

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Учебное пособие

*Под редакцией
чл.-корр. РАМН, проф. **И.С.Сидоровой,**
проф. **Т.В.Овсянниковой***

*Рекомендуется Учебно-методическим объединением по
медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного
пособия для системы послевузовского профессионального
образования врачей*



Москва
«МЕДпресс-информ»
2006

УДК 618.1
ББК 57.1я73
П69

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.

Рецензенты: В.Н.Прилепская, докт. мед. наук, проф., засл. деятель науки, научный руководитель научно-поликлинического отделения НЦ АГиП РАМН; Т.А.Старостина, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

П69

Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. И.С.Сидоровой, проф. Т.В.Овсянниковой. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 448 с.
ISBN 5-98322-148-5

Книга посвящена основным проблемам клинической гинекологии, в том числе заболеваниям шейки матки, матки и яичников, инфекционным процессам половых органов, некоторым вопросам гинекологической эндокринологии. Представлены современные подходы к диагностике и лечению хламидийной и герпетической инфекций. Подробно изложены вопросы регуляции менструального цикла, роли пролактина в нарушениях менструальной функции, проблемы гиперандрогении, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников. Отдельная глава посвящена проблеме дисгормональных заболеваний молочных желез.

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

УДК 618.1
ББК 57.1я73

ISBN 5-98322-148-5

© Оформление, оригинал-макет. Издательство «МЕДпресс-информ», 2006

ISBN 5-98322-148-5



9 785983 221482

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ *Учебное пособие*

Под редакцией И.С.Сидоровой, Т.В.Овсянниковой

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Научный редактор: *Н.Л.Пиганова*

Корректор: *Г.М.Боровых*

Компьютерная верстка: *Д.Р.Вафина*

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г. Подписано в печать 20.01.06. Формат 84×108/32. Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 14 п.л. Гарнитура Ньютон. Тираж 3000 экз. Заказ №340

Издательство «МЕДпресс-информ». 107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр. 1. Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63. E-mail: office@med-press.ru, www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов в ОАО «Типография «Новости» 107005, Москва, ул. Фр. Энгельса 46.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
I. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, МАТКИ И ЯИЧНИКОВ ..	7
Глава 1. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. <i>И.С.Сидорова, Н.И.Шуваева, С.А.Леваков</i>	7
1.1. Фоновые заболевания шейки матки	29
1.2. Предраковые процессы шейки матки	53
Глава 2. Миома матки. <i>И.С.Сидорова</i>	65
Глава 3. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников <i>И.С.Сидорова, С.А.Леваков</i>	114
Глава 4. Гиперпластические процессы эндометрия. <i>И.С.Сидорова, С.А.Леваков, Н.А.Шешукова</i>	150
Глава 5. Дисфункциональные маточные кровотечения. <i>И.С.Сидорова, Т.Д.Гуриев</i>	176
5.1. Ювенильные (пубертатные) маточные кровотечения ..	180
5.2. ДМК в репродуктивном периоде	188
5.3. ДМК в климактерическом периоде	194
Глава 6. Эндометриоз. <i>И.С.Сидорова, Т.Д.Гуриев</i>	197
II. ИНФЕКЦИИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ	223
Глава 7. Современные подходы к диагностике и лечению воспалительных процессов гениталий. <i>Н.А.Шешукова</i> ...	223
Глава 8. Хламидийная, микоплазменная и уреоплазменная инфекции в гинекологии. <i>Е.И.Боровкова</i>	251
8.1. Урогенитальный хламидиоз	251
8.2. Урогенитальный микоплазмоз	272
Глава 9. Бактериальный вагиноз. <i>И.О.Макаров</i>	280
Глава 10. Генитальная герпетическая инфекция. <i>И.С.Сидорова, Н.А.Матвиенко</i>	301
10.1. Генитальный герпес	304
10.2. Папилломавирусная инфекция половых органов	317
10.3. Контагиозный моллюск	326
10.4. Вирусные инфекции, передающиеся половым путем, с преимущественным поражением других органов ...	327

III. ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ	341
Глава 11. Принципы нейрогуморальной регуляции менструальной и репродуктивной функций <i>Т.В.Овсянникова</i>	341
Глава 12. Пролактин и репродуктивная функция женщины. <i>Т.В.Овсянникова</i>	363
12.1. Роль пролактина в организме человека	363
12.2. Гиперпролактинемия и нарушение менструально- репродуктивной функции	380
Глава 13. Проблемы гиперандрогении в гинекологической клинике. <i>Т.В.Овсянникова</i>	392
Глава 14. Синдром поликистозных яичников. <i>Т.Д.Гуриев</i>	407
Глава 15. Дисгормональная патология молочных желез <i>Т.В.Овсянникова, Я.Б.Асриян</i>	425
Литература	447

I. ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ, МАТКИ И ЯИЧНИКОВ

Глава 1

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Патология шейки матки является одним из наиболее частых гинекологических заболеваний и диагностируется у 25–45% больных. Применение современных методов комплексного обследования, своевременная и правильная оценка выявленной патологии позволяют с определенной достоверностью установить правильный диагноз, что приобретает особое значение в плане профилактики онкологических заболеваний шейки матки.

