Приложение
към член единствен

ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Съдържание

I. Аборти

II. Преждевременно раждане

III. Повръщане през ранна бременност

IV. Хипертензивни нарушения през бременността. Прееклампсия

V.Моларна бременност

VI. Хемолитична болест

VII. Преждевременно отлепена прикрепена на нормално място плацента

VIII. Предлежаща плацента

IX. Раждане и следродилни кръвотечения

X. Хеморагичен шок в акушерството

XI. Пуерперален мастит

XII. Следродов ендометрит/ ендомиометрит

XIII. Диагностика и лечение на стерилитет при жената

XIV. Асистирана репродукция

XV. Дисфункционални маточни кръвотечения

XVI. Инконтиненция при жената

XVII. Възпалителни заболявания на женската репродуктивна система:

1. Бактериална вагиноза
2. Вагинална кандидоза
3. Вагинална трихомониаза
4. Генитална хламидиаза
5. Урогенитални микоплазми
6. Генитален херпес
7. Генитални HPV инфекции

XVIII. Тазова възпалителна болест

XIX. Токсо-инфекциозен шок в гинекологията

XX. Ендометриоза

XXI. Миома на матката

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

I. АБОРТИ

- **По МКБ-10**: Спонтаният аборт се кодира с O03, а другите видове са съответно:
- с O04 - *терапевтичен*, с O05 - други видове и с O06 – *неуточнен*.

Всеки вид може допълнително да бъде класифициран с четвърти знак от .0 до 0.9. на база клиничната картина.

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение

Спонтанният аборт (СА) се дефинира като спонтанна експулсия или екстракция на ембриона или плода с тегло под 700 гр. и/или срок на бременността до 25+6 г.с.

Епидемиология. Честотата на СА е между 10 и 20% от всички клинични бременности. Около 80% от всички спонтанни аборти настъпват до 12 г.с. При използване на ЧХГ за диагноза на бременността, нивата на спонтанни аборти достигат до 31% като 70% от тях настъпват преди бременността да бъде диагностицирана с методите на образната диагностика. При повтарящи се ранни спонтанни аборти 1/3 от тях настъпват до 8 г.с.

1.2. Етиология и патогенеза. Водеща причина за спонтанните аборти са хромозомните аномалии, честотата на които достига до 82 – 88%. Най- честите варианти на хромозомни аномалии са автозомни тризомии – 52%, монозомия Х – 19%, полиплоидии – 22%. В 7% от случаите се наблюдават други форми на хромозомни аберации. В 80% от случаите настъпва смърт на ембриона и последваща експулсия на плодното яйце. Втората по значимост етиологична причина е ендометрит с различна етиология, обуславящ възпалителни промени в маточната лигавица и препятсващ нормалната имплантация и развитие на плодното яйце. Сред другите причини за спонтанни аборти са анатомични, ендокринни, инфекциозни и имунологични фактори.

Рискови фактори за СА. Не винаги етиологията на СА може да бъде изяснена. Известни са, обаче, редица рискови фактори, сред които:
- *Възраст* – един от основните рискови фактори при здрави жени. При възраст между 20 и 30 год. риска от спонтанен аборт е между 9 и 17%, при възраст над 35 год. – 20%, над 40 год. – 40%, над 45 год.- 80%.
- *Паритет* – при жени с две и повече бременности риска от спонтанен аборт е по-голям, отколкото при нераждали.
- *Анамнеза* за предишни спонтанни аборти – при данни за един предшестващ аборт риска е 18-20%, при два предшестващи аборта – 30%; над три аборта – 43%. При жени, чиято предишна бременност е завършила с живораждане риска от спонтанен аборт е 5%.
- *Тютюнопушене* – пушенето на над 10 цигари на ден увеличава риска от спонтанен аборт в I триместър.
- *Хипертермия* – повишаване на температурата над 37.7 С е свързано с увеличаване честотата на спонтанни аборти
- *Травма* – включително и инвазивни методи за пренатална диагностика (хорионбиопсия, амниоцентеза, кордоцентеза), риска е между 1 и 3%.
- *Дефицит на фолиева киселина* – при концентрации под 2,19 ng/ml (4,9 nmol/l), риска за спонтанен аборт между 6 и 12 г.с. е увеличен.

1.3. Патоанатомия. При ранните аборти най-честата патоанатомична находка е кръвоизлив и некроза в decidua basalis и хорион, ембрион може да липсва. При късните аборти се изследват промените в плацентата- най-често оток, некроза, инфаркти, възпалителни промени.

1.4. Клиниачна картина. В болшинството от случаите пациентите съобщават за генитално кървене, болки ниско в корема и кръста. В зависимост от клиничните характеристики и особностите се различават:

1.4.1. Спонтанни аборти - ранен и късен

1.4.1.1. Ранен спонтанен аборт - до 12 г.с.

а. Заплашващ - abortus imminens

б. Започващ - abortus incipiens

в. прогредиентентен - abortus progrediens

г. инкомплетен - abortus incompletus

д. Комплетен - abortus completus

е. Задържан - missed abortion

1.4.1.2. Късен спонтанен аборт – след 12 г.с.

а. аборт тип „раждане" – протича с болки и контракции;

в. аборт тип „цервикална недостатъчност" – протича с безболково разширение на целвикалния канал, пролабиране на околоплодния мехур, изтичане на околоплодна течност.

1.4.1.3. Хабитуален аборт - ранен или късен. Дефинира се като 3 или повече последователни спонтанни аборта.

1.4.2. Изкуствен или предизвикан аборт

Може да бъде:

а. аборт по желание

б. аборт по медицински показания

в. криминален аборт

В клиничен план етапите на протичане са същите като пре спонтанните аборти.

Особена форма на аборт е септичният или усложнен аборт. Характеризира се с фебрилитет, болки, кървене, задържани части от продукта на концепцията, лабораторни данни за локализирана или генерализирана инфекция. Септични могат да бъдат както спонтанните, така и предизвиканите аборти.

1.5 Диагноза. Диагнозата на СА се поставя основно на база клиничната картина, огледа със спекулум, гинекологичен (бимануален) преглед и ултразвуково изследване (УЗИ). При ранните спонтанни аборти водещ симптом е кръвотечението, а при късният спонтанен аборт е болката в резултат на маточните контракции. При късният спонтанен аборт тип цервикална недостатъчност е характерно безсимптомното разширение и скъсяване на маточната шийка, най-често с пролабирал околоплоден мехур във влагалището. Ултразвукови признаци за заплашващ или настъпил аборт са:

- Липса на сърдечна дейност на ембрион с CRL ≥ 5 мм;
- Липса на ембрион при наличие на плоден сак с размер над 25 мм ;
- Неправилна форма и размер на жълтъчното мехурче;
- Сърдечна честота на ембриона < 100 удара/мин в 5-7 г.с.;
- Наличие на ретрохориален хематом ≥ 25% от размера на плодното яйце.

1.6. Диференциална диагноза. Прави се с ектопии и полипи на маточната шийка, патология на трофобластта- molla hydatidosa, ектопична бременност, миома на матката, карцином на маточната шийка и влагалището.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Терапевтичното поведение се определя от вида аборт и срока на бременността.

При аборт до 12 г.с. прилаганата лекарствена терапия използва различни групи и режими на приложение на лекарствени средства, с цел потискане маточните контракции, заместване дефицита на хормони, витамини и олигоелементи, както и антибиотици за профилактика усложненията на инфекцията и нискомолекулни индиректни антикоагуланти и антиагреганти в случаите с вродени високорискови тромбофили и антифосфолипиден синдром. Прилага се и хигиенно-диетичен режим.

При късен аборт тип цервикална недостатъчност се извършва серклаж на маточната шийка или се поставя силиконов песар в оптимален срок между 14 -18 г.с. Може да се приложи ат и геи микронизиран прогестерон вагинално – по 200 мг. вечер.

Хирургичните процедури, които се използват за завършване на прогредиентния, инкомплетния, комплетния и задържания аборт, включват евакуация на продукта на концепцията (плодни части, плацента) и ревизия на маточната кухина чрез кюретаж или вакуум аспирация.

При късните аборти се използват добре познатите методи за завършване на раждането.

В случаите на усложнен или криминален аборт, оценка и лечение на общото състояние на жената, както и целостта на детеродните органи е задължително. Прилагат се антибиотици (двойна или тройна комбенация), нискомолекулни хепарини, симпточатични средства. В тежките случаи, в интерес на живота на жената, може да се наложи издършването на хистеректомия.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

3.1.1. Прогестеронът и неговите деривати се прилагат еднократно (депо) или от 3 до 5 дни – пер ос или вагинално в дози 200-600 mg/дневно;

3.1.2. Спазмолитици - Drotaverine hydrochloride (tabl 40 mg); Hyoscine butylbromide (tabl 10 mg, inj. 20 mg/ml), Fenpiverinium+Metamizole sodium+Pitofenone (tabl 10 mg, amp 2 ml); Papaverin hydrochloride(tabl 40 mg, amp 20 mg/ ml 2-3 пъти/дневно);

3.1.3. Антипростагландинови нестероидни противовъзпалителни:

Indometacin (supp. 100 mg);

3.1.4. Витамини и олигоелементи. Лечението с витамини и олигоелементи има теоретична основа, но недоказана ефективност. Използват се: vit. A 50000 E/дневно; vit. E 40 mg/дневно, Ac. Folicum – 400 mcg/дневноМагнезиеви препарати: Magnesium sulfate (amp 200/10 ml, 400/10 ml);Magnesium orotarte (tabl 500mg), Magnesium aspartate (tabl 500mg), Magnesium citrate (gran 300 mg);

3.1.5. Блокери на калциеви канали: Nifedipin (tabl 10 mg и 20 mg)

3.1.6. Бета миметици: Hexoprenaline (amp 10 mcg/2 ml)

3.1.7. Нискомолекулни индиректни антикоагуланти: Heparin sodium (25 000 I.U/ 5ml); Enoxaparin sodium (0,2 ml; 0,4 ml; 0,6 ml); Nadroparin (0,3 ml; 0,4 ml; 0,6 ml; 0,8 ml)

3.1.8. Антиагреганти: Acetylsalicylic acid (tabl 150 mg) профилактична доза дневно – при високорискови вродени и придобити тромбофилии;

3.1.9. Антибиотици: пеницилинови и цефалоспоринови производни, а при усложнен аборт – метронидазол и аминогликозиди.

3.2. Оценка на кливичната ефективност. Запазване на бременността или комплетен аборт.

АБОРТ ПО ЖЕЛАНИИЕ И АБОРТ ПО МЕДИЦИНСКИ ПОКАЗАНИЯ

Прекъсването на бременност по желание и по медицински показания е регламентирано в настоящия Стандарт по акушерство и гинекология, влязъл в сила чрез съответна Наредба на МЗ през април 2021 г. Той съдържа редица основни елементи на Наредба № 2 от 1 февруари 1990 г. за условията и реда за изкуствено прекъсване на бременност,. Също в стандарта са регламентирани и показанията за прекъсване на бременност по медицински показания, но със значително осъвременяване на индикациите в сравнение с действалата преди това Наредба.

Аборт по желание се извършва по искане на всяка бременна жена ако:

1. срокът на бременността й е до 12 гестационни седмици;

2. няма заболяване, при което прекъсването на бременността може да доведе до усложнения, заплашващи здравето и живота й, посочено в списъка по приложение № 1.

Методи за изкуствено прекъсване на бременност

Хирургични методи – дилатация и кюретаж на маточната кухина; вакуум аспирация на маточното съдържимо. Прилагат се в първи триместър.

Медикаментозни методи – Мизопростол самостоятелно или в комбинация с Мифепристон до 49 дни от ПРМ или 7 г.с. Приложението на Мифепристон и Мизопростол след 12 г.с. за извършване на аборт по медицински показания (терапевтичен аборт) е off label, но е утвърдена световна практика. Дозите и схемите на приложението им зависят от гестационната възраст, от това дали плодът е жив или е загинал интраутеринно и са подробно посочени в препоръки и схеми на утвърдени световни професионални организации (напр. FIGO).

3.3. ИЗПОЛЗВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ:

1. Progesterone – ATC: G03DA04
2. Dydrogesterone – ATC: G03DB01
3. Drotaverine – ATC: A03AD02
4. Hyoscine – ATC: A03AD02
5. Papaverin hydrochloride – ATC: A03AD01
6. Cefazolin – ATC: J01DA04
7. Vit. A – ATC: A11CA01
8. Vit. E – ATC: A11HA03
9. Folic acid – ATC: B03BB01
10. Heparin sodium – ATC: B01AB01
11. Enoxaparin sodium – ATC: B01AB05

12. Nadroparin calcium – ATC: B01AB06
13. Acetylsalicylic acid – ATC: N02BA01 и B01AC06
14. Hexoprenaline – ATC: R03AC06 и G02CA00
15. Magnesium sulfate – ATC: A12CC02 и B05XA05
16. Magnesium orotarte – ATC: A12CC09
17. Magnesium aspartate – ATC: A12CC05
18. Magnesium citrate – ATC: A12CC04
19. Indometacin – ATC: M01AB01 и M02AA23
20. Nifedipine – ATC: C08CA05
21. Ampicillin – ATC: J01CA01
22. Ampicillin sulbactam – ATC: J01CR01
23. Cefuroxime – ATC: J01DC02
24. Topogyn – ATC: G02AD06
25. Mifepristone – ATC: G03X01

II. ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РАЖДАНЕ

По МКБ-10:

- **Код О60 -** Преждевременно (предтерминно) раждане

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Според дефиницията на СЗО като преждевременно (предтерминно) се дефинира раждане на потенциално жизнеспособен плод преди 37 завършени гестационни седмици, считано от първия ден на последната редовна менструация. Според сега действащия български Стандарт по акушерство и гинекология от 2021 г. Плодът се определя като потенциално жизнеспособен, ако е с телесна маса при раждането ≥ 700 г. и/или гестационна възраст над 25+6 г.с., независимо дали плодът е роден жив или мъртъв. Ако плодът е роден с признаци на живот и е телесна маса под 700 г. и/или гестационна възраст под 25 г.с., но преживее поне 3 денонощия (72 часа), той също се дефинира като раждане. Преждевременното раждане (ПР) може да бъде ***спонтанно или предизвикано (ятрогенно)***. В последния случай то се предприема поради състояния на бременната, които застрашават здравето и живота и (тежка преeклампсия, диабет, други неакушерски заболявания) или по причини от страна на плода (ИУРП, фетално страдание).

Според срока, в който настъпва, предтерминното раждане се дели на: екстремно ранно (преди 28+6 г.с.), ранно (между 28 и 32+6 г.с.); умерено ранно (между 32 и 34+6 г.с.), късно (между 34 и 36+6 г.с.). •

Според теглото при раждането новородените се разделят на такива с ниско тегло (под 2500 г.), много ниско тегло (под 1500 г.) и екстремно ниско тегло (под 1000 г.). Предтерминно родените могат да бъдат с ниско, много ниско или екстремно ниско тегло, което, обаче е съответно за гестационната възраст. В други случаи ниското тегло може да е по-малко от очакваното, т.е. да има и прибавена интраутеринна ретардация на плода (ИУРП).

1.2. Етиопатогенеза. Причините за спонтанно предтерминно раждане в 50% от случаите остават неясни. Затова предпочитаме да говорим за ***рискови фактори (РФ) за преждевременно раждане.*** До ПР могат да доведат причини от страна на майката, плода, плацентата, околоплодната течност, околната среда или комбинация от тях. Не винаги конкретната причина за ПР при дадена пациентка може да бъде идентифицирана.

1.2.1. ***Общи майчини рискови фактори***

• ***анамнестични (***предшестващи спонтанни и изкуствени аборти, предшестващо ПР или спонтанен аборт във втори триместър – САВТ), фамилна анамнеза за предтерминно раждане при майката на бременната.

• ***възраст –*** под 18 и над 37 години.

• ***тегло и промените му през бременността –*** поднормено, наднормено/затлъстяване, недохранване, недостатъчно наддаване на тегло.

• ***придружаващи хронични заболявания -*** анемии, бъбречни, ендокринни, хипертония;

• ***остри общи инфекциозни заболявания и хронични инфекции****:*

- вирусни и бактериални инфекции (HIV, хепатит В и С, от група TORCH, COVID-19 и др.), уроинфекции, нелекувани зъбни инфекции (периодонтит).

• ***психично състояние и заболявания*** – антенатални депресивни синдроми, тревожни състояния и безпокойство, стресови житейски събития (развод, раздяла, смърт), липса на подкрепа от партньор или близките;

• ***стерилитет и АРТ.***

• ***Генетични и имунологични фактори.***

1.2.2. ***Акушерски и гинекологични фактори***

• ***инфекциозни процеси с локален характер – цервико-вагинална инфекция и хориоамнионит.*** Инфекцията често е смесена и е причинена от ***аероби и анаероби,***
• ***преразтягане на матката – многоплодна бременост***, ***хидрамнион;***

• ***миоми и аномелии на матката*** (еднорога, двурога, септирана, хипопластична);

• ***фактори от страна на маточната шийка – цервикална недостатъчност или прекарани оперативни интервенции*** върху маточна шийка (конизация, ампутация).

1.2.3. ***Фактори от страна на плода, плацентата и околоплодната течност –*** ниско прикрепена или предлежаща плацента, генитално кървене в първи и втори триместър, абрупцио на плацентата, неправилни предлежания на плода или аномалии в неговото развитие;

1.2.4. ***Фактори на околната среда и начина на живот –*** употреба на алкохол и наркотични средства, тютюнопушене, стресова физически и психически работа, продължително (над 4 часа) изправено положение, ежедневно пътуване до работното място (над 30 км).

1.3. Патоанатомия. Най-честата патоанатомична находка са кръвоизливи и некроза в decidua basalis, промени в плацентата – най-често оток, некроза, инфаркти, възпалителни промени. При СПОМ може да липсват установими промени в плацентата и мембраните.

1.4.Клинична картина. Белег на преждевременно раждане е появата на маточни контракции (МК), обикновено болезнени, през 10 минути или по-често, с продължителност 30 секунди или повече, с тенденция да зачестяват. В 30-40% от случаите ПР дебютира със спонтанно предтерминно пукване на околоплодния мехур с или без промяна на маточната шийка (МШ).

1.5. Диагноза. Диагнозата на ПР се базира класически на ***анамнезата за наличие на регулярни, болезнени маточни контракции***, съпроводени с промяна на ***цервикалния статус***. Наличието на МК се установява чрез палпаторна оценка на маточната актимност и/или външна кардиотокография. Промените в цервикалния статус се установяват чрез вагинален акушерски преглед и/или ултразвуково изследване (УЗИ).

1.6. Диференциална диагноза. Важно е да се разграничи ***заплашващото ПР (***характеризира се с единични или нерегулярни маточни контракции и липса на промяна в цервикалния статус) от ***декларирано ПР*** **(**повече от една маточна контракция на 10 минути и промяна в цервикалния статус). При ППОМ процесът е необратим и преждевременното раждане се определя като ***прогредиентно.***

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Бременните със заплашващо или декларирано преждевременно раждане неотложно се хоспитализира. Снема се анамнеза (честота и продължителност на МК, изтичане на околоплосна течност) и се определя акушерския статус чрез вагинален преглед, като се отчитат състоянието на маточната шийка (степени на размекване и изглаждане, наличие на разкритие), състоянието на околоплодния мехур, предлежанието на плода. При заплашващо предтерминно се прилагат: bed rest, хидратация, спазмолитична терапия (пер ос или парентерално). При неповлияване на МК или прогресираща промяна в цервикалния статус се

преминава към токолитична терапия с бета-миметици, магнезиеви препарати, инхибитори на простагландиновия синтез, калциеви антагонисти, инхибитори на окситоцина. Целта на задържащата терапия е: 1) да се транпортира бременната до здравно заведение, което разполага с II или III ниво неонатологично отделение (в зависимост от гестационния срок); 2) да се проведе кортикостероидна При неповлияване на МК или прогресираща промяна в цервикалния статус се преминава към токолитична терапия с бета-миметици, магнезиеви препарати, инхибитори на простагландиновия синтез, калциеви антагонисти, инхибитори на окситоцина. Целта на задържащата терапия е: 1) да се транпортира бременната до здравно заведение, което разполага с II или III ниво неонатологично отделение (в зависимост от гестационния срок); 2) да се проведе кортикостероидна профилактика (КСП) при гестационен срок между 25 и 34 г.с. Именно поради това продължителността на лечението не трябва да надвишева 48 часа. При преждевременно пукнат околоплоден мехур (ППОМ) се прилага рутинно антибиотична профилактика – поради риска от инфекция за бременната и плода. Контраиндикации за задържаща терапия са напреднало раждане, тежка преeклампсия, вкл. HELLP синдром и еклампсия, тежко бъбречно и сърдечно заболяване на майката, диабет, абрупцио на плацентата с фетален дистрес и нарушения на хемостазата, предлежание на плацентата с обилно кървене, хориоамнионит, тежки системни инфекции на бременната, фетално страдание (фетален дистрес), несъвместими с живота аномалии на плода, интраутеринно загинал плод. Относителни индикации за задържаща терапия са заболявания на бременната в тежка форма и с усложнения – диабет, тежко бъбречно и сърдечно заболяване на майката, тежка хипертония (предшестваща бременността или индуцирана от нея), предлежаща плацента след 35 г.с. В редица случаи решението за започване на задържаща терапия или за даване ход на раждането/родоразрешение се преценява индивидуализирано и след обсъждане със специалисти от други области на медицината.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

Спазмолитична терапия:

- Papaverinum hydrochloride 3x2 amp./24h i.m.
- Drotaverine 3x2 amp./24h i.m.

Токолотична терапия:

- Hexoprenaline 0,01mg/2ml. 2 amp. в 500 ml. 0,9% NaCl или 5% Глюкоза + verapamil hydrochloride 1 amp. 5mg./2ml i.v. с начален дебит 8-10 gutt/min и се повишава според повлияването на МК
- Магнезиев сулфат 400 2 amp в 500ml. 0,9% NaCl във венозна инфузия с дебит 18-20 gutt/min
- Indomethacin supp. 100 mg. 2-3 пъти/ден ректално за не повече от 3-5 дни и то преди 32 г.с.
- Nifedipine tabl. 10 mg. 3x20 mg/ден
- Atosiban – ампули, съдържащи 6.75 мг/0.9 мл. Схема на приложение:
    a. 1. етап – 0.9 ml болус венозно – за 1 минута,
    b. 2. етап – „натоварваща” венозна инфузия – в продължение на 3 часа, по 24 мл/час (300 μg/min), с обща доза 54 мг;
    c. 3. етап - „поддържеща” инфузия с продължителност да 45 часа, по 8 мл/час (100 μg/min), с обща доза до 270 мг.

Продължителността на лечението не трябва да надвишава 48 часа.

Кортикостероидна профилактика на белодробната зрялост на плода:

- Betamethasone 12 mg на 24 ч. (общо 2 дози) ИЛИ
- Dexamethasone - 6 mg на 12 ч. (общо 4 дози).

Забележки: 1) Продължителността на спазмо/токолитичната терапия не трябва да надвишава 48 часа. 2) Атозибан не е регистриран у нас, но е възможна бъдеща регистрация; 3) Индометацин се прилага само преди 32 г.с.

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост от наличието на маточни контракции и промяната в цервикалния статус.

3.3. ИЗПОЛЗВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

- Papaverinum hydrochloride – ATC № A03AD01
- Drotaverine – ATC № A03AD02
- Fenoterol – ATC № R03AK03
- Hexoprenaline – ATC: R03AC06 и G02CA00
- Magnesium sulphate – ATC № A12CC02
- Indomethacin – ATC № M01AB01
- Nifedipine – ATC № C08CA05
- Atosiban – ATC № G02CX01
- Betamethasone- ATC № H02AB01
- Sodium chloratum - ATC: B05CB01, B05XA03 и V07AB00
- Serum glucosae - ATC: B05BB02 и V06DC01
- Sol. Ringeri – B05BB01
- Dexamethasone – H02AB02

III. ПОВРЪЩАНЕ ПРЕЗ РАННА БРЕМЕННОСТ

По МКБ-10: заболяването се класифицира с код: **O21** *Ексцесивно повръщане по време на бременността*, и подкодове:

- **O21.0** *Лека hyperemesis gravidarum,*
- **O21.1** *Hyperemesis gravidarum с метаболитни нарушения*
- **O21.9** *Повръщане по време на бременността, неуточнено*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Гаденето и повръщането през бременността започват обикновено около 6-7 гестационна седмица (г.с.), пикът им е около 10-12 г.с. и в повечето случаи отшумяват спонтанно към 16 седмица. Засягат до 80% от бременните и са една от най-честите индикации за хоспитализация през бременността. За причинени от бременността се приемат случаите с гаден и повръщане, при които не се установяват други причини за настъпване на състоянието. Леките форми се появяват предимно сутрин с по 1-2 повръщания, които не се отразяват на общото състояние на бременната. Тежката форма (hyperemesis gravidarum) е ексцесивно повръщане, свързано с разстройство на метаболизма, ацидоза и дехидратация на бременната жена.

Тези състояния засягат около 50 до 90% от бременните жени, като при 1 до 10% от бременните може да продължи до 20-22 г.с. Средната продължителност на повръщането е около 35 дни. По-често се среща при жени бременни за първи път, в по-млада възраст, при многоплодна бременност, при mola hydatidosa, полихидрамнион, при жени с по-нестабилно психично състояние и лабилност на вегетативната нервна система.

1.2. Етиопатогенезата все още не е достатъчно добре изяснена, но най-често се свързва с хормоналните промени в организма по време на бременност. Необходимо условие е наличието на плацента - промените в нивата на човешкия хорионгонадотропен хормон (ЧХГ), естрадиола, и прогестерона. В някои случаи се установява преходен хипертиреоидизъм чрез повишение на свободния тироксин (T_4) и дискретното потискане на TSH или хипофункция на надбъбреците поради неясна адренокортикотропна стимулация. Важно значение има и невро-психичното състояние на бременната - повишена нервна възбудимост и психическа лабилност.

1.3. Патоанатомичната находка се свързва с функционални и дегенеративни промени в паренхимните органи на майката: бъбреци, черен дроб - от мастна инфилтрация до некроза; петехиални кръвоизливи в ретината, лигавицата на хранопровода, стомаха и ЦНС; миелинна дегенерация на мозъчните стволове.

1.4. Клиника. Клинични форми на заболяването се определят се от изразеността на симптоматиката и степента на увреждане на различните органи и системи на жената. С оглед на това те се разделят на: vomitus matutinus gravidarum; emesis gravidarum и hyperemesis gravidarum.

При *vomitus matutinus gravidarum* са налице 1-2 сутрешни повръщания на гладно, при които няма нарушения на общото състояние на жената.

Emesis gravidarum е по-тежка форма, която се появява след нахранване, продължава през целия ден, без видима причина. Бременната е с намален апетит, телесната маса леко намалява, но общото състояние е запазено. Изследването на лабораторните показатели са нормални или показват дискретни промени.

При *hyperemesis gravidarum* повръщанията и ексикацията се задълбочават. Тежестта на заболяването определя клиничната картина – от функционални промени до дегенеративни и некротични изменения в повечето паренхимни органи.

Непрекъснатото повръщане предизвиква силна дехидратация, хиповолемия, хемоконцентрация, разстройство на електролитния баланс, метаболитна алкалоза, която може да премине в метаболитна ацидоза поради наличието на кетотела в кръвта. Загубата на калий предизвиква бъбречна хипокалиемична нефропатия, с неспособност на бъбреците да концентрират урина, налице е повишение на кръвната урея и пикочна киселина, а след изчерпване на въглехидратните резерви се стимулира мастната и белтъчна обмяна, което води до непълно изгаряне на мастни киселини и кетоацидоза от образуваните кетотела**,** които се екскретират чрез урината - кетонурия и ацетонурия. Към бъбречната недостатъчност се прибавят ЕКГ промени следствие хипокалиемията. Увредата на чернодробна функция се установява с повишени трансаминази, хипоалбуминемия и хипопротеинемия, като мастната инфилтрация на черния дроб може да премине в остра чернодробна некроза с иктер. В тежкия стадий са налице неврологични прояви – полиневрит, делириум, халюцинации и смърт.

1.5. Диагнозата се поставя на база клиничната картина и някои лабораторни показатели. Важни са *жизнени показатели:* артериално налягане, пулс, температура, промени в теглото, тургор на кожа и лигавици, цвят на кожа и лигавици, психично състояние и неврологичен статус. Лабораторните показатели дават информация за хемоконцентрация, алкалното и метаболитно равновесие, състояние на бъбречната и чернодробна функция. От другите диагностични методи, най-често се прилагат методите за образна диагностика, като ултразвуково изследване се прилага за изключване на трофобластна болест или многоплодна бременност.

1.6. Диференциална диагноза се прави с различни заболявания характерни, както за бременните, така и за небременните жени. Необходимо е да се изключат: диабетна кетоацидоза, остър панкреатит, хепатит, жлъчно-чернодробно заболяване, язвена болест, гастро-езофагеален рефлукс, остър хирургичен корем с различна етиология, нефролитиаза или друго бъбречно заболяване, хипертиреоидизъм, нарушения на вестибуларния апарат, тумори на централната нервна система, мигрена, хранителни разстройства и всяко друго състояние, протичащо с повръщане.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Бременните със сутрешни повръщания не е необходимо да бъдат лекувани, като се съветват да спазват хигиенно-диетичен режим. Използват се някои немедикаментозни средства като джинджифил и витамини, основно от група В и фолат. При *emesis gravidarum*, към диетата и режима се включват общо успокояващи лекарствени продукти, витамини, соли и микроелементи.

Случаите с hyperemesis gravidarum изискват незабавна хоспитализация в случаите, в които се наблюдава някое от следните състояния:

- Продължаващото повръщане възпрепятства приема на антиеметици
- Продължаващото повръщане е асоциирано с кетонурия и/или загуба на тегло, независимо от приема на антиеметици
- Подозирано или доказано придружаващо състояние/заболяване.

Жените с повтарящи се повръщания, независимо от адекватното амбулаторно лечение, е по-добре да се лекуват в стационар, поради по-високата честота на усложнения и електролитен дисбаланс. Включва се антиеметична и инфузионна терапия насочена против хемоконцентрацията, корекция на хиповолемията, дехидратацията, електролитният дисбаланс, олигурията и подобряване на чернодробната функция. Прекъсване на бременността се извършва изключително рядко по медицински индикации заради неовладяващ се хиперемезис.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

3.1.1. Инфузионна терапия:

- Вливания на 5 и 10 % глюкозни и водно-солеви разтвори -Физиологичен разтвор 2-3x500ml, редуващ се с Ringer или Серум глюкозе 3x500ml
- Корекция на стойностите на електролитите с Калиев хлорид - 10- 20 mEq KCl в Серум глюкозе до корекция на дефицита
- Поливитамини – витамин С, от групата В, основно вит. В1 (тиамин) - 100 mg/d за 2-3 дни (1 амп - 100 mg/d

3.1.2. Антиеметични средства:

- 5 HT_3-блокери – Ondansetron е медикамент на втори избор за лечение на HG. Дозировка 4-8mg венозно или перорално през 8- 12 часа.
- D_2-рецепторни блокери – бензинамиди – metoclopramide 3x5-10 mg/d
- фенотиазини – Chlorpromazine 10-25 mg 2 до 4 пъти дневно
- H_1-блокери – Promethazine 12.5–25 mg 4– 8 h перорално или интрамускулно, Dimenhidrinate 4-6x50-100 mg перорално или ректално. Максимална доза 400 мг/ден; Antiallerzin 25-50mg интрамускулно или интравенозно

3.1.3. Антисекреторни средства:

- инхибитори на протонната помпа – Esomeprazole, Omeprasole, Lansoprasole в стандартни дозировки, разделени в 2 приема
- H_2-блокери – Famotidine 2 по 20mg интравенозно или перорално
- М-холинолитици – Атропин, субкутанно през 12 часа, за намаляване на хиперсаливацията

3.1.4. Седативни средства:

- Бромиди - Натриев бромат амп. 10 % венозно в 500 мл Физиологичен разтвор
- Кортикостероиди - при бременни, рефрактерни на конвенционалната антиеметична терапия. Methylprednisolone (16 mg) венозно на 8 часа за 48 до 72 часа. Алтернатива е Hydrocortisone 100 mg венозно 2 пъти дневно. След венозното лечение с продължава с перорален Prednisolone в намаляващи дозировки за още 2 седмици. При диабет – контрол на кръвната захар.

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване, запазване бременността и общото състояние на жената.

3.3. Използвани лекарствени продукти:

- Esomeprazole ATC: A02BC05.
- Famotidine ATC: A02BAO3.
- Ranitidine ATC: A02BA02.
- Ondansetron ATC: A04AA01.
- Metoclopramide ATC: A03FA01.
- Chlorpromazine ATC: N05AA01.
- Sodium bromide; ATC: N05CM11
- Atropine ATC: AO3BA01.

