

В.П. СМЕТНИК  
Л.Г. ТУМИЛОВИЧ

# НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

В.П. СМЕТНИК  
Л.Г. ТУМИЛОВИЧ

# НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

## Руководство для врачей

Издание 3-е, переработанное и дополненное



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

МОСКВА – 2003

**УДК 618.1**  
**ББК 57.1**  
**С50**

Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 560 с.: ил.

**ISBN 5-89481-165-1**

Руководство коренным образом отличается от предыдущих изданий. В книгу вошли последние достижения в области диагностики и лечения патологии репродуктивной системы и воспалительных заболеваний женских половых органов. В третье (дополненное и переработанное) издание внесены значительные изменения, в основу которых положены молекулярно-генетические исследования последних лет. Введена новая глава, посвященная различным формам аменореи с учетом уровня поражения репродуктивной системы и наличия или отсутствия признаков полового созревания. Расширены главы, посвященные гормональной контрацепции и медико-биологическим проблемам климактерия. Особое внимание уделено влиянию гормональных препаратов на репродуктивные и нерепродуктивные органы. Значительно расширена глава о бесплодии женщин — за счет сведений о вспомогательных репродуктивных технологиях. Несмотря на значительную переработку материала, авторы, как и в предыдущих изданиях, сохранили практическую направленность руководства.

Для акушеров-гинекологов, эндокринологов, врачей других специальностей, а также студентов медицинских вузов.

**УДК 618.1**  
**ББК 57.1**

- © В.П. Сметник, 2003
- © Л.Г. Тумилович, 2003
- © ООО «Медицинское информационное агентство». Оформление, 2003

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

**ISBN 5-89481-165-1**

Дорогому учителю —  
профессору  
Вере Ильиничне Бодяжиной  
посвящается

akusher-lib.ru

# Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	8
<b>Предисловие к третьему изданию</b> .....	12

## *Глава 1*

<b>Методы обследования</b> .....	13
1.1. Анамнез .....	13
1.2. Специальные методы исследования .....	18
1.2.1. Осмотр больных .....	18
1.2.2. Методы гормонального исследования .....	24
1.2.3. Эндоскопические методы .....	30
1.2.4. Ультразвуковое исследование .....	36
1.2.5. Рентгенологические методы исследования .....	41
1.2.6. Генетические исследования .....	44

## *Глава 2*

<b>Онтогенез и регуляция функции репродуктивной системы</b> .....	50
2.1. Структура и функция репродуктивной системы .....	50
2.1.1. Яичники .....	59
2.1.2. Половые гормоны – биосинтез и механизм действия .....	62
2.1.3. Фитоэстрогены .....	71
2.2. Функциональное состояние репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины .....	75
2.2.1. Внутритрубно́ый период развития репродуктивной системы (основы генетической и гормональной дифференцировки) .....	75
2.2.2. Период новорожденности и детства .....	85
2.2.3. Период полового созревания .....	90

2.2.4. Период половой зрелости (репродуктивный период) .....	97
2.2.5. Климактерический период .....	98

### Глава 3

<b>Нарушения развития репродуктивной системы</b> .....	105
3.1. Общие вопросы .....	105
3.2. Преждевременное половое развитие .....	108
3.2.1. Изосексуальное развитие .....	108
3.2.2. Гетеросексуальное развитие .....	117
3.3. Отсутствие полового развития .....	122
3.3.1. Дисгенезия гонад .....	122
3.4. Пороки развития половых органов .....	127
3.4.1. Гермафродитизм .....	127
3.4.2. Пороки развития влагалища и матки .....	130

### Глава 4

<b>Нарушения функции репродуктивной системы</b> .....	134
4.1. Структура и функции эндометрия .....	134
4.2. Дисфункциональные маточные кровотечения .....	137
4.2.1. Ювенильные кровотечения .....	138
4.2.2. Дисфункциональные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте .....	145
4.2.3. Маточные кровотечения в перименопаузальном возрасте ....	152
4.2.4. Кровянистые выделения в постменопаузе .....	161
4.3. Аменорея .....	165
4.3.1. Первичная аменорея .....	165
4.3.2. Вторичная аменорея .....	173
4.3.3. Клиническая классификация аменорей .....	202
4.3.4. Обследование пациенток с аменореей .....	203
4.4. Синдром гиперпролактинемии .....	206
4.5. Синдром поликистозных яичников .....	224
4.5.1. Морфологическая и метаболическая характеристики .....	225
4.5.2. Патогенетические механизмы .....	227
4.5.3. Клиническая картина .....	234
4.5.4. Диагностика и лечение .....	236
4.6. Врожденная дисфункция коры надпочечников .....	249

### Глава 5

<b>Гормонально-зависимые нарушения функции репродуктивных органов</b> .....	263
5.1. Гиперплазия эндометрия .....	263
5.2. Полипы эндометрия .....	277