Тем не менее, клинико-эпидемиологические данные свидетельствуют о постоянном увеличении частоты заболеваемости раком шейки матки, который среди всех злокачественных заболеваний репродуктивных органов занимает второе место, уступая раку эндометрия. Тревогу вызывают данные об увеличении случаев рака шейки матки на 2,1% в год среди пациенток до 30 лет и на 0,9% – в возрасте 30–40 лет.

Нередко больные с фоновыми и предраковыми процессами шейки матки длительно и безрезультатно лечатся по поводу «эрозии», в процессе наблюдения отсутствует контроль результатов терапии, что приводит к поздней диагностике рака этой локализации. При первичном обращении к гинекологу, особенно при начальных стадиях заболевания, у 20% пациенток не обнаруживают злокачественную опухоль.

Основным направлением в профилактике рака шейки матки является ранняя диагностика фоновых и предраковых заболеваний, особенно в тех случаях, когда изменения на шейке протекают длительно и не поддаются медикаментозным и хирургическим методам терапии. Активное выявление и наблюдение за этой группой больных требуют современного представления об этиологии и патогенезе фоновых и предраковых заболеваний, а также высокой квалификации

и онкологической настороженности гинекологов. В социально-экономическом аспекте своевременно начатое лечение ранних стадий заболевания шейки матки требует меньших материальных затрат по сравнению с запущенными формами, позволяет сохранить трудоспособность, снижает инвалидизацию и обеспечивает полную реабилитацию женщин.

Анатомо-физиологическое строение шейки матки

Шейка матки вместе с маткой образуется путем слияния мюллеровых каналов на 12–16-й неделе внутриутробного развития. В месте прикрепления сводов влагалища шейка матки делится на две части: надвлагалищную и влагалищную. Длина влагалищной части – 2–3 см, толщина стенки – 1–1,2 см. Канал шейки матки имеет веретенообразную форму, длина его от наружного зева до перешейка не более 4 см. Наружный зев – круглый или в виде поперечной щели.

Стенка шейки матки состоит из эндоцервикса, миометрия и экзоцервикса. Мышечная часть шейки матки представлена в основном циркулярно расположенными мышечными волокнами с прослойками эластических коллагеновых волокон соединительной ткани, функциональную активность которых обеспечивает двойная симпатическая и парасимпатическая иннервация.

Эктоцервикс – слизистая влагалищной части шейки матки. Влагалищная часть шейки покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ) толщиной 150–200 мкм. Между МПЭ и мышечным слоем расположена строма, состоящая из рыхлой сети эластических и коллагеновых волокон, среди которых находятся фибробласты, лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, макрофаги, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания. Строма образует на своей поверхности сосочки, которые внедряются в пласт многослойного плоского эпителия. У нижней поверхности эпителия стромальные элементы образуют базальную мембрану, ход которой точно воспроизводит рельеф сосочков подэпителиальной ткани. С помощью базальной мембраны осуществляются демаркация тканей, кровоснабжение и нейроэндокринная регуляция клеток многослойного плоского эпителия. МПЭ экзоцервикса имеет четыре слоя клеток: базальные, парабазальные, промежуточные (шиповидные) и поверхностные.

Кровоснабжение МПЭ осуществляется тонкими и незначительно извитыми кровеносными сосудами, которые из мышечного слоя через строму проходят почти вертикально до базальной мембраны, где образуют простые и сложные сосудистые сплетения, капиллярные петли, которые внедряются в каждый сосочек подэпителиальной ткани. Основная функция МПЭ эктоцервикса, как и любого эпителия, расположенного на границе с внешней средой, — защитная.

Эндоцервикс представляет собой слизистую цервикального канала. Эндоцервикс покрыт однорядным цилиндрическим эпителием (ЦЭ) с базально расположенным ядром, в котором видна нежная сеть хроматина. Мышечные структуры цервикального канала образуют щели и углубления, выстланные ЦЭ, которые представляют собой цервикальные железы. На базальной мембране под цилиндрическим эпителием располагаются недифференцированные кубические клетки с округлыми, хорошо окрашивающимися ядрами — так называемые резервные клетки, которые обеспечивают процесс регенерации цилиндрического эпителия. Однако эти клетки могут превращаться и в клетки плоского эпителия. Дифференцировка резервных клеток в МПЭ, которая называется плоскоклеточной метаплазией, является сложным процессом, приводящим к злокачественному перерождению. Основная функция ЦЭ — секреторная. Количество и свойства вырабатываемого слизистого секрета зависят от фазы менструального цикла. Секрет принимает участие в оплодотворении и является барьером для инфекции.

