

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
28 декабря 2007 г.
Регистрационный № 027-0507

**КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЭРОЗИЕЙ
(ЭКТРОПИОНОМ) ШЕЙКИ МАТКИ ПУТЕМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
НАРУШЕННОГО ТИРЕОИДНО-ЯИЧНИКОВОГО ГОМЕОСТАЗА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; ГУ «Витебский государственный медицинский университет»; женская консультация № 2 ГУЗ ВГЦКБ г. Витебска

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. П.С. Русакевич, канд. мед. наук, доц. В.В. Янголенко, Н.П. Фокина

Минск 2008

Инструкция предназначена для повышения эффективности лечения эрозии (эктропиона) шейки матки путем последовательного устранения нарушений функции щитовидной железы и яичников с максимальным отказом от использования методов коагуляции.

Область применения – консервативная гинекология, гинекологическая эндокринология, онкологическая гинекология.

Уровень внедрения – женские консультации, смотровые и гинекологические кабинеты поликлиник, сельские врачебные амбулатории, объединенные родильные дома, гинекологические стационары многопрофильных больниц, онкогинекологические и эндокринологические диспансеры, одноименные стационары.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для применения в клинической практике разработанного метода лечения необходимы следующие лекарственные средства:

- препараты гормона щитовидной железы тироксина (таблетки, содержащие 50 мкг левотироксина);
- йодсодержащие препараты (таблетки, содержащие 100 и 200 мкг йода, что соответствует 131 и 262 мкг калия йодида);
- блокатор образования тиреоидных гормонов – тиамазол (таблетки, содержащие 5 мг препарата);
- монофазные низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом (таблетки в контурной упаковке, покрытые оболочкой);
- монофазные низко-, или микродозированные комбинированные оральные контрацептивы, содержащие высокоактивные гестагены 3 и 4-го поколений – в виде таблеток в контурной упаковке, покрытых оболочкой;
- природный прогестерон и его производные (таблетки по 10 мг);
- синтетические производные норстероидов (таблетки норэтистерона ацетата по 5 мг);
- циклическая метаболическая витаминотерапия;
- микроэлементы (таблетки, содержащие 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг кальция и 400 МЕ холекальциферола).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эрозии (псевдоэрозии) и эрозированные эктропионы шейки матки без воспалительной реакции у женщин репродуктивного возраста, страдающих заболеваниями щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- манифестный тиреотоксикоз;
- индивидуальная непереносимость препаратов;
- злокачественные заболевания любой локализации;

- беременность;
- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- почечно-печеночная недостаточность;
- поздние осложнения сахарного диабета;
- тромбофлебит;
- эпилепсия;
- депрессивные состояния;
- длительная иммобилизация пациентки;
- планируемые хирургические вмешательства.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Состоит из ряда последовательно выполняемых лечебных этапов.

Этап I. Показания – наличие у больных с эрозией (эктропионом) шейки матки изменений функции щитовидной железы, сопровождающихся нарушением синтеза и выделения в кровь гормонов яичников.

Задачи лечения: 1) восстановить функциональные нарушения щитовидной железы; 2) устранить вторичные, соподчиненные изменения в гормональной функции яичников; 3) способствовать полной эпителизации либо регрессии эрозии (эктропиона) шейки матки и избежать выполнения деструкции (прижигания) патологического очага.

Варианты лечения – определяются *нозологической формой поражения щитовидной железы* и нарушением ее функционального состояния.

I. Йододефицитные состояния щитовидной железы

1. Эутиреоидное состояние (диффузный эндемический зоб; многоузловой зоб; зоб, связанный с йодной недостаточностью неутонченного генеза)

Ежедневно (на протяжении 3 месяцев) назначают внутрь (утром натощак) комбинированную терапию индивидуально подобранными дозами (50-75-100 мкг/сут) препаратов левотироксина и средств, содержащих 200 мкг йода, что соответствует 262 мкг калия йодида.

Одновременно используют микроэлементы (таблетки, содержащие 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг кальция и 400 МЕ холекальциферола) – по 1 таблетке 1 раз в сутки.

2. Гипотиреоидное состояние (диффузный эндемический зоб)

Проводят заместительную терапию препаратами левотироксина в дозе 100-125 мкг/сут. Левотироксин назначают утром до завтрака в стартовой дозе 25-50 мкг, увеличивая в дальнейшем каждые 3-4 недели дозу на 25 мкг до индивидуальной заместительной суточной дозы. Лечение осуществляют под контролем содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови (норма 0,5-2,0 мкМЕ/мл).