5.3. Миома матки, неоперативное лечение .....	282
5.4. Мастопатия .....	294
5.5. Эндометриоз .....	317
5.5.1. Общие вопросы .....	317
5.5.2. Патогенетические механизмы .....	321
5.5.3. Клиническая картина .....	323
5.5.4. Диагностика .....	332
5.5.5. Лечение .....	338

## Глава 6

<b>Циклические синдромы</b> .....	347
6.1. Предменструальный синдром .....	347
6.2. Дисменорея .....	363
6.2.1. Первичная, или функциональная, дисменорея .....	364
6.2.2. Вторичная дисменорея .....	375

## Глава 7

<b>Бесплодие женщин</b> .....	381
7.1. Общие вопросы .....	381
7.2. Эндокринное бесплодие .....	383
7.3. Трубно-перитонеальное бесплодие .....	388
7.4. Другие формы бесплодия .....	393
7.5. Обследование бесплодных женщин .....	398
7.6. Вспомогательные репродуктивные технологии .....	403
7.6.1. Искусственная инсеминация .....	403
7.6.2. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в матку .....	407
7.7. Синдром гиперстимуляции яичников .....	413
7.7.1. Классификация СГЯ .....	413

## Глава 8

<b>Гормональная контрацепция</b> .....	420
8.1. Общие вопросы .....	420
8.2. Стероиды, применяемые для контрацепции .....	421
8.3. Гормональная контрацепция в различные возрастные периоды .....	440
8.3.1. Неконтрацептивные эффекты КОК: влияние на доброкачественные опухоли и опухолевидные образования .....	449

*Глава 9***Медико-биологические проблемы климактерия**

<b>и постовариазтомии</b> .....	458
9.1. Перименопауза – от контрацепции до заместительной гормонотерапии .....	458
9.2. Урогенитальные расстройства .....	463
9.3. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе .....	466
9.4. Дегенеративные изменения в ЦНС (болезнь Альцгеймера) .....	470
9.5. Терапия климактерических расстройств .....	472
9.6. Постовариазтомический синдром .....	493

*Глава 10***Остеопороз при эстрогендефицитных**

<b>состояниях</b> .....	499
10.1. Физиология костной ткани .....	500
10.2. Развитие остеопороза .....	504
10.3. Лечение остеопороза .....	508

*Глава 11***Воспалительные заболевания женских**

<b>половых органов</b> .....	516
11.1. Вирусные заболевания .....	516
11.1.1. Вирус простого герпеса .....	518
11.1.2. Папилломавирусные инфекции .....	531
11.1.3. Цитомегаловирусная инфекция .....	542
11.2. Хронический эндометрит .....	547



## Список сокращений

AI	— первичная аменорея
AI	— вторичная аменорея
aГнРГ	— агонисты гонадотропин рилизинг-гормона
антГнРГ	— антагонисты гонадотропин рилизинг-гормона
АГС	— адреногенитальный синдром
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМГ	— антимюллеровский гормон
АМФ	— антимюллеровский фактор
АФС	— антифосфолипидный синдром
БА	— болезнь Альцгеймера
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интерстициальный пептид
ВМК	— внутриматочный контрацептив
ВМС	— внутриматочная спираль
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭ	— венозная тромбоэмболия
ГА	— гиперплазия атипическая
ГГ	— генитальный герпес
ГИ	— гиперинсулинемия
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГнРГ	— гонадотропин рилизинг-гормон
ГР	— гормон роста
ГРГ	— гипоталамический рилизинг-гормон
ГС	— гистероскопия

ГСГ	— гистеросальпингография
ГСПС	— глобулины, связывающие половые стероиды
ГЭ	— гиперплазия эндометрия
ДА	— дофамин
ДГ	— дисгенезия гонад
ДМК	— дисфункциональное маточное кровотечение
ДТ	— дигидротестостерон
ДЭА	— дегидроэпиандростерон
ДЭА-С	— дегидроэпиандростерона сульфат
ДЭРА	— двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖГ	— железистая гиперплазия
ЖКГ	— железисто-кистозная гиперплазия
ЗГТ	— заместительная гормонотерапия
ЗПР	— задержка полового развития
ИАП-1	— ингибитор активации плазминогена-1
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИНСД	— инсулинонезависимый сахарный диабет
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИПФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИПФРСР	— ИПФР-связывающие протеины
ИР	— инсулинорезистентность
ИРТ	— иглорефлексотерапия
ИСД	— инсеминация спермой донора
ИСМ	— инсеминация спермой мужа
КОК	— комбинированный оральная контрацептив
КПИ	— кариопикнотический индекс
КС	— климактерический синдром
КТ	— компьютерная томография
КТРГ	— кортикотропин релизинг-гормон
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛНФ	— лютеинизация неовулировавшего фолликула
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности

МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МФЯ	— мультифолликулярные яичники
НА	— норадrenalин
НЛФ	— недостаточность лютеиновой фазы
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОБ	— окружность бедер
ОК	— оральные контрацептивы
ОТ	— окружность талии
ОЭ	— оральные эстрогены
П	— прогестерон
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
Пг	— простагландин(ы)
ПИФ	— пролактинингибирующий фактор
ПК	— плоские кондиломы
ПКЯ	— поликистозные яичники
ПМС	— предменструальный синдром
ППР	— преждевременное половое развитие
Прл	— пролактин
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭ	— перенос эмбриона
РГ	— рилизинг-гормон
РП	— рецепторы прогестерона
РС	— репродуктивная система
РЭ	— рецепторы эстрогенов
СГГ	— синдром гиперторможения гипофиза
СГП	— синдром гиперпролактинемии
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СИЯ	— синдром истощения яичников
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СПТО	— синдром постоваризэктомии
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СТГ	— соматотропный гормон
СТФ	— синдром тестикулярной феминизации
СЭРМ	— селективные эстроген-рецепторные модуляторы
СЭФР	— сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТГ	— триглицерид(ы)

ТРГ	— тирео рилизинг-гормон
Трл	— тиролиберин
Тст	— тестостерон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФД	— тесты функциональной диагностики
ТФР	— трансформирующий фактор роста
ТХУ	— трихлоруксусная кислота
УГР	— урогенитальные расстройства
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФКМ	— фиброзно-кистозная мастопатия
ФР	— факторы роста
ФРФ	— фактор роста фибробластов
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФЭ	— фитоэстрогены
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХЭ	— хронический эндометрит
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦМВИ	— цитомегаловирусная инфекция
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
ЭЭ	— этинилэстрадиол
ЮК	— ювенильное кровотечение
17-КС	— 17-кетостероиды
17-ОНП	— 17-гидроксипрогестерон
17-ОПК	— 17-оксипрогестерона капроат
E <sub>2</sub>	— эстрадиол

## Предисловие к третьему изданию

В 3-е издание внесены значительные изменения, отражающие результаты молекулярно-генетических исследований последних лет. Этими данными дополнены разделы, посвященные регуляции функции репродуктивной системы, патогенезу эндометриоза, яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении, гиперпластических процессов в матке; обсуждается ауто-, пара- и интракринное влияние факторов роста в этих процессах. Введена глава, в которой рассматриваются различные формы аменореи с учетом уровня поражения репродуктивной системы и наличия или отсутствия признаков полового созревания. Расширены главы, посвященные гормональной контрацепции и медико-биологическим проблемам климактерия. Особое внимание уделено влиянию гормональных препаратов на репродуктивные и нерепродуктивные органы. Из воспалительных заболеваний представлен эндометрит, являющийся причиной нарушений менструального цикла и невынашивания, а также вирусные заболевания, в изучении которых за последние годы достигнуты существенные успехи. Значительно расширена глава о бесплодии женщин — за счет сведений о вспомогательных репродуктивных технологиях.

Книга рассчитана на врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, педиатров, терапевтов, невропатологов.

# Методы обследования

## 1.1. Анамнез

Современные методы объективного обследования больных, позволяющие получить разностороннюю информацию, не снижают высокой ценности анамнестических данных. Более того, тщательное ознакомление с анамнезом, анализ и обобщение имеющихся данных являются основой для установления предварительного диагноза, который нередко подтверждается результатами последующих объективных методов обследования.

Порядок сбора анамнестических данных хорошо знаком врачам — акушерам-гинекологам. Однако некоторые детали имеют особое значение для распознавания гинекологической патологии.

При анализе жалоб, заставивших больную обратиться к врачу, следует учитывать возможность несоответствия их истинному состоянию здоровья. Возможны как преувеличения, так и недооценка симптомов заболевания, в частности болевых ощущений, патологических выделений из половых путей и других нарушений.

Кроме основной жалобы выделяют и сопутствующие, о которых женщины сообщают после дополнительных наводящих вопросов. Например, молодые пациентки могут жаловаться на бесплодие и не сообщают о нарушениях менструального цикла, нарастании массы тела или болезненных менструациях, о перенесенных соматических, нервно-психических и других заболеваниях, а также о том, какие лекарственные средства они

принимают. Так, женщина, страдающая геморрагическими диатезами (например, болезнь Верльгофа) и принимающая глюкокортикоидные препараты, жалуется на аменорею или олигоменорею, которая является следствием приема названных препаратов. Нередко больные психическими заболеваниями, сохранившие трудоспособность и социально полностью адаптированные, обращаются к гинекологу по поводу аменореи-лактореи. Без дополнительных вопросов женщина вряд ли сообщит, что она принимает, например, нейролептические препараты фенотиазинового ряда, которые способны подавлять функцию яичников и вызывать галакторею.