Наружный зев — область стыка двух видов эпителия: многослойного плоского и цилиндрического. В значительном числе случаев, у рожавших женщин, она имеет характер переходной зоны, или зоны трансформации (ЗТ). ЗТ — место наиболее частой локализации дисплазий и начальных форм рака. Основной элемент переходной зоны — «последние железы», устья протоков которых хорошо видны при кольпоскопии. В зависимости от возраста выявлены особенности расположения границы между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием:

- у девочек 8–11 лет граница сдвинута внутрь цервикального канала;
- в период полового созревания граница располагается снаружи цервикального канала;

- у женщин репродуктивного возраста без патологии шейки матки граница находится на уровне наружного зева;
- у 80–90% женщин в постменопаузальном периоде граница определяется внутри цервикального канала.

Ввиду возрастных изменений расположения границы между ЦЭ и МПЭ патологические процессы на шейке матки также имеют особенности:

- у девочек наиболее часто выявляются воспалительные процессы по типу вульвовагинитов;
- у женщин репродуктивного возраста преобладают воспалительно-пролиферативные изменения по типу эндоцервицитов. Диспластические процессы и рак чаще локализируются на эктоцервиксе;
- у женщин в постменопаузе отмечаются преимущественно атрофически-дистрофические изменения. Признаки злокачественных изменений эпителия нередко обнаруживаются в цервикальном канале.

Этиология и патогенез

Согласно исследованиям последних лет, возникновению предраковых заболеваний и злокачественных опухолей шейки матки способствуют два фактора: соприкосновение органа с внешней средой, т.е. барьерная (защитная) функция, и наличие в органе циклических изменений. С одной стороны, слизистая оболочка шейки матки выполняет функцию защиты и постоянно находится под воздействием внешней среды, с другой – шейка матки является гормонально-зависимым органом и физиологические изменения в ней происходят под влиянием циклической секреции стероидных гормонов.

Наиболее важную роль в возникновении патологии шейки играют *экзогенные факторы*: вирусная инфекция, травмы, воспаления, химические средства. К *эндогенным факторам* относятся гормональные изменения, связанные с абортми, заболеваниями эндокринных желез и старением организма. Определенную роль играют *наследственная предрасположенность* к онкологическим заболеваниям и состояние иммунной системы.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) наиболее часто поражает слизистую шейки матки. Согласно данным эпидемиологических исследований, за последние 10 лет число инфицированных больных в мире увеличилось более чем в 10 раз и частота распространения ВПЧ не имеет тенденции к снижению.

В 95% случаев ВПЧ локализуется в переходной зоне, где возникают дисплазии. ВПЧ способен длительно персистировать в базальном слое эпителия пациентки, чем обусловлена высокая частота рецидивирования. В настоящее время выделено 60 серотипов ВПЧ, которые условно делятся на онкогенные и неонкогенные. Наиболее онкогенными считают 16-й и 18-й типы, возможно канцерогенными — 31-й, 33-й и 35-й типы.

При раке шейки матки ВПЧ обнаруживается у 95% больных. Долгосрочные исследования показали, что у 15–28% женщин с наличием ВПЧ высокого риска (типы 16, 18) в течение 2 лет развивается диспластический процесс или рак, у женщин с отсутствием ВПЧ эти патологические состояния возникают только в 1–3% случаев. По мнению исследователей, любое проявление ВПЧ и все степени CIN представляют собой ступенчатый неопластический процесс на шейке матки.

Вирус простого герпеса (ВПГ-2) также выступает в качестве фактора, способствующего возникновению фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Инфицирование происходит половым путем. У здоровых женщин антитела к ВПГ-2 обнаруживаются в 4–10% случаев, при фоновых процессах шейки — в 20–28%, при дисплазии — в 22–72%, а при раке *in situ* — в 60–81% случаев. В 40–45% случаев генитальный герпес протекает бессимптомно. Чаще всего вирус обнаруживается в нервных ганглиях. При неблагоприятных условиях ВПГ-2 реактивируется и происходит интеграция части вирусного генома с генетическим материалом клетки хозяина. Обязательным условием злокачественной трансформации при вирусном заражении генетически не защищенных клеток является хроническое течение заболевания. Среди 21% пациенток с положительной реакцией на антитела ВПГ-2 через 2–3 года отмечалось прогрессирование предраковых заболеваний.

