацептивы, на 85% ниже заболеваемость фиброаденомой молочной железы и на 50% — кистозной и узловой мастопатией.

Преимущества подавления овуляции

- Снижение частоты дисменореи (на 63%) и предменструального синдрома (на 29%) в сравнении с контрольной группой.
- Уменьшение числа случаев функциональных, фолликулярных и лютеиновых кист яичника, требующих оперативного лечения.
- Снижение на 50% частоты возникновения ревматоидного артрита.
- Снижение частоты возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) после подтвержденной гонококковой инфекции шейки матки.
- Частота хламидийной инфекции у пользователей КОК в 2 раза меньше, чем у лиц, не принимающих оральные контрацептивы.
- При регулярном приеме КОК риск внематочной беременности снижается на 90%. У женщин, ранее принимавших КОК, риск наступления эктопической беременности также может снижаться за счет уменьшения вероятности развития у них ВЗОМТ.

Отрицательные стороны отказа от приема оральных контрацептивов

- Развитие «симптоматической» миомы матки.
- Повышенный риск рака эндометрия и яичников.
- Повышенный риск эндометриоза.
- Повышенная вероятность развития дисменореи.

В возрасте 50 лет оральные контрацептивы следует заменять препаратами заместительной гормональной терапии. Прием КОК можно прекратить при отсутствии овуляций, на что будут указывать уровни ФСГ и эстрадиола, определенные в последний день перерыва в приеме КОК и дающие информацию об активности фолликулов яичников. При высоком уровне ФСГ и низком уровне эстрадиола прием КОК нужно прервать и при необходимости перевести женщину на заместительную гормональную терапию эстрогенами.

Прорывные кровотечения

При возникновении прорывного кровотечения в течение 1-й недели приема оральных контрацептивов попробуйте сократить перерыв в приеме с 7 дней до 4.

Действия врача при прорывных кровотечениях на фоне приема различных ОК:

- С Новинета/Регуллона/Мерсиллона, Марвелона или Силеста переведите пациентку на Минулет/Фемоден/Линдинет или сначала на Ригевидон/Микрогинон/Овранет, а затем, если кровотечения продолжают возникать, на Норимин или Лоэстрин 30.
- При использовании Овисмен/Бревинора, содержащих 35 мкг эстрогена и 500 мкг норэтистерона, прорывные кровотечения возникают часто, также нередко отсутствуют кровотечения отмены, что связано с преобладанием в контрацептиве эстроген-

Сильвия К.Роузвиа

ГИНЕКОЛОГИЯ

Справочник практического врача

Перевод с английского

Под общей редакцией акад. РАМН, проф. Э.К.Айламазяна

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Научный редактор: *Н.Л.Пиганова*

Редактор: *М.Н.Ланцман*

Корректор: *О.А.Степанцева*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая*

ISBN 5-98322-275-9



9 785983 222755

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 13.12.06. Формат 84×108/32.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 16,25 п.л.

Гарнитура Таймс. Тираж 5000 экз. Заказ №2862

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский проспект, д.42, стр. 3

Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63

E-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано в ИПО «Лев Толстой»