- Cyanocobalamin ATC: BO3BA01.
- Ascorbic acid ATC: A11GA01
- Thiamine ATC: A11DA01
- Methylprednisolone ATC:H02AB04
- Hydrocortisone ATC: H02AB09
- Prednisolone ATC: S02BA03
- Antiallersin (promethasine) ATC: R06AD02

IV. ХИПЕРТЕНЗИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА. ПРЕЕКЛАМПСИЯ

По МКБ-10,

- **Кодовете и подкодовете от 10 до О16** включват всички заболявания и състояния в категорията - *Отоци, протеинурия и хипертонични -усложнения по време на бременността, раждането и послеродовия период.*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определения. На настоящия етап е възприета класификацията на СЗО, съвместима с тази на American College of Obstetrics and Gynecology. Тя включва:

1.1.1. Хипертония, индуцирана от бременността – (стойности на RR >140/90 mm Hg) Тя се развива след 20 г.с. като предизвикано от бременността усложнение и се проявява със следните клинични форми:

- ***Транзиторна хипертония*** без протеинурия и патологични отоци.
- ***Преeклампсия (ПЕ)*** - хипертония, проявяваща се след 20 г.с., съпроводена с протеинурия. Може да има или не патологични отоци. Оценката на протеинурията се извършва чрез тест-ленти (качествено) и/или се определя количеството белтък в 24-часова диуреза. ПЕ бива умерена и тежка (вж. по-долу).
- ***Еклампсия*** – гърчов синдром при бременни с ПЕ (по тепа на grand mal), които нямат анамнеза за подобно състояние извън бременността и без наличие на друга причина. Status eclampticus е състояние на следващи един след друг еклампчични гърчове.
- ***HELLP синдром*** - хемолиза, повишени чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ, ЛДХ) и тромбоцитен брой под 100 000 G/l (с или без наличиета на субективни симптоми). Умерена ПЕ – АН между 140/90 и 160/110 mm Hg и белтъчна загуба между 0,3 и 3g/24h;
- ***Тежка ПЕ*** – дефинира се като такава при наличието дори само на един от изброените критерии: 1) тежка хипертония (АН над 160/110 mm Hg); 2) наличие на субективни симптоми (главоболие, зрителни смущения, болка в епигастриума или в дясно подребрие); 3) прекаран еклампчичен гърч или развитие на други; 4) развитие на HELLP синдром; 5) промяна в биохимичните и/или хематологичните показатели (увеличен серумен креатинин, тромбоцитопени, повишени чернодробни ензими и ЛДХ); 6) тежка протеинурия (над 5 g/24h); 6) поява на генерализирани отоци, белодробен оток или цианоза, развитие на сърдечна недостатъчност, олиго-анурия; 7) интраутеринна ретардация на плода; белодробен оток; 8) ако ПЕ е наслоена.

1.1.2. Хронична хипертония (ХХ) - повишено кръвно налягане (КН) преди 20 г.с., или при жени, които вече са на антихипертензивна терапия (АХТ) и която не се усложнява по време на самата бременност и след раждането. ХХ може да е есенциална (първична) или вторична.

1.1.3. Хронична хипертония, усложнена от бременността - наличие на хипертония преди забременяването или диагностицирана преди 20 г.с. с влошаване в хода на бременността. Усложнението може да се прояви чрез:

- ***влошаване на хипертонията, но без насложена протеинурия***;
- ***развитиена наслоена преeклампсия*** – новопоявила се протеинурия над 300mg/24h при жени с артериална хипертония, но без протеинурия преди 20 г.с. или внезапно повишение на протеинурията или артериалното налягане при жени с хипертония и протеинурия, известни от преди 20 г.с.

1.2. Етиология, патогенеза и рискови фактори. Причините за ХХ са известни от вътрешната медицина. Внимание заслужава прееклампсията като специфично за бременността усложнение. Причините за нея все още не са изяснени напълно, но са известни редица добре проучени ***рискови фактори за ПЕ***. Сред тях са: възраст на бременната (над 40 и под 18 г.), първа бременност, бременност с повече от един плод, бременност след ИВФ, висока телесна маса (ИТМ ≥ 35 kg/m²), генетична предиспозиция (фамилна анамнеза за ПЕ или ПЕ при предишна бременност), бременност от нов партньор, изминали над 10 г. след предишна бременност. ***Рискови фактори за наслоена ПЕ*** са придружаващи заболявания на бременната (диабет, бъбречни, артериална хипертония, хипо-хипертиреоидизъм, автоимунни и метаболитни заболявания, първичен или вторичен антифосфолипиден синдром).

Водещо значение в ***патогенезата на ПЕ*** е нарушената/неадекватна трофобластна инвазия на майчините спирални артерии и невъзможност за формиране на плацентарно кръвообращение с нисък импеданс на кръвния ток в него. Стига се до плацентарна хипоперфузия с отделяне на вазоконстрикторни, проинфламаторни и коагулационни фактори от плацентата и активиране на се съдовия ендотел (не само локално, но и системно). За патогенезата на ПЕ се предполага, че имат значение още и фактори като неадекватен имунен отговор, генетична предиспозиция, хранителен режим, намалена антиоксидантна защита.

1.3. Патоанатомични промени пре ПЕ. Наблюдава се „плацентарна васкулопатия"– повърхностна цитотрофобластна инвазия, остра атероза и тромботични процеси в спиралните артерии или интервилозните пространства, тромбоза на феталните плацентарни съдове, инфаркти и отлагане на фибрин в плацентата. В бъбрека се наблюдава гломерулна ендотелиоза. В черния дроб е налице перипортална хеморагична некроза. Наблюдава се оток на ретината, спазъм на ретиналните артериоли и кръвоизливи.

1.4. Клинична картина

При умерената ПЕ първоначално няма субективни оплаквания, а повишените стойности на АН обикновено се установяват при рутинното му измерване в хода на проследяването на бременността от СИМП. За ПЕ са характерни отоци, които не са преходни, локализирани първоначално по долните крайници (персистират и след нощна почивка!), а в последствие - и генерализирани. При тежка ПЕ *м*оже да има симптоми като главоболие, епигастрална болка или болка в епигастриума и дясното подребрие, зрителни смущения, затруднено дишане. Количеството на отделената урина намалява, може да се промени цвета и или да появи субиктер. Бременната усеща по-слабо движенията на плода или престава да ги усеща.

1.5. Диагноза

- ***Установяване на АН над 140/90 mm Hg***, което трябва да се потвърди при поне две измервания през 4 или 6 часов интервал. Измерването се извършва в седнало положение на бременната, като се използва апарат с подходяща за нейния ИТМ на ширина маншета.
- ***Изследване на урина за установяване на протеинурия***. Оценката на протеинурията се извършва качествено чрез тест-ленти (повече от „следи") и/или се определя количеството белтък в 24-часова диуреза. Патологична е протеинурия над 300 mg/24 h.
- ***Изследване на ПКК, хемостаза и биохимични показатели – общ белтък, албумин, чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ, ЛДХ), серумен креатинин, билирубин (общ и директен), кръвна захар, урея, електролити.*** При тежка ПЕ панелът се разширява с допълнителни изследвания.
- ***АКС –*** при тежка ПЕ с нарушения в дишането и съмнение за белодробен оток.

- ***Ултразвуково изследване (УЗИ).*** Извършва се биометрия и се оценяват размерите на плода (наличие на ИУРП), оценява се количеството на околоплодната течност, извършва се изследване с пулсов Доплер на маточните артерии на бременната и на феталните съдове (пъпни артерии, средна мозъчна артерия, ductus venosus).
- ***Кардиотокография*** – НСТ като самостоятелно изследване или в рамките на биофизикален профил и NST на плода. Оценява се реактивността на НСТ, респ. наличието на фетално страдание.

1.6. Диференциална диагноза се прави: 1) между различните форми на хипертония, развиваща се по време на бременността; 2) с други органични увреждания на бъбреците, черния дроб и сърцето; 3) с хематологични, имунологични и инфекциозни заболявания.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

- ***Основни принципи***. На хоспитализация подлежат всички бременни с персистираща или прогресираща хипертония, както и тези с новопоявила се протеинурия. Целта е оценка на състоянието ми, а при индикации - и елективно родоразрешение. Последното е единственият установен засега метод за дефинитивно лечение на преeклампсията. В случаите с екстремен прематуритет обаче, може да се предприема изчаквателно поведение с цел завършване на КСП на белодробната зрелост на плода, ако състояниета н бременната поззволява. Решението за такова поведение при бременни с ПЕ зависи от нейната тежест и гестационния срок. Целите са раждане на дете, което ще има нормално постпартално развитие, недопускане на усложнения при бременната и пълното и възстановяване след раждането. Очаквателното поведение е противопоказано при наличие на фетално страдание, тежка ПЕ (неподдаваща се на контрол хипертония, белодробен оток, еклампсия, HELLP синдром, ДИК-синдром, мозъчен оток, развитието на чернодробна, сърдечна или бъбречна недостатъчност, риск за мозъчен кръвоизлив).
- ***Раждане.*** При налични акушерски условия (благоприятен цервикален статус, главично предлежание) вагиналното раждане не е противопоказано. Раждането може да се индуцира след приложение на лекарствени продукти (простагландини) за подготвяне на маточната шийка, с последваща индукция с окситоцин, на фона на а инфузия с магнезиев сулфат като противогърчова профилактика, а при необходимост – при инфузия на антихипертензивни препарати. При необходимост родоразрешението се извършва чрез Цезарово сечение.
- ***Консервативно поведение.*** Цели се контрол на повишените стойности на АН и превенция на възможнитеусложнения, както и корекция на биохимичните, електролитните и хевостазните нарушения при бременната.
- ***Магнезиеви сулфат.*** Венозната инфузия оказва дилатиращ ефект върху артериолите на плацентарното място и намалява вазоспазъма, като подобрява утероплацентарния обем. От друга страна магнезият има седативен ефект и чрез него осъществява профилактика на екламптичен гърч. Важно предимства на магнезиевия сулфат е невропротективният му за плода при очаквано раждане преди 32 г.с.
- ***Антихипертензивна терапия***. Тя се дозира спрямо стойностите на АН като се прилагат Methyldopa, α-адренергични блокери, β-адренегични блокери или комбинация от тях, калциеви антагонисти, препарати с централно действие, хидралазин, натриев нитропрусид, диуретици при наличие на белодробен оток. Антикоагулантна терапия с нискомолекулярни хепарини има своето място ппри наличието на абнормна вътресъдова коагулация.

- Преди 34 г.с. се провежда ***кортикостероидна профилактика*** на белодробната зрелост на плода.
- ***Корекция на хипоротеинемията и хипоалбуминемията*** – чрез вливане на ПЗП и HAS.
- ***Корекция на електролитния дисбаланс***.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

Първа линия терапия. Магнезиев сулфат 400 mg. 2 amp. в 500 ml 0,9% NaCl във венозна инфузия. При проява на предозиране се използва антагониста му Calcium gluconicum 10%, 10ml 1 amp i.v. Възможно е приложение на Диазепам.
Антихипертензивна терапия:

- Methyldopa 500- 2000 mg/ ден разделени на няколко приема
- Nifedipine tabl. 10 mg. Дневна доза 30 mg (3x1 tabl.), като при необходимост се увеличава до 60-90 mg/дневно
- Atenolol 12,5, 25, 50 mg tabl. От 2x12.5mg до 3x50 mg/ден
- Bisoprolol 5 mg tabl. 5-10 mg/ден
- Prazosin 2mg tabl. Начална доза 1/2 таблетка дневно, с постепенно увеличаване до 3 mg (по 1/2 таблетка 3 пъти дневно) за период от 3 до 7 дни.
- Labetalol 20 mg. i.v., последвани от 40 mg при липса на ефект до 10 мин. Дозировката се увеличава на 80 mg и се повтаря през 10 минути до достигане на ефективно намаляване на АН или до достигане кумулативна доза 220 mg.
- Хидралазин i.v. първоначална доза 5 mg, последвана от 5 до 10 mg през 15-20 минути или постоянна инфузия

Антикоагулантна терапия:

- Nadroparin/ Enoxaparin 0,3/0,4/0,6 ml s.c./ден

Екламптичен гърч/Status eclampticus:

- Магнезиев сулфат начална насищаща доза от 4 до 6 грама в 100 мл. инфузионен разтвор за поне 15-20 мин и поддържаща инфузия от 2г/час в 100 мл инфузионен разтвор. Инфузията се прекратява 24 часа след раждането.
- Diazepam 10 mg бавно венозно за около 2 минути, дозата може да се повтори през 10-15 минути интервал

Кортикостероидна профилактика на белодробната зрялост на плода:

- Betamethasone amp. 7mg/1ml - 2x1 amp. i.m. за 2 дни
- Dexamethasone - 6 mg на 12 ч. (общо 4 дози).

Заместителна терапия с биопродукти:

- Human serum albumin 20% 100 ml i.v. в зависимост от нивото на хипопротеинемията, с или без последващо приложение на Furosemide 1 amp. i.v.
- Прясно замразена плазма.

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост от стойностите на артериалното налягане, количеството на притеинурията, наличието или появата на главоболие, епигастрални болки, зрителни смущения, олигурия, нарастващ креатинин, тромбоцитопения, HELLP – синдром, белодробен оток, еклампсия, промени в мониторния запис на плода или Доплеровото изследване.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Магнезиев сулфат – АТС № A12CC02
- Methyldopa – ATC № C02AB01
- Nifedipine – ATC № C08CA05
- Atenolol – ATC № C07AB03
- Bisoprolol – ATC № C07AB07
- Clonidine hydrochloride (Chlofazolin) – ATC: C02AC01
- Prazosin – ATC № C02CA01
- Labetalol – ATC № C07AG01
- Hydralazine – ATC № C02DB01
- Nadroparin – ATC № B01AB06
- Enoxaparin – ATC № B01AB05
- Diazepam – ATC № N05BA01
- Betamethasone – ATC № H02AB01
- Dexamethasone – ATC H02AB02
- Furosemide – ATC: C03CA01
- Sodium chloratum - ATC: B05CB01, B05XA03 и V07AB00
- Serum glucosae - ATC: B05BB02 и V06DC01
- Human albumin - ATC: B05AA01
- Fresh Frosen plasma (прясно замразена плазма) ATC B05AX03
- Sol. Ringeri – ATC B05BB01
- Misoprostol – A02BB01, ATC G02AD06
- Oxytocin – ATC H01BB02
- Diazepam – ATC N05BA01

V. МОЛАРНА БРЕМЕННОСТ

По МКБ-10 се включват заболявания и състояния с:

- **Код О01** – *Мола хидатидоза (гроздовидна бременност) и подгрупите:* **О01.0** *Класическа мола хидатидоза,* **О01.1** *Инкомплетна и парциална мола хидатидоза,* **О01.9** – *Мола хидатидоза, неуточнена.*
- **Код D39.2–** *Новообразувание от плацента: хориоаденом (деструктивен), мола хидатидоза (инвазивна, злокачествена).*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Моларната бременност/мола (МБ) се развива от трофобластните елементи на бластоцистата и представлява доброкачествената форма на гестационната трофобластна болест (ГТБ). Молата синтезира човешки хорионгонадотропин (ЧХГ) и има потенциал за инвазия към съседни тъкани. МБ може да бъде ***тотална (ТМ) или парциална (ПМ).*** МБ е по-честа при жени над 40 и под 20 годишна възраст, както и в страните от Югоизточна Азия.

Ако, след проведено лечение за МБ, клиничните и/или лабораторните признаци на заболяването персистират или се появяват отново, се говори за ***злокачествена трофобластна болест (ЗТБ).*** При ЗТБ се използват още синонимите ***персистираща трофобластна болест (ПТБ)*** или ***гестационна трофобластна неоплазия (ГТН).***

1.2. Етиопатогенеза. ***Тоталната мола*** съдържа изцяло бащин генетичен материал. В 90% от случаите кариотипът е 46, XX, а в 10% - 46, XY.

В 90% от случаите с ***парциална мола*** има триплоидия, а в 10% - тетраплоидия. При триплоидия допълнителният хаплоиден набор най-често е от бащин произход. Може да има ембрионални/фетални структури. Рядка патология е от първично дизиготна бремнност да се развие ***нормален плод и тотална мола на втория концептус.***

1.3. Патоанатомия

При МБ плацентарните въси са уголемени и приличат на мехурчета. Стромата им е оточна, липсват съдове, има пролиферация на цито- и синцитиотрофобласта. При ТМ измененията засягат всички въси и липсват ембрионални/фетални структури и мембрани. При ПМ измененията засягат само част от въсите, трофобластната пролиферация е фокална, по-слабо изразена и може да има ембрион/плод с аномалии.

При нематастатичната ЗТБ (НЗТБ) хистологична се намира инвазивна мола (ИМ) или хориокарцином (ХК). При метастатичната ЗТБ (МЗТБ) се касае за ХК. При ИМ въсите имат съдове, трофобластната пролиферация е силно изразена, има инвазия към миометриума и кръвоизливи. Няма некрози в подлежащите тъкани, няма метастази. При ХК няма въси, а само повлекла от високо злокачествен трофобласт. Има също кръвоизливи и некрози на подлежащите тъкани, както и метастази.

1.4. Клинична картина

1.4.1. При ***тотална мола,*** както и при комбинация от ***нормално развиващ се плод и ТМ на втория концептус,*** най-важните симптоми са: вагинално кървене, тежък hyperemesis gravidarum, ранна тежка преeклампсия, прояви на хипертиреоидизъм, респираторен дистрес поради трофобластна емболизация на белия дроб.

1.4.2. При ***парциална мола*** клиничната картина най-често е на задържан аборт. Диагнозата става ясна едва след хистологично изследване на абортивния материал.

Много рядко може да има триплоидна ПМ, при която допълнителният хаплоиден набор е от майчин произход (дигиния). В тези случаи е налице плод с ранна, тежка асиметрична ретардация и с множествени аномалии. Клиничната картина може да е като при тотална мола.

1.4.3. При ЗТБ има персистиращо генитално кървене и разнообразие от симптоми, обусловени от локализацията на метастазите.

1.5. Диагноза на МБ се поставя въз основа на:

- ***характерната анамнеза – при ТМ;***
- ***някои клинични находки при ТМ -*** голяма матка, двустранни тека-лутеинови кисти (ТЛК);
- ***ултразвуково изследване (УЗИ):*** 1) при ТМ има характерен вид на хидропичните въси в зависимост от срока на бременността, визуализират се и ТЛК; 2). При ПМ ехографската картина е като при задържан аборт; 3) При ПМ с дигиния се визуализира плод с ретардация и аномалии;
- ***други методи за образна диагностика -*** при съмнение за ЗТБ.
- ***повишен β-ЧХГ в серума и урината на бременната при ТМ.*** Изследването на β-ЧХГ ***има значение също и за проследяването на пациентки, прекарали МБ,*** респ. за навременната диагноза на злокачествената трофобластна болест. При последващото евакуацията на МБ проследяване п персистираща/ЗТБ се подозира при:
    - двукратно нарастване на β-ЧХГ за произволен период между две изследвания, ***или***
    - плато на β-ЧХГ – задържа се на едно ниво ≥ 3 седмици, ***или***
    - стойности на β-ЧХГ над 500 mIU/ml на 60-ти ден след евакуацията на МБ.

1.6. Диференциална диагноза (ДД). Някои от клиничните симптоми на ТМ се срещат при многоплодна бременност или при хипертиреоидизъм. Ехографската ДД включва хидропична дегенерация на плацентата (при аборт), т.нар. плацентарна мезенхимна дисплазия, миомни възли с вторични промени (дегенерация).

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

То зависи от формата на заболяването и репродуктивните планове на пациентката. В редица случаи, по индивидуална преценка, е препоръчително преди хирургичните процедури/индукцията на аборта маточната шийка да се подготви с простагландини или аналозите им (мизопростол).

2.1. Тотална мола

- При желание за съхраняване на репродуктивните функции *маточното съдържимо се евакуира чрез дилатация на маточната шийка и вакуум аспирация.* Аспирираната тъкан се изследва хистологично.
- При завършени репродуктивни планове може да се извърши *тотална хистеректомия (ТХЕ) без аднексектомия (с mola in situ).*

2.2. Парциална мола

- Извършва се *вакуум аспирация* на маточното съдържимо. Аспирираната тъкан се изследва хистологично.
- При ПМ с *наличие на плод, чиито размери не позволяват едноетапнта му евакуация, се индуцират маточни контракции/аборт*. Съществува риск от трофобластна емболизация

на белия дроб или дисеминиране на процеса при установяване на маточни контракции. Той е по висок при приложение на простагландини в сравнение с индукция с окситоцин.

- В случаите със значително кървене по време на евакуацията се прилагат допълнително контрахиращи матката средства – метергин, простагландини.

2.3. Проследяване след прекарана моларна бременност

Осъществява се *клинично и чрез лабораторни методи.* Първоначално, *серумният β-ЧХГ* се изследва ежеседмично - до нормализирането му, и още 3 седмици след това. След трайното му негативиране β-ЧХГ се проследява веднъж месечно, в продължение на една година. Прилага контрацепция, препоръчително - с комбинирани орални контрацептиви (интраутеринните песари са противопоказани!).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

Налага се при злокачествена (персистираща) трофобластна болест.

3.1. Алгоритми на лечение

3.1.1. Злокачествена неметастатична трофобластна болест

- ***При завършени репродуктивни функции*** може да се извърши ТХЕ с проследяване на серумния β-ЧХГ ежемесечно, в продължение на 1 година.
- ***При незавършени репродуктивни функции*** лечението е чрез монохимиотерапия - метотрексат или dactinomycin, при ежеседмично проследяване на β-ЧХГ.

<u>*Схеми на приложение Methotrexate:*</u>

- 0.4 mg/kg/24 ч. i.m. за 5 дни на всеки 2 седмици ***или***
- 1 mg/kg/24 ч. i.m. на ден 1, 3, 5 и 7, следван от Leucovorin - 0.1 mg/kg/24ч. i.m. или p.o. на дни 2,4,6 и 8 с повторение на курсовете на всеки 2 седм. Ако 14 дни няма ефект от лечението, дозата се увеличава с 50%.

<u>*Схеми приложение - dactinomycin*</u> (при резистентност към метотрексат):

- 10 - 13 mg/kg/24 ч. i.v. за 5 дни с повторение на 2 седмици ***или***
- 1.25 mg/m^2 i.v. веднъж на 2 седмици.

3.1.2. Злокачествена метастатична трофобластна болест.

Лечението зависи от това дали ЗМТБ е с нисък или висок риск. Оценката се основава на скорова система на FIGO, представена на ***Табл. 1***. В ниско рискови случаи (скор ≤6) се прилага монохимиотерапия (МХТ), а при високо рискови (скор ≥7) – комбинирана химиотерапия (КХТ). ***Терапията се провежда от съответни профилирани специалисти (химиотерапевти).***

3.1.2.1. Злокачествена метастатична трофобластна болест с нисък риск. Лечението е като при ЗНТБ (вж.3.1.1). При резистентност към първоначално избрания лекарствн продукт се преминава към лечение с друг. В 10-15% се налага КХТ с или без ТХЕ. След постигане на ремисия β-ЧХГ се проследява ежемесечно в продължение на 1 год.

3.1.2.2. Злокачествена метастатична трофобластна болест с висок риск. Лечението е индивидуализирано и се провежда в големи онкологични центрове. Използват се комбинирана химиотерапия, лъчетерапия, а в някои случаи – и хирургични методи.

Табл. 1. *Скорова система на FIGO за оценка на риска при ЗМТБ.*

	0 т.	**1 т.**	**2 т.**	**4 т.**
Възраст	<40 г.	≥40 г.		

Предишна бременност	Мола	Аборт	Доносена до термин	
Интервал бременност - начало на лечението (месеци)	<4	4-<7	7-<13	≥13
β-ЧХГ (IU/l) преди лечението	$<10^3$	10^3 - $<10^4$	10^4 - $<10^5$	$\geq 10^5$
Размер на тумора, вкл. в матката (см)	<3	3 -<5	≥ 5	
Локализация на метастазите	Бял дроб	Слезка, бъбреци	ГИТ	Черен дроб, мозък
Брой на метастазите	-	1-4	5-8	> 8
Предишна неуспешна химиотерапия	-	-	Моно	С 2 или повече лекарствени продукта

Съкращния: ГИТ-гастро-интестинален тракт;

КХТ се извършва *по схемата EMA/CO* – етопозид, метотрексат и актиномицин Д (EMA), алтернираща с циклофосфамид и винкристин (CO).

- Etoposide 100 mg/m2 i.v. на дни 1, 2
- Methotrexate 100 mg/m2 i.v. на ден 1, след това Methotrexate, 200 mg/m2 i.v. в продължение на над 12 часа;
- Calcium folinate 15 mg p.o. на 12ч. на дни 2, 3 (започва се 24 ч. след метотрексата);
- Dactinomycin 0.5 mg i.v. на ден 1 и 2;
- Cyclophosphamide 600 mg/m2 i.v. на ден 8;
- Vincristine 1 mg/m2 i.v. на ден 8 (максимално 2 mg);
- Methotrexate 12.5 mg интратекално на ден 8 (с алтернираща курсове).

Курсовете се повтарят на 2 седмици, с едновременно проследяване на β-ЧХГ. След трайното му негативиране (ремисия) се провеждат още 3 курса. След ремисията β-ЧХГ се проследява през постепенно разреждащи се интервали от време, като продължава пожизнено.

3.2. Оценка на клиничната ефективност: отсъствие на клинични симптоми и трайно негативиране на серумния β-ЧХГ.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Methotrexate – ATC: L01BA01
- Dactinomycin - ATC: L01DA01
- Etoposide – ATC: L01CB01
- Cyclophosphamide – ATC: L01AA01
- Vincristine - ATC: L01CA02
- Calcium folinate – ATC: V03AF03
- Misoprostol – ATC: A02BB01
- Leucovorin – ATC: V03AF09
- Oxytocin- ATC HO1BB02
- Methylergometrine - ATC GO2AB01
- Carboprost tromethamine - ATC GO2AD04

VI. ХЕМОЛИТИЧНА БОЛЕСТ

По МКБ-10 се включват заболявания и състояния с:

- **Код О36.0** – *Медицински грижи за майката при резус-изоимунизация*
- **Код О36.1** – *Медицински грижи за майката при друга форма на изоимунизация*
- **Код О36.2** – *Медицински грижи за майката при hydrops fetalis*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение и въведение

Съществуват около 300 кръвногрупови антигени, повечето от които принадлежат към 29 отделни групи. Най-честите антигени, към които се развива имунен отговор, водещ до тежка хемолитична болест на плода и новороденото, са: D, c, E и Kell. От тях най-чест е D-антигенът и образуваните към него анти-D антитела от майчиния организъм, предизвикващи Резус-изоимунизационна болест на плода и/или новороденото. Спектърът на клинична проява на Резус-изоимунизационната болест може да варира, засягайки плода още вътреутробно, най-често с данни за фетална анемия или след раждането с израз на различна по степен хипербилирубинемия, като най-тежката изява на болестта е фетален хидропс, водещ до вътреутробна смърт на плода или смърт на новороденото. Близо повече от 50 години утвърден метод за превенция на Резус-изоимунизационната болест е чрез имунизацията с анти-D-гама-имуноглобулин**.**

1.2. Етиология и патогенеза

Резус-изоимунизационната болест настъпва, когато фетални еритроцити преминат през плацентата и попаднат в майчината циркулация, което довежда до сенсибилизиране на майчиния организъм. При първичния имунен отговор се образуват IgM антитела, които са с голяма молекулна маса и не могат да преминат през плацентата, следователно не могат да предизвикат хемолиза на еритроцитите на плода. При вторичния имунен отговор, който последва първичния, се образуват IgG антитела, които могат да преминат през плацентата, да навлязат във феталната циркулация и да предизвикат хемолиза на феталните еритроцити, което може да доведе до фетална анемия и/или до хемолитична болест на новороденото. Засягането на плода при първа бременност е възможно, но изключително рядко, от порядъка на по-малко от 1% от случаите. По време на последваща бременност с Rh положителен плод се предизвиква анамнестичен отговор с бърза продукция на антитела от клас IgG, като тежестта на заболяването се засилва обичайно по-рано и по-тежко при всяка следваща бременност.

1.3. Рискови фактори

Резус-изоимунизационната болест може да настъпи след сенсибилизация на майчиния организъм при следните състояния: спонтанен аборт; прекъсване на бременност (по желание/по медицински индикации); ясно кървене по време на бременността след 8г.с.; антепартална хеморагия (предлежаща плацента и преждевременно отлепване на плацентата); инвазивна пренатална диагностика (биопсия на хориона, амниоцентеза, кордоцентеза и др.); интраутеринна смърт на плода; коремна травма; външно верзио на плода; ектопична бременност.

1.4. Диагноза и лечение

На всички бременни жени трябва да се предложи определяне на кръвно групова (A, B, 0, AB) и резус (Rh) принадлежност в първи триместър на бременността, както и изследване на наличието/отсъствието на специфични антитела. Изследване за антиеритроцитни антитела се извършва на всяка бременна жена при регистриране на бременността 10–16. г.с. и в периода от 28. до 34. г.с., като изследването включва следните възможни тестове: директен антиглобулинов тест с полиспецифичен антиглобулинов серум; индиректен антиглобулинов тест с полиспецифичен антиглобулинов серум; или аглутинационен и ензимен тест, или други тестове с еквивалентна чувствителност. Все повече страни предлагат изследване на фетална ДНК в майчината кръв за определяне на (Rh) принадлежност на плода още в първи триместър на бременността, което определя антенаталното проследяване на бременността.

При анамнеза за предишна афектирана бременност (предишна интраутеринна хемотрансфузия на плода, мъртвораждане, неонатална смърт или постнатално обменно кръвопреливане) от същия партньор, не е необходимо допълнително тестуване на партньора, тъй като имаме доказателство за възникнал конфликт „майка–плод” при предишна бременност. Тези пациенти се насочват към специалист по фетална медицина още в първия триместър на бременността. Във всички други случаи при позитивиране на антитела в майчиния организъм е необходимо тестуване на партньора – определяне на фенотипизацията за съответния антиген. Ако партньорът е хомозиготен носител на алела за съответния антиген (например D антиген), то тогава плодът ще бъде 100% носител на съответния антиген.

Ехографското проследяване на бременни с висок риск от развитие на Резус-изоимунизационната болест играе ключова роля за определяне на поведението по време на бременността и оптимизиране на срока за родоразрешение чрез използване на доплер велосиметрия за оценка на върховата систолна скорост на средна мозъчна артерия на плода. Този показател е с висока чувствителност за идентифициране на плодове с данни за фетална анемия.

Ехографска находка при фетален хидропс: имунен хидропс, който се среща около 10% от случаите при тежка фетална анемия, дължаща се на хемолиза на фетални еритроцити. Характеризира се с анормално натрупване на серозна течност в поне две от следните анатомични области: кожа (oedema) и телесни кухини (перикардиален, плеврален излив или асцит). Феталният хидропс е най-тежката изява на прогресирала анемия на плода. Асоциира се също с ехографски данни за плацентомегалия (дебелина на плацентата >6 см) и неразпознаването или късната диагноза може да доведе до влошаване на състоянието на майката – „синдром на огледалото“ (комбинация от фетален хидропс и състояние, наподобяващо преeклампсия при майката).

Третирането на фетална анемия антенатално се осъществява според срока на бременността, като опциите на поведение са интраутеринна хемотрансфузия с донорска кръв с принадлежност 0(αβ), RhD отрицателна, която трябва да бъде облъчена, обезлевкоцитена, негативна за цитомегаловирус и антиген негативна за майчините антитела или чрез родоразрешение с или без провеждане на кортикостероидна профилактика за белодробна зрялост.

2. ПРОФИЛАКТИКА

2.1. Профилактика след раждане

Rh(D) сенсибилизация се среща при приблизително 16% от бременностите сред Rh(D) отрицателни жени. Когато Rh(D) положително новородено се роди от Rh(D) отрицателна майка, 1500 IU (еквивалентни на 300 μg) анти-Rh(D) трябва да се приложат интрамускулно в рамките на 72 часа след раждането. Счита се, че средното количество кръв, преминаваща от плода към майката след раждане, е приблизително 0,7 mL, като трансфузия, надвишаваща 10 mL, се среща само в приблизително 1% от случаите. Прилагането на анти-Rh(D) имуноглобулин в доза от 500

IU (100 μg) би била достатъчна, за да предотврати сенсибилизация. В случай на несигурност може да се извърши тест на Клайхауер-Бетке, за да се оцени действителният обем на преминала фетална кръв към майката. Рискови фактори са: многоплодна бременност, ваза превия, спектър на абнормално прикрепена плацента (акрета, инкрета, перкрета), цезарово сечение и други акушерски манипулации, като мануална и инструментална ревизия на маточната кухина, субатония на матката, ексцесивна хеморагия при тежки разкъсвания на меките родови пътища. Допълнителната доза анти-D имуноглобулин се изчислява на база неутрализиране на 0,5 ml Rh-D положителни фетални еритроцити от приблизително 10 μg (50 IU) анти-D имуноглобулин.

2.2. Профилактика при аборт

Спонтанен аборт: всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при комплетен или инкомплетен аборт след 8. гестационна седмица (г.с.), ако е извършена инструментална евакуация на продуктите на концепцията. Рискът от имунизация при спонтанните аборти преди 8. г.с. е пренебрежимо малък, когато не е прилагана инструментална евакуация на продуктите на концепцията и при тези обстоятелства не се изисква приложение на анти-D имуноглобулин.

Заплашващ аборт: При обилни и повтарящи се кръвотечения, или когато те са придружени с абдоминална болка, особено ако възникват след 10–12. г.с., профилактиката с анти-D имуноглобулин се препоръчва. Кръвотечение при жизнеспособен ембрион преди 8. г.с. не изисква приложение на анти-D имуноглобулин.

Предвид ранната гестационна седмица и очаквано малкия обем фетална кръв, преминал към майчината циркулация, доза от 500 IU(100 μg) би била достатъчна, за да предотврати сенсибилизацията.

2.3. Профилактика при извънматочна бременност

Извънматочна бременност: всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при наличие на извънматочна бременност. Рискът от сенсибилизация при руптурирала извънматочна бременност е 24%. Дозата в тези случаи е 500 IU(100 μg).

2.4. Състояния, водещи до сенсибилизиране по време на бременността

Всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат анти-D имуноглобулин при следните потенциални за възникване на сенсибилизация събития в хода на бременността: инвазивна пренатална диагностика (биопсия на хориона, амниоцентеза, кордоцентеза); други вътрематочни процедури (поставяне на фетални шънтове, ембриоредукция, лазерна коагулация на плацентарни съдови анастомози и др.); прекъсване на бременност по медицински показания след 12. г.с.; кръвотечение преди раждането; външно верзио; пряка абдоминална травма.

Между 12–20. г.с.

Прилага се анти-D имуноглобулин в доза от 500IU (100 μg) до 72-ия час от възникването на сенсибилизиращия фактор. Дозата се повтаря на всеки 6 седмици при повтарящи се кръвоизливи.

Между 20–28. г.с.