Воспалительные процессы играют значительную роль в развитии фоновых заболеваний шейки матки. Воспалительные реакции являются источником патологических импульсов и причиной трофических изменений многослойного плоского эпителия, некроза тканей, слущивания клеток, сопровождаются нарушением функции и созревания клеточных элементов многослойного плоского эпителия, что и создает фон для развития диспластического процесса. У каждой 7-й женщины рак шейки матки возникает на фоне травмы, хронического воспаления, резкой деформации шейки матки. В основе всех

злокачественных опухолей лежит сочетание дегенеративных и регенераторных процессов, вызванных воспалением, дистрофией, травмой, застойными явлениями.

В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между *микробиоценозом влагалища* и состоянием эпителия оболочки шейки матки. Получены данные о роли хламидий, простейших и неспецифической бактериальной флоры в патогенезе фоновых заболеваний и предрака. С другой стороны — наличие патологически измененного эпителия может являться причиной нарушения одного из физиологических барьеров, обеспечивающих инфекционную резистентность.

Высокое содержание во влагалищном содержимом хламидий выявлено при изолированной форме кондиломатоза шейки матки, а также при сочетании кондиломатоза с эктопией.

У больных с фоновыми заболеваниями шейки матки при бактериологическом исследовании выявлено снижение выделения основных представителей микробиоценоза влагалища и шейки матки — кислотопродуцирующих микроорганизмов (лактобактерий и бифидобактерий). Снижение содержания этих микроорганизмов, обеспечивающих постоянно низкий уровень рН во влагалище и селекцию кислототолерантных видов бактерий, вызывает усиленный рост других условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, энтерококков, стафилококков, бактероидов, клостридий, пептострептококков, гарднерелл.

Эпидемиологические исследования показали, что при *раннем начале половой жизни (до 15 лет) и ранних родах (до 16 лет)* предраковые заболевания и рак шейки матки встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции, так как в этом возрасте анатомо-физиологическая неполноценность плоского эпителия эктоцервикса более подвержена травмам, воздействию канцерогенов и коканцерогенов.

Частота предопухолевых заболеваний шейки матки может быть связана с некоторыми *профессиональными факторами*. Увеличение частоты этих заболеваний отмечено у женщин, работающих в горнорудной, алюминиевой и нефтеперерабатывающей промышленности и в табачном производстве.

Наследственная предрасположенность развития заболеваний шейки матки может быть обусловлена рядом генетических факторов. Так, риск развития предрака и рака шейки матки

у женщин, ближайшие родственники которых страдали раком другой локализации, в 1,6 раза выше, чем у женщин с неотягощенным онкологическим анамнезом. Отмечено различие в частоте встречаемости предрака и рака шейки матки у женщин разных этнических групп. У женщин славянских народностей заболевания шейки встречаются в 2–3 раза чаще, чем у тюркской группы (узбечки, казашки, башкирки) и мусульманок.

Результаты гормональных исследований показывают, что в возникновении фоновых заболеваний и злокачественной трансформации эпителия шейки матки существенное значение имеют **нарушения гормонального гомеостаза**, которые определяются задолго до появления первых клинических признаков. Фоновые заболевания и дисплазия в 5–6 раз чаще встречаются у женщин с нарушениями менструального цикла по типу ановуляции и дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК), которые в подавляющем большинстве случаев развиваются на фоне абсолютной и относительной гиперэстрогении. Эти гормональные нарушения являются причиной усиленной пролиферации МПЭ, утолщения эпителиального покрова, пролиферации базального слоя, возникновения склероза и усиленного ороговения эпителия. Подобные изменения встречаются при лейкоплакии, эритроплакии и дисплазиях. При исследовании соскобов из канала шейки матки у каждой 7-й больной с дисплазиями обнаружена гиперплазия слизистой оболочки канала в виде пролиферации резервных клеток, многочисленности железистых структур, а иногда очаги метаплазии.

У женщин, матери которых во время беременности принимали *эстрогенные препараты*, чаще развивались светлоклеточные аденокарциномы шейки матки и влагалища, а также гетеротопическое расположение железистых структур (эктопии и эктропион).

Возникновение опухолевых процессов в значительной степени связано также с **нарушениями в системе иммунной защиты**. В противоопухолевой защите важную роль играют естественные противоопухолевые антитела, обладающие цитотоксическими свойствами. У большинства пациенток с фоновыми процессами и дисплазией иммунологические показатели соответствуют норме, что свидетельствует об иммунологической компенсации. Снижение этих показателей является

плохим прогностическим тестом. Большинство исследователей отмечают снижение клеточного гуморального иммунитета при переходе преинвазивного рака в инвазивный, причем нарастание нарушений в иммунном ответе организма соответствует тяжести заболевания.