Важные сведения может получить врач, выясняя образ жизни, питания, вредные привычки пациентки. Так, повышение аппетита и жажда бывают признаками сахарного диабета и могут объяснить причины упорных кандидозов влагалища и зуда вульвы. Женщинам, выкуривающим более 20 сигарет в день, в возрасте старше 35 лет не следует назначать гормональную контрацепцию или эстрогенсодержащие препараты для регуляции менструального цикла. Жалуясь на отсутствие менструации, девушки и молодые женщины обычно без наводящего вопроса не сообщают, а иногда и тщательно скрывают, что они соблюдают диету, добываясь «модной» фигуры.

При сборе анамнеза необходимо интересоваться характером работы и условиями быта пациентки. Интенсивные занятия спортом, нерациональное питание, работа с органическими растворителями могут явиться причиной нарушения менструального цикла, ановуляции, бесплодия. Как правило, эти сведения больная не сообщает, не придавая им должного значения. Ознакомление с профессией больной помогает объяснить возникновение дополнительных осложнений (аллергия, нервные перегрузки, интоксикация и др.).

С учетом наследственной обусловленности многих заболеваний следует получить сведения о психических заболеваниях, эндокринных расстройствах (диабет, патология функции надпочечников, гипертиреоз и др.), о наличии опухолей (миома, рак половых органов и молочной железы), патологии сердечно-сосудистой системы у родственников первого, второго и более

отдаленных поколений. Помимо обычных вопросов, касающихся семейного анамнеза, у женщин с нарушениями менструального цикла, бесплодием, избыточным оволосением необходимо выяснить, имеются ли у ближайших родственников (сестер, матери, отца, кровных родственниц матери и отца) гирсутизм, ожирение, олигоменорея, были ли случаи невынашивания ранних сроков беременности.

Важное значение для выяснения характера гинекологических заболеваний имеют сведения о перенесенных соматических заболеваниях, их течении, оперативных вмешательствах по поводу акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии. Особое внимание уделяется инфекционным заболеваниям, перенесенным в детском возрасте и в период полового созревания. Высокая частота инфекционных заболеваний нередко оказывает неблагоприятное влияние на процесс становления центров, регулирующих функцию репродуктивной системы (РС), что вызывает расстройства менструального цикла, репродуктивной функции и развитие нейроэндокринных заболеваний.

Заслуживают внимания не только перенесенные острые инфекционные заболевания (корь, скарлатина, паротит, дифтерия, грипп и др.), но и заболевания с затяжным течением — рецидивирующий тонзиллит, аденоиды, ревматизм, пиелонефрит, повторные проявления герпеса, а также вирусный гепатит, следствием которого могут быть нарушения метаболизма гормонов в печени.

Важное значение имеют сведения о заболеваниях, оперативных вмешательствах, стрессовых ситуациях, перенесенных в зрелом возрасте. Они могут объяснить особенности клинического течения гинекологических заболеваний, по поводу которых женщина обратилась к врачу. Особо тщательно анализируются данные о характере, клиническом течении и методах лечения ранее перенесенных заболеваний половых органов. Необходимо получить сведения о заболеваниях, при которых проводилась гормонотерапия, потому что нерациональное использование гормональных препаратов отягощает эндокринные нарушения, оказывает отрицательное действие на обмен веществ.



Для распознавания гинекологических заболеваний важнейшее значение имеют данные о менструальной, детородной, секреторной и половой функциях.

Расстройства менструаций возникают чаще всего при нарушении функции нервных центров, регулирующих деятельность эндокринных желез, участвующих в подготовке к беременности и ее донашивании. Функциональная неустойчивость этой системы может быть врожденной (наследственные и ненаследственные причины) или приобретенной в результате действия повреждающих факторов (заболевания, стрессовые ситуации, неправильное питание и др.) в детском возрасте и в период полового созревания.

Гинекологические заболевания могут быть как причиной нарушений репродуктивной функции (бесплодие, самопроизвольные аборты, аномалии родовых сил и др.), так и следствием их (воспалительные заболевания, возникшие после абортов и родов, нейроэндокринные нарушения после обильных кровотечений у рожениц и родильниц, последствия акушерских травм и др.). О характере заболеваний половых органов нередко можно судить на основании данных о бесплодии (первичное, вторичное, длительность и др.), искусственных и самопроизвольных абортах (повторные выскабливания, осложнения, особенности послеоперационного течения), об осложнениях родов и послеродового периода (кровотечения, инфекционные процессы, оперативные вмешательства и др.). Для распознавания гинекологической патологии большое значение имеют сведения о послеродовых (послеабортных) заболеваниях инфекционной этиологии. При этом учитывают не только тяжелые формы послеродовых заболеваний, но и стертые их проявления, определяющие нередко возникновение гинекологической патологии.