Прави се количествено измерване на майчино-феталната хеморагия чрез тест на Клайхауер-Бетке. Прилага се 500 IU анти-D имуноглобулин още преди да е готов резултатът от кръвния тест на Клайхауер-Бетке. Допълнителна доза анти-D имуноглобулин се прилага в зависимост от резултата от кръвния тест. До 72-ия час от приложението на допълнителната доза анти-D имуноглобулин отново се извършва кръвен тест на Клайхауер-Бетке. При повтарящи се

кръвоизливи дозата се повтаря на всеки 6 седмици, а тестът на Клайхауер-Бетке – на всеки 2 седмици.

В *28. г.с.* при извършена профилактика с анти-D имуноглобулин през бременността се изследва наличието на специфични анти-D антитела. Независимо от наличието на специфични анти-D антитела, се извършва приложение на анти-D имуноглобулин.

След 28. г.с.

Прилага се 500 IU анти-D имуноглобулин преди резултата от кръвния тест, независимо от това дали до момента е извършвана профилактика с анти-D имуноглобулин. При позитивен кръвен тест на Клайхауер-Бетке се дава допълнителна доза анти-D имуноглобулин и се прави нов кръвен тест до 72 часа след приложението на анти-D имуноглобулин. При повтарящи се кръвотечения дозата на анти-D имуноглобулин от 500 IU се повтаря на всеки 2 седмици. При два последователни отрицателни теста на Клайхауер-Бетке и при липса на кръвотечения, проследяването се преустановява.

2.5. Профилактика по време на бременност и след раждане

Всички несенсибилизирани RhD отрицателни жени трябва да получат най-малко 500 IU (100 μg) анти-D имуноглобулин еднократно в 28. гестационна седмица.

В кръвта на родилките, които са получили антенатална профилактика с анти- D имуноглобулин, може да се открият анти-D антитела. Тъй като разграничаването на пасивния анти-D имуноглобулин от слабите анти-D антитела вследствие от ранна имунизация е трудно или невъзможно, всяка родилка с наличие на слаби анти-D антитела трябва да получи анти-D имуноглобулин.

След раждане на дете с Du фактор се препоръчва на RhD негативна майка да се приложи доза от 500 μg (2 500 IU) анти-D имуноглобулин.

Жените със слаба експресия на RhD кръвна група (Du) не образуват анти-D антитела и не подлежат (не се изисква) на профилактика.

Не получават анти-D имуноглобулин само родилките с ясно доказана резус-алоимунизация.

Анти-D имуноглобулинови препарати, налични за приложение в България

Резонатив 625 IU/ml инжекционен разтвор.

Количествен и качествен състав

Активното вещество е: човешки анти-D имуноглобулин. 1 ml съдържа 625 IU (125 μg) човешки анти-D имуноглобулин. Ампулата от 1 ml съдържа 625 IU (125 μg) човешки анти-D имуноглобулин. Ампулата от 2 ml съдържа 1250 IU (250 μg) човешки анти-D имуноглобулин. Съдържанието на човешки белтък е 165 mg/ml, от които имуноглобулин G е минимум 95%.

Препоръчва се мускулната апликация на анти-D имуноглобулин да се извършва в делтоидния мускул, тъй като при инжектиране в глутеалната област препаратът по-често попада субкутанно и това забавя абсорбцията му.

За успешна имунопрофилактика анти-D имуноглобулин трябва да се приложи колкото се може по-рано след събитието, довело до сенсибилизация, препоръчително до 72-ия час.

3. ИЗПОЛЗВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ:

- Anti-D immune globulin - ATC J06BB01

VII. ПРЕЖДЕВРЕМЕННО ОТЛЕПЕНА НА ПРИКРЕПЕНА НА НОРМАЛНО МЯСТО ПЛАЦЕНТА

По МКБ-10 се включват заболявания и състояния с **Код О45** – *Преждевременно отлепване на плацентата (abruption placentae)* и подкодове:

- **Код О45.0**– *Преждевременно отлепване на плацентата с коагулационен дефект*
- **Код О45.8**– *Друго преждевременно отлепване на плацентата*
- **Код О45.9**– *Преждевременно отлепване на плацентата, неуточнено*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Абрупциото на плацентата – АП (abruptio placentae) се дефинира като частично или пълно отслояване/отлепяне на плацентата от маточната стена преди раждането на плода след 20 т-та (22-ра) гестационна седмица (г.с.). АП се развива внезапно и непредвидимо, като усложнява 0.5% - 1.0% от бременностите. Между 10 и 15% от перинаталната смъртност и значителна част от неонаталния и по-късен морбидитет се дължат на АП. Според локализацията си АП може да бъде:

- ***Ретроплацентарно*** (в 20% от случаите) – формира се хематом между плацентата и миометриума (ретроплацентарен хематом, РПХ). Често се усложнява с коагулопатия (навлизане на субстанции с тромбопластична активност от хематома в майчината циркулация и консумация на фактори на кръвосъсирването от хематома), шок на бременната („скрита" кръвозагуба), дистрес или интраутеринна смърт на плода (нарушено снабдаване с кислород и хипоксия).
- ***Маргинално*** (в 80% от случаите) - отслоена е периферията на плацентата. То може да еволюира в РПХ.
- ***Субамниално***. Формира се върху феталната повърхност на плацентата и е без клинично значение.

1.2. Етиопатогенеза

Точната етиология на АП не е ясна. Известни са, обаче, многобройни ***рискови фактори (РФ),*** които водят до кръвоизлив в decidua basalis и отслояване на плацентарните вси от маточната стена.

Рисковите фактори за АП са: млада възраст, нисък BMI, първа бременност, ниско образование и социално-икономически статус, предишно АП, кръвотечение в I триместър, аномалии и миоми на матката, placenta circumvallata, хронична хипертония (ХХ), преeклампсия (ПЕ), хориоамнионит, интраутеринна ретардация на плода (ИУРП), хидрамнион, бременност след IVF, пушене, употреба на кокаин и амфетамини, закрита коремна травма, насилие, транспортен инцидент. Макар и рядко, АП може да натъпи и при екстрамембранозно поставяне на катетър за измерване на интраутеринно налягане, външно верзио, амниоцентеза, неправилно поставяне на колани в МПС и, може би, при интензивна физическа активност на бременната.

При АП се обсъждат няколко патогенетични механизма:

- Апоптоза и клетъчна смърт в резултат на исхемия и хипоксия - най-чест (при ХХ, ПЕ, ИУРП, хориоамнионит).
- Механично разкъсване (при травма или тежко физическо натоварване).

- Бързо спадане на вътре маточното налягане/декомпресия (при хидрамнион с пукване на околоплодния мехур, след раждане на I плод при близнаци).

1.3. Патоанатомия. АП започва с кръвоизлив в базалната децидуа. Кръвоизливът нараства нараства и се оформя хематом с различна локализация и размер (вж. 1.1). При АП с РПХ може да настъпи екстравазация на кръвни продукти от хематома в миометриума. Матката е ливидна, кръвонаседнала, мековата (т.нар. матка на Couvelaire). В миометриума се натрупва хем, което причинява хипотония на матката, често рефрактерна на утеротоници.

1.4. Клинична картина

Водещите клинични симптоми при АП са болката и гениталното кървене. ***Болката*** е с разнообразна локализация, може да обхваща целия корем или да се усеща в гърба (при плацента по задна маточна стена). ***Кървенето*** се среща в 80% от случаите. При т. нар. „скрито" абрупцио (concealed abruption) може изобщо да няма външно кървене, но въпреки това бързо да се развие клиничната картина на ***хеморагичен шок.*** Може да има ***клинични прояви на коагулопатия***. При интраутеринна смърт на плода бременната престава да усеща движенията му.

АП може да бъде класифицирано като ***леко (не тежко), средно тежко и тежко*** – в зависимост от кръвозагубата (вкл. скритата), степента на промяна на маточния тонус, наличието на шок, коагулопатия или фетален дистрес (Табл. 1). Според други класификации АП се определя като ***не тежко или тежко***.

Табл. 1. *Степени на тежест при абрупцио на плацентата*

	Кръвозагуба (вкл.скрита)	**Маточен тонус/реактивност**	**Коагуло-патия**	**Шок**	**Фетален дистрес**
Леко	< 100 ml	Леко повишен	-	-	-
Средно-тежко	100-500 ml	Повишен	-	-	+/-
Тежко	>500 ml	Тетанична контракция на матката	Да	Да	+ или интраутеринна смърт

1.5. Диагноза

Диагнозата на АП е клинична. ***Окончателна диагноза е ретроспективна, след раждането и огледа на плацентата.***

При АП ***общото състояние*** може да е увредено в различна степен до шок. Ако има вагинално кървене, то обикновено е тъмно. При РПХ външната кръвозагуба не съответства на тежкото общо състояние.

Матката е болезнена, с повишен тонус и чувствителност. Размерът и може да нараства при последователни прегледи. Понякога, при леките форми на АП, диференцирането на повишения маточен тонус от маточни контракции при преждевременно раждане (ПР) може да е трудно. По тази причина част от леките случаи с маргинално отлепяне на плацентата не се диагностицират преди раждането.

Ултразвуковото изследване (УЗИ) при АП е с ниска чувствителност и ниска отрицателна предсказваща стойност (съответно 50% и 53%). Освен това, при РПХ, ехографският изглед на ретроплацентарната зона се променя с времето.

При настъпила коагулопатия има ***промяна в показателите на хемостазата*** – удължени PT и aPTT, нисък фибриноген и тромбоцити.

Феталният дистрес се манифестира с промени в НСТ - основна сърдечна честота, поява на късни или вариабилни децелерации или синусоидален тип фетална сърдечна честота (ФСЧ).

1.6. Диференциална диагноза

При генитално кръвотечение във втората половина на бременността се налага изключването на първо място на ***плацента превия.*** При нея кървенето е без болка, а кръвта е ясна. Липсва повишен маточен тонус, анемията и промяната в общото състояние съответстват на външната кръвозагуба, рядко има мониторни данни за фетален дистрес. Генитално кървене може да има и при заплашващо преждевременно раждане или при ***локални изменения*** на маточната шийка и влагалището (карцином, полип, травма, възпаление).

Болков синдром и картина, сходна отчасти с тази при тежко, «скрито» абрупцио, може да се наблюдава и при ***руптура на матката с интраабдоминален кръвоизлив*** (след предшестващо ЦС или миомектомия), а също – при някои ***редки хирургични заболявания*** (руптура на слезка или на черен дроб).

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Бременните със съмнение за АП се хоспитализират. При приемането се изследват: кръвна група и Rh-фактор, ПКК с тромбоцити, коагулационен статус (PT, aPTT, FDP), fibrinogen, биохимични показатели.

Родоразрешение по спешност. Предприема се при: 1) тежко АП - независимо от гестационнитя срок; 2) средно тежко абрупцио с данни за фетален дистрес и жизнеспособен плод. Подготовката за родоразрешение се извършва паралелно с интензивни реанимационни мероприятия - вливане на кристалоидни и колоидни разтвори, кръв и кръвни продукти. Жизнените показатели на бременната се мониторират непрекъснато; същото се отнася и за ФСЧ при жив плод.

При подготовка за родоразрешение при жени с вродени нарушения на хемостазата (недостиг/липса на фактори на кръвосъсирването) се провежда подготовка със съответните фактори според консултациите на хемостазеолог.[1]

Очаквателно поведение. Допустимо е при: 1) при не тежко (леко) АП с незрял плод, стабилно състояние на бременнатаи и липса на фетален дистрес; 2) при средно тежко АП и липса на фетален дистрес. В тези случаи най-често се касае за маргинално АП, при което, обаче, има риск то да еволюира към ретроплацентарно. ***Поради това, е необходимо стриктно проследяване*** на клиничното състояние на бременната и на лабораторните и показатели, често мониториране на ФСЧ, контролни УЗИ. При необходимост се извършва кръвопреливане.

Между 26 и 34 г.с. се прилагат кортикостероиди за стимулиране на белодробната зрелост на плода. Вижданията за приложението на токолитици при АП с очаквателно поведение са противоречиви, като някои автори ги отричат напълно. Ако, все пак, се предприеме токолиза, се използва магнезиев сулфат. При АП β-рецепторните агонисти и калциевите антагонисти трябва да се избягват заради страничните им ефекти. При несенсибилизирани (неимунизирани) Rh-отрицателни бременни се прилага Anti-D имунен глобулин.

2.1. Начин на раждане при абрупцио на плацентата

Значителна част от случаите с АП завършват с ЦС. Най-честите индикации за ЦС са феталеният дистрес и/или невъзможността раждането да бъде завършено в
разумен интервал от време. При коагулопатия ЦС крие допълнително рискове за бременната.

Вагиналното раждане при АП също е възможно, като преценката за него се основава на цервикалния статус, наличието или не на спонтанна родилна дейност, темпа на напредване на раждането, състоянието на плода.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

[1] Тези нарушения са известни на пациентите и те винаги разполагат у себе си с необходимите лекарствени препарати.

3.1.1. Токолитици. Приложението им при не тежко (леко) АП е спорно, а според някои – противопоказано. Целта на токолизата е да се спечели време за кортикостероидна профилактика. ***Не се прилагат токолитици при тежко АП с РПХ, при хемодинамично нестабилни бременни и при фетален дистрес.***

- ***Магнезиев сулфат.*** Той е предпочитаният токолитик при не тежко АП поради минималните си странични ефекти. Прилага се във венозна капкова инфузия с дебит 1-2 (3) g на час.

3.1.2. Кортикостероиди за стимулиране на белодробната зрелост на плода

Прилага се един от двата продукта:

- Betamethasone - 12 mg i.m. на 24 ч. - общо 2 дози;
- Dexamethasone - 6 mg i.m на 12 ч. – обща 4 дози.

3.1.3. Вливания при тежко АП (първоначално)

- Кристалоиди – до 2000 мл;
- Колоиди – до 1000-2000 мл - до доставянето на кръв/кръвни продукти;
- Прясно замразена плазма (ПЗП) – 4 единици (12-15 мл/кг или общо 1000 мл) 1) за всеки 6 единици еритроцитна маса или 2) при удължаване на PT и/или aPTT > 1.5;
- Хуман серум албумин – по преценка;
- Тромбоцитен концентрат - при тромбоцити < $50x10^9$/л.
- Фибриноген – при нива <1.0 g/л.
- При масивна/продължаваща кръвозагуба, докато се изчакват резултатите от изследване на хемостазата, може да се влеят до 4 единици ПЗП и до 10 единици криопреципитат.

3.2. Оценка на клиничната ефективност е в зависимост от: овладяване на клиничната симптоматика, стабилизиране на жизнените и лабораторните показатели (Hb > 8 g/l; PLT > 75 x 10^9/l; PT и aPTT < 1.5 от средната контролна стойност; Фибриноген > 1.0 g/l).

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Magnesium sulfate – ATC: B05XA05
- Bethmethasone – ATC: H02AB01
- Dexamethasone – ATC: H02AB02
- Fibrinogen -ATC: B02BB01
- Oxytocin- ATC: HO1BB02
- Methylergometrine – ATC: GO2AB01
- Carboprost tromethamine – ATC: GO2AD04
- Anti-D immune globulin – ATC: J06BB01

VIII.
ПРЕДЛЕЖАЩА ПЛАЦЕНТА

По МКБ-10 се включват заболявания и състояния с К**од О44** – *Предлежаща плацента (placenta praevia)* и подкодове:

- **Код О44.0**– *Предлежаща плацентата, уточнена без кръвотечение*
- **Код О44.1**– *Предлежаща плацентата с кръвотечение*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. С термина placenta praevia/предлежание на плацентата (ПП) се обозначава разположение на плацентата изцяло или отчасти в долния утеринен сегмент (ДУС), в близост до или върху ОІСС. Дефиницията се отнася към втората половина на бременността – след 20-та гестационна седмица (г.с.). В съвременното акушерство отношението на плацентата спрямо ОІСС се определя чрез ултразвуково изследване (УЗИ), при затворен цервикален канал. Различават се следните разновидности на ПП:

- ***маргинална*** - долният и ръб стига до ОІСС;
- ***тотална –*** плацентата покрива изцяло ОІСС;
- ***ниско прикрепена –*** долният ръб на плацентата е на по-малко от 2 см от ОІСС.
- ***В по-стари, клинични класификации***, видът на ПП се е определял при 2-3 см разширение на цервикалния канал. При това е описвана още една форма – ***парциална ПП*** (плацента, покривща частично разширения ОІСС).

Понякога ПП се съчетава с т.нар. ***placenta accreta spectrum disorders,*** за които е характерно по-плътно прикрепяне на плацентата към маточната стена и дори – „инвазия" на плацентарна тъкан към миометриума и съседни органи. Освен обобщения термин „***плацента акрета" (ПА)*** като синоним за тези случаи се използва и терминът ***„патологично инвазивна плацента" (ПИП).*** Причината е дефект на decidua basalis, който води до затруднено сепариране на плацентата, придружено от обилно, понякога животозастрашаващо кървене. Описани са ***три степени на ПИП, в зависимост от тежестта на дефекта:***

- ***placenta adhaerens -*** плацентарните въси са по-плътно прикрепени към матката, но не проникват към миометриума;
- ***placenta increta/accreta*** - има навлизане на плацентарни въси към миометриума;
- ***placenta percreta –*** плацентарните въси проникват и към съседни органи.

1.2. Етиопатогенеза и епидемиология

Причините за развитие на плацентата в ДУС, респ. ПП, са неясни. Известни са, обаче, редица ***рискови фактори (РФ) за ПП***, сред които: възраст над 35 г., мултипаритет, предишно цезарово сечение (ЦС), прекарани маточни кюртажи, пушене, бременност след IVF, многоплодна бременност. Рискът за ПП нараства заедно с броя на прекараните ЦС, като заедно с това нараства и рискът за placenta accreta.

При рутинно УЗИ в 20 г.с. при около 20% от бременните се установява предлежаща/ниско прикрепена плацента, докато към термин честотата на тази патология е само 0.5-1%. Това се дължи на „мигриране" на плацентата поради нарастването/удължаването на ДУС.

1.3. Клинична картина

Водещ симптом при ПП е ***вагиналното кървене.*** То е без болка и най-често - непровокирано. Количеството му може да варира от зацапване на бельото (spotting) до масивна кръвозагуба (massive haemorrhage) с прояви на шок. Външната кръвозагуба корелира с тежестта на настъпилата анемия и промените в общото състояние. Кървенето се дължи на нарастването и удължаването на ДУС и на прогресивното зачестяване на физиологичните за бременността маточни контракции.

В част от случаите има и клинична картина на ***заплашващо преждевременно раждане***. ***Неправилните положения и предлежания*** на плода са по-чести. Предлежащата част стои високо.

След раждането или по време на/след ЦС също може да има обилно кървене – поради слабата контрактилност на ДУС и поради по-честите аномали в прикрепянето на плацентата (тотална или парциална акрета).

1.4. Диагноза на плацента превия

При всяка бременна с кървене след 20 г.с. се приема, че се касае за placenta praevia до доказване на обратното.

- ***Водещ метод при диагнозата на ПП е ултразвуковото изследване (УЗИ).*** Ако трансабдоминалният достъп не позволява да се постави точна диагноза (напр. при задна ПП), задължително се извършва и трансвагинално УЗИ. То не е свързано с риск за усилване на кървенето.

При УЗИ може да се установят и маркери за ПИП. Някои от тях са лесно установими при използване на конвенционален B-mode (липса на субплацентарна хипоехогенна зона, наличие на „плацентарни лакуни", изтънен миометриум под плацентата, неравна граница матка-пикочен мехур). За установяването на други маркери се изисква изследване с „цветен" Доплер (обилна васкуларизация субплацентарно и в зоната матка-пикочен мехур, обилна васкуларизация на плацентата, инвазия на плацентарна тъкан към пикочния мехур). Някои от тези ехографски белези са налице още във втори триместър.

- Дори когато предлежанието на плацентата е потвърдена чрез УЗИ, трябва да се направи и ***оглед на МШ (със спекулум или с валви) , за да се изключат съпътстващи локални причини*** за кървене.
- ***Вагинално туширане при съмнение за ПП не се извършва.*** То е допустимо в изключително редки случаи – при раждане в ход и ниско прикрепена плацента с потенциална възможност за вагинално раждане (вж.т. 2.3.2). Прегледът се извършва в операционна зала, при готовност за незабавно ЦС, ако долният ръб на плацентата се опипа през цервикалния канал или започне кървене.
- При съмнение от УЗИ за патологично инвазивна плацента се препоръчва извършването на ***магнитно-резонансна томография (МРТ).*** Тя влиза в съображение и при плацента, разположена по задна маточна стена и трудна за оценка.

1.5. Диференциална диагноза

При кръвотечение във втората половина на бременността се прави диференциална диагноза с преждевременно отлепване на прикрепена на нормално място плацента ***(абрупцио).*** Следва да изключат л***окални изменения*** на маточната шийка и на влагалището (травми, тумори, възпаление), както и заплашвщо преждевременно раждане (ПР) с изглаждане и разширание на маточната шийка.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Във всеки случай с вагинално кървене във втората половина на бременността изисква задълбочено оценка на причините за него. При ПП с кървене бременната се хоспитализира по спешност. Поведението зависи от гестационния срок, тежестта на кръвозагубата, състоянието на майката и на плода.

2.1. Плацента превия далеч от термин, със слабо до умерено кървене и нежизнеспособен плод

Поведението е консервативно. Целта е да се спечели време, за да стане плодът жизнеспособен. Следят се в динамика жизнените и лабораторните показатели на бременната. Състоянието на плода се проследява чрез NST. При продължаващо кървене това се прави интермитентно, но често, а след спирането му – ежедневно.

Провежда се реанимация и стабилизация на хемодинамиката на бременната. При нужда се предприемат кръвопреливания, за да се поддържа хематокритът >30. Аплицират се токолитици и кортикостероиди между 26-34 г.с. (вж.т.3). При неимунизирани Rh-отрицателни бременни се аплицира анти-Д имунен глобулин.

След трайно спиране на кървенето продължава спазването на bed rest, възможно и при домашни условия, но при осигурен бърз достъп до болнично заведение.

2.2. Плацента превия с масивна кръвозагуба, застрашаваща живота на бременната

Предприема се спешно родоразрешение чрез ЦС в интерес на живота на бременната - независимо от гестационния срок. При подготовка за родоразрешение при жени с вродени нарушения на хемостазата (недостиг/липса на фактори на кръвосъсирването) се провежда подготовка със съответните фактори според консултациите на хемостазеолог.[2]

2.3. Плацента превия и доносен плод

Извършва се планово ЦС. Няма единно виждане относно оптималното време за него. При тотална ПП се препоръчва то да се извърши след 37-38 г.с., а при съмнение за плацента акрета – между 35 и 37 г.с.

2.4. Начин на родоразрешение при плацента превия

- ***Цезарово сечение.*** Извършва се във всички случаи с тотална или маргинална placenta praevia, документирана чрез трансвагинално УЗИ.

В хода на интервенцията трябва да има готовност за преливане на кръв и кръвни продукти, фибриноген и контрахиращи матката следства (окситоцин, метергин, карбопрост) и за осъществяване на всички реанимационни мерки, прилагани за борба с евентуален хеморагичен шок.

- ***Вагинално раждане.*** Потенциално е възможно при ниско прикрепена плацента с разстояние между долния и ръб и OICC между 1 и 2 см, при липса на вагинално кървене, раждане в ход и главично предлежание. При засилване на кървенето се преминава към ЦС.

2.5. Поведение при съмнение за placenta accreta

Съмнението за placenta accreta е равнозначно на placenta accreta, тъй като окончателната диагноза е възможна само интраоперативно.

[2] Тези нарушения са известни на пациентите и те винаги разполагат у себе си с необходимите лекарствени препарати.

ЦС трябва да бъде извършено при осигурена адекватната логистика: присъствие на опитни консултанти – акушер гинеколог и анестезиолог, наличие на достатъчно кръвни продукти, мултидисциплинарен подход, дискусия с бременната (и близките и) за възможното поведение, ако наистина плацентата се окаже акрета.

При тотална ПА съществуват две възможности: 1) Оставяне на плацентата in situ, без да се прави опит за сепарирането и, с последващо дефинитивно възстановяване на маточната инцизия. Този подход е особено подходящ в случаите при които ПА/ПИП не е диагностицирана предоперативно, а операторът не е достатъчно опитен за извършването на „цезарова хистеректомия"; 2) Провизорно затваряне на маточната инцизия с плацента in situ и преминаване към хистеректомия. При частична ПА/ПИП е възможно патологично прикрепените участъци да бъдат оставени in situ. Опитът да бъдат отделени на всяка цена крие риск от профузно кървене.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

3.1.1.Токолитици. Потискат контракциите и допринасят за намаляване на кървенето. Така се печели време за кортикостероидна профилактика (вж. 3.1.2). Не се препоръчва едновременното приложение на повече от един токолитик.

Нито един токолитик няма изявени предимства пред останалите. Поради това, изборът се съобразява с потенциалните странични ефекти.

- ***Магнезиев сулфат***
    - Първоначално може да се въведат 4-6 g бавно интравенозно за 15-30 минути. След това се преминава към венозна капкова инфузия с дебит 1-2 (3) g на час.
- ***β_2-рецепторни агонисти.*** Няма общоприети схеми на приложение, посочените по-долу са примерни.
    - ***Hexoprenaline.*** **1)** Първоначална болус-доза - 10 μg, бавно венозно. Поддържаща доза - 0.30 – 0.45 μg/мин във венозна инфузия; 2) Венозна инфузия - 20-50 μg хексопреналин в 500 ml инфузионен разтвор. Дебит на инфузията - 25 капки/мин (0.123 μg/min), като при необходимост може да бъде увеличаван с 5 капки на 5 min.
- ***Калциеви антагонисти (нифедипин).*** Първоначална доза 20 mg p.o., последвана от 10–20 mg 3- 4 пъти дневно, в зависимост от маточната активност . При обща доза над 60 mg страничните ефекти зачестяват.
- ***Инхибитори*** на простагландиновата синтеза. Приложими са преди 32 г.с. (след този срок има риск от преждевременно затваряне на ducuts arteriosus).
    - ***Индометацин*** – 100-200 (300) mg/24 часа под формата на супозитории (100 mg) или перорални таблетки (25 mg) по различни схеми.
    - ***Индометацин.*** Ден 1-100 mg ректално, следвано от 50 мг p.o. през 8 часа. Ден 2 и 3 – на 8 часа по 50 mg p.o. Ако след първата ректална доза няма ефект, тя може да се повтори след 1 час, преди да се премине към перорално приложение.
    - ***Индометацин – първоначална доза*** 50 mg p.o. поддържаща доза - 25-50 mg на 4-6 ч.

3.1.3. Кортикостероиди за стимулиране на белодробната зрелост на плода

Приложението на единствен курс кортикостероиди намалява неонаталния морбидидитет и морталитет във връзка с РДС, НЕК, ИВК. Прилага се един от двата препарата:

- Betamethasone - 12 mg i.m. на 24 ч. - общо 2 дози;

- Dexamethasone - 6 mg i.m на 12 ч. – общо 4 дози.

3.1.4. Магнезиев сулфат за невропротекция на плода

В случаите на очаквано преждевременно раждане преди 32 г.с магнезиевият сулфат намалява риска от развитие и тежестта на ДЦП.

- Първоначален болус от 4-6 g бавно венозно, последван от венозна капкова инфузия 2-3 g на час.

3.2. Оценка на клиничната ефективност: успешно овладяване на острия епизод на кървене, стабилизиране на общото състояние и кръвните показатели, потискане на маточните контракции, осъществяване на кортикостероидна профилактика и невропротекция.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Magnesim sulfate (магнезиев сулфат) – ATC: B05XA05
- Hexoprenaline – ATC: R03CC05
- Nifedipine - ATC: C08CA05
- Indomethacin – ATC: M01AB02
- Atosiban – ATC: G02CX01
- Bethamethasone – ATC: H02AB01
- Dexamethasone – ATC: H02AB02
- Fibrinogen - ATC B02BB01
- Oxytocin- ATC HO1BB02
- Methylergometrine - ATC GO2AB01
- Carboprost tromethamine - ATC G02AD04
- Sodium chloratum - ATC: B05CB01, B05XA03 и V07AB00
- Serum glucosae - ATC: B05BB02 и V06DC01
- Human albumin - ATC: B05AA01
- Hydroxyethylstarch - ATC: B05AA07
- Methylergometrine - ATC: GO2AB01
- Oxytocin - ATC: HO1BB02
- Carboprost tromethamine - ATC GO2AD04
- Terlipressin - ATC: B02BC01 и H01BA04
- Etamsylate - ATC: B02BX01
- Coagulation factor IX, II, VII and X in combination - ATC: B02BD01
- Fibrinogen - ATC: B02BB01
- Coagulation factor VIIa - ATC: B02BD08
- Coagulation factor VII – ATC: B02BD05
- Coagulation factor VIII ATCB02BD02
- Anti-D immune globulin – ATC:J06BB01

IX. РАЖДАНЕ И СЛЕДРОДИЛНИ КРЪВОТЕЧЕНИЯ

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с **код О80** – *Спонтанно раждане при едноплодна бременност и* **код О70** - *Послеродово кръвотечение* и подкодове:

- **Код О80.0** – *Спонтанно раждане при тилно предлежание*
- **Код О80.1** – *Друго спонтанно раждане при едноплодна бременност*
- **Код О80.9** – *Спонтанно раждане при едноплодна бременност, неуточнено*
- **Код О72.0** – *Кръвотечение през третия период на раждането*
- **Код О72.1** – *Други кръвотечения непосредствено селд раждане*
- **Код О72.2** – *Късно и вторично послеродово кръвотечение*
- **Код О72.3** – *Коагулационни дефекти след раждането*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Раждането преставлява цялостна експулсия или ектракция на плода и плодните придатъци, независимо дали е жив или не, когато отговаря на следните критерии:

А. Телесна маса на плода 700 г. или по-голяма и/или гестационна възраст 25+6 г.с. или повече гестационни седмици.

Б. Телесна маса на плода под 700 г. и гестационна възраст под 25+6 г.с. в случаите , когато плодът е роден жив и е преживял 3 денонощия.

1.2. Етиопатогенеза. Факторите, които влияят на раждането са свързани с паритета, интервала между ражданията, възрастта на бременната (препоръчително е тя да бъде между 20 и 25 г.) , размери на таза и на плода, предлежанието на плода и др.

1.3. Анатомичен субстрат. В процеса на раждането освен плода, от страна на майката участват много органи и системи – матка, мек родов канал, костен таз, напречнонабраздена коремна мускулатура, диафрагма, тазово дъно, сърдечно-съдова и дихателна система.

1.4. Клинична картина. Родовият процес се разделя на няколко периода.

- **Първият период на раждането** започва с първите маточни контракции и завършва с изглаждането на маточната шийка и с пълно разширение на цервикалния канал. Продължителността му е при първораждащи 13-16 часа , а при многораждали жени 9-11 часа.
- **Вторият период** е този, който започва от пълното разширение на маточната шийка и завършва с раждането на плода. В него към маточните контракции се добавя и коремната преса. Негова продължителност е съответно от 0,5 до 1 час при раждали и 2-3 часа при нераждали жени.
- **Третият период** е плацентарният, който започва с раждането на плода и завършва с раждането на плацентата и нейните околоплодни ципи. Продължителността му трае от 3 до 30 минути.

Послеродовото кръвотечение е едно от най-често срещаните и сериозни усложнения, при което съществува реална опасност за живота на родилката. По време на раждане нормално кръвозагубата варира между 250-400 мл. Всяка кръвозагуба над 500 мл се приема за патологична. Причините за този тип кръвотечения са най-често вследствие задържани плацентарни част; хипотония и атония на матката; кръвотечения свързани с разкъсване на мекия родов канал.

1.5. Диагнозата се поставя на базата на клиничната картина, огледа и оценка на локалния статус, и общото състояние на жената. Лабораторните изследвания за степента на анемичния синдром и коагулационния статус са част от добрата медицинска практика.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Воденето на нормално раждане е свързано с оценка състоянието на родовия канал, родовите сили и родовия обект (плода). Тази оценка е обвързана с общото състояние на жената и наличие или отсъствие на съпътстващи заболявания и усложнения. Затова всяко раждане е уникално и изисква индивидуален подход при неговото ръководене.

По отношение лечебния подход при случаите със следродилни усложнения, те са в зависимост от причината, която ги предизвиква:

- **Задържани плацентарни части.** След раждането на плацентата е необходимо да се извърши внимателен оглед и при наличие на съмнителни участъци за липсващ котиледон или добавъчна плацента е необходимо тяхното отстраняване. Лечението е свързано с извършването на мануална и/или инструментална ревизия на маточната кухина с голяма кюрета на Буум, като манипулацията се извършва съвместно с прилагането на утеротоници- Окситоцин , Метергин и Простагландини.
- **Хипотония и атония на матката.** Кръвотечението се дължи на намалена или липсваща съкратителна способност на матката, свързана нейното преразтягане (хидрамнион, многоплодна бременност) или на неправилно водене на плацентарния период. Лечението е свързано с извършването на бимануален масаж, в съчетание с утеротоници, а при неуспех се преминава към поставянето на маточно-влагалищна тампонада. Всичко това трябва да се извършва на фона на активни реанимационни мероприятия, свързани с правилното заместване на кръвозагубата.
- **Кръвотечения свързани с разкъсване на мекия родов канал.** При тях е необходимо правилно хирургично възстановяване на тъканите.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми за лечение

3.1.1. *<u>За стимулация и индукция на раждането</u>* се използва Окситоцин 5Е с начален дебит от 6-8 капки в минута.

3.1.2. За индукция на раждането може да се използва Misoprostol p.o. в два дозови режима – 25 mcg през 2 часа или 50 mcg през 4 часа.

3.1.3. Плацентарният период се води с Метергин 0,2 mg. - 1 амп. и.в. или Окситоцин 10Е и.в.

3.1.4. При постпартални кръвотечения освен Окситоцин, Метергин, може да се използват простагландини в таблетарна или инжекционна форма.