Продолжает изучаться роль *апоптоза* при дисплазиях, микроинвазивном и инвазивном плоскоклеточном раке шейки матки. Обнаружены статистически значимые различия в распространенности апоптоза при дисплазиях и раке шейки матки, что может свидетельствовать о повышении уровня апоптоза опухолевых клеток и его влиянии на прогрессирование процесса.

Факторами риска фоновых и предраковых состояний шейки матки являются:

- наследственная предрасположенность;
- состояние шейки матки до первой беременности (эктопия);
- старые разрывы шейки матки с деформированной рубцово-измененной шейкой;
- хронические воспалительные заболевания шейки матки специфической и неспецифической этиологии;
- частые рецидивы заболевания;
- нарушения менструального цикла;
- курение;
- частая смена половых партнеров.

Таким образом, анализ результатов научных и клинических исследований указывает на полиэтиологический характер возникновения патологии шейки матки. При этом важное значение имеют раннее выявление и своевременно начатое адекватное лечение фоновых заболеваний и предрака шейки матки, что, безусловно, является одним из существенных моментов профилактики онкологических заболеваний.

Классификация патологии шейки матки

В настоящее время предложено несколько классификаций, разработанных на основании клинических или гистологических принципов.

Для практической работы наиболее удачной является **клиническая классификация** И.А.Яковлевой и соавт. (1974), в которой представлены заболевания шейки матки в зависимости от патогенетических особенностей и последовательности перехода доброкачественных изменений в злокачественные.

I. Фоновые процессы

1. Гиперпластические процессы на фоне дисгормональных нарушений:

- псевдоэрозии (эктопии);
- эндоцервикоз;
- лейкоплакия (простая);
- папиллома;
- полипы: простой, пролиферирующий, эпидермизирующий;
- истинная эрозия;
- эндометриоз.

2. Воспалительные изменения:

- цервициты (острый, хронический).

3. Посттравматические изменения:

- рубцовые изменения (деформация шейки);
- эктропион;
- шеечно-влагалищные свищи.

II. Предраковые состояния

- дисплазии (слабая, умеренная, тяжелая);
- эритроплакия;
- лейкоплакия с атипией клеток;
- аденоматоз.

III. Рак

1. Начальные формы: преинвазивный (синонимы: рак *in situ*, внутриэпителиальный, стадия 0), микроинвазивный (микрокарцинома, стадия Ia).

2. Клинически выраженные формы: Ib–IV стадии (плоскоклеточный, ороговевающий и неороговевающий, железистый, нефрогенный тип, мукоэпидермоидный).

За последнее десятилетие накоплен большой фактический материал по гистофизиологии и патологии шейки матки. Это позволило определить гистогенез заболевания шейки и отразить в современных классификациях: Международная номенклатура болезней (МНБ, том VIII – заболевания женских половых органов), Международная классификация болезней (МКБ-10).

Наиболее полно патология шейки матки представлена в **гистологической классификации опухолей** женской половой системы (ГКО, 1994), основанной на гистогенетическом подходе при определении типа опухолевидных процессов и опухолей шейки матки.

I. Эпителиальные опухоли

1. Плоскоклеточные образования: папиллома, остроконечные кондиломы с признаками ВПЧ (CIN I)¹, плоскоклеточная метаплазия, плоскоклеточная атипия (наблюдается при воспалении), CIN (I, II, III).

1.2. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – соответствует термину дисплазия:

- CIN I – слабая дисплазия,
- CIN II – умеренная дисплазия,
- CIN III – тяжелая и рак *in situ*²,
- CIN с кератинизацией (соответствует лейкоплакии с атипией).

Для оценки тяжести диспластических изменений употребляется гистологический термин SIL (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения – Squamous Intraepithelial Lesions). Эти поражения подразделяются на низкую (CIN I) и высокую степени (CIN II³, CIN III).

1.3. Плоскоклеточный рак: ороговевающий, неороговевающий, бородавчатый с признаками ВПЧ, папиллярный.

2. Железистые образования: полип эндоцервикса; железистая папиллома; атипия эндоцервикального эпителия, обусловленная воспалением.

2.1. Железистая дисплазия и аденокарцинома рак in situ (CIN I, II, III).

2.2. Аденокарциномы шейки: муцинозная, эндометриоидная, серозная, светлоклеточная, мезонефроидная, низкодифференцированная железисто-плоскоклеточная.