Боль при половых сношениях характерна для эндометриоза (особенно ретроцервикального). Она наблюдается и при воспалительных заболеваниях — кольпите, сальпингоофорите, сопровождающемся болью в области таза и др.

Ознакомление с половой функцией больной включает сведения о возможных выделениях после полового акта, особенно

контактных кровянистых выделениях, которые могут быть признаком рака шейки матки, эрозии (псевдоэрозии), полипа шейки, эндометриоза, кольпита и других патологических процессов.

Следует выяснить, применяются ли женщиной противозачаточные средства, какие именно (внутриматочные, гормональные, местные и др.), их эффективность и побочные проявления. Эти данные могут объяснить осложнения, возникающие иногда в результате нерационального применения противозачаточных средств (воспалительные заболевания, расстройства менструального цикла).

Заболевания мужа (или полового партнера) интересуют акушера-гинеколога в связи с частотой гинекологических заболеваний, передающихся половым путем. Следует выяснить наличие у мужа уретрита, орхита и др., так как это может внести ясность в оценку причин бесплодия.

Таким образом, рациональную схему сбора анамнеза, которая позволяет врачу и больной не отвлекаться на сведения, не содержащие полезной информации, рекомендуется строить следующим образом:

- 1) основная жалоба;
- 2) сопутствующие жалобы;
- 3) перенесенные соматические и другие заболевания;
- 4) семейный анамнез;
- 5) менструальная и репродуктивная функция, в том числе исходы предыдущих беременностей и родов, характер контрацепции;
- 6) гинекологические заболевания, в том числе секреторная и половая функции, заболевания мужа (партнера);
- 7) характер предшествующей терапии;
- 8) история настоящего заболевания;
- 9) образ жизни, питания, вредные привычки, условия труда и быта.

Заканчивая опрос, врач обычно получает достаточную информацию для суждения о характере заболевания.

Опыт показывает, что на основании данных анамнеза правильный диагноз можно поставить у 50–70 % больных и опре-

делить направление дальнейшего объективного исследования (выбор методов диагностики и последовательность их применения).

## 1.2. Специальные методы исследования

### 1.2.1. Осмотр больных

При осмотре женщин обращают внимание на длину и массу тела, телосложение, развитие жировой ткани и особенности ее распределения.

Различают мужской и евнухоидный типы телосложения.

*Мужской тип*, в свою очередь, имеет две стадии омужествления:

- 1) мужской тип: увеличение межакромиального расстояния, увеличение окружности грудной клетки, уменьшение межverteльного размера, увеличение длины тела (высокий рост, широкие плечи, узкий таз);
- 2) вирильный тип: увеличение межакромиального размера, уменьшение длины ног, уменьшение межverteльного размера (т. е. средний рост, короткие ноги, длинное туловище, широкие плечи, узкий таз).

*Евнухоидный тип*: увеличение длины тела, увеличение длины ног, равные межакромиальные и межverteльные размеры.

Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно определить особенности течения периода полового созревания, когда происходит формирование скелета и его окостенение. Так, при гиперандрогении в пубертатном периоде в зависимости от степени ее выраженности формируется мужской или вирильный тип телосложения. При недостаточности гормональной функции яичников телосложение приобретает евнухоидные черты.

Обязательным является определение длины и массы тела. Эти два простейших показателя позволяют оценить степень превышения массы тела по так называемому индексу массы тела (ИМТ), предложенному G. Vreу в 1978 г. ИМТ определяется

как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{длина тела, м})^2} \cdot 6 \quad N = 20-26$$

Исследованиями установлена положительная корреляция между ИМТ и частотой метаболических нарушений (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипертензия, атеросклероз и др.). В норме ИМТ женщины репродуктивного возраста равен 20–26. ИМТ, равный 26–30, свидетельствует о малой вероятности возникновения метаболических нарушений; свыше 30 — средней степени риска их развития; свыше 40 — высокой степени риска развития метаболических нарушений. При сравнении ИМТ с оценкой ожирения значения индекса от 30 до 40 соответствуют III степени ожирения (превышение массы тела на 50 %), а значение индекса свыше 40 — IV степени ожирения (превышение массы тела на 100 %).

При избыточной массе тела необходимо выяснить, когда началось ожирение: с детства, в пубертатном возрасте, после начала половой жизни, после аборт или родов.

Помимо наличия ожирения необходимо определять его тип, т. е. характер распределения жировой ткани. Тип ожирения определяется по отношению размеров объема талии к окружности бедер. Андроидный (мужской, кушингоидный, висцеральный) тип ожирения — с преимущественным отложением жировой ткани в области передней стенки живота, плечевом поясе, а также в мезентерии; отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) > 0,85. Гиноидный (женский) тип ожирения характеризуется отложением жировой ткани в области бедер и ягодиц, отношение ОТ/ОБ < 0,85. Индекс ОТ/ОБ > 0,85 при наличии ожирения свидетельствует о риске развития таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе по диабетическому типу и гиперлипидемии.