Минералотерапия микроэлементами (таблетки, содержащие 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг кальция и 400 МЕ холекальциферола) – по 1 таблетке 1 раз в сутки.

II. Диффузный токсический зоб

Препаратом выбора является тиамазол. После достижения эутиреоидного состояния щитовидной железы доза препарата должна составлять 10-20 мг/сут (2-4 таблетки). Для подавления зобогенного эффекта, гиперпродукции ТТГ и при наличии побочного действия в виде офтальмопатии к лечению добавляют препараты левотироксина – по 25 мкг 1 раз в сутки утром натощак.

III. Гипотиреоз

Отдельно выделяют состояния сниженной функции щитовидной железы, возникающие и протекающие на фоне аутоиммунных процессов и после проведения хирургического лечения патологии в ней.

1. Спонтанный гипотиреоз, вызванный аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Применяют заместительную терапию препаратами левотироксина – утром натощак по 100-125 мкг/сут. Первоначально их используют в стартовой дозе 25-50 мкг (утром до завтрака), увеличивая ее в дальнейшем (каждые 3-4 недели) на 25 мкг до индивидуальной суточной дозы 125-150 мкг/сут. При этом обязательным является контроль содержания ТТГ в плазме крови (норма 0,5-2,0 мкМЕ/мл).

Минералотерапия (таблетки, содержащие 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг кальция и 400 МЕ холекальциферола) – по 1 таблетке 1 раз в сутки.

2. Гипотиреоидное состояние после хирургического лечения патологии щитовидной железы

Перорально назначают комбинированную терапию индивидуально подобранными дозами (50-75-100 мкг/сут) препаратов левотироксина (утром натощак) со средствами, содержащими 100 мкг йода в сутки (131 мкг калия йодида) – под контролем уровня ТТГ в крови.

Минералотерапия (таблетки, содержащие 1250 мг кальция карбоната, что соответствует 500 мг кальция и 400 МЕ холекальциферола) – по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Тесты контроля I этапа. В динамике лечения исследовать гормональную функцию щитовидной железы и яичников, изучить степень заживления эрозии шейки матки (данные кольпоскопии) – как критериев определения необходимой длительности и объемов терапии.

Этап II. Показания – наличие (сохранение) яичниковой гормональной дисфункции и неполное заживление эрозии (эктропиона) шейки матки, несмотря на полное устранение изменений функции щитовидной железы на предыдущем этапе.

Задачи: 1) поддержать эутиреоидное состояние в организме; 2) восстановить нарушенный яичниковый гормональный гомеостаз у больных с

эрозией (эктропионом) шейки матки; 3) добиться полной эпителизации (регрессии) патологического очага на шейке матки с отказом от коагуляции органа («органосохранение»).

Варианты лечения – применяют *дифференцированный подход*. Он определяется формой имеющихся нарушений овариально-менструального цикла (овуляторные, ановуляторные, гиперандрогенные и др.), с соответствующими изменениями гормонального гомеостаза в организме.

I. Овуляторные нарушения

1. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ)

Программы лечения:

- натуральные (по 100-300 мг/сут внутрь либо интравагинально) или синтетические гестагены (прогестерон – по 0,5 мл 2,5% раствора внутримышечно через день либо по 1 мл 1% раствора внутримышечно ежедневно) – во вторую фазу менструального цикла (16-25 день) в течение 3-6 мес.;

- производные прогестерона (дидрогестерон, или ретропрогестерон – по 10 мг 2 раза в день; медроксипрогестерон – 10 мг/сут) либо норстероиды (норэтистерона ацетат) – 5-10 мг/сут во вторую фазу менструального цикла в течение 3-6 мес.;

- низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы (эстроген-гестагенные препараты) с выраженным гестагенным эффектом – в общепринятом контрацептивном режиме на протяжении 6 мес.;

- лечение гиперпролактинемии, гиперандрогении по общепринятым установкам.