II. Стромальные (мезенхимальные) опухоли

1. Лейомиома.

2. Лейомиосаркома, эндоцервикальная стромальная, ботриоидная (эмбриональная), эндометриоидная стромальная саркомы.

3. Смешанные опухоли (стромальный и эпителиальный компоненты): аденофиброма, аденомиома, аденосаркома, злокачественная мезодермальная опухоль (карциносаркома).

4. Голубой невус, злокачественная меланома.

¹ Обращается внимание на частоту дисплазий при ВПЧ.

² Подчеркиваются однотипность изменений эпителия при этих формах и одинаковая тактика гинеколога при лечении.

³ Обращается внимание на то, что CIN II отнесена к высокой степени поражения.

Глава 2

МИОМА МАТКИ

Миома матки – доброкачественная, разнообразная и, как правило, множественная опухоль гормонозависимого органа, растущая из незрелых миоцитов сосудистой стенки. Согласно патоморфологическому определению, к структурам под общим названием «миома» относят доброкачественные образования, которые являются разнообразными по морфологическому строению, патогенетическим особенностям развития, по типу и биологическим особенностям роста.

Миома матки развивается из мышечной ткани, в структуре которой содержатся соединительнотканые компоненты и кровеносные сосуды, поэтому в зависимости от соотношения паренхимы (мышечная ткань) и стромы (соединительная ткань) эта опухоль ранее имела названия: миома, фиброма, фибромиома, лейомиома.

Однако принимая во внимание, что миома матки развивается из мышечной клетки стенки сосудов и имеет моноклональное происхождение, большинство авторов считают более правильным термин «лейомиома». Миоматозный узел повторяет морфологическое строение одного из трех слоев миометрия, из которого первоначально развивался, поэтому содержание паренхимы и стромы различно.

Миома матки имеет характерные *особенности*:

- самая распространенная опухоль у женщин, особенно в позднем репродуктивном (35–45 лет) и пременопаузальном возрасте (46–55 лет);
- способна к росту, регрессии и даже полному исчезновению в периоде менопаузы (естественной или искусственной);
- может долго сохранять стабильные размеры или увеличиваться в размерах медленно, быстро и очень быстро – «скачок роста»;
- характерно многообразие клинических вариантов (симптомная и бессимптомная);
- очень неоднородна: по *локализации* (подбрюшинная, межмышечная, подслизистая), *размерам* (небольшие, сред-

ние, большие узлы); *расположению* (дно, тело, перешеек, тело матки); *характеру роста* (ложный — обусловленный нарушением кровоснабжения и отеком узла, истинный — обусловленный процессами пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток); *морфогистохимическим особенностям* (простая, пролиферирующая, предсаркоматозная);

- возникновение и развитие миомы матки синхронно с патологией других органов и тканей репродуктивной системы (яичники, эндометрий, молочные железы, шейка матки, нейроэндокринные нарушения системы, регулирующей репродуктивную функцию, функциональные нарушения щитовидной железы и коры надпочечников).

Преморбидным фоном развития и роста миомы матки являются хронические соматические, гинекологические и нейроэндокринные заболевания, а также перенесенные стрессы, прерывания беременности, выскабливание матки и др.

До настоящего времени существуют различные взгляды на природу этого заболевания. Обсуждаются вопросы о том, истинная ли это опухоль или так называемое опухолевидное образование, представляющее собой очаговый гиперпластический пролиферат отдельного участка миометрия, который развивается в ответ на инфекцию, воспаление, гипоксию, травматическое повреждение.

В настоящее время считают, что миома матки представляет собой очаговую гиперплазию гладкомышечных клеток (ГМК) и только в 15–20% случаев имеются критерии истинного роста. В то же время высказывается мнение, что миома матки не что иное, как патологический регенераторный пролиферат, возникающий как следствие повреждения миометрия. Сторонники этой точки зрения приводят следующие факты в пользу *очаговой гиперплазии* или регенераторного пролиферата:

- в миоме почти отсутствуют митозы;
- миоматозный узел состоит из хаотически расположенных гладкомышечных пучков с различным содержанием фиброзной ткани;
- в ряде узлов ГМК замещаются стромальной субстанцией;
- только при быстром росте наблюдаются скопления малодифференцированных миобластов.