При необходимости проводят оценку фенотипических особенностей в целях выявления у больных дисплазий и дисморфий,

характерных для разных клинических форм нарушения развития половых желез (дисгенезия гонад — ДГ). Важное диагностическое значение имеют микро- и ретрогнатия, арковидное нёбо, широкое плоское переносье, низко расположенные ушные раковины, низкий рост, короткая шея с кожными складками, идущими от сосцевидных отростков к плечам (крылообразные складки), бочкообразная грудная клетка с вдавлением тела грудины, вальгусная девиация локтевых суставов, гипоплазия ногтей, обилие родимых пятен.

**Состояние кожи и кожных покровов.** «Кожа — зеркало эндокринной системы». Необходимо обращать внимание на характер оволосения, особенно избыточного, время его появления (до или после менархе), состояние кожи (повышенная сальность, наличие акне, фолликулов, повышенной пористости), наиболее хорошо заметное на лице и спине; следует отметить наличие полос растяжения на коже, их цвет, число и расположение, время их появления, особенно у нерожавших женщин.

Регистрация повышенного оволосения (гирсутизма) производится по диаграмме и шкале, разработанным D. Ferriman, J. Galwey в 1961 г. (табл. 1.1). По предложению этих авторов оволосение определяется на каждой из 7 зон передней части тела и на 2 дополнительных зонах задней части (зоны 8 и 9 охватывают переднюю и заднюю части). Интенсивность оволосения оценивается по 4-балльной системе. Исходя из общего количества баллов, которое равняется 36, можно рассчитать показатель «гормонального» статуса больной. Первоначальный вариант шкалы включал также характеристику передних поверхностей предплечья и голени с общим числом баллов 44. Такая подробная оценка позволяет дать количественную оценку гирсутизма.

Таблица 1.1

**Шкала количественной характеристики гирсутизма**

Зона	Баллы	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на S расстояния до средней линии верхней губы
	4	Усы, достигающие средней линии

Таблица 1.1 (окончание)

Зона	Баллы	Описание
2. Подбородок	1	Отдельные волосы
	2	Отдельные волосы и небольшие скопления
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
3. Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	Волосы вокруг сосков и на груди
	3	Слияние этих зон с покрытием до $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
4. Спина	1	Разрозненные волосы
	2	Много разрозненных волос
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, густое или редкое
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие волосами
6. Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Много волос по средней линии
	3, 4	Покрытие волосами половины или всей поверхности
7. Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса волос вдоль средней линии
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в виде римской цифры V
8. Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3, 4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
9. Бедро	1, 2, 3, 4	Значения те же, что на плече
10. Предплечье	1, 2, 3, 4	Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: 2 балла — для редкого и 2 — для густого покрытия
11. Голень	1, 2, 3, 4	Значения те же, что на плече

Таблица 1.2

## Шкала балльной оценки гирсутизма

Степень	Оволосение	Балл
I	Оволосение белой линии живота	1
	верхней губы	2
	околососковых полей	3

Таблица 1.2 (окончание)

Степень	Оволосение	Балл
II	Оволосение I степени +	
	подбородка	4
	бакенбарды	5
	внутренней поверхности бедер	6
III	Оволосение II степени +	
	грудины	7
	спины	8
	ягодиц	9
	плечевой области	10

В повседневной практике удобнее пользоваться балльной оценкой гирсутизма (см. табл. 1.2).

**Молочные железы.** Молочные железы являются частью РС, гормонально-зависимым органом, мишенью для действия половых гормонов, пролактина (Прл) и опосредованно гормонов других эндокринных желез (щитовидной и надпочечников). Гинекологи, к сожалению, уделяют недостаточно внимания состоянию молочных желез, несмотря на то, что, по данным отечественных и зарубежных авторов, примерно у 40 % гинекологических больных имеются различные формы фиброзно-кистозной мастопатии. Осмотр и пальпация молочных желез гинекологом являются такой же необходимостью, как осмотр шейки в зеркалах при гинекологическом исследовании. Осмотр проводится в положении пациентки стоя и лежа с последовательной пальпацией наружных и внутренних квадрантов железы. Необходимо обращать внимание на строение молочных желез, их размеры (гипоплазия, гипертрофия, трофические изменения). У всех больных определяют отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер. Выделения коричневого цвета или с примесью крови указывают на возможный злокачественный процесс или папиллярные разрастания в протоках молочной железы; жидкое прозрачное или зеленоватое отделяемое характерно для кистозных изменений в железе. Большое диагностическое значение имеет выявление выделения молока или молозива при надавливании на околососковое поле. Так, наличие этого типа

УЗИ, маммография  
ка 5-7 г.г.