3.1.5. При жени с вродени нарушения на хемостазата (недостиг/липса на фактори на кръвосъсирването) **и след изключване на всички акушерски причини за кървене** се прилагат съответните фактори според консултациите на хемостазеолог.[3]

3.2. Оценка на ефективността на стимулиращите контракции лекарствени продукти се определя от клиничната оценка за постигнатия утерокинетечин ефект и прогреса на родовия ефект. При поспарталните кръвотечения критерий за оценка на използваните лекарствени продукти е успешно овладяване на острия епизод на кървене, стабилизиране на общото състояние на жената и кръвните показатели.

[3] Тези нарушения са известни на пациентите и те винаги разполагат у себе си с необходимите лекарствени препарати.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Oxytocin- ATC HO1BB02
- Misoprostol – ATC G02AD06, A02BB01
- Methylergometrine - ATC GO2AB01
- Carboprost tromethamine - ATC GO2AD04

X. ХЕМОРАГИЧЕН ШОК В АКУШЕРСТВОТО

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с:

- **Код О75** – *Други усложнения на раждането и родоразрешаването, некласифицирани другаде*
- **Код О75.1** – *Шок в хода на или непосредствено след раждането и родоразрешаването*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Шокът (в частност хеморагичния) е несъответствие между обема на циркулиращата кръв и капацитета на кръвоносните съдове, което води до остра циркулаторна недостатъчност, последвана от намалена тъканна перфузия, която предизвиква тъканна хипоксия.

1.2. Етиопатогенеза. Етиопатогенетично хеморагичният шок е хиповолемичен шок, който се дължи на остро намаляване на обема циркулираща кръв (остра кръвозагуба на циркулиращ обем с повече от 20-25%).

1.3. Патоанатомия. Острата хеморагия води до рязко понижаване на артериалното налягане, активиране на симпатико-адреналната система, периферен вазоспазъм и централизация на кръвообръщението. Хемодинамичните нарушения се изразяват в намаление на: системно артериално, централно венозно и пулмокапилярно налягания и редуциран минутен обем на сърцето. Настъпилата органо-селективна вазоконстрикция осигурява коронарно и мозъчно кръвообръщение. Прогресията на хипоксията и ацидозата до трайно и необратимо нарушение на микроциркулацията на всички органи и ситеми води до полиорганна недостатъчност (остър дистрес синдром) и екзитус, ако не бъдат взети адекватни терапевтични мерки.

1.4. Клинична картина. Клиничните и лабораторни симптоми на хеморагичния шок може да бъде групирана в три основни фази:

а) ранна фаза - компенсиран шок;

б) развит шоков синдром - декомпенсиран шок;

в) късна рефрактерна фаза - необратим шок.

Водещите клинични симптоми са в резултат на хиповолемията и отразяват нарушения в хемодинамиката: ниско артериално налягане, нисък сърдечен обем, тахикардия, намалена диуреза, спазъм на периферната съдове, бледа и студена кожа.

1.5. Диагноза. Поставя се съобразно клиничната симптоматика, оценката на хемодинамичните (артериално и централно венозно налягане) показатели и лабораторните стойности на хемоглобин, хематокрит, хемостазни показатели, алкално-киселинно състояние, електролити в плазмата, креатинин, урея и осмоларитет на плазма и урина.

1.6. Диференциална диагноза. На първо място трябва да се отдиференцира от другите патогенетични варианти на шок или предшоково състояние (дистрибутивен, кардиогенен и

обструктивен шок). В съображение влизат ОХК; остра кръвозагуба от негинекологичен произход; гърчови състояния; прекома или кома.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Хеморагичният шок се класифицира като **"Акушерска спешност"**, при която факторите **„време“**, **екипност** и **мултидисциплинарен подход** са решаващи за благоприятния изход. Състоянието налага ***начални животоспасяващи мерки*** като канюлиране на периферни вени (впоследствие и ценрални вени) и възстановяване обема циркулираща кръв с адекветни инфузии (съобразно наличността: кристалоидни разтвори, колоидни разтвори, заместване с кръв и кръвни продукти). При състояния с нарушен маточен тонус се прилагат лекарствени продукти и манипулации, възстановяващи контрактилитета на матката. Успоредно с ***инфузионната*** и ***лекарствена терапия*** се осъществява ***хирургично лечение*** (единствено дефинитивно решение при кръвоизливи от хирургичен произход), което да елиминира източника на кървене. Коригира се и се мониторира хемостазата и общото състояние на пациента (най-често във високоспециализирани отделения за интензивни реанимационни грижи).

I. Корекция на хиповолемията до възстановяване на тъканната перфузия–затоплени кристалоидни разтвори (Ringer; Serum Physiologicum; Serum glucosae) за първоначално обемно заместване; колоидни разтвори и Human albumin до 1,0-1,5 g/kg при контрол на хемостазата; заместване с кръв и кръвни продукти при кръвозагуба над 15-20% от циркулиращия обем – и концентрация на хемоглобина над 70 g/l.

II. Поддържане на кислородния надбав чрез адекватна вертилация и оксигенация на тъканите.

III. Осигуряване на нормална хемостаза.

IV. Контрол на алкално-киселинното състояние и кръвно-газовите показатели.

V. Своевременно лечение на травмата (предизвикала кръвозагубата) и вероятната инфекция (последица от имунен дисбаланс). Хирургичната хемостаза е съпроводена с едновременно приложение на лекарствени средства с подпомагащо хемостазата действие от следните групи: утеротонични средства; хормони, повлияващи контрактилитета на матката; утероактивни средства; системни хемостатици; лекарствени продукти, коригиращи коагулационния статус.

Към терапевтичните мероприятия за овладяване на кръвозагубата се добавят, **при нужда лекарства, поддържащи общата хомеостаза** като: вазоактивни лекарствени продукти; сърдечни гликозиди; диуретици; алкализиращи средства; кортикостероиди; обезболяващи лекарствени продукти; антибактериални агенти; антикоагуланти; протеазни инхибитори; имунотерапия. /*посочените погоре средства са с основна упротреба при други нозологични единици, поради което не са конкретизирани в това изложение*/

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

- **Електролити-** 500 ml, i.v., дозировка съобразно нуждите
- **Serum Physiologicum** 500 ml, i.v., дозировка съобразно нуждите
- **Serum glucosae** 500 ml, i.v., дозировка съобразно нуждите
- **Human serum albumin 20%** 100 ml, i.v., съобразно индивидуално при контрол на хемостазата
- **Hydroxyethylstarch** 1000 ml, i.v., до МДД 20 ml/kg т.м./ 24ч при контрол на хемостазата

- **Methylergometrine** i.v. (след раждане на плод и плацента), до максимално допустима доза (МДД) 6 амп *(amp 0,2 mg)*/24ч(след раждане на плод и плацента
- **Misoprostol 25 p.o.** (след раждане на плод и плацента
- **Oxytocin** 5 IU/ml, i.v., до МДД 100IU
- Carboprost строго i.m. (след раждане на плод и плацента), максимална единична доза 2 mg до МДД 6 mg
- **Terlipressin** i.v., (след раждане на плод и плацент), до МДД 800 mg
- **Etamsylate** i.v., (след раждане на плод и плацента); при капилярни кръвотечения/, до МДД 12-18 амп *(amp 250 mg/2 ml)* /24ч
- **Coagulation factor IX, II, VII and X in combination**, дозировка съобразно нуждата при кръвоизливи, довели до преразходна коагулопатия
- **Fibrinogen human**, при концентрация на фибриногена в кръвта под 1,0 g/l, дозировка съобразно нуждата
- **Coagulation factor VII** в случаите с овладяно хирургично кървене при развитие на фазата ДИК-синдром (преразходна коагулопатия на факторите на кръвосъсирването) по-време на хеморагичния шок; флаконите са с различна дозировка и лекарствения продукт се употребява само при изпълнени критерии: тромбоцити >50x10^9/l; фибриноген > 0,5g/l; pH >7,1
- При жени с вродени нарушения на хемостазата (недостиг/липса на фактори на кръвосъсирването) се прилагат съответните фактори според консултациите на хемостазеолог.[4]

***3.2. Оценката на клиничната ефективност е в зависимост**: Нормализиране на* хемодинамичните показатели; поддържане на адекватна хемостаза; достигане на концентрация на хемоглобина над 70 g/l; коригирани кръвно-газов анализ, алкално-киселинно равновесие и електролитен баланс.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Electrolytes - ATC: B05BB01
- Sodium chloratum - ATC: B05CB01, B05XA03 и V07AB00
- Serum glucosae - ATC: B05BB02 и V06DC01
- Human albumin - ATC: B05AA01
- Hydroxyethylstarch - ATC: B05AA07
- Methylergometrine - ATC: GO2AB01
- Oxytocin - ATC: HO1BB02
- Misoprostol – ATC GO2AD06, AO2BB01
- Carboprost tromethamine - ATC GO2AD04
- Terlipressin - ATC: B02BC01 и H01BA04
- Etamsylate - ATC: B02BX01
- Coagulation factor IX, II, VII and X in combination - ATC: B02BD01
- Fibrinogen - ATC: B02BB01

- Coagulation factor VIIa - ATC: B02BD08
- Coagulation factor VII – ATC: B02BD05

[4] Тези нарушения са известни на пациентите и те винаги разполагат у себе си с необходимите лекарствени препарати.

XI. ПУЕРПЕРАЛЕН МАСТИТ

По МКБ-10 се включват заболявания с **код О91** – *Възпаление на гърдата, свързани с раждането* и подкодове:

- **Код О91.0** – *Възпаление на мамилата, свързано с раждането*
- **Код О91.1** – *Абцес на гърдата, свързан с раждането*
- **Код О91.2** – *Негноен мастит, свързан с раждането*
- **Код О92.2** *Други и неуточнени увреждания на гърдата, свързани с раждането*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Инфекция на паренхима на млечните жлези с инфекциозно-микробен характер. Среща се при около 6% от родилките [1,2]

1.2. Етиопатогенеза. Водеща в патогенетичен план е комбинацията от застой на млечния секрет и инфекция на меките тъкани. Най-често входна врата за инфекцията са рагади и екскориации на гръдните зърна получени при кърмене даващи възможност за бактериална транслокация по лимфен път, по-рядко наблюдавана е интраналикуларната инвазия при здрава епителна повърхност или хематогенната десиминация. Основен етиологичен причинител – около 80% от случаите – са стафилококите, най-често най-често Staphylococcus aureus. Другите бактериални щамове сързвани с това заболяване са стрептококи (Streptococcus haemolyticus gr. B, C или G, Streptococcus faecalis), Esherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae и Serratia marcescesns.

1.3. Патоанатомия – Хистологично се наблюдават масивни струпвания от неутрофилни гранулоцити около жлезни елементи. Интраепително се откриват левкоцитни инфилтрати. Могат да се наблюдават огнищни некрози, дистрофични промени или различна по степен реактивна атипия на епителa.

1.4. Клинична картина – Обикновено се развива във втората или третата седмица след раждането, като се наблюдават болка, фебрилитет, втрисане, смутена лактация, общо неразположение и анорексия. Скоро след началото на общата симптоматика се установява зачервяване, лимфедем с унилатерална аксиларна лимфаденомегалия и инфилтративен участък. Най-често се засягат външните квадранти, особено долен външен. Могат да се диферинцират четири клинични стадия: 1. Серозен мастит; 2. Инфилтративен мастит; 3. Гноен мастит; 4. Гангренозен мастит;

1.5. Диагноза – Водеща в диагностичен план е клиничната картина, което налага щателен преглед и подробно снемане на анамнеза. Изолирането на микроорганизми от кожните повърхности или кърмата без горепосочената картина не може да служи като категоричен маркер. От образнодиагностичните методики приложение намира ехографското изследване – при първите два стадия се наблюдава хиперехогенна зона, а при абсцедиране – добре отграничена течноеквивалентна хипоехогенна колекция.

1.6. Диференциална диагноза – заболяването трябва да се разграничи от галактостаза (обикновено първата седмица след раждането и двустранна локализация), мастопатия (липсва бактериална инвазия, водещ е болковия синдром), фиброаденом (липсва остра симптоматика),

инфламаторен карцином (фамилна анамнеза, туморни маркери), туберкулоза (имунокомпрометирани пациенти, по-централна локализация, позитивен квантиферонов тест), актиномикоза (най-често е засегната мамилата, наличие на хеморагичен секрет от мамарните канали) и септикопиемия (изразена обща симтоматика).

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Спира се кърменето от засегнатата гърда. Основен елемент при лечението на пуерпералния мастит е антибиотичната терапия, която при успех трябва да се продължи 10-14 дни. Започва се емпирично лечение, което може да се коригира след получаване на микробиологичния резултат и антибиограмата. Останалите компоненти варират в зависимост клиничния стадий. При серозен мастит лечението е амбулаторно, като локална терапия се извършва имобилизация с нежно изцеждане на гърдите, стимулиране на галактореята и противовъзпалително физиотерапевтично лечение. В общ план се прилагат антипиретици, витамини и високоенергийна диета. При тежък инфилтративен мастит може да се наложи спиране на лактацията, хоспитализация с парентерално приложение на антибиотици и инфузионно обемно заместване. При гноен и гангренозен мастит водеща роля има хирургичния дренаж на инфекциозното огнище съпроводен от всички горепосочени мерки.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми за лечение

3.1.1. Серозен мастит

3.1.1.1. Антибиотично лечение – започва се с Cefalexin 500 mg 4x500 mg p.o. за 14 дни, при алергия към цефалоспорини може да се стартира лечение с Clindamycin 300 mg 4x300 mg p.o. за същия период.

3.1.1.2. Стимулиране на галактореята – Oxytocin 5UI/ml 1x1ml за 3 дни.

3.1.1.3. Антипиретици – Paracetamol 325 до 650 mg (обикновено 500 mg) на 4 до 6 часа с максимална дневна доза от 4g (75 mg/kg), за 3 до 5 дни; Metamizole 250 до 500 mg на 6 до 8 часа с максимална дневна доза от 3g, за 3 до 5 дни, след това при нужда.

3.1.2. Инфилтративен/гноен мастит

3.1.2.1. Антибиотично лечение – при възможност се започва с горепосочената перорална терапия. Ако се налага парентерално приложение се предпочитат следните препарати: Cefazolin 1g 3x1g i.v. за 14 дни или Ceftiraxon 1g 2x1g i.v. за 14 дни или Clindamycin 600mg 3x600mg за 14 дни. При изолиране на метицилин-резистентен Staphylococcus aureus в съображение влизат: Tigecycline 50mg с натоварваща доза от 100mg последвана от 2x50mg за 14 дни или Linezolid 600mg 2x600mg за 14 дни или Vancomycin 1g 2x1g за 14 дни.

3.1.2.2. Стимулиране на галактореята (виж по-горе).

3.1.2.3. Антипиретици (виж по-горе).

3.1.2.4. Подтискане на лактацията – Bromocriptine tab. 2,5 mg – 2x1 tab. за 10 дни или Cabergoline tab. 0,5 mg – 2x1/2 tab. за 2 дни.

3.1.2.5. Инфузионна терапия – бистри разтвори – 10-20 ml/kg/24h; захарни разтвори – 10-20 ml/kg/24h

3.2. Оценката на клиничната ефективност *е в зависимост от подобряването на* общото състояние и локалния статус. При липса на подобрение в рамките на 48 следва да се обмисли промяна в антибиотичното лечение, а при поява на абсцедиране да се обсъди хирургичен дренаж**.**

3.3. Използвани лекарствени продукти

Bromocriptine – ATC: G02CB01 и N04BC01
Cabergoline – ATC: G02CB03 и N04BC06
Cefazolin – ATC: J01DB04 и QJ51DB04
Ceftriaxone – ATC: J01DD04
Cefalexin – ATC: J01DB01 и QJ51DB01
Clindamycin – ATC: J01FF01, D10AF01 и G01AA10
Linezolid – ATC: J01XX08
Metamizole – ATC: N02BB02
Oxytocin – ATC: H01BB02
Paracetamol – ATC: N02BE01
Tigecycline – ATC: J01AA12
Vancomycin – ATC: A07AA09 и J01XA01

XII. СЛЕДРОДОВ ЕНДОМЕТРИТ/ЕНДОМИОМЕТРИТ

По МКБ-10 включва заболявания с:

- **Код О85** – *Послеродов сепсис (ендометрит и др.)*
- **Код О86.4** – *Пирексия от неизвестен произход след раждане*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение

Ендометритът представлява инфекциозно възпаление на маточната лигавица, когато възпалителният процес обхване и мускулния слой на матката заболяването се дефинира като ендомиометрит.

1.2. Етиопатогенеза

Обикновено причина за развитие е асцендентнта инфекция на ендометриума, родилната травма, задръжката на хориални въси или инфектирани мембрани след раждане или аборт. Честотата на постпарталния ендометрит варира значително в зависимост от метода на раждане. Той е рядко срещан след естествено родоразрешение – 1 до 3%, докато честотата му след Цезарово сечение може да бъде значителна и варира между 13 и 40%. Други фактори повишаващи риска за развитие на ендометрит са преждевременното спукване на околоплодните мембрани и продължителното раждане завършващо със спешно Цезарово сечение. Инфекцията обикновено е полимикробна, като при вагинално родоразрешение преобладават аеробните микроорганизми, докато след Цезарово сечение в около 90% от случаите флората е анаеробна. Най-чести причинители са Peptostreptococcus, Gardnerella vaginalis, Bacteroides bivius и Strepococcus haemolyticus gr. B. Ентерококова инфекция се доказва при повече от 25% от жените развили ендометрит на фона на предоперативна профилактика с Cefazolin.

1.3. Патоанатомия – Наблюдават се микроабсцеси и неутрофилни инфилтрати в ендометриалните жлези.

1.4. Клинична картина – Обикновено се наблюдава през първите десет дни след раждането или осъществен аборт. Основните симптоми са фебрилитет, болка и тежест в долен коремен етаж, зловонна или хеморагична вагинална секреция, забавяне в инволюцията или увеличаване на размерите на матката. При около 15% от пациентките се установява бактериемия. Неправилно лекуваните случаи могат да развият малкотазов абсцес, септичен тромбофлебит, септичен шок или респираторен дистрес синдром.

1.5. Диагноза – Базира се на анамнестичните данни, обстоен гинекологичен преглед, хематологичните показатели (анемия, левкоцитоза, повишен С-реактивен протеин) и микробилогично изследване на лохиалния секрет. От образно-диагностичните средства рутинно се прилага ултразвуковото изследване, а при по-тежките форми е уместно провеждането на контрастно-усилена компютърна томография.

1.6. Диференциална диагноза – в диференциално диагностичен план ендометрита/ендомиометрита трябва да се разграничи от ранева инфекция, карцинома на маточната шиика и ендометриалния карцином.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Важен елемент на съвременното поведение е превенцията на ендометрита – щателна ревизия на матката и антибиотична профилактика при всички жени разрешени с Цезарово сечение. По отношение на лечението трябва да се подчертае, че ендометрита установен след Цезарово сечение задължително изисква болнично лечение, а обичайно по-леките форми след естествено раждане могат да се лекуват и проследяват амбулаторно. Основна роля има антибиотичната терапия. Преди старта на антибиотичното лечение задължително се взема посявка от лохиален секрет даваща възможност за последваща корекция на терапията, съобразена с етологията на инфекцията. Друг основен елемент са общо реанимационните грижи при тежко общо състояние и профилактиката на тромбемболизма**.**

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми за лечение

3.1.1. Антибиотична профилактика – предпочита се еднократната апликация на 1.5 g Cefuroxime или 1g Cefazolin в началото на Цезаровото сечение.

3.1.2. Антибиотично лечение

3.1.2.1. При пациентките с вагинално родоразрешение и леките форми на ендометрит може да се започне монотерапия с втора или трета генерация цефалоспорин (Cefoxitin 4x2g i.v. за 14 дни или Cefotaxime 2x2g i.v. за 14 дни), или бета-лактамазоустойчив пеницилин (Piperacillin/Tazobactam 3x4,5g i.v. за 14 дни или Ampicillin/Sulbactam 4x1,5g или 3g i.v. за 14 дни).

3.1.2.2. При по-тежките форми се предпочита монотерапия с четвърта генерация флуорохинолон (Moxifloxacin 1x400 mg i.v. за 14 дни) или комбинация от цефалоспорин/бета-лактамазоустойчив пеницилин (Cefoxitin, Cefotaxime, Piperacillin/Tazobactam или Ampicillin/Sulbactam) в горепосочените дозировки и Metronidazol 2x500 mg i.v. за 14 дни. При изолиране на Ентерокок към горепосочените антибиотици може да се добави Vancomycin 2x1 g i.v. за 10 дни или Linezolid 2x600 mg i.v. за 10 дни.

3.1.2.3. При септично състояние антибиотик на избор са групата на карбапенемите (Imipenem/Cilastatin 4x500 mg i.v. за 10 дни или Meropenem 3x1g за 10 дни).

3.1.3. Инфузионна терапия – бистри разтвори – 10-20 ml/kg/24h; захарни разтвори – 10-20 ml/kg/24h.

3.1.4. Антитромботична профилактика – Enoxaparine 1x40 mg s.c. по време на болничния престой.

3.2. ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ – при правилно проведено лечение около 90% от жените се представят с клинично значимо подобрение в рамките на 48-72 часа.

3.3. Използвани лекарствени продукти

Ampicillin/Sulbactam – ATC: J01CR01
Cefazolin – ATC: J01DB04/QJ51DB04

Cefuroxime – ATC: J01DC02
Cefotaxime – ATC: J01DD01
Cefoxitin – ATC: J01DC01
Enoxaparine – ATC: B01AB05
Imipenem/Cilastatin – ATC: J01DH51
Linezolid – ATC: J01XX08
Meropenem – ATC: J01DH02
Metronidazole – ATC: A01AB17/G01AF01/J01XD01
Moxifloxacin – ATC: J01MA14/S01AE07
Piperacillin/Tazobactam – ATC: J01CR05
Vancomycin – ATC: A07AA09/J01XA01

XIII. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТЕРИЛИТЕТА

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с **код О97** – *Безплодие на жената* и съответните подкодове:

- **Код О97.0** – *Женско безплодие, свързано с липса на овулация*
- **Код О97.1** – *Женско безплодие с тубарен произход*
- **Код О97.2** – *Женско безплодие с маточен произход*
- **Код О97.3** *Женско безплодие с цервикален произхо*
- **Код О97.4** *Женско безплодие, свързано с мъжки фактори*
- **Код О97.8** *Женско безплодие с друг произход*
- **Код О97.9** *Женско безплодие, неуточнено*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение

Безплодието (стерилитет, инфертилитет) се определя като неспособност на двойка, имаща редовни полови контакти и не използваща контрацепция да зачене дете в рамките на 1 година. Това определение се основава на изследвания на Tietze и кол., които още през 1950 г., докладват че от 1727 двойки, проследявани за 1 година и не ползващи контрацепция 90% са забременяли в рамките на тази година. Тези резултати се подтвърждават през 1960 от Whitelaw et al.

Много автори използват термина „инфертилитет" по-скоро за обозначаване на забременяване, но невъзможност да се износи бременността.

Вероятността за зачеване зависи от продължителността на наблюдението, честотата на контактите и възрастта на двойката. При нормални, млади двойки шансовете за зачеване след 1 месец незащитени полови контакти е 25%; 70% - при шест месеца, и 90% при 1 година. Само допълнителни 5% ще заченат след изчакване на още 6 до 12 месеца.

За **първичен стерилитет** говорим когато става дума за двойка без предишна анамнеза за зачеване. За **вторичен**, когато е имало преди това зачеване, най-малкото документирано с положителен човешки хорионгонадотропинов (ЧХГ) тест, хистология, или ултразвук.

Фертилитетът и при мъжете и при жените се регулира от редица точно координирани и синхронизирани взаимодействия в рамките на хипоталамо-хипофизарно-гонадната ос. Структурите на репродуктивния тракт обаче са изложени на риск от развитие на различни заболявания, които могат да ги направят негодни по отношение на основната им роля в репродукцията. До безплодие може да доведе нарушение на всяко ниво на системата. В около 40–50 % причината се намира при жената и в 35–40 % - при мъжа. В около 10 % причината остава неизяснена.

Задълбочената оценка на безплодната двойка разкрива една или повече причини за неуспеха. В повечето случаи те са от една до три: мъжки фактор, овулаторна дисфункция, или тубо-перитонеално заболяване.

1.2. Етиопатогенеза

1.2.1. ПРИЧИНИ ЗА БЕЗПЛОДИЕТО

Възрастови фактори

На първо място трябва да спомена един, в основата си по-скоро социален отколкото медицински фактор.

С нарастването на броя на жените преследващи кариера, финансова стабилност и забавящи поради това раждането на първо дете, безплодието става все по-голям проблем в нашето общество. Върховия момент на плодовитостта се наблюдава както при мъжете, така и жените в средата на 20-те години. След 30 до 35-годишна възраст при жените и след 40 – при мъжете започва да се наблюдава постепенен спад в плодовитостта. Свързаното с възрастта намаляване на плодовитостта е резултат предимно от спада в качеството на яйцеклетката, засилената фоликуларна атрезия, и повишена честота на хромозомни аномалии при получените оплодени яйцеклетки. Може да се наблюдава и повишаване на базалните нива на фоликуло-стимулиращия хормон, показващо намаляване на яйчниковия резерв.

Таблица 1. *Очакваният процент на нестерилни, в момента омъжени жени, които зачеват в рамките на 12 месеца при незащитени полови контакти*

Възрастова група	Забременяване в рамките на 12 м. (%)
20–24	86
25–29	78
30–34	63
35–39	52

Адаптирано по: *Hendershot GE, Mosher WD, Pratt WF: Infertility and age: An unresolved issue. Fam Plann Perspect 14:287, 1982.*

С напредването на възрастта при мъжете се наблюдава промяна в качествата на спермата, намален брой сперматозоиди, намалена подвижност, както и повишаване на броя на структурните аномалии.

С напредването на възрастта намалява и честотата на половите контакти, което също води да намаляване на вероятността от зачеване.

По този начин, в двойката над 30, която отговаря на определението за първичен или вторичен стерилитет, действията по преодоляването му трябва да се започнат и да приключат възможно най-скоро.

Честотата на различните **етиологични фактори за безплодие** варира в зависимост от проученото население.

Най-общо, 15% до 20% от причините за безплодие са резултат от овулаторна дисфункция; 30% до 40% са причинени от тазови фактори (например - ендометриоза, запушване или друго заболяване на тръбите); 30% до 40% са поради мъжки фактори като олигоспермия, повишен вискозитет на спермата, намаляване на нейния обем, намалена подвижност на сперматозоидите, по-малко от 5% са поради затруднения в проникването на сперматозоидите през цервикалния канал или наличието на анти-спермални антитела.

В около 10% до 15% от двойките пряка причина за безплодието не се установява. Тази група се означава като неизяснен стерилитет. (3)

1.2.2. ПРИЧИНИ ЗА СТЕРИЛИТЕТ ОТ СТРАНА НА ЖЕНАТА

1.2.2.1. Вагинални причини

- Вагинални препятствия водещи до невъзможност на Immisio penis (дебел химен, интактен химен, малък отвор на химена
- Болезнен колпит, гонорея
- Хиперацидитет на влагалището (pH <4) и слаб капацитет на буфериране на спермата (обем на спермата под 2 мл.)

1.2.2.2. Цервикални причини

- Недостатъчно образуване на слуз при дискриния на цервикса, хронични инфекции (микоплазма, трихомони, хламидия)
- Ектопия на шийката, наранявания след акушерски или гинекологични манипулации (разкъсвания, след конизация, драстично коагулиране, ампутация на маточната шийка)
- Промяна в положението на шийката (Retroflexio uteri, напреднал Descensus uteri)
- Наличие на цервикални или хуморални спермоимобилизиращи антитела (имунологичен стерилитет)

1.2.2.3. Причини от страна на матката

- Hypoplasia uteri (като израз на ендокринен дисбаланс)
- Недостатъчна, респ. – ненастъпваща секреторна трансформация на лигавицата
- Маточна аменорея (синдром на Asherman) с образуване на вътрематочни синехии след груб кюретаж, след раждане или аборт, недобра техника при зашиване след Sectio caesarea
- Механични вътрематочни пречки като полипи, фиброми, миоми (най-вече – след 35 годишна възраст)
- Маточни новообразования (предизвикват по-скоро инфертилитет)

1.2.2.4. Причини от страна на тръбите

- Перитубарни и периовариални сраствания след перитонит (като резултат от апендицит, дивертикулит, салпингит, сепсис, след аборт или раждане)
- Нарушена подвижност, нарушена секреция на цилиарния апарат на тръбите след салпингит, спазми на тръбите, ендометриоза, овариални и параовариални тумори, вродено хипопластични тръби
- Запушване на тръбите образуване на големи хидро-, хемато-, пиосалпинкси, респ. - тубоовариални тумори (след салпингит, ендометриоза)

1.2.2.5. Причини от страна на яйчниците

Ановулация:

- **Директно яйчникова** – Синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ), тумори на яйчниците, яйчникова инсуфициенция (дис- или агенезия на яйчниците), преждевременен климакс, синдром на „резистентния яйчник”
- **Хипоталамо-хипофизна** – хиперпролактинемия (хиперфункция, пролактином), психогенна. Тумори на селата и на ЦНС.
- **Метаболитна** – хипер- или хипотиреоза, хипер- или хипокортицизъм, диабет тип 2, системни вътрешни заболявания, прехранване, недохранване
- **Психогенна** – остри и хронични стресови състояния, анорексия нервоза, въображаема бременност, хипоталамусна аменорея. Тези причини нерядко се комбинират с вагинизъм, фригидност, липса на либидо, аноргазмия.

Както анорексията така и булимията, и затлъстяването водят като резултат до овулаторна дисфункция и безплодие. Лечение от първа линия за тези заболявания е корекцията на теглото.

1.2.3. ПРИЧИНИ ЗА СТЕРИЛИТЕТА ОТ СТРАНА НА МЪЖА

Към причините за стерилитет от страна на мъжа спадат различните вродени аномалии на гениталния апарат, придобитите травми на гениталиите, претърпяна хирургична интервенция на генителиите или в малкия таз, наличието на варикоцеле, различни ендокринни нарушения, сексуални дисфункции, травма на гръбначния стълб, венерически заболявания,

установяването на абнормна семенна течност, различни общи инфекции, имунологични проблеми, дефекти на сперматозоидите и др. Една малка част, както и при жените остава в „графа" – „Необяснима причина".

Причините за стерилитет от страна на мъжа се диагностицират и лекуват от уролози или от специализиралите в областта на мъжките репродуктивни функции андролози.

1.2.4. ОЦЕНКА НА ДВОЙКАТА

Безплодието трябва да се разглежда като разстройство на **двама пациента.** Мъжкия и женския партньор трябва да бъдат добре разпитани, прегледани, консултирани и включени в процеса на вземане на терапевтични решения. Изключването на мъжа може да доведе до чувство на изолация при жената и до незаинтересованост и липса на сътрудничество от страна на мъжа.

Полезно е преди първото посещение двойката да попълни добре обмислена **анкета**, която трябва да включва въпроси, свързани с живота преди опитите за зачеване, използваните противозачатъчни средства, честотата на половите контакти, прилаганите техники и др. Този документ може да служи като основа за по-задълбочена анамнеза, както и за по-доброто насочване на прегледа.

И двамата партньори трябва да бъдат разпитани за употребата на наркотици или алкохол, кафе, цигари, които също могат да повлияят на фертилността. Проучванията при мъже с тежка употреба на марихуана показват намалено ниво на тестостерона, намален брой на сперматозоидите и, нерядко - проблеми с потенцията. Добре е известно, че алкохолът също влияе на либидото и потентността. При жените с честа употреба на наркотици или алкохол се наблюдава спад на гонадотропиновите нива и изчезване на овулацията.

Прекаляването с кофеин и цигари също са свързани с намаляване на плодовитостта. **Пушенето на цигари** е свързано с неблагоприятен ефект върху функцията на яйчниците и имплантирането на ооцита. Освен това то може да намали подвижността на тръбите, като по този начин при пушачки се увеличава риска за извънматочна бременност.

Ранна менопауза, намалена сперматогенеза и намалена продукция на стероиди са били установени при хора, които употребяват цигари. Анализи демонстрират по-дълъг период от време до концепцията при пушачите в сравнение с непушачите.

Много двойки с репродуктивни проблеми имат някаква **предварителна медицинска история** и тази информация трябва да бъдат внимателно прегледана.

Нерядко предварителната оценка на фертилността, датираща от преди години, е задоволителна според стандартите установени тогавап, но е далеч неадекватна по днешните стандарти. Освен това, прегледа на медицинската документация на двойките днес може да се подложи на различно тълкуване. Например, жената, която е доказала, че има овулация може да има дължина цикъл от 25 дни с двуфазно покачване на базалната температура, но повишената температура да трае само 7 до 11 дни, което показва кратка лутеална фаза. Една HSG, която е докладвана навремето като нормална, може да е с такова лошо качество, че да не могат да се изключат дефекти в изпълването на матката или в оценката на проходимостта на тръбите. В допълнение, не е необичайно да се срещнат двойки, при които е установена богата патология при жената и тя е била подложена на лечение в продължение на години, но за всичкото това време не е направена нито една спермограма.

Наличните предишни HSG-и трябва да бъдат получени и разгледани. Ако е извършвана предишна операция на таза - задължително трябва да бъдат получени и разгледани оперативния протокол, снимки или видео записи, ако има такива. Хормонални изследвания, включително тиреостимулиращия хормон (TSH), FSH, LH, естрадиол и пролактин трябва да бъдат оценени в определени дни от цикъла.