С другой стороны, миома имеет характерные черты *истинной опухоли*:

- моноклональный характер (Серов В.В., 1973), т.е. миома развивается из одной клетки или клона клеток, как любая опухоль. В зависимости от клетки-родоначальницы миома матки может быть сосудистой, эпителиоидной, аденоматозной, интравенозной (интравенозный сосудистый лейомиоматоз). В 1990 г. рядом авторов показано, что все клетки, которые составляют миоматозные узлы, имеют одинаковый 6-фосфат-дегидрогеназный электрофоретический тип;
- в большинстве случаев сразу закладываются несколько очагов роста (в 85% случаев миома матки множественная), но увеличиваются в размерах они с разной скоростью и не всегда в одно и то же время;
- миома матки имеет автономный рост (аутокринный механизм регуляции роста, обусловленный воздействием ростовых факторов, которые продуцируются миоцитами), но возможен и паракринный механизм регуляции роста опухоли, при котором клетки-фибробласты вырабатывают фактор роста (ФР), а миоциты образуют рецепторы к ФР, что стимулирует рост клеток и увеличение их числа;
- рост миомы матки, как и любой опухоли, сопровождается образованием новых сосудов (процесс неоангиогенеза), обусловленным продукцией ФР. Стимуляция экспрессии ФР усиливает пролиферацию эндотелиальных клеток. Сосуды миомы матки отличаются от нормальных по своему строению, так как имеют синусоидный характер, лишены мышечной оболочки. Кровоток в таких сосудах носит низкорезистентный характер, что способствует истинному росту миоматозных узлов;
- для пролиферирующих миом матки характерны повышенная «клеточность» (большее число клеток на единицу площади), более крупное гиперхромное ядро, которое содержит повышенное количество ДНК (увеличен синтез ДНК и РНК);
- в растущих миоматозных узлах происходят биохимические сдвиги, свойственные истинной опухоли: повышена скорость гликолиза как аэробного, так и анаэробного;

- хотя митотическая активность миом, как правило, низкая или отсутствует вовсе, клетки миомы экспрессируют факторы пролиферации и факторы, снижающие процесс апоптоза (генетически запрограммированное самоуничтожение измененной, больной, зараженной вирусом клетки);
- миомы матки, как всякие опухоли, растут, увеличиваются, могут достигать очень больших размеров (масса до 3–5, редко до 16 кг, диаметр 35–40 см и более), что невозможно для процесса регенерации и очаговой гиперплазии;
- в последние годы доказано наличие генетических нарушений при наследственной миоме (транслокация, делеция в длинном плече 7-й хромосомы, абберрации короткого плеча 6-й хромосомы, трисомия 12-й и замена 12q-хромосомы);
- морфологическое разнообразие миомы матки объясняется ее происхождением из клеток мезенхимы. Из этих клеток дифференцируются миобласты, клетки стромы, фибробласты, тучные и плазматические клетки.

Эпидемиология и частота встречаемости миомы матки

Миома матки является самым частым заболеванием у женщин позднего репродуктивного возраста, составляя, по данным различных авторов, от 10 до 30% (Вихляева Е.М., 2002). При профилактических осмотрах впервые миома матки выявляется у 1–5% женщин, среди гинекологических больных – у 30–35%.

При патоморфологическом исследовании из 100 умерших женщин различного возраста миома матки выявлена у 77–85%, множественная – у 84% из них.

Миома матки значительно реже встречается в молодом возрасте (до 20–30 лет), составляя 0,9–1,5%. Чаще всего это так называемая наследственная миома, когда у матери, близких родственниц также было это заболевание.

С годами частота миомы матки увеличивается. Быстрый рост миомы матки чаще происходит после 35 лет. Средний возраст выявления миомы матки – 35–40 лет. Так как развитие опухоли в среднем занимает 5–10 лет, можно полагать, что начало ее возникновения приходится на 30 лет, когда у женщин накапливаются последствия нескольких соматических,

гинекологических или нейроэндокринных заболеваний. Суммирование патологических факторов в этом возрасте вызывает мутацию клеток органов репродуктивной системы, что, вероятно, способствует возникновению миомы матки.

В возрасте 44–45 лет отмечается самая высокая частота оперативных вмешательств (чаще всего удаление матки), показанием к которым являются быстрый рост миомы матки, ее большие размеры или сочетание миомы с патологией эндометрия и яичников.

Таким образом, тенденция к росту опухоли усиливается в период, предшествующий и совпадающий с менопаузой, при накоплении факторов, вызывающих мутацию клеток в гормонозависимых органах и тканях. Для этого периода жизни женщины характерны функциональное напряжение нейроэндокринного звена, регулирующего репродуктивную систему, снижение гормональной функции яичников, повышение продукции гонадотропных и кортикоидных гормонов.