выделений при аменорее или олигоменорее позволяет установить диагноз галактореи-аменореи — одной из форм гипоталамических нарушений репродуктивной функции — и назначить обследование для исключения или подтверждения пролактин-секретирующей аденомы гипофиза.

Пальпация молочных желез позволяет предположить диагноз фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) или при известном опыте определить ее форму: железистую, кистозную или смешанную. При выявлении ФКМ необходимо произвести ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и маммографию. У менструирующих женщин оба исследования проводятся на 5-7-й день менструального цикла. В первую очередь, рентгеновское исследование производят при узловой форме ФКМ. Пациенток с этой формой мастопатии обязательно направляют к онкологу для выполнения специальных методов исследования (пункция и аспирационная биопсия кистозного образования, биопсия и т. д.).

**Гинекологическое исследование.** Осмотр наружных и внутренних половых органов дает важную информацию, особенно у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием. Наличие гипоплазии малых и больших губ, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища служат клиническими проявлениями гипоэстрогении. «Сочность» слизистой оболочки, цианотичность окраски слизистой вульвы, обильная прозрачная секреция являются признаками повышенного уровня эстрогенов. Гипоплазия малых губ, увеличение головки клитора, увеличение расстояния между основанием клитора и наружным отверстием мочеиспускательного канала (более 2 см) в сочетании с гирсутизмом указывает на внутриутробную гиперандрогению и характерно для врожденной вирилизации, которая встречается только при одной-единственной эндокринной патологии — врожденном адреногенитальном синдроме (АГС). Подобные изменения строения наружных половых органов при резко выраженной вирилизации (гипертрихоз, огрубение голоса, аменорея, атрофия молочных желез) позволяют исключить диагноз вирилирующей опухоли (как яичников, так и надпочечников), поскольку опухоль развивается



в постнатальном периоде, а АГС — врожденная патология, развивающаяся антенатально, в период формирования наружных половых органов.

### 1.2.2. Методы гормонального исследования

**Тесты функциональной диагностики.** Многие годы в гинекологической практике широко использовались так называемые тесты функциональной диагностики (ТФД) для определения функционального состояния РС: подсчет кариопикнотического индекса (КПИ, %) эпителия влагалища, феномен «зрачка» и измерение натяжения шеечной слизи, измерение базальной  $T^{\circ}$ .

В современной гинекологической практике используется только метод измерения базальной  $T^{\circ}$ . Проведение этого метода многократно описано во многих руководствах и справочниках, поэтому напомним только о трех основных типах базальной  $T^{\circ}$ . Двухфазный тип, с подъемом во вторую фазу в течение 10–12 дней на  $0,4^{\circ}\text{C}$  по сравнению с температурой в первую — овуляторный тип; монофазный тип — монотонная температура в течение всего цикла ниже  $37^{\circ}\text{C}$ ; и третий тип с укороченной, менее 8 дней, второй фазой, свидетельствующий о гипофункции желтого тела яичника или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ).

Весьма точным методом оценки функции яичников является гистологическое исследование соскоба эндометрия. Секреторный эндометрий, удаленный при выскабливании матки за 2–3 дня до начала менструации, с точностью до 92 % указывает на произошедшую овуляцию. Однако следует помнить, что достаточное для секреторной трансформации эндометрия количество прогестерона (П) может быть при относительно редком нарушении овуляции — лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ) без овуляции.

Для достоверной гистологической диагностики должен удаляться весь функциональный слой эндометрия. У больных с гиперпластическими процессами или атипией эндометрия *частичное* выскабливание как контроль за эффективностью гормональной терапии недопустимо из-за онкологической настороженности. При подозрении на полипы, миоматозные

субмукозные узлы выскабливание рекомендуется производить под визуальным гистероскопическим контролем.

На состояние эндометрия оказывают влияние эстрогены и П; гистоструктура эндометрия у женщин с овуляторным циклом четко соответствует дню менструального цикла (табл. 1.3).

Таблица 1.3

### Изменения в эпителии и строме эндометрия в течение овуляторного менструального цикла

Фаза цикла	День цикла	Железы эндометрия	Строма эндометрия
Ранняя пролиферация	—7...—5	Прямые с маленьким круглым поперечным сечением, ядра расположены базально, митозы отдельные	Веретенообразные клетки с относительно большим ядром, митозы редки
Средняя пролиферация	—10...—8	Удлиненные с небольшой извитостью, ядра псевдостратифицированы, в некоторых из них содержатся мелкие ядрышки, множественные митозы	Строма разрыхлена, отечна, множественные митозы
Поздняя пролиферация	—11...—0	Значительно извитые, просвет широкий, ядра расположены на различных уровнях, увеличены, овальной формы	Отек уменьшается, ядра клеток более крупные, число митоз уменьшается
Ранняя секреция	+2...+4	Просвет широкий, ядра расположены базально, субнуклеарные вакуоли проникают в ядра, исчезают митозы	Относительно компактна, митозы редкие
Средняя секреция	+5...+9	Пилообразно-зубчатой формы, максимальная секреция в просвете желез, митозов нет	Максимальный отек, появление псевдодендральных скоплений клеток вокруг мелких артерий
Поздняя секреция	+10...+13	Регрессия желез, усиление складчатости стенок, ядра некоторых клеток пикнотические	Максимальная предецидуальная реакция; инфильтрация лейкоцитами

Примечание: точка отсчета овуляции соответствует «0».