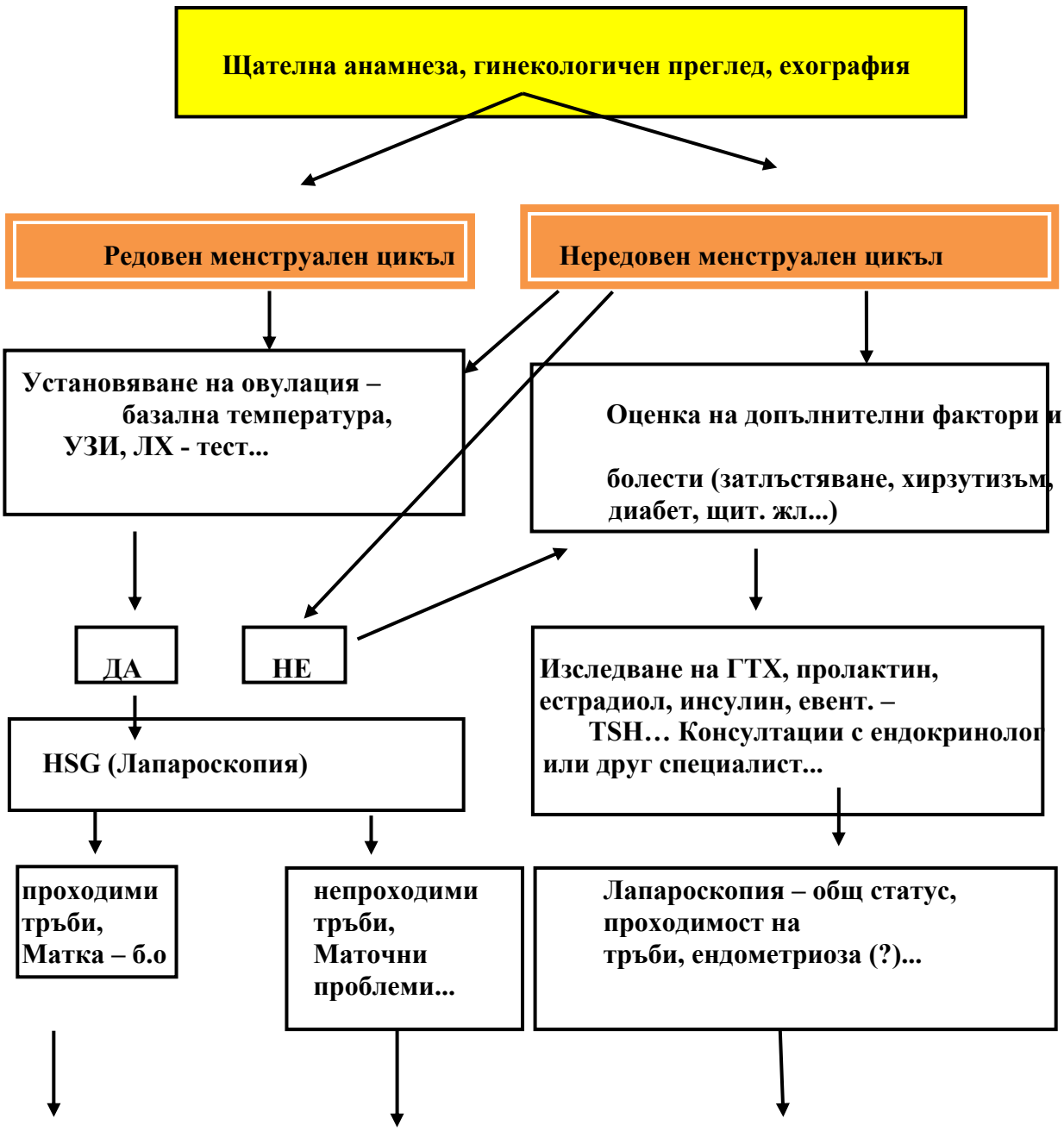
Режимите на прилагано предишно лечение трябва да се оценяват както от към ефикасността така и от към продължителността на лечението. Всички лекарства, използвани от двойката трябва да бъдат преразгледани.

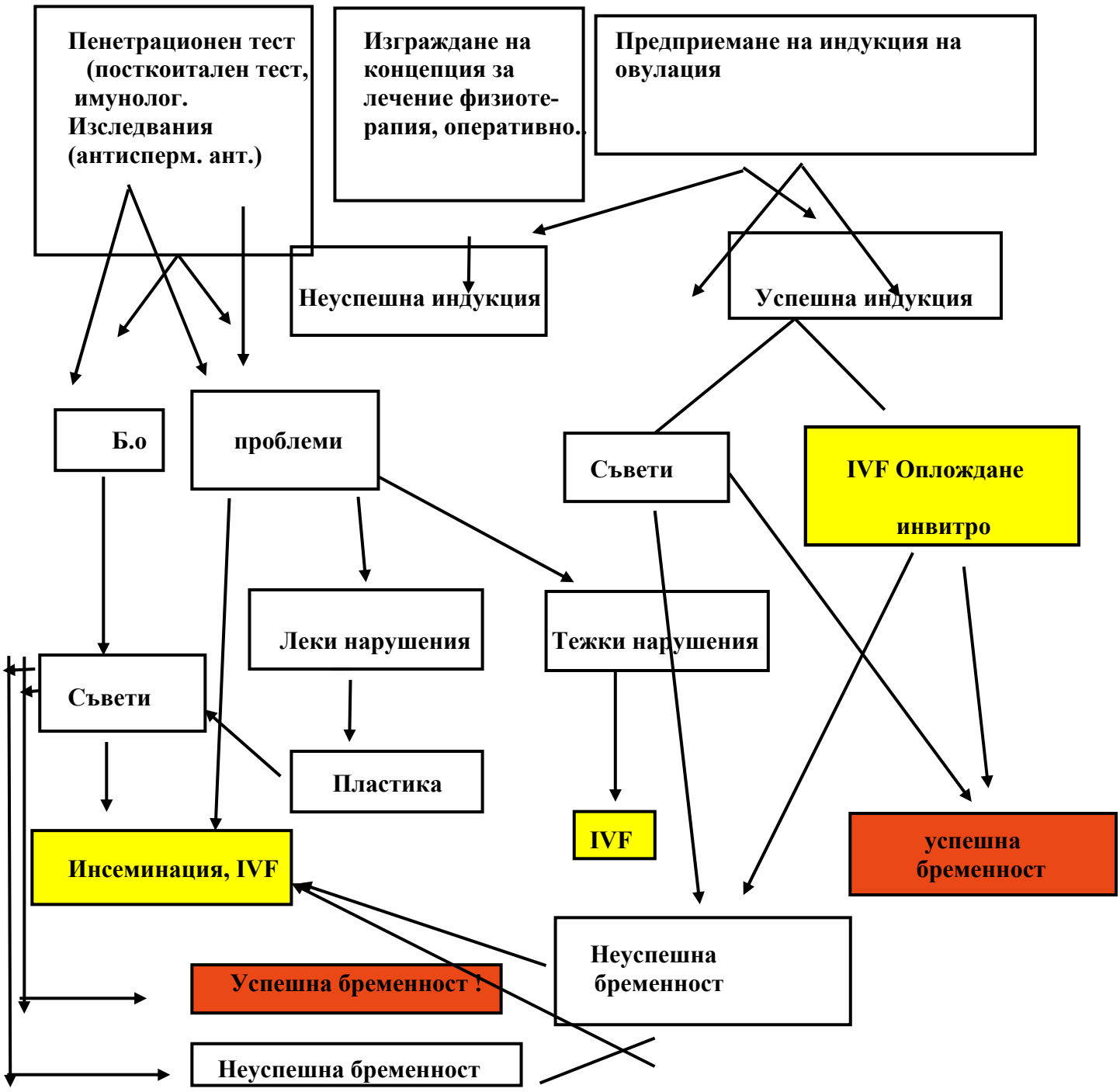
1.3. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Първоначалната работа с безплодната двойка трябва да започне с много подробна анамнеза. Следва щателен преглед и на двамата, който може да се насочи в по-специфична насока или да се разшири, в зависимост от анамнезата. Следващата стъпка се състои в изследване на овулаторната функция чрез различни методи (измерване на базална температура, УЗИ, ЛХ-тест, ниво на прогестерона, ендометриална биопсия) и анализ на спермата. Като следваща стъпка, при нормални резултати от първите, се прави оценка на проходимостта на тръбите чрез хистеросалпингография (ХСГ). В зависимост от някои данни от анамнезата може да се пристъпи и към допълнителна оценка на анатомията на таза и състоянието на вътрешните полови органи чрез лапароскопия и/или хистероскопия. Същите може да се приложат и на по-късен етап ако има отклонение в HSG или ако не може да се намери никаква причина за безплодието. В определени случаи, на следващ етап могат да бъдат приложени и други процедури като посткоитален тест, установяване на анти-спермални антитела и др.

Най-общо, алгоритъмът на диагностика и поведение при жената изглежда така:

ДИАГНОСТИКА И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ЖЕНАТА





Фиг. 1. Примерен диагностично-терапевтичен алгоритъм за жената

1.3.1. Изследване на жената

Задълбочената обработка се основава на подробната анамнеза и следващите я гинекологичен преглед и ехография.

Анамнеза. Жената трябва да бъде разпитана за времето на нейното развитие в пубертета. Менструалната анамнеза трябва да включва възраст на появата на първата менструация, дължина на цикъла, продължителността и количеството на отделената кръв, наличието на дисменорея, или на предменструални симптоми.

Анамнезата за спонтанни, редовни, циклични и предсказуеми менструации почти при всички жени е свързана с ***наличието*** на овулация, а анамнезата за аменорея или за необичайни или непредвидими кръвотечения обикновено предполага липса на такава или маточна

патология.

Предишни бременности, аборти и информация за прилаганите методи за предпазване от бременност също трябва да се вземат предвид.

Пациентката трябва да бъде разпитана за диспареуния или тежка дисменорея, които могат да бъдат свързани с ендометриоза. Анамнеза за тазова възпалителна болест, STD, перфориран апендикс или други коремни операции, минала употреба на спирала може да бъдат свързани с възпаление на тръбите.

Анамнезата за галакторея може да бъде показател за повишени нива на пролактина, докато анамнеза за пубертетно отключване на прогресиращ хирзутизъм, затлъстяване свързани с олигоменорея може да показва поликистоза на яйчниците или други нарушения свързани с излишък на андрогени.

Прекомерна загуба или наддаване на тегло, прекомерно напрежение или физически упражнения често се свързват с нарушения на овулацията.

Следва да бъдат проучени също така и сексуалните, социални и психологически обстоятелства. Всяко предишно изследване за безплодие, операции или лекарствена терапия може да даде съществена информация и всякакви записи, филми, или снимки трябва да се издирят и внимателно да се преоценят.

Гинекологичен преглед

Задълбочен общ медицински преглед е необходим за да се помогне за определяне на факторите, които могат да доведат до безплодие. Специално внимание трябва да де обърне на евентуални ендокринни смущения, на необичайния размер или консистенция на щитовидната жлеза, на евентуални пигментации или стрии по кожата. Наличието на акне, мазна кожа, и хирзутизъм показва излишък на андрогени. Трябва да се отбележи наличието на Акантозис нигриканс, установяването на галакторея, хирургически белези, или значителни отклонения от нормалното телесно тегло или процента на мазнините в тялото.

Степента на естрогенизация на влагалището, качеството и количеството на цервикалната слуз трябва да се отбележат в контекста на настоящата фаза на менструалния цикъл. Наличието или не на инфекция на влагалището или на шийката трябва да бъде оценено чрез микроскопско изследване на влагалищен секрет. Маточната шийка трябва да бъде внимателно огледана за анатомични аномалии или предшестваща хирургична намеса, включително криотерапия, обгаряне, или лазер. Трябва да бъдат получени от шийката култури за гонококи, хламидия, и цитонамазка.

Задълбочения преглед на малкия таз трябва да открие (ако има такива), формации на маточната шийка, матката, и аднексите. Размерът и контура на матката и аднексите трябва също да бъде описан. При един внимателен ректовагинален преглед може да бъде извършена палпация за наличието на утеросакрални възли, говорещи за ендометриоза. Дължината и посоката на маточната кухина и цервикалния канал може да се уточни с УЗИ, както и евентуална негова стеноза. Тази информация може да помогне в бъдещите вътрематочни инсеминации или трансплантация на ембриони.

1.3.2. Изследване на мъжа

Анамнеза. Мъжът трябва да бъде разпитан за предишни забременявания от него, за общото му здравословно състояние, приемани лекарства, генитални операции, травми, инфекции, потентност.

Анамнезата за употреба на наркотици или злоупотреба с алкохол, чести горещи вани, наличието на стрес, умора, прекалено чести или редки коитуси също следва да бъде уточнена.

Той трябва да бъде разпитан и за състояния, които могат да доведат до стерилитет, като диабет, някое инвалидизиращо заболяване, водещо до хипогонадизъм, прекаран паротит, орхит, или хипофизна хипофункция. Херниопластика, варикоцеле, суспензия на шийката на пикочния мехур са хирургически процедури, които също биха могли потенциално да бъдат

свързани с развитието на безплодие.

Преглед на мъжа

Прегледът на мъжа може да се извърши от лекар-гинеколог, уролог, или от личния лекар. Проверката трябва да се фокусира върху степента на развитие на вторичните полови белези, общия хабитус, височина, разпереност на ръцете, както и за наличието на гинекомастия.

Разглеждането на мъжките гениталии започва с внимателна проверка на пениса. Оценява се размера и местоположението на уретрата, отвора, както и данните за изпускане на урина или признаци за стриктура. Тестисите се палпират поотделно и се оценява тяхното относителното тегло и размери. Средния обем за тестисите възрастен мъж е 25 мл или приблизително 5×3 cm. Много малки или меки тестиси обикновено са свързани с намаляване на герминативната тъканна маса, което говори на тестикуларна недостатъчност или някои отклонения в оста хипоталамус-хипофиза водещо до хипогонадотропен хипогонадизъм. Епидидимът се палпира за подуване или болезненост, което би говорило за епидидимит. Семепроводите се оценяват също чрез палпация. Наличието на варикоцеле е важен признак и също трябва да се търси. Простатата трябва да бъде оценена чрез ректален преглед като размер и консистенция, като се търсят признаци за простатит.

След като анамнезата и физическия преглед на двамата партньори е завършен, трябва да се постави първоначална диагноза. Анамнезата и физическата проверка, в повечето случаи могат ясно да посочат една или повече вероятни етиологии.

По време на първата оценка трябва да бъдат поръчани и първоначалните лабораторни и диагностични тестове.

1.3.3. Първоначални лабораторни и диагностични тестове на жената

1.3.3.1. Документиране на овулацията

Липсата на овулация съставлява до 25% от случаите на безплодие и може да бъде причинена от множество фактори, които могат да се установят още при снемането на анамнезата. Това включва анамнеза говореща за Синдрома на поликистозните яйчници, за олиго- или аменорея свързана с прекомерна загуба на тегло или затлъстяване, прекомерно натоварване с физически упражнения, нарушение в храненето, наличието на галакторея.

Ако жената има циклични менструации, овулацията и развитието на фоликулите може да бъде оценено чрез редица методи, в няколко последователни цикъла. Базалната температура, ултразвуковия мониторинг на фоликулите, уринарното тестване на LH, нивата на прогестерона в средата на лутеалната фаза, както и биопсията на ендометриума са важни тестове за оценка на овулацията и последващата функция на жълтото тяло.

1.3.3.2. Базална температурна крива

Базалната температурна крива, въпреки че е много отдавна известен метод, все още е полезен и точен начин установяване на овулация.

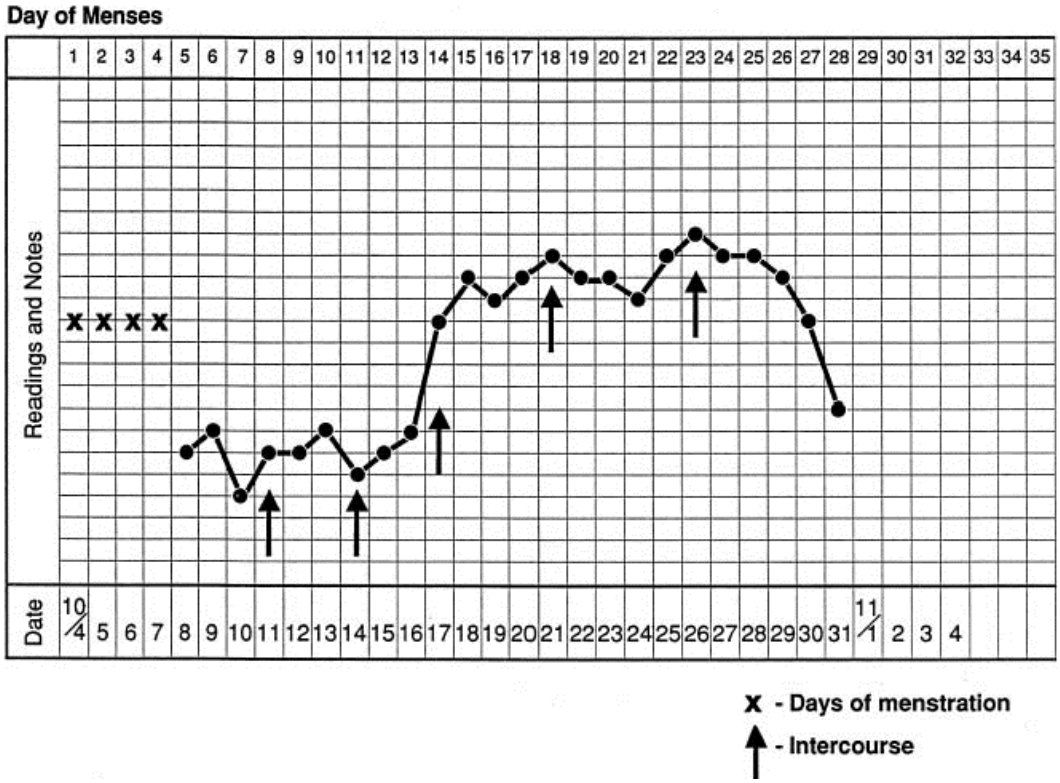
Двуфазната температурна крива се характеризира с повишаване на температурата с най-малко 3–4 десети от градуса и задържането и на това ниво в продължение на 12 до 15 дни (Фиг. 2). Деня на овулацията обикновено се представя с най-ниската температура (най-ниско ниво), след което следва повишаване на температурата с 3 – 4 десети от градуса.

Дължина на лутеалната фаза по-малко от 11 дни, говори за нейната недостатъчност. Тази диагноза може да бъде поставена и чрез биопсия на ендометриума. Температурната крива може да служи и като визуално напомняне за двойката и на лекаря по отношение на желаната дата за полов акт, както и за схемата на прием на някои лекарства и необходими изследвания при диагностиката на инфертилитета.

Нашата практика е да се записват в този календар различните етапи на наблюдението и

на приема на лекарствени продукти.

При първата консултация пациентката получава календар и писмено описание на стъпките, които ще бъдат включени в изследванията и лечението на стерилитета.



Фиг. 2. Базалната температурна диаграма демонстрира двуфазна температура, овулаторен модел

(Bradshaw KD, Carr BR: Съвременните диагностични изследване и лечение алгоритми за безплодната двойка В Carr BR, Blackwell RE [изд]: Учебник по репродуктивна медицина, стр 537. Norwalk , Appleton & Lange, 1998)

1.3.3.3. Изследване на серумния прогестерон

Използването на серумните нива на прогестерона, получени в средната лутеална фаза оценява наличието и адекватността на овулацията и функцията на жълтото тяло. Повечето клиницисти приемат, че ниво от 10 нг/мл или по-голяма е показателно за адекватна овулация. Трябва да се помни обаче, че прогестеронът се секретира по пулсиращ начин и еднократно измерено ниско ниво не може да покаже достоверно дефект на лутеалната функция.

Следователно, ако се реши прогестеронът да се използва като индекс за овулация той трябва да бъде измерен в множество цикли или всеки ден по време на една лутеална фаза за да може да се усредни за получаване на единичен резултат.

Това усложнява много използването на прогестерона за оценка на лутеалната фаза икара много изследователи да се откажат от него като тест.

1.3.3.4. Биопсия на ендометриума

Ендометриалната биопсия може да се използва за потвърждаване на овулацията и диагностициране на евентуален дефект в лутеалната фаза. Тя обикновено се извършва в края на цикъла, 1 до 2 дни преди очакваната менструация. Двойката трябва да се въздържа от полови контакти или да използват бариерна контрацепция по време на цикъла, в който ще се получава биопсия на ендометриума. Пробата от ендометриума се получава с кюрета от предната или страничната стена на фундуса на матката.

Датирането на биопсията е най-добре да се свърже с времето на овулацията, установена чрез сонограма или тестване за LH. Забавянето на трансформацията при една биопсия на ендометриума е честа находка и поради това тя трябва да се повтори и в друг цикъл преди да се тълкува категорично като знак за наличието на дефект в лутеалната фаза.

Както се посочи и по-горе, използването на ехографско или LH – установяване на овулацията повишава предиктивната стойност от двете измервания на прогестерона и от биопсията на ендометриума.

1.3.3.5. Преовулаторна ехография

Преовулаторната трансвагинална ехография е много полезен инструмент за оценка на адекватното развитие на фоликулите, за оценка на ендометриума и отделянето на яйцеклетката.

Ехографията се използва най-добре в комбинация с LH-тест при домашни условия.

Независимо от метода избран за да се оцени адекватно овулацията, желателно е предполагаемата лутеална аномалии да се търси чрез различни методи, в няколко цикъла преди началото на терапията.

1.3.3.6. Други лабораторни изследвания

Серумното ниво на TSH и на пролактина се изследват при повечето жени с безплодие, както и при всички жени с аменорея и галакторея.Серумните андрогени се изследват само при жени с хирзутизъм, а гонадотропини - при жени на възраст над 35 г. или с аменорея.

При жени с дисфункция на яйчниците и нормални нива на TSH, пролактин, и FSH (ако е индицирано), предизвикването на овулация може да започне с **кломифен цитрат** в подходящи дози за предизвикване на овулация. При пациентки, които не са заченали след шест цикъла с индуцирана овулация се препоръчва диагностична лапароскопия за оценка за асимптоматична ендометриоза или за наличието на сраствания в малкия таз.

Като следваща стъпка може да се предложи отново за три цикъла стимулация на овулацията (евент. с ГТХ, по схемите прилагани при IVF) и след ехографски контрол на овулацията - вътрематочна инсеминация с обработена сперма от съпруга. Ако бременността пак не бъде постигната до три цикъла, на двойката се предлага ин витро оплождане. (10)

При жени с установен синдром на поликистозните яйчници, при които се установява хиперандрогенизъм и олиго-ановулация, инфертилитета е сериозен проблем. Две често срещани ендокринни находки при това заболяване е увеличението на циркулиращия LH и хиперинсулинемията. При тези жени корекцията на теглото и лечение с инсулинови очувствители може успешно да доведат до индуциране на овулация. Жените, които имат индекс на телесна маса (BMI) по-висок от 27 трябва да бъдат насърчавани да коригират теглото си. Това намалява количеството на циркулиращите андрогени и спомага за индукцията на овулацията. Освен това, инсулиновите очувствители, такива като метформин, са показани за увеличаване на броя на овулаторните цикли, особено в комбинация с употребата на кломифен.

1.3.4. Основни лабораторни тестове при мъжете

1.3.4.1. Спермограма

Спермограмата влиза в първата група изследвания, които трябва да се направят при двойките с безплодие. Пробата се получава чрез мастурбация в стерилна чашка. Преди анализа се препоръчва 48 до 72 часа полово въздържание. Пробата трябва или да се добие в лабораторията или да се достави в лабораторията в рамките на 1 час след събирането й. Тестът трябва да се направи независимо от евентуалната анамнеза за минало бащинство.

Понякога, може да има нежелание да се направи спермограма, което да се дължи на притеснение или колебание относно акта на мастурбация, предизвикани от морални или религиозни съображения. Това може да се преодолее чрез използване на силициеви

презервативи, без лубрикант, които позволяват на човек да получи проба от сперма при нормален полов акт. Трябва да се отбележи, че повечето презервативи са направени от латекс и не трябва да се използват за целите на събирането защото латекса може да бъде токсичен за спермата. Също така, повечето от тези презервативи са покрити с ноноксинол-9, който е мощен спермицид и би разрушил клетъчните мембрани на сперматозоидите.

Спермата дадена за изследване трябва да има обем от 2 до 5 мл, 20-200000000 сперматозоиди на милилитър, с 50% постъпателен мотилитет, 0% до 40% необичайни форми, втечняване при стайна температура за 1 до 20 минути и pH 7.0 с диапазон от 7.5 до 8.0.

При един и същи човек може да има големи разлики от проба до проба по отношение на обема, броя и подвижността на сперматозоидите. В допълнение, може да има и сезонни вариации на тези стойности. Ето защо, се препоръчва, при установена аномалия изследването да се повтори 2 до 3 месеца по-късно.

Споменаването на диагнозата „мъжки фактор" често води до негативни прогнози по отношение на успешния краен изход от лечението. С появата на ART обаче, безплодните двойки с този проблем имат значително по-голям шанс за постигане на бременност. Въпреки, че IVF - техниките заедно с микроманипулацията на гамети като интрацитоплазматичното инжектиране на сперматозоиди (ICSI), например, напредват с голяма скорост, вътрематочната инсеминация (IUI) със сперма на съпруга си остава една добра възможност за лечение, с която разполагаме за двойки, с поставена диагноза „мъжки фактор". Пациентите често избират IUI като първа линия на лечение.(12) Немалка роля тук играе и ниската цена на процедурата...

Използването на IUI за първично лечение на мъжкия стерилитет (тежка олигоспермия или олигоастеноспермия) все пак остава спорно заради ниската успеваемост, която се постига. За двойки с тежка олигоспермия или тези с установени антиспермални антитела, IVF може да бъде по-добър избор. Двойките с лека до умерена олигоспермия, обаче, могат да бъдат лекувани с IUI в съчетание с контролирана стимулация на яйчниците, преди да им бъде предложено IVF.

При мъже с няколкократни лоши спермограми е уместно насочването им към уролог, специализиран в мъжкото безплодие (андролог). При мъже с тежка олигоспермия може да се назначи анализ на Y хромозомата.

1.3.5. Изследване на тръбите и матката

Хистеросалпингография

HSG-а все още се смята за важен инструмент за оценка на безплодието. Тя осигурява информация относно формата на маточната кухина и проходимостта на фалопиевите тръби. Манипулацията трябва да се извърши в ранната фоликуларна фаза на цикъла, веднага след като менструалното кървене е престанало. Това елиминира риска от рефлукс на кръв при извършване на процедурата.

Налице са известни доказателства, че самата HSG е може да е терапевтична, тъй като има съобщения за настъпили бременности след извършването на процедурата.(13)

За постигане на по-добри резултати, се препоръчва по време на HSG да присъства не само рентгенолог, но и лекуващия лекар. По този начин процедурата може да бъде адаптирана към специфичните потребности, в зависимост от това, което се вижда в момента на монитора.

Контрастното вещество може да бъде на маслена или водна основа. Има ограничени данни за това кое вещество е за предпочитане, въпреки че има някои признаци, че шансовете за забременяване са малко по-високи, когато се използва като носител маслена основа. В редки случаи, HSG може да доведе до алергични реакции или инфекции. Жените, които са алергични към йод или се подозира, че имат окултни инфекции не трябва да се подлагат на тази процедура.

El-Yahia неотдавна описва в свое проучване резултатите от **лапароскопското изследване** не 130 жени след нормално проведена HSG. Диагностичната лапароскопия е извършена след оценка, която включва нормална спермограма, изследване на таза, насочена анамнеза за тазова възпалителна болест, изследване на пролактин и тироксин, посткоитален

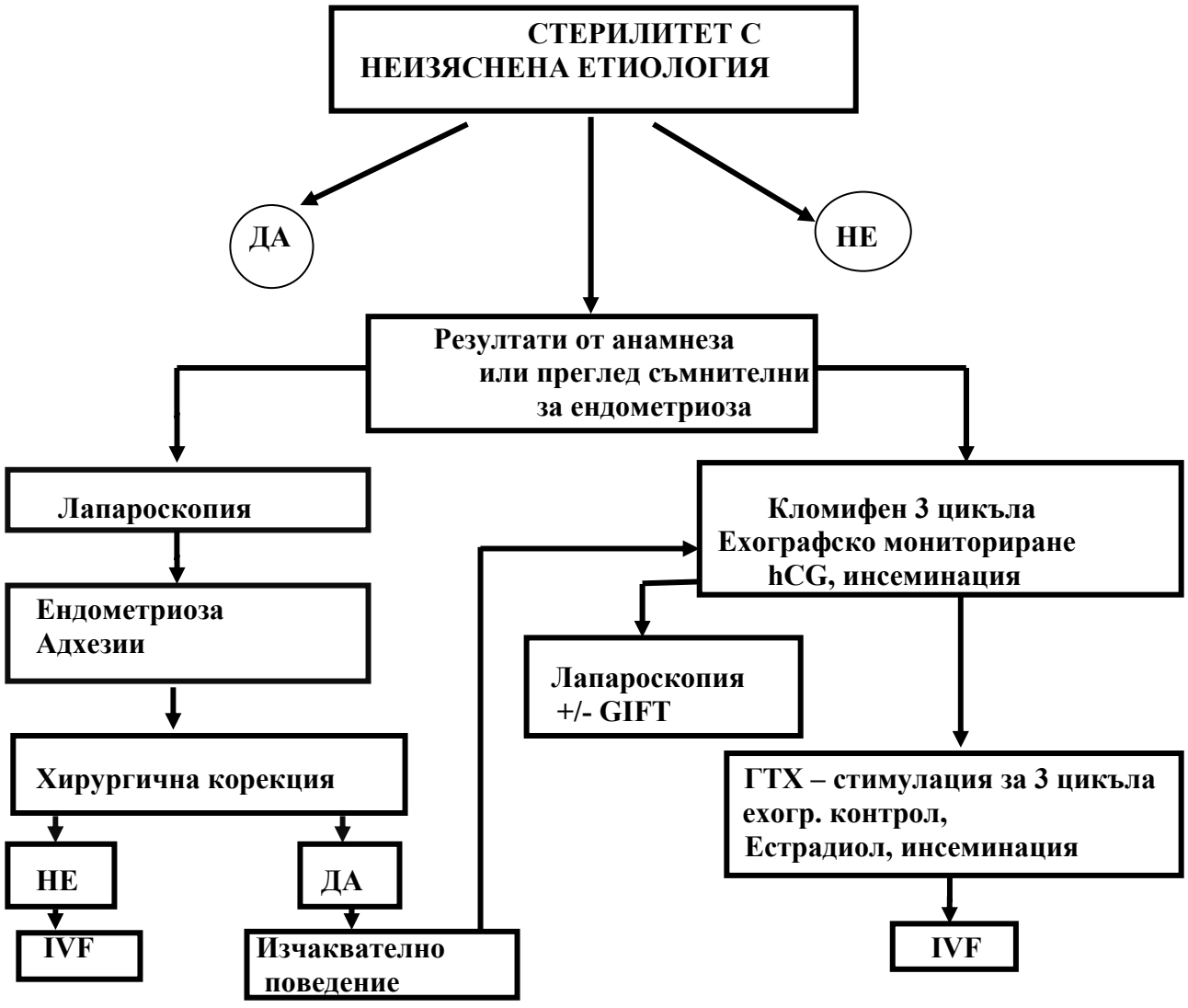
тест, и потвърждение на овулацията. Всички жени съобщават за поне 1 година незащитени полови контакти, без концепция. В този ретроспективен преглед, само при 42,3% от жените при лапароскопията е установена нормална анатомия на таза. Тазова адхезионна болест се наблюдава при 20% (27 пациенти). Останалите аномалии са – ендометриоза, тазова възпалителна болест и лейомиома на матката.

Cundiff et al.(15) предлага, в безплодни двойки, които имат нормална HSG: **(1)** лапароскопия да не се извършва 3 месеца след нормално HSG, поради потенциалния терапевтичния ефект на HSG; **(2)** лапароскопия трябва да се извършва след нормално HSG ако не е настъпила бременност от 6 месеца до 1 година, поради високата честота на патология в таза; и **(3)** HSG при която се използва водоразтворимо контрастно средство има терапевтичен ефект сравним с този, описан за масло-разтворимите контрастни средства.

Мекото дистално заболяване на тръбите може да бъде податливо на лапароскопска пластика, докато с умерената до тежка оклузия на тръбите най-ефективно се справя IVF. Успехът на IVF се увеличава, когато хидросалпинксите са отстранени хирургично.

Когато при HSG е установено проксимално тубарно запушване, уместно е да се извърши лапароскопия и хистероскопия с опит за канюлиране на тръбата.

Дефектите в маточното изпълване се оценяват с хистероскопия и лекуват по подходящ начин. Пациенти с нормална HSG и лапароскопска оценка се третират като „стерилитет с неизясена етиология”.



Фиг. 3 Алгоритъм за поведение при стерилитет с неизяснена етиология

Датиране на изследванията

В първия месец на наблюдението се препоръчва стриктното използване на презервативи или бариерни контрацептиви.

На 1-я ден жената започва измерването на базалната температура.

На 7 до 14 ден се насрочва HSG за да се избегне менструацията и възможността за облъчване на потенциален ембрион.

На 10-я ден започва домашното изследване на ЛХ в урината, което продължава до 18-я ден.

На 21-я ден се изследва нивото на серумния прогестерон (ако е назначено), или 7 дни след скока на ЛХ.

На 25-28 ден се прави ендометриалната биопсия

По някое време през този месец, след полово въздържание от 48 до 72 часа се прави спермограмата.

През втория месец, се планира следващото посещение при лекуващия лекар. Това може да стане от 12 до 14 ден или веднага след пика на LH, през което време може да се извърши и посткоиталния тест, ако е назначен.