В первые 2 года после наступления менопаузы чаще всего происходят регрессия и исчезновение миоматозных узлов. Однако у 10–15% больных миома матки не исчезает. Это пациентки, вступающие в постменопаузу с довольно большими размерами миоматозных узлов (соответствующие сроку беременности 14–16 нед. и более), при сочетании миомы матки с рецидивирующей или атипической гиперплазией эндометрия, кистами и кистамами яичников, наружным генитальным эндометриозом, аденомиозом и другими факторами, которые оказывают стимулирующее действие на рост миомы матки.

Этиология

Этиология миомы матки до настоящего времени неизвестна, хотя исследователи довольно близко подошли к решению этого вопроса.

Известен традиционный взгляд на дисгормональную природу миомы матки. Много лет считали, что основной причиной ее возникновения является гиперэстрогения, в том числе локальная, а также недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, хроническая ановуляция и повышенная продукция гонадотропных гормонов. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что у 70–75% больных содержание эстрогенов и прогестерона во время менструального цикла находится в пределах нормальных значений.

Таблица 2.1

Клинико-морфологическая классификация миомы матки

Основные признаки	Простая миома	Пролиферирующая миома
1	2	3
Преобладающий возраст	Все возрастные периоды	Все возрастные периоды
Отягощенная наследственность (миома матки у близких кровных родственниц, а также опухоли яичников, операции удаления матки)	Частота редкая – 5–7%	Частота высокая – 37%
Анамнез	Отягощен: аборты, выскабливание слизистой тела матки, воспаления матки и придатков, эндометриоз, вторичное бесплодие. Отсутствие или малое количество родов	Отягощен: первичное бесплодие, высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия (рецидивирующие, атипические, рак эндометрия), патология яичников (поликистоз, кисты, кистомы, гипертекоз), ожирение III–IV степени
Репродуктивная функция	Чаще не нарушена	Нарушена (первые роды в 35–40 лет)
Клинические проявления	Чаще бессимптомная	Симптомная миома (быстрый рост, болевой синдром, патологические кровотечения)
Клинические проявления миомы матки в возрастном аспекте		
Начало заболевания чаще всего остается неизвестным		
Пик первичного выявления миомы матки приходится на 30–35 лет		

Продолжение табл. 2.1

1	2	3
Репродуктивный возраст	Длительное бессимптомное течение	Симптомная миома
Пременопаузальный возраст	Постепенный рост миомы матки. Дисфункциональные маточные кровотечения. Вторичные изменения в узлах	Быстрый рост миомы матки, менометроррагии, ациклические кровотечения. Выраженная анемия. Гиперпластические процессы эндометрия. Патологический климакс (40–45%)
Менопаузальный период (срок наступления менопаузы) Инволюция матки	51,6±0,5 лет. Как правило, в первые 2 года менопаузы — полная регрессия миом (за исключением плотных, небольших по размерам фибром с преобладанием фиброза и гиалиноза)	52,7±0,3 года. Регрессия большинства узлов происходит в первые 2–3 года менопаузы. В 18–20% случаев миоматозные узлы не уменьшаются в размерах или даже увеличиваются
Течение наступившей беременности	Как правило, без осложнений	Осложненное течение беременности и родов (угроза преждевременного прерывания, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, фетоплацентарная недостаточность, быстрый рост и некроз узлов)
Характеристика миоматозных узлов		
Локализация	Преимущественно подбрюшинная; межмышечно-подбрюшинная	Межмышечная; межмышечная с центрипитальным ростом; подслизистая

Продолжение табл. 2.1

1	2	3
Расположение	Дно и тело матки	Трубные углы, ребра тела матки, шеечно-перешеечная область, между листками широких связок
Количество миоматозных узлов	Единичные (1–4)	Всегда множественные (5 и более)
Размеры (наибольший диаметр в см)	Небольшие (до 5 см)	Большие (более 5 см)
Темпы роста	Медленный (годы)	Быстрый (месяцы) «скачок» роста (1–3 мес.)
Особенности роста миоматозных узлов	Увеличение размеров миоматозного узла за счет усиления синтеза элементов внеклеточного матрикса, соединительнотканного компонента (гиалиноз, фиброз, склероз), а также за счет вторичных изменений в узлах опухоли ишемического и дистрофического характера (отек, образование полостей, некроз)	Преобладает пролиферация клеточного (мышечного) компонента (незрелые миоциты, перициты, фибробласты). Апоптоз низкий. Нарушены соотношения между процессами пролиферации и апоптоза. Активный рост новых сосудов с низкорезистентным кровотоком (активный неоангиогенез). Возможен рост новых узлов из поверхностных слоев ранее существовавших миом («дочерние» миомы, конгломерат узлов)
Митотическая активность	Низкая (0–1 в 10 полях зрения)	Низкая (0–3 в 10 полях зрения). Митоз, по-видимому, растянут, блокирован с-тус