2. Недостаточность обеих фаз менструального цикла

Программы терапии:

А. Циклическая метаболическая витаминотерапия

Схема:

- с 8-9-го дня менструального цикла в течение 5-6 дней назначают следующий лекарственный комплекс:

- кокарбоксилаза – по 100 мг внутримышечно либо бенфотиамин по 0,01 3 раза в день;

- рибофлавина мононуклеотид – по 1 мл внутримышечно или комплексный препарат, содержащий витамины группы В – по 1-2 таблетки 3 раза в день;

- пантотенат кальция – по 1 таблетке 3 раза в день либо 20% раствор по 2 мл внутримышечно;

- липоевая кислота – по 0,012 – 3 раза в день либо 0,5% раствор внутримышечно;

- α-токоферола ацетат (витамин Е) – по 300 мг (капсулы) в сутки.

☉ с 13-14-го дня цикла также в течение 5-6 дней последовательно применяют другой лекарственный комплекс, включающий в себя следующие компоненты:

- рибоксин – по 0,2 г 3 раза в день;
- пиридоксальфосфат – по 0,01 г 3 раза в день, или комплексный препарат, содержащий витамины группы В – по 1-2 таблетки 3 раза в день;
- фолиевую кислоту – по 1 мг 3 раза в день (3 мг/сут);
- фитин – по 0,25 г 3 раза в день;
- α-токоферола ацетат (витамин Е) – по 300 мг в сутки;
- калия оротат – по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день (1,5 г/сут).

Указанное лечение проводят в течение 3 менструальных циклов.

Б. Циклическая гормонотерапия

Варианты терапии:

☉ синтетические эстрогены (микрофолин) назначают в дозе 0,05 мг с 5-го дня менструального цикла в течение 10 дней, с 16-го по 25-й день применяют прогестерон или его производные (дидрогестерон, медроксипрогестерон) в общепринятых дозах на протяжении 3 мес.;

☉ при отсутствии синтетических эстрогенов используют комбинированный препарат, содержащий 2 мг натурального эстрогена эстрадиола (или его эфиров) и 10 мг дидрогестерона (производное прогестерона) – по 1 таблетке в день с 1-го по 25-й день цикла; дополнительно с 16-го по 25-й день цикла назначают дидрогестерон (ретропрогестерон) – по 10 мг (1 таблетке) в день. Лечение проводят 3 мес. подряд.

II. Ановуляторные нарушения

1. Хроническая гиперэстрогенная (гипоэстрогенная) ановуляция с персистенцией (атрезией) фолликула и гиперпластическим процессом эндометрия (железистая, железисто-кистозная гиперплазия) у женщин репродуктивного возраста

Назначают следующие «чистые» гестагены либо прогестагены прогестеронового и норстероидного ряда:

- медроксипрогестерона ацетат – по 10 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3-6 мес.;
- 17-оксипрогестерона капронат (17-ОПК) – по 250 мг внутримышечно на 14 и 21-й дни менструального цикла в течение 3-6 мес.;
- дидрогестерон (ретропрогестерон) – по 20 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла или при неполноценной лютеиновой фазе (НЛФ) на фоне гиперэстрогенного состояния – по 20-30 мг/сут с 11-го по 25-й день цикла в течение не менее 6 мес.;
- норэтистерона ацетат – по 5-10 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес.

2. Хроническая гиперэстрогенная (гипоэстрогенная) ановуляция с персистенцией (атрезией) фолликула и гиперпластическим процессом эндометрия (железистая, железисто-кистозная гиперплазия) у женщин репродуктивного возраста при нерегулярном менструальном цикле

Используют монофазные микро- и низкодозированные КОК с гестагенами последних поколений – по 1 таблетке из контурной упаковки

ежедневно согласно инструкции на протяжении 6 мес. Препараты подавляют овуляцию, пролиферативную и митотическую активность эндометриального эпителия, оказывают другие положительные эффекты. После их отмены возможно наступление ребаунд-эффекта (восстановление менструального цикла, нормализация гормонального фона, овуляции, фертильности, ликвидация гиперпластического процесса в эндометрии и эндоцервиксе).

III. Гиперандрогенные состояния

1. Надпочечниковая гиперандрогения

Препаратами выбора служат глюкокортикоиды (чаще – преднизолон, метилпреднизолон, реже – дексаметазон) в индивидуально подобранных и эквивалентных дозах (0,125-0,5 мг/сут по дексаметазону). Их назначают в непрерывном режиме в 1-2 приема утром и вечером (в зависимости от суммарной используемой суточной дозы) в течение 3-4 мес. (не ранее чем за 6 мес. до планируемой беременности) с последующей (по показаниям) фармакологической индукцией овуляции.

2. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), или гиперандрогения яичникового генеза. Смешанная гиперандрогения

На первом этапе яичниковой либо на втором – смешанной гиперандрогении применяют низкодозированные монофазные КОК с антиандрогенным эффектом с учетом степени выраженности андрогенизации у женщины и антиандрогенной активности препарата.

В случаях слабовыраженной андрогенизации препаратами выбора являются КОК с гестагеном в виде дроспиренона. При умеренной гиперандрогении – препарат, содержащий в качестве прогестагена диеногест (диеногестрил). При выраженной гиперандрогении наиболее показаны препараты, содержащие мощные антиандрогены (ципротерона ацетат). Длительность приема КОК – 3 мес.

В качестве других средств с антиандрогенными свойствами можно применять в контрацептивном режиме препараты, содержащие комбинацию прогестагена с эстрогеном в той же длительности. Дальнейшее лечение больных всегда индивидуальное и зависит от цели и задач терапии.

Тесты контроля и эффективность II этапа. В динамике лечения исследуют гормональную функцию щитовидной железы и яичников, изучают степень заживления эрозии шейки матки (данные кольпоскопии и других методов) – как критериев определения необходимой длительности и объемов терапии.

После устранения нарушений яичникового гормонального гомеостаза происходит уменьшение размеров патологического очага (эрозии, эктропиона) на шейке матки, а у определенного контингента пациенток – полная эпителизация и отпадает необходимость проведения агрессивного лечения (деструкция физическими и другими факторами).

Этап III. Показания – отсутствие (частичный эффект) эпителизации эрозии (эктропиона) шейки матки у женщин при полном устранении изменений функции щитовидной железы, яичников (нормализация

тиреоидно-яичникового гомеостаза), восстановлении клинических и субклинических параметров менструального цикла вследствие фармакологических воздействий на предыдущих этапах.

Цель – полное оздоровление женщин, имеющих патологический очаг (эрозия, эктропион) на шейке матки.

Варианты лечебных воздействий – осуществляют *элективную (избирательную) деструкцию* патологического участка (эрозии, эктропиона) на шейке матки.

Тесты контроля окончательной эффективности разработанного метода лечения

Определяются основной целью лечения и вытекающими из нее этапными задачами. На окончательном этапе терапии эрозии (эктропиона) шейки матки проводят рутинные методы онкологической диагностики (цитологический, кольпоцервикоскопический, гистологический), позволяющие констатировать полное заживление изменений в экзоцервиксе шейки матки (ликвидация эрозии, эктропиона).

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Подразделяют на осложнения проводимой тиреоидной коррекции и гормональной терапии измененной функции яичников.

I. Осложнения тиреостатической терапии: развитие лейкопении
Методы коррекции – в течение 3 недель назначают внутрь стимуляторы лейкопоэза:

метилурацил – по 0,5 г 3 раза в день;

нуклеината натрия – по 0,1 г 3 раза в день;

пентоксил – по 0,2 г 3 раза в день.

II. Осложнения гормональной коррекции нарушенной функции яичников

При лечении эстроген-гестагенными препаратами у больных могут возникать следующие побочные явления: тошнота, подавленность настроения, головная боль, снижение либидо, боль в икроножных мышцах, субфебрилитет, прибавка веса, внеочередное маточное кровотечение.

Методы коррекции:

- тошнота исчезает самостоятельно на втором месяце приема комбинированных оральных контрацептивов, для удаления диспепсических расстройств рекомендовано применение препаратов в вечерние часы (после ужина);

- при подавленности настроения, головной боли, снижении либидо, субфебрилитете на фоне лечения прогестагенами рекомендуют витамин В₆ (пиридоксальфосфат) в дозе 20-40 мг/сут;

- в случае внеочередного маточного кровотечения («кровотечение прорыва») на фоне приема микродозированных (содержащих 0,02 мг этинилэстрадиола) КОК следует перейти на прием низкодозированных КОК;

- при увеличении массы тела на 3-4 кг и более назначается диета № 9 (1800 ккал), мочегонные средства (производные тиазидов) – 12,5 мг утром до завтрака, необходимо заменить низкодозированные КОК на микродозированные;

- при возникновении болей в икроножных мышцах низкодозированные КОК, содержащие 0,03 мг этинилэстрадиола, заменяют на микродозированные КОК.