Таб. 2. *Датиране на изследванията*

I-ви месец от наблюдението. (Бариерна контрацепция !)	
1 ден	Започва мерене на базална температура
7 – 11 ден	HSG
10 – 18 ден	ЛХ – тест за овулация
21 ден (или 7 дена след ЛХ-пика)	Ниво на прогестерона
25-28 ден	Биопсия на ендометриума
1 – 28 ден	Спермограма
II месец	
12 – 14 ден (или при установяване на ЛХ-пик)	Посткоитален тест (по преценка)
Обобщават се резултатите от тестовеве, определя се диагнозата, прави се план за поведение или за следващи изследвания (ако са необходими)	

XIV. АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с:

- **Код О97** – *Безплодие на жената*
- **Код О98** – *Усложнения свързани с изкуствено опложданe*
- **Код Z31 -** *Възстановяване и запазване на детеродната функция*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1 Определение

Ин витро процедурите, като част от системата на асистираната репродукция, включват:

- Стимулация на яйчниците на пациентката с цел получаване няколко яйцеклетки (нормално при спонтанен менструален цикъл всеки месец узрява само една).
- Фоликуларна пункция, при която под ултразвуков контрол се аспирира съдържимото на яйчниковите фоликули, в което се намират яйцеклетките.
- Ембриологична част–включва оплождането на яйцеклетките извън организма на жената (ин витро) и култивирането им до ембриони (2-5 дни).
- Ембриотрансфер – поставяне на 1 до 3 ембриона в кухината на матката.
- Поддръжка на лутеалната фаза–необходима след яйчникова стимулация.
- Криопрезервация на яйцеклетки, сперматозоиди и ембриони.

1.2. Показания за извършване на ин витро процедури

1.2.1. Тубарен стерилитет при жената (МКБ-Х: N97.1):

а) Липса на маточни тръби двустранно (оперативно отстранени);

б) Едностранна липса с контралатерална непроходимост или стеноза;

в) Двустранна непроходимост на маточните тръби (вкл. след стерилизация);

г) Едностранна непроходимост с контралатерална стеноза;

д) Двустранна интерстициална или истмична стеноза;

е) Състояние след пластика на маточните тръби най-малко12 месеца след пластиката, при положение че не е настъпвала вътрематочна бременност;

ж) Доказана тежка ендометриоза(III иIV клас по AFS), както и по-лека, но засягаща интегритета на маточните тръби;

1.2.2. Стерилитет, свързан с мъжки фактор (МКБ-Х: N97.4):

а) Azoospermia, при хистологични данни за наличие на сперматогенеза;

б) Олиго- и/или астено-, и/или тератозооспермия, налагаща АРТ чрез IVF или ICSI с поне два от следните параметри:

• Обем на еякулата < 1,0 ml;

• Концентрация на сперматозоидите < 20 милиона/ml;

• Сперматозоиди с добра подвижност < 40 % (grade 1 - 2);

• Сперматозоиди с добра морфология < 30 % (по СЗО) или < 15 % (по Крюгер);

• Наличие на спермоантитела при мъжа и/или жената;

1.2.3. Стерилитет при жената, свързан с липса на овулация поради LUFS;

1.2.4. Безплодие с неизяснена чрез конвенционалните диагностични методи етиология.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Яйчниковата стимулация при ин витро процедурите се извършва по няколко утвърдени типа стимулационни протоколи. Най общо те се делят на:

- Къси и дълги протоколи.
- Протоколи с агонист на гонадолиберина и протоколи с антагонист на гонадолиберина.

В зависимост от причините на безплодието, хормоналния статус и възрастта на жената се прилагат различни варианти на посочените протоколи. Характерно за яйчниковата стимулация е, че количеството лекарствени продукти и видът им са строго индивидуални за всяка пациентка и могат да варират в широки граници.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми за лечение

Дадени са примерни схеми за използване на различни препарати при трите най-разпространени стимулационни протокола с приблизителна дозировка за един стимулационен курс:

I. Къс протокол с антагонист на гонадолиберина:

1. **Рекомбинантни FSH препарати**: Follitropin beta (150-450 IU/дневно), Follitropin alfa (150-450 UI/дневно), Corifollitropin alfa (1 syringe)
2. **Уринарни FSH + LH препарати**: Human menopausal gonadotrophin (20 – 40 amp);
3. **Уринарни FSH препарати**: Urofollitropin (40 amp)
4. **Антагонисти на гонадолиберина**: Ganirelix (2–5 syringe); Cetrorelix (2 –5 vial)
5. **ЧХГ препарати:** Choriogonadotropin alfa, Chorionic gonadotrophin

II. Flare up протокол – къс протокол с агонист на гонадолиберина:

Аналогично като I. като точка 4. Се заменя с:

4. Агонисти на гонадолиберина: Triptorelin 0.1 mg –(5 – 15 amp); Nafarelin nasal spray (4 – 8 mg)

III. Дълъг протокол с агонист на гонадолиберина:

Аналогично като I. като точка 4. Се заменя с:

4. Агонисти на гонадолиберина:- Triptorelin ; Leuprorelin.

Забележки:

- Времетраенето на една овариална стимулация е между 10 и 20 дни, като при дългите протоколи е с около 7 до 14 дни повече. Видът и ежедневната дозировка на лекарствените препарати се определят и променят динамично в зависимост от резултатите от ултразвуковите и хормоналните изследвания на пациентката, извършвани по време на процедурата.
- Количествата на FSH или FSH+LH препаратите при II. и III. са с около 10 - 30% по-високи от тези при I. (при равни други условия).
- Поради индивидуалния подход към стимулациите на различните пациентки често се правят комбинации от споменатите протоколи. Това до голяма степен зависи от причините за безплодието, хормоналния статус и възрастта на пациентката, както и от броя и резултатите от предишни стимулации.

3.2. Оценката на клиничната ефективност е в зависимост от:

- Резултата от стимулацията.

- Броя и качество на получените яйцеклетки.
- Броя и качество на получените ембриони.
- Наличието или не на бременност в резултат от ин витро процедурата.

3.3. Използвани лекарствени продукти:

● Follitropin beta – ATC: G03GA06
● Follitropin alfa – ATC: G03GA05
● Corifollitropin alfa – ATC: G03GA09
● Human menopausal gonadotrophin - ATC: G03GA02, G03GA03, G03GA04, G03G05
● Urofollitropin – ATC: G03GA04
● Ganirelix - ATC; H01CC01
● Cetrorelix – ATC: H01CC02
● Triptorelin - ATC L02AE04
● Nafarelin nasal spray – ATC: H01CA02
● Leuprorelin – ATC: L02AE02 G03GA04

XV. ДИСФУНКЦИОНАЛНИ МАТОЧНИ КРЪВОТЕЧЕНИЯ

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с:

- **Код N92.1** – *Обилна и честа менструация с редовен цикъл*
- **Код N92.1** – *Обилна и честа менструация с нередовен цикъл*
- **Код N92.4** – *Обилно кървене в периода преди менопауза*
- **Код N92.5** – *Други уточнени форми на нередовна менструация*
- **Код N92.6** – *Нередовна менструация, неуточнена*
- **Код N93.8** – *Други уточнени аномални кръвотечения от матката и вагината*
- **Код N93.9** – *Аномални маточно и вагинално кръвотечение, неуточнено*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1.Определение

Представлява маточно кървене извън нормалния менструален интервал (21-35 дни), нормалната продължителност на менструацията (2-6 дни) и нормалния й обем кръвозагуба (30-80 мл) при липса на органична или системна причина. Честотата е 10% от гинекологично болните жени.

Класификация:

1. По типа на кървенето : олигоменорея (интервал над 35 дни), полименорея (интервал под 21 дни), менорагия или хиперменорея (редовна, но обилна менструация), метрорагия (с неправилен интервал, необилно кървене), менометрорагия (чести, нерегулярни и обилни кръвотечения), хипоменорея (оскъдна менструация), intermenstrual bleeding (слабо кървене между две менструации).
2. Според овариалната функция ановулаторно (70-90 %) и овулаторно (10-30 %).
3. Според възрастта: metropathia haemorrhagica juvenilis (5-10 %), metropathia haemorrhagica ovarialis (до 30%), metropathia haemorrhagica climacterica (до 60%).

1.2. Етиопатогенеза. Касае се за дисфункционални по своя характер кръвотечения и са в причинна връзка с нарушената ритмична секреция на яйчниковите стероиди, а не с органични или системини заболявания.Патогенетичният механизъм се обяснява най-често с ановулаторния характер на яйчниковата дейност, при което липсва лутеинова секреция и е налице абсолютен хиперестрогенизъм.

1.3. Патоанатомия. Хистоморфологичните ендометриални находки са разнообразни, като преобладаващи са промените, дължащи се на ановулаторния характер на яйчниковата дейност. Делът на секреторните и десквамативни промени е по-малък. Доминират хиперпластичните процеси, които са резултат от продължителната и небалансирана с гестагени естрогенна секреция. Въпреки, че хиперплазията е потвърден доброкачествен процес, нейният малигнен потенциал се оценява на 10 до 30 %.

1.4. клинична картина. Различно по продължителност и интензитет маточно кървене, обикновено без болкова симптоматика. Основно усложнение е острия (хроничен) анемичен синдром, гениталната инфекция е по-рядка. При липса на лечение, поради персистиращия характер на ановулацията, често кръвотеченията рецидивират.

1.5. Диагноза. Поставя се чрез данните от анамнезата, обективният гинекологичен статус,

ехографията и биопсичното изследване.

1.6. Диференциална диагноза. Дисфункционалният характер на кръвотечението следва да се отграничи от такова с органична генеза или причинено от хематологични заболявания.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Лечението се извършва на два етапа - през първия се преустановява кръвотечението, а през втория се постига профилактика на рецидивите. Терапевтичен метод на избор е постигането на т. нар. хормонална хемостаза.
При изразена хеморагична анемия се налага хемотрансфузия. След изключване на органична причина се провежда лекарствена терапия с гестагени, естро-гестагени, индуктори на овулацията и утеротоници (последните като симптоматично лечение).
При слабо кървене като симптоматично лечение могат да се използуват ерготаминови алкалоиди парентерално/орално до 0,75 мг дневно, на два - три приема. Използат се и хемостатици – етамзилат, трикратно по една таблетка дневно, до постигане на ефект.
При неуспех алтернативно лечение е хирургическото - терапевтично абразио, рядко хистеректомия. При климактерично кървене винаги се започва с пробно абразио. Профилактично лечение се извършва през следващите 3-6 менструални цикъла чрез приемане на гестагени по 5, респ. 10 мг от 16 до 25 -ия ден на цикъла. До 35 г. възраст могат да се приемат и орални контрацептиви в 21 дни от цикъла, последвано от 7 дни пауза. След 35 г. се използуват комбинирани средства, съдържащи само естествени естрогени При ановулаторни кръвотечения и желание за концепция се използуват индуктори на овулацията – clomiphene citrate по 50 мг дневно от 5 до 9-ия ден на менструалния цикъл.
На профилактика подлежат рецидивите.Режимът е от свободен до болничен, лечението е амбулаторно или стационарно.
Трудоспособността варира от напълно съхранена до временно напълно загубена.При адекватно лечение прогнозата е добра.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми за лечение

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ / ФОРМА / ДНЕВНА ДОЗА / ПРИЕМИ

3.1.1. Гестагени

- Norethisterone - табл. /10 мг /два 10дни
- Lynestrenole – табл. /10 мг /два 10дни
- Dydrogesterone - табл. /20 мг/ два 10дни

3.1.2.Орални контрацептиви

3.1.3 Индуктори на овулацията – Clomiphene citrate;

3.1.4. Утеротоници – Methylergometrine;

3.1.5. Хемостатици – Etamsylate.

3.2. Оценката на ефективността е свързана с преустановяването на актуалното кръвотечение и профилактиката на рецидивите.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Dydrogesterone – ATC: G03DB01
- Lynestrenol – ATC: G03DC03
- Norethisterone – ATC: G03DC02
- Clomiphene citrate – ATC: G03CB02
- Methylergometrine – ATC: G02AB01
- Etamsylate – ATC: B02BX01

XVI. ИНКОНТИНЕНЦИЯ НА УРИНАТА

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания:

- **Код N31 –** *Невромускулна дисфункция на пикочния мехур, некласифицирана другаде*
- **Код N39.3** – *Стрес инконтиненция (неволево изпускане)*
- **Код N39.4** – *Други уточнени видове инконтиненциялна*
- **Код N39.9** – *Увреждане на отделителната система, неуточнено*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Инконтиненция е всяко неволево изпускане на урина. Инконтиненцията поражда физически, социални, психологически и сексуални проблеми и се отразява негативно върху качеството на живот на индивида.

1.2. Етиопатогенеза. Уринната инконтиненция възниква по различни патофизиологични механизми, въз основа на които се разграничават 5 типа инконтиненция: стрес инконтиненция, императивна (urge) инконтиненция, смесена инконтиненция, инконтиненция от преливане и екстрауретрална инконтиненция.

Стрес инконтиненцията е неволево изпускане на урина при покачване на коремното налягане (кихане, кашляне, физическо усилие). Дължи се на свръхподвижност на мехурната шийка и проксималната уретра поради загуба на анатомичната им опора вследствие на увреждане на структурите на тазовото дъно както и на отслабване на уретралните сфинктерни механизми. Тежкото увреждане на уретралната сфинктерна функция може да бъде самостоятелна причина за стрес инконтиненция. Предразполагащи фактори за появата й са вродената слабост на съединителната тъкан, прекарано вагинално раждане, атрофичните и възрастови промени на тъканите.

Императивната инконтиненция е неволево изпускане на урина, придружено или непосредствено предшествано от неовладим позив за уриниране. Дължи се на спонтанни или провокирани неволеви контракции на пикочния мехур, означавани като мехурна (детрузорна) нестабилност (свръхактивност), синдром на свръхактивния пикочен мехур и пр. Повишена активност на пикочния мехур има при патологични процеси на уринарния тракт, при неврологични заболявания, засягащи контрола му, или без установима причина (идиопатична).

Смесената инконтиненция се дължи на едновременното присъствие и на двата механизма.

Инконтиненцията от преливане настъпва при препълване на мехура в резултат на хронична ретенция на урината. При екстрауретралната инконтиненция е налице патологичен път на отвеждане на урината.

1.3. Патоанатомия. При стрес инконтиненцията обичайно има лека или умерена степен на десцензус на предната влагалищна стена, обуславящ загуба на опората на уретрата и мехурната шийка. Обратно - екстремният пролапс може да предизвиква обструкция, ретенция и инконтиненция от преливане. При органични промени в стената на пикочния мехур, намаляващи неговия капацитет и комплайънс, също се създават условия за инконтиненция от преливане. Идиопатичната свръхактивност на пикочния мехур е функционално нарушение без наличие на доказуема органична или неврологична патология. За възникването й играят роля и психосоматични фактори.

1.4. Клинична картина. Стрес инконтиненцията се проявава с изпускане на урина в момента на рязко покачване на коремното налягане, каквото настъпва при кашляне, вдигане на тежест, рязко движение, спортуване. В зависимост от тежестта й то може да е на капки и само в право положение, но може да е струйно, да настъпва в седнало и легнало положение, както и при минимални физически усилия.

Императивната инконтиненция се предшества и съпровожда от силен позив за уриниране, който не може да бъде овладян, въпреки усилията. Изпускането на урина става по механизма на микцията и количеството урина е голямо, дори до пълно евакуиране на мехура.

Инконтиненцията от преливане се проявява с постоянно мокрене.

Постоянно изтичане на урина има и при екстрауретралната инконтиненция (при урогенитални фистули например).

1.5. Диагноза. Диагнозата на инконтиненцията се поставя чрез подробна анамнеза, обективизирана с данни от микционния дневник на пациентката, гинекологичен преглед за установяване на евентуален генитален десцензус с анатомичен дефект и допълнителни инструментални и апаратни методи. За верифициране на инконтиненцията и количествена оценка на тежестта й се прилагат стандартизирани клинични тестове. Задължително е първоначално да се изключи уроинфекция или органично заболяване на уринарния тракт. За прецизиране на типа инконтиненция и подлежащите й причини се използват допълнителни методи на изследване като уретроцистоскопия, ехография, рентгеноконтрастни методи. За функционална оценка на долния уретрален тракт при инконтиненция се прилага уродинамично изследване, включително видеоуродинамика и амбулаторна уродинамика.

1.6. Диференциална диагноза е между различните типове инконтиненция. Отдиференцирането им става с помощта на комплекса от клинични, инструментални и апаратни методи. Точното определяне на типа инконтиненция е решаващо, тъй като лечението при различните типове е коренно различно.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ. Лечението е оперативно и конселвативно. Целта на оперативното лечение е да издигне мехурната шийка и проксималната уретра на нормалното им място, да им създаде опора и да премахне тяхната патологична подвижност. Съществуват множество оперативни техники, които се извършват по вагинален или супрапубичен път (включително и ендоскопски). Те се групират в следните основни групи: ретропубични окачвания, иглени окачвания, поставяне на субуретрални слингове и ленти. Прилага се и периуретрално инжектиране на различни пълнители, целящи да подобрят затварящата функция на уретрата. *Консервативно лечение* е приложимо при сравнително по-лекостепенна стрес инконтиненция, но е с относително ниска ефективност и нетраен ефект. Включва **упражнения на Кегел** за трениране на напречно-набраздения уретрален сфинктер, **вагинални тежести, електростимулация** на тазовото дъно за подобряване на мускулната му функция, лазерна и радиочестотан терапия за ремоделиране и стимулиране на образуването на колаген. Лекарствената терапия включва локални **естрогени** при изразени атрофични изменения, симпатикомиметици и средства за повишаване на тонуса на уретралните сфинктерни механизми.

Императивната инконтиненция се лекува първично с лекарствени продукти. Използват се средства, подтискащи контрактилитета на гладката мускулатура като антимускаринови препарати, средства с пряко миорелаксиращо действие и бета-миметици. Нефармакологичното лечение включва упражнения за контрол на пикочния мехур и функционална електростимулация. При тежки и рефрактерни случаи се прибягва до локално инжектиране на денервиращи средства или до оперативно увеличаване на обема на мехура.

При смесената инконтиненция терапията се насочва първично към водещия неин компонент.

Лечението на инконтиненцията от преливане се състои в осигуравяне на евакуацията на мехура. При обструкция причината за нея се отстранява. За дренаж на мехура се прилага трансуретрална постоянна катетеризация, субрапубична катететизация или интермитентна самокатетеризация. При хипоконтрактилност на детрузора се прилагат **холиномиметици.** За намаляване на уретралното съпротивление и улесняване на уриниране с коремен напън се използват **алфа-адренергични антагонисти**.

Екстрауретралната инконтиненция се лекува оперативно чрез възстаноняване на нормалното отвеждане на урината, а при невъзможност се прави деривация.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

3.2. Оценка на ефективността

Определя се на базата на субективната оценка на пациента посредством анкети и въпросници относно качеството на живот с помощта на визуални аналогови скали. За обективизиране се използват микционни дневници, pad-тестове и уродинамично изследване.

3.3. Използвани лекарствени продукти

Симпатикомиметици

- Phenylephrine – ATC R01AA04
- Pseudoephedrine – ATC R01BA02
- Duloxetine – ATC N06AX21

Подтискащи гладкомускулната контрактилност

- Oxybutynin – ATC G04BD04
- Trospium – ATC G04BD09
- Tolterodine - ATC G04BD07
- Solifenacin - ATC G04BD08
- Mirabegron - ATC G04BD12
- Emepronium - ATC G04BD01
- Flavoxate - ATC G04BD02
- Darifenacin – ATC G04BD10
- Meladrazine – ATC G04BD03

Стимулиращи мехурния контрактилитет

- Neostigmin - ATC N07AA01
- Distigmin - ATC N07AA03
- Pyridostigmine - ATC N07AA02

Релаксиращи уретралния сфинктер

- Prazosin – ATC C02CA01
- Doxazosin - ATC C02CA05
- Tamsulosin - ATC G04CA02
- Terazosin – ATC G04CA03
- Silodosin - ATC G04CA04
- Baclofen – ATC M03BX01

Естрогени

- Estriol - ATC G03CA04
- Estradiol - ATC G03CA03

XVII. ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЖЕНСКАТА РЕПРОДУКТИВНА СИСТЕМА

По МКБ-10 в този клас се включват състояния и заболявания с:

- **Кодове N70 – N77** – *Възпалителни болести на женските тазови органи*

XVII-1. БАКТЕРИАЛНА ВАГИНОЗА

По МКБ-10:

- **Код А 63** – *Други болести, предавани предимно по полов път, некласифицирани другаде*
- **Код N76.8** – *Други възпалителни болести на вагината и на вулвата*
- *Инфекциозния агент се идентифицира допълнително* с **код (B95-97)**

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Бактериалната вагиноза (Bacterial vaginosis) е полимикробна вулво-вагинална инфекция свързана с половата активност на жената.

1.2. Етиопатогенеза. Понастоящем се приема, че факултативен анаеробен грам отрицателен бацил (Gardnerella vaginalis)**, който** в съчетание с анаеробни микрооганизми, като Mobiluncus, Bacteroides, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Veillonella, Eubacterium spp, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Streptococcus viridans и др. и намаляване количеството и промяна биовида на лактобацилите се приемат като причинители на т.нар. неспецифичните вагинити и уретрити.

> ***Рисковите фактори са*:** честата употреба на антибиотици, намаляване на ендогенна естрогенна секреция, носенето на вътрематочен песар, чести вагинални промивки, повишен промискуитет.

1.3. Профилактиката се свързва, както с поддържане на лична хигиена, така и със сексуалното поведение.

1.4. Клинична картина. Инкубационният период е от 5 до 10 дни. Пациентките се оплакват от слаб до умерен вагинален флуор с определена характеристика. Наличието на специфична миризма е чест симптом, особено след полов контакт, когато алкалната среда на спермата може да освободи летливи амини съдържащи се в вагиналното съдържимо. Съобщават се по-рядко зачервявания на вулвата, дизурия и диспареуния. Мофологично се установява нормални или леко зачервени вагинални стени, покрити със сивкаво, хомогенно течение понякога примесено с мехурчета, плътно прилепнало към вагиналната лигавицата

1.5. Диагнозата се поставя на базата на анамнезата, клиничното и микроскопско изследване. Макар и по-рядко се използват други културелни или имунологични методики. На практика диагнозата бактериална вагиноза е налице при положителни 3 от 4 клинични критерия формолирани от R. Amsel (1983): сивкав, хомогенен флуор; алкален характер с pH > 4.5, позитивен аминен тест, след накапване на секрета с 10% KOH; наличе на т.нар. “clue cells”

ключови клетки, в нативен препарат от вагиналното съдържимо.

1.6. Диференциалната диагноза най-често се прави с трихомоназа и вагинална кандидоза. Трябва да се има предвид не рядкото съчетаване с други сексуално-трансмисивни заболявания.

2. Терапевтично поведение. Лечението е необходимо, поради доказана възможност за асцендиране на инфекцията при бременност, раждане или оперативна намеса. То е фармакологично, етиологично, като се използват основно анаеробни антибиотици предвид анаеробния характер на инфекцията. Лечението на партньора е задължително при пациентка с клинично изявена и/ или рецидивираща инфекция.

3. Лекарствена терапия:

3.1. Алгоритми на лечение.

- *Схема*: Metronidazol - пер ос 3 х 250 mg, за 7-10 дни съчетани с вагинални глобули от 500 mg, също за 7-10 дни
- *Схема:* Clindamycin - пер ос 2х300 mg, 7-10 дни или i.vag.- 2% cream 5.0g, за 7 дни
- *Схема:* Secnidazole (Solosec), нитроимидазол - пер ос еднократно 2.0, без да зависи от времето на прием (разрешен от FDA - 2017 г.), за хронично-рецидивиращи форми на инфекцията и резистентните случаи.
- *Алтернативни схеми:* Ampicillin/Amoxicillin, Tetracyclin.
- *Схема (ваксинация)* – (лиофилизирани инактивирани щамове L.acidophilus), i.m. по 1 amp. от 0.5 ml през 2 сед. общо 3 пъти.

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка. Прогнозата на неусложнените случаи е много добра. При усложнение, нараства риска за съчетаване с други СТЗ, различните прояви на тазово възпалителна болест, ППОМ, спонтанни аборти и преждевременно раждане.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Metronidazole – ATC: D06BX01, G01AF01, J01XD01 и P01AB01
- Clindamycin – ATC: D10AF01, G01AA10 и J01FF01
- Ampicillin – ATC: J11CA01
- Amoxicillin – ATC: J01CA04
- Tetracycline – ATC: D06AA04, J01AA07 и S01AA09
- Secnidazole (Solosec) – ATC: J01RA07
- Solcotrichovac – ATC: L03AX00

XVII-2. ВУЛВО-ВАГИНАЛНА КАНДИДОЗА

По МКБ-10 се включва заболявания с **Код B37** – Кандидоза и **Код N77** *Вулвовагинално разязвяване и възпаление при болести, класифицирани другаде* с подтиповете:

- **Код B37.3** – *Кандидоза на вулвата и вагината*
- **Код A37.4** – *Кандидоза с други урогенитални локализации*
- **Код N77.1** - *Вагинит, вулвит и вулвовагинит при инфекциозни и паразитни болести, класифициране другаде*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Вулво-вагиналната кандидоза (soor) е инфекция причинена от гъбични микрорганизми, основно от Candida albicans.

1.2. Етиопатогенеза. Днес са известни над 400 вида гъбични микроорганизми, патогенни за човека и животните. Сред тях особено важно място заемат дрожеподобните гъбички от рода Candida, който принадлежи към семейство Cryptococcaceae и включва 134 вида, от които десетина вида са потенциално опасни за човека и водят до разнообразни заболявания. Най-широко разпространен от тях е Candida albicans в 80.0%, а останалите според своята честота са както следва: Torulopsis glabrata, Candida guillermondii, Candida krusei, Candida tropicalis, Candida famata, Candida parapsilosis и др.

Candida albicans е диморфна гъбичка с дрождева и мицелна форма. Тя е коменсален микроорганизъм, част от резидентната микрофлора на здравите индивиди от човешката популация. Микроорганизмът се предава основно по два пътя: автогенно по съседство (от интестиналния или кожния резервоар) и екзогенно, чрез полов контакт. Инфектният процес възниква, когато е налице вирулентна форма на микроорганизма в голямо количество или когато са променени защитните механизми на макроорганизма. Посочват се различни физиологични състояния (бременност, пубертет, менопауза); обменни заболявания (затлъстяване, нерационално хранене; недобре контролиран захарен диабет); състояния водещи до имуносупресия (продължително лечение с антибиотици или стероидни хормони; вроден или придобит имунен дефицит); локален микротравматизъм.

1.3. Профилактиката се свързва, както с намаляване риска от инфектиране, така и с контрол на различните предразполагащи фактори.

1.4. Клинична картина. Инфекцията протича, като остра или хронично-рецидивираща инфекция. Субективно, при жената клиничната картина се изявява с умерен до силен генитален сърбеж, парене, специфичен генитален флуор, диспареуния. Обективно: При засягане лигавиците или дермата на вулвата, малките лабии и интроитуса, същите стават еритемно-едемни, понякога с белезникав налеп с вид на "пресечено мляко". По-рядко се наблюдават папулозни, язвени и гранулозни лезии, вследствие хипертрофията на папилите и вазодилатация на съдовете.

1.5. Диагнозата най-често се поставя на базата на характерната клинична картина. При хронично рецидивираща форма на инфекцията се използват различни лабораторни методи: микроскопска и/ или културелна диагностика; идентификация на щама; тестове за имунологична или молекулярно-биологична диагностика.

1.6. Диференциалната диагноза най-често се прави с другите вулво-вагинални инфекции, както и някои заболявания с близка симптоматика- алергия, атопичен дерматит, лихен склерозус, m. Paget, псориазис, вулводинамия и др. Нерядко при хронично-рецидивиращата форма на заболяването, инфекцията се явява опортюнистична, особено в случаите с общ или локален имунен дефицит.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

През годините терапията на микотичните инфекции е включвала различни антимикотични средства. като: неспецифични багрила и химични агенти (Pyocetamin, Gentian violet, Brilliant green, Boric acid, Polyvidon iodium), намаляващи бариерните функции на клетъчните мембрани (макролидни поленови антибиотици - Amphotericin B, Nystatin), взаимодействащи с нуклеиновите киселини и протеиновата синтеза (Flucytosine / 5-flurocytosine); блокиращи глюконовата биосинтеза (Cilofungin), както и други антибиотици и химитерапевтици.

Понастоящем, водещите медикаменти са тези, които нарушават ергостероловата синтеза на клетъчната стена на гъбичните микроорганизми на различни нива, като инхибиторите на ензима сквален епоксидазата (алиламини и тиокарбамати); инхибиторите на редуктазни, изомеразни ензими (Amorolfine) и инхибиторите на cytochrome P-450 (азолните деривати- имидазоли и триазоли).

Съвременното лечението на вулво-вагиналната кандидиза използва възможнистите основно на различните имидазоли- (Miconazole, Clotrimazole, Ketoconazole и др) и триазоли (Terconazole, Fluconazole, Itraconazole и др) под формата на кремове, песари, лосиони, тампони, вагинални глобули или орални таблетки за продължително или еднократно приложение (депо-препарати).

Локалните азоли се използват под формата на кремове, песари, лосиони, тампони, вагинални глобули и др. Те постигат 85-95% излекуване при по-дълги режими на апликация, което превишава значимо резултатите постигани с класическия Nystatin (75-80%). Пероралните азоли постигат подобен процент на излекуване, като тяхното предимство е свързано с предпочитанията на жените и възможностите за еднократно дозиране. Пероралното е в основата на различни терапевтични схеми за преодоляване на хронично-рецидивиращата инфекция. Едновременното лечение на партньора е задължително при доказана полово-предавана инфекция или при клинична симптоматика.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

- *Схема за локална терапия*: имидазоли (Clotrimazole - i. vag. (500 mg еднократно, дневно или веднъж седмично при хронична и рецидивираща форма на заболяването, Miconazole, Econazole и др.) и *триазоли* (Terconazole и др.) i.vag, 1, 3, 7 или 15 дни
- *Схема за орална терапия: имидазоли* Ketoconazole (400 mg/ дневно) и *триазоли* - Fluconazole (100 mg/ седмично за 6 седмици), Itraconazole (50-100 mg/ дневно и др.); р.о. 1-3 дни
- *Смесени схеми:* на различни локални и перорални средства

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Nystatin – ATC: D01AA01, G01AA01 и J02AA00
- Clotrimazole – ATC: D01AC01, G01AF02 и J01AF02
- Miconazole – ATC: D01AC02
- Econazole – ATC: D01AC03 и G01AF05
- Ketoconazole – ATC: D01AC08, G01AF11 и J02AB02

- Butoconazole – ATC: G01AF15
- Tioconazole – ATC: D01AC07
- Fluconazole – ATC: J02AC01
- Itraconazole – ATC: J02AC02
- Terconazole – ATC: G01AG02

XVII-3. ВАГИНАЛНА ТРИХОМОНИАЗА

По МКБ-10 се включва заболявания с:

- **Код А59.0** – *Урогенитална трихомониаза*
- **Код А59.9** – *Трихомониаза, неуточнена*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Трихомоназата е полово предавана болест с остро и хронично протичане с увреждане на уро-гениталната система на двата пола.

1.2. Етиопатогенеза. Инфекцията се причинява от Trichomonas vaginalis, едноклетъчна антропоноза от клас Flagellata. Проявява се като директен патоген на суперфициалните епителни клетки на уро-гениталната система. Изолира се при жените от влагалище, цервикс, уретра, пикочен мехур, вестибуларните и парауретралните жлези, а при мъжа от предна уретра, външни генитали, простата, епидима и семенната течност. Тя е една от най-честите ко-инфекции съчетаваща се с различни СТЗ като гонорея, хламидия, херпесния вирус, папиломната болест и ХИВ. Установява се вертикална трансмисия на инфекцията към новородените, на които може да причини вагинит, уринарни и/или респираторни инфекции.

1.3. Профилактиката изисква епидемичен и сексуален контрол.

1.4. Клинична картина. След инкубация от 4-28 дни, инфекцията се проявява в три клинични форми: остра, хронична и асимптомна. При острата инфекция, най-често пациентките се оплакват от обилно пенесто, жълто-зеленикаво до гноевидно вагинално течение, пруритус диспареуния, дизурия, болки ниско в корема. Обективно – влагалището и екзоцервикса са оточни с дребни огнищни зачервявания, оформящи т. нар. макуларни петна (colpitis macularis). Тези характерни изменения са на базата на различни по тежест дистрофично-некротични промени в епителните клетки и подлежащата строма.

1.5. Диагнозата се поставя най-често чрез клинично, колпоскопско и микроскопско изследване. Трябва да се знае, че макуларният колпит е специфичен симптом видим с "просто око" само в острите случаи. Луголовата проба при колпоскопското изследване открива типичната оцветка тип „леопардова кожа". Диагнозата се допълва с използване възможностите на нативната микроскопия и установяване на алкално pH (над 4.5) на вагиналния секрет. В последните години се посочват възможностите на културелните, както и големия потенциал на хибридационните тестове с или без амплификация.

1.6. Диференциалната диагноза се прави с широк кръг от вулво-вагинални и цервикални инфекции, уретрит, цистит, тазово възпалителна болест и др.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Принципите на провежданата терапия изискват, тя да има системен характер предвид многото анатомични области, които обитава патогена, както и лечението на партньорите, с цел намалява риска от реинфекция. Лечението е фармакологично, етиологично, като основно се използват анаеробни антибиотици предвид специфичния характер на инфекцията. То е необходимо, поради увеличава риска за тазово-възпалителна болест, инфертилитет, поспартални и

постоперативни инфекции. Използват се метронидазолови и нитроимидазоловите (Tinidazol) лекарствени продукти, чийто механизъм на действие е свързан с преференциалното редуциране на 5-нитро групата от анеробните микроорганизми, като получените активни метаболити взаимодействат и въздействат на протозоината ДНК и анаеробната бактериална флора. Самостоятелно локалното лечение с Metronidazole, комбинация от имидазолови деривати, clindamycin, Povidone-Iodine и др. самостоятелно не ефективно, затова то може само да допълва перорално или се използва при контраиндикации за системно лечение.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

- *Системна схема*: Metronidazole - p.o. 2.0 еднократно/ дневно или 2x500 mg за 7 дни
- *Системна схема*: Tinidazole – p.o. 2.0 g, еднократно.
- *Алтернативна схема:* Secnidazole (Solosec), нитроимидазол - пер ос еднократно 2.0, без да зависи от времето на прием (разрешен от FDA –за възрастни (2021 г.) и деца над 12 г. (2022 г.), при пациентки със смесени (полимикробни) сексуално-трансмисивни инфекции.

  При системна терапия не трябва да се употребява алкохол до 24 часа от последната терапевтична доза. Лечението на бременните при съответните индикации е възможно еднократно с 2.0 метроимидазол, като се препоръчва това да стане след 37 г.с. Родилките не трябва да кърмят по време на лечението и 3 дни след последната доза.
- *Локална схема:* Metronidazole (500 mg) i.vag, 10 дни, combinations of imidazole derivatives (100 mg), clindamycin (100 mg), Povidon-Iodine (200 mg) и др.
- *Схема (ваксинация)* – лиофилизирани инактивирани щамове L.acidophilus, i.m. по 1 amp. от 0.5 ml през 2 сед. общо 3 пъти.

3.2. Оценката на ефективността е 90-95% (за метронидазола) и 86-100% за тинидазола като тя е **в зависимост:** от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Metronidazole – ATC: D06BX01, G01AF01, J01XD01 и P01AB01
- Tinidazole – ATC: J01XD02 и P01AB00
- Secnidazole (Solosec) – ATC: J01RA07
- Combinations of imidazole derivatives – ATC: G01AF20
- Clindamycin – ATC: D10AF01, G01AA10 и J01FF01
- Povidone-Iodine – ATC: D08AG02 и G01AX11

XVII-4. ГЕНИТАЛНА ХЛАМИДИАЗА

По МКБ-10 се включва заболявания с **Код A55** *Хламидиен лимфогранулома (венеричен)* и **Код A56** *Други хламидийни болести, предавани по полов път*, както и подкодовете:

- **Код N56.0** – *Хламидийни инфекции на долните отдели на пикочо-половия тракт*
- **Код N56.1** – *Хламидийни инфекции на органите в малкия таз и други пикочо-полови органи*
- **Код N56.2** – *Хламидийни инфекции на пикочо-половия тракт, неуточнена*
- **Код N74.4** – *Възпалителна болест на женските тазови органи, предизвикани от хламидия*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Полово предаваните хламидиални инфекции са най-разпространените бактериални сексуално-трансмисивни заболявания и водеща причина за стерилитета при жената.

1.2. Етиопатогенеза. Родът Chlamidia е представен от три вида хламидии: Chlamydia psittaci - разпространена по птиците и водеща до заболяването пситакоза; Chlamydia pneumoniae причиняваща инфекции на дихателните пътища при човека и Chlamydia trachomatis свързана основно с генитални инфекции при човека. Касае се за бактерия паразитиращиа главно в клетките на цилиндричния епител. Обособяват се 18 имунотипа, като тези от D-K водят до генитални инфекции, от A, B, Ba и C до трахома – тежък хроничен конюктивит, а серологичните типове L1-L3 причиняват Lymphogranuloma venereum, едно от най-разпространените венерически заболявания в тропическите страни. Хламидиите са уникални микроорганизми с бифазен клетъчен цикъл- интра и екстрацелуларен. В екстрацелуларната среда те съществуват под формата на т.нар. елементарни телца. Касае се за спороподобен тип структури, метаболитно неактивни. Попадайки в клетката гостоприемник, чрез активен или пасивен трансменбранен транспорт, те се превръщат в ретикулни телца способни да се делят с помощта на собствена ДНК, РНК и протеини, използвайки енергия от засегнатите клетки. При достигане на достатъчно количество ретикуларни телца, клетката се разрушава, а хламидиите преминават във фаза на елементарни телца с потенциал да инфектират нови клетки.

Гениталната Chlamydia trachomatis засяга цервикса, уретрата, маточните тръби, матката, назофаринкса и епидидима. Заразяването става от асимптомни носители (15-20% за мъжете и до 60% от жените), като пътищата на предаване са свързани с вагинален, анален и орогенитален сексуален контакт. Автоинокулацията и предаване от майка на новородено също е възможен път на инфекцията.

1.3. Профилактиката изисква епидемичен и сексуален контрол.

1.4. Клинична картина. След инкубация от 5-21 дни клиничната картина се проявява най-често с умерено генитално течение, нарушения в уринирането и тежест в областта на малкия таз. При жените гениталният флуор е с цервикален произход, гноевиден или кръвенист, понякога с интерменструален характер. Морфологични изменения от възпалително естество засягат основно лигавиците на уретрата, цервикса и ендосалпинкса. Колпоскопски цилиндричния епител е възпалително променен лесно кървящ при допир. При асцендиране на инфекцията се развива картината на подостър и остър салпингит, като хламидиите се явяват една от водещите причини за развитие на тазово-възпалителна болест. Тя протича на фона на запазено общо състояние на пациентката, слаба симптоматика при значими находки в областта на аднексите и перихепатални сраствия (Fitz-Hugh-Curtis syndrome). В някои случаи,

нелекуваната инфекция, отключва автоимунни заболявания, като синдрома на Feissinger-Leroy-Reiter, засягащ големите стави, очите и други лигавици. При новородените в първите 3 месеца се развиват пневмонии, често съчетани с конюктивит, който е едностранен и се установява най-често между 4 и 14 ден след раждането.

1.5. Диагноза. Поради нехарактерната клинична картина, за поставянето на диагнозата са разработени редица лабораторни тестове: микроскопска (чрез оцветяване по Giemsa или имунофлуресцентно с моноклонални антитела) и/ или културелна диагностика; тестове за откриване на антихламидни антитела или директно доказване на етиологичния агент чрез възможностите на имунологичната или молекулярно-биологичната диагностика.

1.6. Диференциалната диагноза се прави основно с другите сексуално-трансмисивни заболявания протичащи с подобна клинична картина, като гонорея, трихомонална, микоплазмена, уреаплазмена и др. инфекции.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Лекарствената терапия на гениталната хламидиална инфекция е индицирано винаги, когато диагнозата е поставена или суспектна и трябва да обхваща задължително сексуалния партньор. Обичайно първичната терапия на гениталната хламидиална инфекция е напълно успешна. Рецидивите са по-чести при алтернативните лечебни схеми и при пропуски в лечението на сексуалния партнъор. Липсата на своевременно и правилно лечение при жените води до сериозни усложнения поради риск от развитие на тазово-възпалителна болест с последици от пелвипатия (15%), стерилитет (35%) и извънматочна бременност (20-25%). Синдромът на Reiter е друго тежко автоимунно усложнение протичащо с полиартрит, уретрит, кератит и др. Нелекуването на бременни води до инфектиране на новородените с риск за тежки неонатални пневмонии и конюнктивити.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

Хламидийните микроорганизми са чуствителни на антибиотици, които взаимодействат с ДНК и протеиновата синтеза, включващи макролиди, тетрациклини и хинолони. Центърът за контрол на болестите препоръчват азитромицина и доксацилина като първо средство за избор, тъй като тези антимикробни средства постигат 95% ефективност.

3.1. Алгоритми на лечение

- *Основна схема*: - Azithromycin, в доза 1.0 g, еднократно, per os .
- *Алтернативни схеми*: Doxycycline - 100 mg, p.o. два пъти дневно за 7 до 14 дни, Erythromycin, p.o. 4 x 500 mg за 10-14 дни (при бременни и новородени), Ampicillin - 500 mg p.o. 3 x дневно за 10-14 дни (при бременни), Levofloxacin (500 mg, p.o. два пъти дневно за 7 дни) и Ofloxacin (300 mg, p.o. два пъти дневно за 7 дни).

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Azithromycin – ATC: J01FA10
- Doxycycline – ATC: J01AA02
- Ampicillin – ATC: J11CA01

- Amoxicillin – ATC: J01CA04
- Erythromycin – ATC: J01FA01
- Levofloxacin – ATC: J01MA12
- Ofloxacin - ATC: S01AX11

XVII-5. УРОГЕНИТАЛНИ МИКОПЛАЗМЕНИ ИНФЕКЦИИ

По МКБ-10:

- **Код А 63** – *Други болести, предавани предимно по полов път, некласифицирани другаде*
- **Код А 64** – *Болести, предавани предимно по полов път, неуточнени*
- **Код N72** – *Възпалителна болест на шийката на матката*
- **Код N74.8** – *Възпалителни увреждания на жемски тазови органи при други болести, класифицирани другаде*
- *Инфекциозния агент се идентифицира допълнително* с **код (B95-97)**

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Микоплазмените / уреаплазмените инфекции предавани по полов път предизвикват възпалителни изменения в урогениталния тракт.

1.2. Етиопатогенеза. Микоплазмите са най-малките екстрацелуларно (свободно) живеещи микроорганизми, имащи междинни размери между бактерии и вируси. Те имат трислойна цитоплазмена мембрана и са единствените прокариоти необразуващи клетъчна стена. Сред 17 вида микоплазмени микроорганизми открити при човека основно само 4 от тях *Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma* species (*U.* biovars, *U. urealyticum* и *U. Parvum)* са патогени. При човека пътищата на предаване микоплазмените и уреаплазмените микроорганизми са свързани с вагинален, анален и орогенитален сексуален контакт. Вертикалното предаване от майка на новородено или нозокомиално инфектиране при трансплантирани също е възможен път на инфекцията.

Най-често тези микроорганизми обитават екстрацелуларното пространство на дихателния и урогениталния тракт като безсимптомното носителство на генитални микоплазми е налице и в двата пола. При новородените тази колонизация достига 20% и тя рязко намалява до 5% в следващите три месеца от живота им. В носоглътката на човека асимптомното носителство на тези микроорганизми е 10%. Сред сексуално активни и асимптомни жени M. hominis се изолира в 21-53%, а уреаплазмените видове в 40-80%, докато при мъжете тези данни достигат едва 8-9%.

В случаи на имуносупресия или след инвазивни манипулации, те могат да преминат през лигавиците и попадайки в кръвното русло да се дисеминират в различни органи и системи.

1.3. Профилактиката изисква епидемичен и сексуален контрол.

1.4. Клинична картина. Микоплазмените и уреаплазмените микроорганизми причиняват синдром специфични, но не и етиоспецифични урогенитални инфекции - уретрит, цервицит, тазово-възпалителна болест, пиелонефрит, ендометрит, хориоамниотит, инфекциозен артрит (имунокомпрометирани болни), ранева инфекция, неонатална пневмония или менингит. За възникването на тези заболявания е необходимо наличието на условия намаляващи локалния имунитет и улесняващи асцендирането на инфекцията. В тази връзка съчетаването на инфекцията с други по-патогенни микроорганизми (гонококи, хламидии, трихомони, анаероби) вероятно засилва вирулентността на микоплазмите.

1.5. Диагноза. От клиничен аспект диагнозата се приема за вероятна, когато е налице

специфична симптоматика и липса на специфична етиологична диагноза. В тези случаи е необходимо целенасочено микробиологично изследване. Използват се различни твърди или течни културелни среди, където определянето на микробно число над 10^4 UUC/ml е своеобразна граница за определяне на микоплазмите като патоген. В последните години нараства ролята на молекулярните биологични техники.

1.6. Диференциалната диагноза се прави с другите полово-предавани инфекции протичащи с подобна клинична картина, като гонорея, хламидия, трихомонас и др. видове микоплазмени инфекции.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Най-общо микоплазмените и уреаплазмените инфекции предавани по полов път предизвикват повърхностни възпалителни изменения по лигавиците на урогениталния тракт с нисък морбидитет. Въпреки това, при имуносупресия на организма на жената или липсата на своевременно адекватно лечение могат да се проявят тежки усложнения засягащи, както гениталната област (тазово-възпалителна болест), така и системни заболявания (инфекциозен полиартрит и остеомиелит). Не трябва да се подценява и вертикалната трансмисия с потенциален риск от пневмонии и менингити при новороденото. *Лечението е фармакологично* и включва широк кръг от антимикробни агенти, които покриват не само различните по своята чувствителност микоплазмени микроорганизми, но и потенциално съпътстващата патогенна флора.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

- *Основна схема*: - Doxycycline - 100 mg per os два пъти дневно за 7 дни
- *Алтернативни схеми*: Erythromycin p.o./i.v. 4 x 500 mg за 7 дни (при бременни и новородени); Clindamycin 2x300 mg p.o. за 7 дни или i.v. на 6-8h x 150-900 mg; Azithromycin, p.o. в доза 500 mg, еднократно и 250 mg ежедневно за 2-5 дни или i.v. 500 mg/дневно за 2 дни, последвани ежедневно от 500 mg PO; Ofloxacin p.o./i.v. 2 x 200 mg за 7 дни; Clarithromycin p.o./i.v. 2 x 500 mg за 7-14 дни

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Doxycycline – ATC: J01AA02
- Azithromycin – ATC: J01FA10
- Erythromycin – ATC: J01FA01
- Ofloxacin – ATC: J01MA01 и S01AX11
- Clindamicin – ATC: D10AF01, G01AA10 и J01FF01
- Clarithromycin – ATC: J01FA09

XVII-6. ГЕНИТАЛЕН ХЕРПЕС

По МКБ-10 се включва заболявания с **Код А60** – *Аногенитална херпес-вирусна инфекция* и **Код N77** *Вулвовагинално разязвяване и възпаление при болести, класифицирани другаде* с подтиповете:

- **Код А60.0** – *Херпес-вирусни инфекции на половите органи и пикочо-половия тракт*
- **Код А60.1** – *Херпес-вирусни инфекции на перинеалната кожа и ректума*
- **Код А60.9** – *Аногенитална херпес-вирусни инфекция, неуточнена*
- **Код N77.0** - *Разязвяване на вулвата при инфекциозни и паразитни болести, класифициране другаде*
- **Код N77.1** - *Вагинит, вулвит и вулвовагинит при инфекциозни и паразитни болести, класифициране другаде*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Гениталният херпес е заболяване, което се прочинява от херпесния вирус, като се предава по полов път и може да протече в острата си фаза с болезнени везикуларни обриви и улцерации.

1.2. Етиопатогенеза. Херпесните инфекции при човека се причиняват от ДНК вируси от сем. Herpesviridae, които се разделят на три подгрупи: **Alphaviridae** (HSV тип-1 и тип-2, Varicella-Zoster virus), **Betaviridae** (Epstein-Barr virus, Citomegalovirus, HSV-6) и **Gammaviridae** (HSV тип-7) Гениталната локализация в 80% се предизвиква от серотип-2 и в 20% от серотип-1. Проучванията показват, че 20-30% от сексуално активните млади хора са инфектирани с генитален херпес, като 10% от тях са с клинично изявено заболяване. Заразяването става от здрави вирусоносители, като пътищата на предаване са свързани със сексуален, анален и орогенитален контакт. При генитална локализация процесът може да се предаде и на новороденото. Честотата на неонаталния херпес варира в широки граници от 1:3 200 раждания (в САЩ) до 1:60 000 (в Великобритания). Трябва да се знае, че 80% от новородените деца са от майки без анамнеза за HSV инфекция.

По време на първичното заразяване вирусът засяга локалните неврони, достигайки до дорзалните ганглии, където може да остане дълго време в "спящо" състояние, като в този латентен стадий той е неоткриваем. При промяна на реактивността на организма, вирусът атакува епителните клетки, като в 70-90% мястото за първична изява е маточната шийка (не са редки и ерупции по вулвата, перинеума и вагината).

1.3. Профилактиката изисква поддържане на лична хигиена и контрол на сексуалното поведение.

1.4. Клинична картина. След инкубация от 2-20 дни (ср. 3-7 дни) заболяването се изявява, като първична, рецидивираща и субклинична форма на инфецията. Заболяването започва с продромални симптоми от "мравучкане" и парестезии. По-късно се появяват локалните симптоми на болка, парене, дизурия, вагинално и уретрално течение, умерена лимфаденопатия. Обективно по външните полови органи и входа на влагалището се установяват херпетиформени везикули. Касае се за еритемни петна с групирани болезнени везикули, които бързо се разкъсват и се оформят повърхностни язвички със сиво-белезникав секрет. Влагалищната лигавица е зачервена и едемна. Най-честата локализация, маточната шийка е покрита с улцерозно-некротични изменения на лигавицата, като не рядко те са единствената клинична изява на инфекцията. Морфологично, херпесните лезии се представят с интрацелуларен едем, супрабазални и интраепидермални везикули, мултинуклеарни гигантски

клетки и епителни клетки с еозинофилни интрануклеарни инклузионни телца. Общите симптоми вследствие виремията включват температура, главоболие, втрисане и миалгия, особено силно изразени през първите 3-4 дни на заболяването. Така описаните изменения персистират от 4-15 дни (ср. 12 дни), като постепенно лезиите се покриват с крусти, реепителизират и зарастват обикновено без белег. Рецидивите са индивидуални и са в зависимост от различни фактори като вирулентността на отделния тип вирус, имунния статус на индивида и др. Майчино-феталната трансмисия при бременните става по-време на раждането (при наличие на ерупции) и рядко трансплацентарно.

1.5. Диагнозата Класическата клинична картина обикновено е достатъчна за разпознаването и адекватното лечение на заболяването. В други случаи трудностите при диференциалната диагноза, наличето на рецидивиращи и субклинични форми на заболяването изисква използване на специализирана лабораторна диагностика. Диагнозата се поставя, чрез цитологични (тест на Tzank) и хистологични методи на материали от клетъчни или тъканна култури на измененията. За бърза диагноза се използват имунологичните методи, но на практика единствено ДНК типизацията с PCR техника може да открие латентната инфекция.

1.6. Диференциалната диагноза се осъществява с всички полово предавани инфекции с улцерозен характер, като афтоза, луес, мек шанкър, венерическата лимфогранулома и др. Специално внимание трябва да се обръща на солитарни язвени изменения на маточната шийка, които могат да наподобяват туберкулоза, диспластични или неопластични епителни изменения.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Лечението на вулво-вагиналната кандидоза е етиологично чрез прилагане на антивирусни лекарствени продукти като дозите и срока за лечение по време на бременност изисква допълнително уточняване. Основният антивирусен препарат е: Aciclovir (2'-deoxyguanosine), селективен инхибитор на вирусната ДНК. Други използвани нуклеозидни аналози през годините са: Valaciclovir, Famciclovir (втора генерация антивирусни средства), Penciclovir, Foscarnet, Cidofovir, Docosanol, Zidovudine и др. Приложението на имуномодулираща терапия (Interferon, ваксини и др.), антибиотици срещу вторична инфекция или неспецифични адстригентни и противовъзпалителни средства са част от комплексното лечение Едновременното лечение на партньора е задължително при доказана полово-предавана инфекция или при клинична симптоматика.

По време на бременност, при първична инфеция на майката, честотата на феталното заразяване е около 50%, докато при рецидивиращата инфекция, то не е повече от 8%. Това се обяснява с преминалите във фетуса майчини анти- HSV антитела, от вече прекарана първична инфекция. В тази връзка при пациентките с първична инфекция, субклинична форма на инфекцията и серопозитивност, раждането трябва да завърши с Цезарово сечение поради високия риск за неонатален херпес.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение:

3.1.1. *Схема за локално приложение:* Aciclovir 5% мехлем, 6 х дневно за 7 дни;

3.1.2. *Схеми за орално приложение извън бременност*:

при първични - Aciclovir 400 mg/ три пъти дневно или 200 mg/ два пъти дневно за 7-10 дни, Valacyclovir - 1000 mg (два пъти дневно за 7-10 дни), Famciclovir – 250 mg (три пъти дневно за 7-10 дни)

при рецидиви - Aciclovir 400 mg/ три пъти дневно за 3-5 дни или 800 mg/ три пъти дневно за 2 дни, Valacyclovir - 500 mg (два пъти дневно за 3 дни), Famciclovir – 100 mg (два пъти дневно за 1 дни)

Профилактично (за ежедневна супресия, съгласно необходимия срок при липса на противопоказания) Aciclovir 400 mg/ два пъти дневно, Valacyclovir - 500 mg/ ежедневно или 1000 mg/ ежедневно (ако са налице над 9 рецедива/ годишно), Famciclovir – 250 mg/ два пъти дневно)

3.1.3. *Схема за парентерално (венозно) приложение извън бременност*: при системни инфекции в доза 5 mg/kg на 8 ч, 3-5 дни.

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната микробиологична находка.

3.3. Използвани лекарствени продукти

- Aciclovir – ATC: D06BB03, G01AF02, J05AB01 и S01AD03
- Valaciclovir – ATC: J05AB11
- Famciclovir – ATC: J05AB09
- Penciclovir – ATC: D06BB06
- Foscarnet – ATC: J05AD01
- Cidofovir – ATC: J05AB12
- Docosanol – ATC: D06BB11
- Zidovudine – ATC: J05AF01
- Interferon BETA 1a– ATC: L03AB07
- Interferon GAMMA – ATC: L03AB03

XVII-7. ГЕНИТАЛНИ ПАПИЛОМНИ ИНФЕКЦИИ

По МКБ-10:

- **Код А 63.0** – *Аногенитални (венерически) брадавици*
- **Код А 26.0** – *Други доброкачествени новообразования на шийката на матката*
- **Код N72** – *Възпалителна болест на шийката на матката*
- **Код N76.8** – *Други уточнени възпалителни болести на багината и булвата*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Гениталните инфекции свързаните с човешкият папиломен вирус (HPV), причиняват епителни клетъчни пролиферации по кожата и лигавиците, под формата на различни по морфология брадавицовидни изменения, някои от които са в причинно-следствена връзка с рака на долния генитален тракт при жената.

1.2. Етиопатогенеза. Основен причинител на тези инфекции са HPVs. Те са ДНК вируси от сем. Papovaviridae, чиито гостоприемник се явяват плоските и метапластични клетки. Те се разделя филогенетично на 16 фамилни групи (от α до π). Пет от тях засягат главно човека и маймуните, като най-значими за човека са α, β и γ. До момента се съобщават около 200 различни HPV генотипа, от които 50-60 засягат гениталния тракт. Биологичният ефект на папиломните вируси се определя основно от онкогенната им значимост. Най-често, те се разделят в две групи. Първата, включва HPV типове асоцииращи се с доброкачествените кожно-лигавични изменения (групите 6 и 11). Втората, се свързва преди всичко с изявата на предракови и ракови изменения, като най-важните представители от тях - 16 и 18 тип. Гениталната папиломна инфекция е най-често резултат от сексуален контакт, причинил микроепителна травма. Автоинукулацията от екстрагениталните органи е много рядка, а перинаталното заразяване на плода от майка е възможен път на инфекцията.

1.3. Профилактиката. Дълги години възможностите за първична профилактика на HPV инфекцията се свързваха само чрез прилагане методите на бариерната контрацепция, основно кондоми. С появата на дву- и четиривалентните профилактични ваксини (HPV 6, 11, 16 и 18-L1-VLP vaccine, HPV 16/18-L1-VLP vaccine), а впоследствие и на деветвалентна HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-L1-VLP vaccine пред медицинската практика се откри нова епоха за етиологичен контрол на това заболяване. Същевременно всички изследователи и здравни власти напомнят, че вторичната профилактика чрез скринингово изследване на цервикален цитологичен материал (Pap – тест или различни HPV DNA/RNA-методи за типизация) запазва своето място в алгоритъма на поведение.

1.4. Клинична картина. Инкубационият период на гениталната HPV-инфекция е от 6 седмици до 8 месеца. Тя се асоциира основно с папиломните вируси от група Alpha, които предизвикват клинични и субклинични изменения в областта на маточната шийка, влагалището, външните генитали, перинеума, перианално и периуретрално. Морфологично тези лезии се представят в три форми: екзофитни (6.6%-12.4%), плоски (69-78.9%) и инверни/ендофитни (14.5-18.6%) в зависимост от тяхната локализация и посока на разрастване. Най-често те са асимптомни, с доброкачествен характер, но клиничната им значимост се определя от връзката с предрака и рака на маточната шийка (в над 95%), на влагалището (в 50%), на вулвата (над 50%), на ануса (над 70%) и на пениса - в 50% от случаите. Бременните жени с HPV инфекция могат да предадат вируса на новороденото. Тези деца макар и сравнително рядко могат да развият ларингеална папиломатоза през първите 5 години от живота си. Клиничната картина на инфекциите причинени от папиломните вируси от група Beta

и Gamma включват различни кожни изменения, като epidermodysplasia verruciformis, verruca planum, плоскоклетъчен карцином при имуносупресирани пациенти и др., които са обект на дерматологията.

1.5. Диагноза. Класическите методи на диагноза включваха анамнестичните данни, огледа с увеличителна леща или колпоскоп, тестове с приложение на 3-5% оцетна киселина или луголовия разтвор, както и различни индиректните морфологични методи – цитология и хистология, с ниска диагностична стойност. Понастощем, водещите методи за диагностика на HPV инфекция са различните молекулярно-биологични техники за откриване вирусната ДНК и РНК. Познати са различни хибридизационни, амплификационни и секвенциални методики за откриване и типизиране на човешките папиломни вируси.

1.6. Диференциалната диагноза особено при субклиничните форми на инфекция се прави с предраковите и ранните ракови генитални изменения. В случаите с клинично проявена инфекция (condyloma acuminata) е необходимо заболяването да се отдиференцира от Verrucae vulgaris, Verruca seborrhoica, Molluscum contagiosum, Condyloma lata (Syphilis), Naevus pigmentosus и др.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ. Лечението на HPV инфекцията на долния генитален тракт не е етиологично. Прилагат се фармакологични, физикални и хирургически методи за деструкция на измененията, чрез които се редуцира количеството на вируса в организма, намаляване се риска за предаване на инфекцията и се дава възможност на здравия неимунокомпрометиран човек да осъществи контрол върху репликацията на вируса. Лекарствената терапия включва, както различни химически агенти, така и други биологично активни субстанции. Локалната деструкция може да се осъществи чрез физикални матоди като: крио-, електро-, термокоагулация или лазер вапоризация на измененията. Хирургическата ексцизия с последващо хистологично изследване на отстранените изменения е добра алтернатива, а в някои случаи, при лезии на маточната шийка осъществяването на класическо конизацио, лазер- или бримкова ексцизия е част от диагностичния и лечебен протокол. В последните години се разработват терапевтични средства на базата на антивирусни агенти и терапевтични ваксини, като в комплекса от лечебни мерки се използват и възможностите на различни имуномодулатори.

3. ВАКСИНОПРОФИЛАКТИКА И ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

3.1.1. *Схеми за локална деструкция*: *химически агенти* (салицилова, би-трихлороцетна киселина, Solcogyn, Solcoderm, сребърен нитрат, течен азот), *биологично активни субстанции* - антимитотични средства (*Podophyllotoxin*), антиметаболитни (5-Fluorouracil, Idoxuridine) и ретиноиди (Isotretinoin) - локално, за намазване или сублезионно, няколкократно, през 1-2 дни.

3.1.2. *Алтернативни схеми:* на базата на *антивирусни агенти* (Ribavirin, Cidofovir) или *експерименталните терапевтични ваксини* (human papillomavirus vaccine).

3.1.3. *Схеми:* на база *имуномудолация (*α/γ-интерферони, Inosine pranobex, Imiquimod, levamisole и др.)

3.2. Оценката на ефективността е в зависимост: от клиничното повлияване и отрицателната вирусологична находка.

3.3. Използвани ваксини и лекарствени продукти

- HPV 6, 11, 16 и 18-L1-VLP (vaccine) – ATC: J07BM01

- HPV 16/18-L1-VLP (vaccine) – ATC: J07BM02
- HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58-L1-VLP (vaccine) – ATC: J07BM03
- Salicil acid – ATC: D01AF12
- Podophyllotoxin – ATC: D06BB04
- Nitric acid, Oxalic acid, Zinc nitrate – ATC: G02CX
- Fluorocil– ATC: L01BC02
- Idoxuridine– ATC: S01AD01
- Isotretinoin– ATC: D10AD04
- Ribavirin – ATC: J05AB04
- Cidofovir– ATC: J05AB12
- Interferon ALFA 2a– ATC: L03AB04
- Interferon GAMMA – ATC: L03AB03
- Inosine pranobex – ATC: J05AX05
- Imiquimod – ATC: J05AX05
- Levamisole – ATC: P02CE01

XVIII. ТАЗОВОВЪЗПАЛИТЕЛНА БОЛЕСТ

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с: **Код N70** – *Салпингит и оофорит* **и Код N73** *Други възпалителни болести на женските тазови органи*, както и тези с подкодове:

- **Код N70.0**– *Остър салпингит и оофорит*
- **Код N70.1** – *Хроничен салпингит и оофорит*
- **Код N70.9** – *Салпингит и оофорит, неуточнени*
- **Код N73.0** – *Остър параметрит и тазов целулит*
- **Код N73.1** – *Хроничен параметрит и тазов целулит*
- **Код N73.2** – *Параметрит и тазов целулит, неуточнени*
- **Код N73.3** – *Остър пелвиоперитонит при жени*
- **Код N73.4** – *Хроничен пелвиоперитонит при жени*
- **Код N73.5** – *Пелвиоперитонит при жени, неуточнен*
- **Код N73.6** – *Пелвиоперитонеални сраствания при жени*
- **Код N73.8** – *Други уточнени възпалителни болести на женските тазови органи*
- **Код N73.6** – *Възпалителна болест на женските тазови органи, неуточнена*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение и терминология. Напоследък за означаване на инфекциозните заболявания на горния генитален тракт (матка, фалопиеви тръби, яйчници и тазов перитонеум) се използва терминът „Тазова възпалителна болест (/ВБ). Това понятие замества старата номенклатура, според която възпалителните гинекологични заболявания на горния генитален тракт се означаваха като се посочваше вероятното място на инфекцията: на ендометриума - ендометрит (endometritis), на маточните тръби - салпингит (salpingitis), на яйчниците (oophoritis), засягането на яйчниците и тръбите - аднексит (adnexitis), тубооварiален абсцес (abscessus tuboovarialis). При новото понятие „тазова възпалителна болест" се дава предимство на степента и тежестта на засягане на структурите на горния генитален тракт и на динамиката в протичането на процеса, за сметка на точното посочване на мястото на инфекцията и този подход е по-удобен по отношение определяне на поведението и прогнозата за излекуване. Трудно е също да се възприеме и разделянето на инфекциите на остри и хронични, защото е трудно да се разграничи дали се касае за първично инфектиране или за обострен хроничен възпалителен процес.

1.2. Честота и разпространение

ТВБ е проблем с важно медицинско, икономическо и социално значение. Тя е със сравнително високата честота (около една трета от всички гинекологични заболявания), обхваща предимно млади жени, в репродуктивна възраст. Значимостта и е във възможните усложнения - тубарен стерилитет, ектопична бременност, хронифициране на процеса с хронична тазова болка, свързани със значителни икономически разходи и представляващи важен социален проблем.

1.3. Етиопатогенеза. Ендометриумът, фалопиевите тръби, яйчниците и перитонеалната кухина нормално са бактериологично стерилни. Инфектиращите микроорганизми достигат тези области чрез асцендиращо разпространение от долния генитален тракт (в 99% от случаите). При определени условия те могат да преминат от цервикса в ендометриума, фалопиевите тръби, яйчниците и перитонеалната кухина. Като се има предвид начинът на разпространение на инфекцията, малко вероятно е да бъде ангажирана само една изолирана анатомична структура от възпалителния процес (т.е. да има изолиран салпингит без наличието на ендометрит).

Тазовата възпалителната болест (ТВБ) е заболяване с **полимикробна етиология**. Етиологичните агенти включват сексуално-трансмисивните N. gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, ендогенна вагинална флора - анаеробни бактерии (Bacteroides spp., Peptostreptococcus, Gardnerella vag., Clostridium, Actinomyces). Най-честите Грам положителни аеробни организми са нехемолитичният Streptococus group B и Staphylococcus. Най-честите грам отрицателни аероби са E. colli, Proteus, K-E-S група – Klebsiella, Enerobacter. Serratia spp.

Към предразполагащите и рискови фактори трябва да се отбележат:

- Прекарани възпалителни гинекологични заболявания на горния генитален тракт.
- Нарушаване на бариерата между долния и горния генитален тракт - наличие на вътрематочна контрацептивна спирала, интраутеринни манипулации - кюретаж, хистерография, биопсия на ендометриума;
- Рисково сексуално поведение - повече от трима сексуални партньори, нов сексуален партньор от около месец, прекарани сексуално-преносими инфекции.

1.4. Клинична картина. Много от симптомите на ТВБ са неспецифични. Голям проблем за диагнозата е безсимптомното и протичане. Често оплакване са болки ниско в корема двустранно. Наличието при една жена в сексуалноактивна възраст на *коремна болка, диспареуния, увеличен генитален флуор, менометрорагии, дизурия* насочва мисълта към възпалително гинекологично заболяване. Понякога началото на болката е при започване на менструацията, може да има фебрилитет, а понякога - гадене и повръщане.

1.5. Диагноза. Обективно, при физикалното изследване се установява палпаторна болка в корема със или без мускулна защита. При оглед със спекулум се установява обилен генитален флуор. При бимануално изследване се установява болка при движение на цервикса, чувствителност в областта на аднексите и Cavum Douglassi. Може да се палпира разширение и уплътнение на двете маточни тръби; може да се палпира и чувствителна формация в областта на малкия таз.

При съчетаване на тези признаци с характерните клинични белези диагнозата на тазовата възпалителна болест е много вероятна. Освен кръвната картина, където се търсят промени за левкоцитоза с олевяване, ускорена СУЕ, висок CRP, трябва да се направят микробиологични изследвания на материал от ендоцервикса за N. gonorrhoeae и C. trachomatis. Допълнително може да се извърши и ултразвуково изследване за потвърждаване или отхвърляне на възпалителна формация в областта на малкия таз. Кулдоцентезата също помага в диагнозата (за отдиференциране от ектопична бременност); при нея може да се вземе материал за аеробни и анаеробни култури. При наличие на системни симптоми (левкоцитоза, хипотензия, тахипнея) се изследва хемокултура. Трябва да се направи и серологично изследване за сифилис. При лапароскопия може да се определи обхвата на възпалителния процес, да се вземе материал за микробиологично изследване, да се извърши освобождаване на сраствaниятата от предшестващ възпалителен процес. Това прави лапароскопията много ценно изследване при ТВБ.

Клиничната класификация на ТВБ позволява да се стандартизира диагнозата, както и да укаже степента на тежест на болестния процес. Тя също дава възможност да се сравняват резултатите по отношение ефективността от различни лекарствени режими. (вж. табл. 1).

Възприемането на клиничната класификация на ТВБ дава възможност за стандартизиране в разнообразните прояви на това сериозно заболяване с полимикробна етиология.

Таблица 1. *Клинични критерии за диагнозата на ТВБ (по Hager et al.)*

Задължителни белези	
1. Директна абдоминална чувствителност с или без (+) симптом на перитонеално дразнене	

2. Чувствителност при движение на маточната шийка и матката	Тези три критерия са задължителни за поставяне на диагнозата ТВБ
3. Аднексиална чувствителност	
Допълнителни белези	
1.Натривка по Грам от ендоцервикса - положителна за грам-негативни интрацелуларни диплококи	Задължителните белези и един или повече от тези критерии са необходими за поставяне на диагнозата ТВБ
2. Температура по-висока от 38°C	
3. Левкоцити (повече от 10 000)	
4. Гной (левкоцити) в перитонеалната кухина при кулдоцентеза или лапароскопия	
5. Тазов абсцес или възпалителен комплекс при палпация или ултразвук	

1.6. Диференциална диагноза

ТВБ трябва да се разграничи от състояния, които са свързани с остър хирургически корем и се нуждаят от спешно лечение, като остър апендицит, ектопична бременност, овариална киста (руптура или кръвоизлив), тазов перитонит вследствие септичен аборт, торзия на аднексиални структури или възпалителни заболявания на червата.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Лечението се осъществява в болница и амбулаторно.

Хоспитализацията е задължителна ако:

- Диагнозата не е ясна, особено когато трябва да изключат спешни състояния като ектопична бременност и остър апендицит;
- Се подозира тазов абсцес с необходимост от динамично наблюдение;
- Пациентката е в тежко общо състояние - с хипотензия, силно гадене и повръщане, с нужда от венозни вливания;
- Пациентката е бременни - за уточняване на диагнозата. По време на бременност ТВБ е съвсем необичайна, така че другите възможности са по-вероятни;
- Пациентката не може да провежда амбулаторно лечение по някаква причина;
- Симптомите и състоянието не се повлияват от амбулаторно лечение в рамките на 48-72 часа.

*Микробиологичните и*следвания трябва да се вземат преди започване на антибиотичната терапия. Използваните лекарствени режими трябва да осигурят покритие на N. gonorrhoeae и C. trachomatis, както и на прибавената инфекция от резидентната влагалищна аеробна и анаеробна флора.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Лечебни алгоритми

ТВБ е с полимикробна етиология. Тъй като е невъзможно да се отдиференцират клинично различните причинители, лекарствените режими трябва да бъдат активни срещу широк спектър от патогени. Това е взето предвид при изработване на лекарствените комбинации от (CDC (Center for Disease Control, Atlanta, 1996) и Световната здравна организация (Женева, 1993).

3.1.1. Препоръчвани лекарствени режими за ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТКИ:

1. Ceftriaxone - 250 mg i.m. два пъти дневно; Cefoxitin - 2g i.m. ;Cefotaxim - 2 по 1 г i.v/im;
   + Doxycycline - 100 mg пер ос или венозно - два пъти дневно ИЛИ Tetracycline - 500 mg орално 4 пъти дневно ИЛИ Amikacin 500 mg (1g)
   + Metronidazole 400-500 mg орално или венозно, 2 пъти дневно.
2. Clindamycin - 900 mg i. v. през 8 часа + Gentamycin - 1.5 mg/kg i.v. през 8 ч.ИЛИ Amikacin 500;
3. Ciprofloxacin - 500 mg два пъти дневно или Spectinomycin 1 mg i.m. 4 пъти дневно +Doxycycline 100 mg орално или венозно два пъти дневно + Metronidazole 400-500 mg 2 пъти дневно.

Продължителността на терапията трябва да бъде най-малко 4 дни или 48 часа след подобрението на пациентката; това лечение се последва от Doxycycline 100 mg пер ос 2 пъти дневно или Tetracyclin 500 mg пер ос - 4 пъти дневно. Според препоръките на CDC вместо Ceftriaxone се препоръчва Cefotetan - 1 g два пъти дневно.

3.1.2. Препоръчвани лекарствени режими при АМБУЛАТОРНИ УСЛОВИЯ

1. Еднократна доза Ciprofloxacin 500 mg перорално, Levofloxacin 500 mg ИЛИ Ceftriaxone 250 mg мускулно ИЛИ Spectinomycin - i.m,
   +Doxycycline 100 mg перорално два пъти дневно за 10 дни; *Macropen 400 мг* три пъти дневно, Erithromycin - 250mg 4 пъти дневно + Metronidazole 400-500 mg 2 пъти дневно за 10 дни.
2. Azithromycin 500mg + Metronidazole 400-500 mg 2 пъти дневно за 10 дни.

Според препоръките на CDC пеницилин, амшщилин, амоксицилин не се препоръчват за амбулаторно лечение на ТВБ поради налична резистентност.

3.2. Преванитивни мерки

Възпалителните гинекологични заболявания представляват важен проблем със значителни здравни икономически и социални последици. Националните здравни институции трябва на базата на съществуващите епидемиологични данни да изработят програми, в които да се посочат основните мерки на поведение на всички нива на здравното обслужване.

Принципите, които трябва да се спазват трябва да включват:

1. Правилно поставена диагноза;
2. Осигуряване на ефективно лечение;
3. Запознаване с рисковете и предпазване от заболяване;
4. Когато съществува сексуално предаване - да се изследва и информира партньора;
5. Проследяване ефекта от приложеното лечение и контрол за изклекуване.

Тези принципи трябва да бъдат адаптирани към специфичните национални епидемиологични данни за разпространението на определени инфекции, както и към данните за микробната чувствителност на инфектиращите микроорганизми. В практиката трябва да се възприемат нови лекарства, които са способни да лекуват инфекции с резистентни микроорганизми. Създаването на национални програми за контрол на възпалителните гинекологични заболявания ще подобри ефективността на клиничните протоколи за диагноза и лечение на тези социално значими заболявания.

3.3. Използвани лекарствени продукти НАЛАГА ЛИ СЕ ПРОМЯНА

- Ceftriaxone – ATC: J01DA13
- Doxycycline– ATC: J01AA02
- Tetracycline– ATC: D06AA04, J01AA07 и S01AA09

- Metronidazole– ATC: D06BX01,G01AF01, J01XD01 и P01AB01
- Clindamycin– ATC: D10AF01, G01AA10 и J01FF01
- Gentamycin – ATC: J01GB03, D06AX07 и S01AA11
- Ciprofloxacin– ATC: J01MA02 и S01AX13
- Spectinomycin – ATC: J01XX04
- Levofloxacin – J01MA12
- Cefoxitin – J01DC01
- Cefotaxim – J01DD01
- Macropen - J01FA11
- Erythromycin – J01FA01
- Azithromycin – J01FA10

XIX. ТОКСО-ИНФЕКЦИОЗЕН ШОК В ГИНЕКОЛОГИЯТА

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания

- **Код N73.3** – *Остър пелвиоперитонит при жени*
- **Код N73.5** – *Остър пелвиоперитонит при жени, неуточнен*
- **Код К65.0** – *Остър перитонит*
- **Код К65.9** – *Перитонит, неуточнен*
- **Код R50 –** *Треска с неясен произход*
- **Код R57 –** *Шок, некласифициран другаде*
- **Код R57.8 –** *Други видове шок (ендотоксичен)*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1.Определение и терминология

Токсичният шоков синдром (ТШС) в гинекологията е рядка болест, която възниква внезапно след инфекция, уврежда бързо различни органи като бели дробове, бъбреци и черния дроб, и може да бъде смъртоносна. Влошаването на състоянието настъпва много бързо и затова е необходимо неотложно лечение в интензивен сектор.

1.2. Етиопатогенеза. За първи път ТШС е описан през 1978 г. при млади жени с висока температура, обрив и хипотония скоро след началото на менструацията. ТШС се причинява от стрептококи или стафилококи. Някои от тях могат да се намират върху кожата без да предизвикат заболяване, но в редица случаи, при проникване в дълбочина, отделящите се токсини могат да причинят тежки тъканни и органни увреждания. Синдромът е свързан с употребата на високо абсорбентни влагалищни тампони, колонизирани с токсин-продуциращ щам на Staphylococcus aureus. През следващите години са описани подобни синдроми при извънгенитални инфекции със Staph. aureus, както и при тежки инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Streptococcus pyogenes (Група А бета хемолитичен стрептокок). Понастоящем една трета от случаите на ТШС се дължат на постпартални и постоперативни инфекции. ТШС възниква вследствие на инфекция, причинена от стрептококови или стафилококови бактерии. Тези бактерии са широко разпространени и не причиняват проблемни инфекции В редки случаи произведените от тях токсини (т. нар. суперантиген) навлизат в кръвообръщението и причиняват тежка имунна реакция, свързана с едновременното активиране на голям брой Т-клетки и масивно освобождаване на цитокини. Те, заедно с токсините, предизвикват тежката клинична симптоматика на ТШС.

Рискови фактори

- Причиненият от стрептококи ТШС често се проявява след раждане, инфлуенца, варицела, след операция, пи наличие на кожни рани или охлузвания или ухапвания от насекоми, белодробни инфекции.
- Причиненият от стафилококи ТШС възниква след дълго престояване на тампон във влагалището, особено високо абсорбиращи (менструален ТШС), при използването надамски бариерни контрацептиви (влагалищни диафрагми), след операция, ухапване от насекоми (неменструален ТШС).
- Рисков фактори са и наличие на стафилококова или стрептококова инфекция - на гърлото, импетиго, целулит, както и използването на тампони и салфетки за спиране на кръвотечение от носа.

Прекаралите ТШС има вероятност да го развият отново.

1.3. Симптоматика. Симптомите на ТШС се засилват, състоянието се влошава бързо и може да настъпи смърт в рамките на два дни. Те включват:

- Внезапно покачване та температурата – до 39^0;
- общи, грипоподобни симптоми : главоболие, чувство на студ, общо изтощение и умора, болки по тялото, болки в гърлото, кашлица; пациентите се чувстват „болни";
- болки в корема и разстройство;
- обрив по цялото тяло, напомнящ този при слънчево изгаряне; обривът може да бъде и ограничен само в някои области на тялото (в подмишниците и в слабините); поява на суха люща се кожа по дланите и ходилата около една седмица след началото на симптоматиката;
- мускулни крампи и болки;
- зачервен език, устни и очи (конюнктивит);
- хипотония, тахикардия, прималяване и колапс;
- затруднено дишане;
- объркаост
- при наличие на кожна рана тя може да бъде оточна, зачервена, силно болезнена. Понякога, обаче, тя може да не изглежда инфектирана.

Внезапната поява на тежката симптоматика е най-важния ключов момент; при диагнозата ТШС трябва незабавно да се предприемат спешни мерки.

1.4. Диагнозата се основава главно на клиничната симптоматика Лабораторните (микробиологични) изследвания могат да покажат дали се касае за стрептококова или стафилококова инфекция. Други тестове, които насочват към тежестта на състоянието, включват изследване на кръвна картина, електролити, рентгенография на белия дроб, хемокултура, лабораторна оценка на чернодробна и бъбречна функция (повишени чернодробни ензими, креатинин). В крайната фаза се развива дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) с повишени стойности на креатинин, удължено протромбиново време и парциално тромбопластиново време, нисък фибриноген анемия, тромбоцитопения.

1.5. Диференциална диагноза се извършва със сепсис и други инфекциозни забалявания – лептоспироза, тиф, петниста треска на Скалистите планини.

2. ЛЕЧЕНИЕ

Лечението задължително се извършва в болница, в интезивно отделение.

Главните насоки са:

1. Отстраняване източника на инфекция или обработка на раната с цел намаляване количеството на бактериалана контаминация;
2. Възстановяване на кръвния обем чрез интравенозно вливане на течности/електролити;
3. Лечение на усложненията на шока, чернодробната, бъбречната и белодробната недостатъчност;
4. Антибиотици за борба с инфекцията Първоначалната антибиотична терапия трабва да включва **Clindamycin** (600-900 mg IV през 8h) и **Vancomycin** (500 mg венозно през 6 часа); Клиндамицинът се препоръчва защото възпрепятва бактериалната продукция на

токсини и е по-активен от пеницилин при пациенти с висока бактериемия. Ванкомицинът трябва да се включи в първоначалната терапия на ТШС поради увеличаващото се преобладаване на метацилин рецистентни щамове на S.aureus. **Penicillin** (4 милиона U IV през 4h) може да се включи, ако има убедителни данни за стрептококов ТШС. Използват се и пеницилини с разширен спектър на действие;

5. Извършва се хирургично лечение, ако ТШС е възникнал след операция или има ранева инфекция на кожата и меките тъкани (некротозиращ фасциит) – некректомия, ампутация;
6. Венозните вливания на **имунолобулини** (400 mg/kg) помагат при стрептококовия ТШС;
7. Ако при бактериологичните издледвания се изолира Methacillin – чувствителен щам на S. Aureus ванкомицинът трябва да се смени с **Nafcillin** (2 g през 4h), който в случая има по-добра активност.
8. Възстановяването след ТШС става за 1 до 2 седмици, но при по-тежки усложнения може да изисква повече време.

3. Профилактика. За предпазване от ТШС е необхдимо:

- Правилно и своевременно дезинфектиране и третиране на рани (от порязване, убождане, охлузване, ухапвания, при операция) и изгаряния – дезинфектиране; децата не трябва да разчесват и разраняват кожните обриви при варицел; при поява на оток, зачервяване на раната или при усилване на болката своевременно трябва да се търси лекарска помощ;

- Използване на нискоабсорбентни менструални тампони, честа смяна според указанията върху опаковката (между 4 и 8 часа), измиване на ръцете преди поставянето им във влагалището, редуването им с дамски превръзки, избягване или максимално кратка употреба през нощта.

- Да не се поставя едновременно повече от един менструален тампон във влагалището;

- При използването на бариерни контрацептиви – стриктно спазване на указанията на производителя за продължителност на престоя във влагалището;

- Да се избягва ползването на тампони и бариерни контрацептиви като дифрагми, цервикални шапчици и контрацептивни гъбички през първите 12 седмици след раждането.
- Жени, които са прекарали ТШС, свързан с менструацията, не трябва да използват тампони, женски бариерни контрацептиви или вътрематочни спирали.

Използвани лекарствени препарати:

- Vancomycin – ATC: A07AA09 и J01XA01
- Clindamicin – ATC: D10AF01, G01AA10 и J01FF01
- Nafcillin - J01CF06
- Piperacillin – J01CA12
- Ticarcillin – J01CA13
- Metampicillin – J01CA14
- имуноглобулини

XX. ЕНДОМЕТРИОЗА

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с: **Код N80** – *Ендометриоза*, както и тези с подкодове:

- **Код N80.0**– *Ендометриоза (аденомиоза) на матката*
- **Код N80.1**– *Ендометриоза на яйчника*
- **Код N80.2**– *Ендометриоза на маточната тръба*
- **Код N80.3**– *Ендометриоза на тазовия перитонеум*
- **Код N80.4**– *Ендометриоза на ректовагиналния септум и на вагината*
- **Код N80.5**– *Ендометриоза на червата*
- **Код N80.6**– *Ендометриоза на кожения цикатрикс*
- **Код N80.8**– *Друга ендометриоза*
- **Код N80.9**– *Ендометриоза, неуточнена*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Касае се за функционираща ендометриална тъкан, намираща се извън маточната кухина, най-често в малкия таз. Интраутеринната ендометриоза (аденомиоза) представлява наличие на острови от ендометриум, разположени дълбоко в миометриума. Среща се сред около 10 до 15 % от жените в репродуктивна възраст.

1.2. Етиопатогенеза. Съществуват няколко теории за възникване на ендометриозата:

- *Имлпантационна теория на Sampson* - ретроградeн транспорт на жизнеспособни ендометриални частици през тръбите по време на менструация; **- *Метапластична теория теория на Meyer* - м**етаплазия на целомния епител - трансформация във функциониращ ендометриум ;

- *Метастатична теория (теория на Halban)* - метастазиране на ендометриална тъкан по лимфен и кръвен път

- *Имунологична теория* – пациентите с ендометриоза имат повишени нива на възпалителни маркери като интерлевкин-1, интерлевкин-6, интерлевкин-8, които водят до активация на макрофаги и развитие на системна възпалителна реакция.

Ендометриозата е бавно, но непрекъснато прогресиращо заболяване. Ендометриозните импланти проявяват пролиферативна, секреторна и десквамативна активност.

1.3. Патоанатомия. Ендометриозните огнища се разпространяват по повърхността на яйчниците, по тазовия перитонеум и сакроутеринните връзки. В началото представляват кафеникави, червеникави точки и нодули. При прогресиране на процеса се образуват „шоколадови" кисти, задебеляване на сакроутеринните връзки, умножаване и конфлуиране на ендометриомите до големи пелвични маси и до формиране на адхезии между яйчници, тръби, тазови органи и коремни органи. В напреднал стадий се достига до пълна деструкция на тазовата анатомия.

1.4. Клинична картина. Основните симптоми включват дисменорея (поради дразнене на перитонеума), диспареуния (поради адхезии, фиксирани матка и аднекси), стерилитет)поради адхезии около тръбите и яйчниците, променен състав на перитонеалната течност, нарушена овулация), симптоми при засягане на съседни органи – дизурия, хематурия и диария по време

на менструация, болезнена дефекация. Понякога ендометриозата има безсимптомно протичане и се открива при диагностична лапароскопия по повод стерилитет.

1.5. Диагноза. Поставя се по характерните анамнестични данни, наличие на палпаторна болезненост и задебеляване на сакроутеринните връзки, ограничена подвижност на тазовите органи, характерната ехографска находка при „шоколадови“ кисти на яйчниците. Окончателна и точна диагноза си поставя чрез лапароскопия.

1.6. Диференциална диагноза. В съображение влизат тазовата възпалителна болест (ТВБ), при която има по-изразена периодичност, анамнеза за по-остро начало и характерна параклиника; с неоплазми на яйчника и на ректума (в напредналите стадии).

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Хирургично – чрез лапароскопия или лапаротомия. Извършват се корекции на вродени генитални аномалии (за предотвратяване на ретроградно кървене при менструация), ексцизия или вапоризация на ендометриозните огнища, адхезиолиза, отстраняване на ендометриозните кисти на яйчниците.

Лекарствена терапия – основна цел е да се постигне липса на менструация/ановулация. Получава се обратно развитие, атрофия на ендометриозните огнища поради липсата на циклична стимулация с яйчникови хормони. Така наречената „псевдоменопауза” може да се постигне с Danazol – дериват на 17α-метилтестостерона, който има антигонадотропен ефект – блокира LH пика; с аналози на GnRH (агонисти на гонадотропин-рилизинг хормона), чрез които намалява отделянето на GnRH, съответно няма стимулация на яйчниците с FSH и менструацията спира. Обикновено лекарствената терапия се прилага след хирургичното лечение.

Препоръчва се последваща поддържаща лекарствена профилактика с нискодозови орални контрацептиви, които потискат овулацията, пролиферацията на ендометриума и намаляват количеството на псевдоменструалното кървене.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. ***Алгоритъм на лечение:***

- **Danazol** - 400 мг/дн – от 6 до 9 месеца;
- **GnRH аналог –** по една апликация на всеки 28 дни – общо 6 апликации.

3.2. ***Оценката на ефективността е клинична*** - на база изчезване симптоматика или повлияване на стерилитета. В случай на преоценка на поведението е необходимо прилагане на методите на обзорната диагностика или second-look хирургична интервенция.

3.3. ***Използвани лекарствени продукти*****:**

Лекарства, съгласно Наредба 38

✓ Хормонално лечение:

GnRH агонисти - водят до спиране на менструацията и намаляване размера на възлите. Механизмът им е чрез повлияване на GnRH-рецепторите в хипоталамуса. Предлагат се под формата на назален спрей, подкожни инжекционни форми и инжекционни депо-препарати. Най-общо се очаква „намаляване през първите 3 месеца от лечението“ на 50% от обема на ендометриозните огнища, но това е само с временен характер. Използват се:

- Buserelin ATC L02AE01

- Goserelin ATC L01AE03
- Triptorelin ATC L02AE04
- Leuprorelin ATC L02AE02
- Danazol ATC G03XA01

ПОК – Действат върху хипоталамуса чрез намаляване на продукция на releasing-хормоните и върху хипофизата:

- дроспиренон и етинилестрадиол, noretisterone, levonorgestrel, norgestimate.

Прогестини - естествени или синтетични. Пероралните препарати се приемат през втората фаза на менструалния цикъл:

- Dydrogesterone - табл. 10мг;
- Dienogest - табл. 2mg;

Андрогени (антиестрогени) - подобни на 17-α ethinyl testosterone. Действието им е чрез повлияване на оста хипоталамус-хипофиза-яйчник като намаляват естрогенните нива със супресия на гонадотропиновата секреция от хипоталамуса и инхибиране на овариалната стероидогенеза. Страничните ефекти са свързани с андрогеноподобния строеж. Проучванията показват намаляване на 20-25% от обема и основно приложение за корекция на кръвозагубата.

- Danazol – ATC G03XA01.

✓ *Нехормонални препарати:*

НСПВ средства се използват за намаляване на дискомфорта и болката.

- Производни на оцетната киселина:

- Indomethacin – 25 мг таблетна форма и 100 мг супозитории. Максималната дневна доза е 200 mg.

- Diclofenak- от 25мг, 3по 1 табл. Дневно.

- Производни на пропионовата киселина**-**

- Iboprufen - от 200 мг; 400 мг - 3 по 1 табл дневно, i.v. нфузионен разтвор 400 мг/100 мл като единична доза;

- Ketoprofen - от 50 мг - p.o. 2 по 1 табл дневно; i.v. инжекционен разтвор 50 мг/мл 2 мл, максимално 200 мг за 24 ч.;

- Dexketoprofen- от 25 мг - 3 по 1 табл. дневно, i.v. 50 mg/2 ml инжекционен/ инфузионен разтвор.

● Indomethacin – ATC: M01AB02, M02AA23
● Diclofenac – ATC: M02AA15
● Ketoprofen – ATC: M01AA10
● Ibuprofen – ATC: M01AE01
● Dexoprofen – ATC: A02AA27
● Danazol – ATC G03XA01
● Goserelin - ATC L01AE03

● Buserelin – L02AE01

● Leuproreline – L02AE02

● Triptorelin – ATC L02AE04
● Dydrogesterone – ATC: G03DB01
● Dienogest – ATC: G03DB08
● Methylergometrine - ATC GO2AB01

XXI. МИОМА НА МАТКАТА

По МКБ-10 се включват състояния и заболявания с: **Код D25** – *Лейомиом на матката*, с морфологичен **код M889** и код за характер на новообразованието **/0** – фибромиом на матката, както и тези с подкодове:

- **Код D25.0**– *Субмукозен лейомиом на матката*
- **Код D25.1**– *Интрамурален лейомиом на матката*
- **Код D25.2**– *Субсерозен лейомиом на матката*
- **Код D25.9**– *Лейомиома на матката, неуточнен*

1. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Определение. Терминът лейомиома, миома и фибром на матката са синоними и представляват доброкачествени тумори, произхождащи от миометриума на матката. Това е най-честия доброкачествен тумор в женската полова система, като в репродуктивна възраст се среща при около 20-25% от жените.

1.2. Етиопатогенеза

Лейомиомите са моноклонални тумори, произлизащи от гладката мускулатура, като инициращия фактор не е известен. За рискови фактори се смятат генетичното предразположение, по-късна възраст, ранно менархе, липса на бременност, приложение на тамоксифен, афро-американски произход, затлъстяване, диабет, хипертония.

Растежът на този вид тумори е силно зависим от естрогените и прогестерона, които увеличават митотичната активност на миоцитите. В тази връзка се определя зависимостта на промяната им от бременност и в менопаузалния период.

1.3. Патоанатомия

Този вид тумори могат да произхождат от всяка структура, съдържаща гладко-мускулни влакна, но най-често са в маточното тяло. В зависимост от посоката, в която нарастват, могат да бъдат:

1. Интрамурални - развиват се в стената на матката. Най-чести като локализация.
2. Субсерозни - нарастват към серозата, покриваща матката. Могат да стигнат до огромни размери и да остана без изява.
3. Субмукозни - с растеж към кухината на матката. Те са около 5-10% от всички видове, но са с най-изразена клинична изява. Към тази група се отнася и nodulus myomatosus nascens - педункулизиран и „раждащ се" през цервикалния канал възел.
4. Интралигаментарен – с растеж в посока между двата листа на широката връзка. Понякога са трудни за диагноза и предизвикват симптоми на компресия.
5. Паразитни - субсерозни миомни възли с алтернативно кръвоснабдяване - най-често от оментума.

1.4. Клинична картина. Клиничната картина е изключително разнообразна и зависи броя на миоимните възли, обема им, разпространението по отношение на маточната кухина. В 15-20% това заболяване е безсимптомно. Основните симптоми са обилни и продължителни менструални кръвотечения, менструални аномалии, болка, стерилитет, нарушения на функциите на околни органи.

1.5. Диагноза. Класическият диагностичен метод е гинекологичният преглед с бимануална палпация - уточняване по отношение на наличие, големина, разположение, подвижност, болезненост и т.н. За уточняване на диагнозата се използват образни изследвания. Най-лесно

достъпен и информативен е ултразвуковият метод (трансвагинален, трансабдоминален, 3D сонография). Чрез него се определя размера, локализацията, посоката на растеж, кръвоснабдяването. ЯМР е още по-точен и се прилага при трудности в диагнозата.

1.6. Диференциална диагноза. Основните диагностични уточнения обхващат предимно туморни разраствания от яйчников произход или формации от съседни органи.

2. ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

Голяма част от лейомиомите са безсимптомни и нямат нужда от лечение. При около 20% до 50% има клинична изява: абнормно маточно кървене, анемия с железен дефицит, симптоми на притискане на съседни органи. Пациентките с абнормно кървене трябва да се изследват допълнително за други заболявания с подобна симптоматика.

Поведението зависи от възрастта и репродуктивните желания на пациентките, големината и разположението на възлите. В зависимост от тези особености се прилага :

- Очаквателно поведение с проследяване чрез клинични и образни методи.
  - При пациентки в менопауза без оплаквания.
  - При пациентки в репродуктивна възраст, без клинични симптоми. При първично откриване на тумора е добре да се направи преглед след 6 месеца.
- Консервативно (медикаметозно) или оперативно лечение при пациентки със симптоми.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

3.1. Алгоритми на лечение

✓ *Нехормонални препарати:*

- ***НСПВ*** средства се използват за намаляване на дискомфорта и болката;
- Производни на оцетна киселина

  - Indomethacin – от 25 мг таблетна форма и 100 мг супозитории. Максималната дневна доза е 200 mg;

  - Diclofenac- от 25мг , 3по 1 табл дневно,

- Производни на пропионовата киселина:

  - Iboprufen - от 200 мг;400 мг- 3 по 1 табл дневно, i.v. инфузионен разтвор 400 мг/ 00 мл като еднократна доза;

  - Ketoprofen - от 50 мг- p.o. 2 по 1 табл дневно; i.v. инжекционен разтвор 50 мг/мл 2 мл, максимално 200 мг за 24 ч.;

  - Dexketoprofen- от 25мг, 3 по 1 табл. дневно, i.v. 50 mg/2 ml инжекционен (инфузионен) разтвор.

- Лекарствено третиране на хиперменорея с минимални възможности:
  - Methylergometrine - ATC GO2AB01
  - Ascorbic acid - ATC A11GA01
  - Menadione - ATC B02BA01
  - Calcium gluconate – ATC A12AA03
  - Etamsylate – ATC B02BX01
  - Транексамова киселина - проявява антихеморагична активност чрез инхибиране на фибринолитичните свойства на плазмина. Стандартното лечение на локална фибринолиза: 0,5 g (1 ампула от 5 ml) до 1 g (1 ампула от 10 ml или 2 ампули от 5 ml) транексамова киселина като бавна интравенозна инжекция (= 1 ml/минута) два до три пъти дневно .
- ***Железни препарати*** за коригиране на анемичния синдром - под форма на таблетки, сироп и разтвори за инжекционно приложение
- ***Хормонално лечение:***

За намаляване на кръвозагубата се прилагат комбинирани контрацептиви или прогестеронови аналози:

- **ПОК** – Действат върху хипоталамуса чрез намаляване на продукция на releasing-хормоните и върху хипофизата. Ефектът е чрез блокиране на овулацията и намляване дебелината на ендометриума. По този начин повлияват основния симптом - абнормното кървене.
  - дроспиренон и етинилестрадиол, noretisterone, levonorgestrel, norgestimate
- **Прогестини -** естествени или синтетични. Пероралните препарати се приемат през втората фаза на менструалния цикъл
  - Dydrogesterone табл.10мг
  - Dienogest табл 2mg
- **GnRH-антагонисти** - нова група медикаменти за лечение на естроген зависими заболявания. Механизмът на действие е чрез предотвратяване на свързването на LH-RH с LH-RH–рецепторите в предния дял на хипофизата и подтискане секрецията на LH и FSH. Контролът на този процес от своя страна предотвратява производството на прогестерон и намалява производството на естроген. Очакван ефект е значително намаляване на менструалното кървене, болката и обема на миомните възли, както и подобряване качеството на живот.

● **Relugolix** - ATC код: H01CC54
Прилага се под формата на комбиниран препарат с естрадиол (estradiol) и норетистерон ацетат (norethisterone acetate),(**40 mg/1 mg/0,5 mg)**
Препоръчителната доза е една таблетка дневно по едно и също време всеки ден. Лечението трябва да започне в рамките на 5 дни от началото на менструалния цикъл, за да се избегне начално нередовно или тежко кървене.

- **GnRH агонисти** - водят до спиране на менструацията и намаляване размера на възли. Механизмът им е чрез повлияване на GnRH-рецепторите в хипоталамуса. Предлагат се под формата на назален спрей, подкожни инжекционни форми и инжекционни депо препарати. Най-общо се очаква „намаляване през първите 3 месеца от лечението“ на 50% от обема, но това е само с временен характер
- **GnRH антагонисти** - имат рядко приложение.
  - Goserelin - ATC L01AE03
  - Buserelin – L02AE01
  - Leuproreline – L02AE02
  - Triptorelin – ATC L02AE04

Обичайно Goserelin (3.6 mg) и Triptoreline (3,75 mg) се прилагат като 3 апликации през 28 дни за намаляване на размерите на миомните възли и подготовка за оперативно лечение

- **Андрогени (антиестрогени**) - подобни на 17-α ethinyl testosterone. Действието им е чрез повлияване на оста хипоталамус-хипофиза-яйчник, като намаляват естрогенните нива със супресия на гонадотропиновата секреция от хипоталамус и инхибиране на овариалната стероидогенеза. Страничните ефекти са свързани с андрогеноподобния строеж. Проучванията показват намаляване на 20-25% от обема; имат основно приложение за корекция на кръвозагубата.
  - Danazol – ATC G03XA01
- ***SPRM*** - *селективни модулатори на прогестероновите рецептори* Това са стероидни и нестероидни вещества, които се свързват с прогестероновите рецептори и ги блокират. Установено е, че миомите растат предимно през секреторната фаза, както и че растежът им се повлиява от екзогенен прогестерон. Предизвикват намаляване на абнормните кръвотечения, стимулират апоптозата в миомата, което води до намаляване на обема, инхибират овулацията и повлияват дебелината на ендометриума. Действието им е подобно на GnRH агонистите, но без страничните им

ефекти. Обичайният ефект за постигане на оптимална редукция на размерите и обичайно 3 месеца.

- Ulipristal acetate – ATC G03AD02 и G03XB02

- ***Чрез интрауретиринни спирали (IUD) с отделяне на прогестинов препарат*** може да се повлияват тежките и болезнени менструации, но в действителност не се лекува миомата.
  - Levonorgestrel – ATC G03AC03

<u>МИНИМАЛНИ ИНВАЗИВНИ ХИРУРГИЧНИ ПРОЦЕДУРИ</u>

- лапароскопска или роботична миомектомия;
- хистероскоптиска миомектомия;
- ендометрална аблация;
- емболизация на маточни артерии;
- High-intensive focused ultrasound (HIFU) или FUS е напълно нова технология за екстракорпорално отстраняване на тумори. Това е изцяло неинвазивна органосъхраняваща процедура, която не изисква обща анестезия, извършва се без разрез, няма кръвозагуба и постоперативен стрес. Нещо повече, HIFU е напълно безвредна (нейонизираща) процедура за пациента, лекаря и средата, а възстановяването е изключително бързо – в рамките на 1-2 дни жената може да се върне към активен начин на живот.

3.2. Оценка на ефективността от лечението

Изчезване или намаляване на клиничната симптоматика.

3.3. Използвани лекарствени препарати

- Indomethacin – ATC: M01AB02, M02AA23
- Diclofenac – ATC: M02AA15
- Ketoprofen – ATC: M01AA10
- Ibuprofen – ATC: M01AE01
- Dexketoprofen – ATC: A02AA27
- Levonorgestrel – ATC G03AC03
- Ulipristal acetate – ATC G03AD02 и G03XB02
- Danazol – ATC G03XA01
- Goserelin - ATC L01AE03
- Buserelin – L02AE01
- Leuproreline – L02AE02
- Triptorelin – ATC L02AE04
- Relugolix - ATC код: H01CC54
- Dydrogesterone – ATC: G03DB01
- Dienogest – ATC: G03DB08
- Methylergometrine - ATC GO2AB01
- Ascorbic acid - ATC A11GA01
- Menadione - ATC B02BA01
- Calcium gluconate – ATC A12AA03
- Etamsylate – ATC B02BX01
- Tranexamic acid (транексамова киселина) – ATC: B02AA02