При выскабливании эндометрия с диагностической целью следует учитывать особенности менструального цикла и клиническую картину заболевания. При сохраненном ритме менструального цикла выскабливание производят за 2–4 дня до очередной менструации; при ациклических кровотечениях — во время кровотечения; при подозрении на сопутствующий эндометрит — только в I фазу цикла, до 8–9-го дня цикла. При трактовке результатов выскабливания, выполненного во время кровотечения, следует помнить, что мелкоклеточная и лейкоцитарная инфильтрация, которая всегда сопровождает десквамацию эндометрия при кровотечении, может симулировать картину эндометрита. Неоправданный диагноз эндометрита приводит к неоправданной терапии. Хронический эндометрит (ХЭ) — это гистологический диагноз, характеризуется наличием плазматических клеток в соскобах, полученных в I фазу цикла, не позднее 10-го дня цикла.

Из цитологических методов исследования основным является так называемый **Pap test** — цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау, взятых специальным инструментом из цервикального канала и с поверхности шейки матки. Метод незаменим как скрининговое исследование у женщин с кольпоскопически выявленными изменениями шейки матки и как обязательное скрининговое исследование у женщин в возрасте после 40 лет. Метод позволяет выявлять атипические изменения в клетках поверхности шейки и цервикального канала шейки матки.

**Аспирация эндометрия** с последующим цитологическим исследованием как диагностический метод себя не оправдал. Результаты часто недостоверны, что при подозрении на онкологические заболевания недопустимо.

Более информативно гистологическое исследование образцов эндометрия, полученных специально сконструированным гибким катетером с поршнем, создающим отрицательное давление (Пайпель), засасывающим кусочки эндометрия для последующего гистологического исследования. Метод рекомендуется для контроля за состоянием эндометрия при проведении консервативного лечения гиперплазии эндометрия [1].

**Определение половых и гонадотропных гормонов в плазме крови** в современной клинике — рутинный метод исследования. Определение метаболитов гормонов в моче практически не используется. Исключение составляет определение 17-КС-метаболитов андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения, что не позволяет уточнить их источник при клинических проявлениях гиперандрогении.

Стало возможно определять свободные формы тестостерона (Тст) и эстрадиола ( $E_2$ ), рутинным стало определение дегидроэпиандростерона (ДЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) — предшественников Тст, образующихся преимущественно в надпочечниках, дигидротестостерона (ДТ) образующегося из Тст.

Колебания уровня гонадотропных гормонов в плазме (расчет по системе СИ) здоровых женщин репродуктивного возраста составляют: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 5–30 МЕ/л (в овуляторный пик уровень ФСГ в 2 раза выше, чем в базальный); лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 5–20 МЕ/л (уровень ЛГ в 3 раза выше в овуляторный пик, чем в базальный). Гипогонадотропным считают уровень ниже 5 МЕ/л для ЛГ и ФСГ, гипергонадотропным — выше 20–30 МЕ/л для ФСГ и выше 40 МЕ/л для ЛГ.

В современных условиях каждая лаборатория при проведении анализов сообщает нормативы уровней гормонов, поэтому мы считаем себя вправе не приводить подробные данные.

Гормональные исследования должны проводиться целенаправленно, с учетом и оценкой клинической симптоматики. Основными показаниями к их проведению являются:

- бесплодие в сочетании с гирсутизмом и нарушениями цикла;
- аменорея (первичная и вторичная);
- проведение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (гормональный мониторинг).

**Функциональные пробы** проводят при первичной и вторичной аменорее с целью определения степени недостаточности эстрогенной функции яичников и резервных возможностей

РС. Перед выполнением функциональных проб обязательно исключаются опухоли органов РС — проводятся УЗИ, рентгенологическое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

**Проба с гестагенами** (прогестагены, прогестины — синонимы). Таблетированные прогестагены (норколут, премолют-нор в дозе 5 мг/сут, дюфастон) в дозе 10–20 мг/сут или раствор П 1% или 2,5% внутримышечно ежедневно или через день соответственно в течение 10 дней.

**Проба положительная:** появление менструальноподобных выделений на 2–6-й день после отмены препарата. Дефицит эстрогенов незначительный, имеется дефицит П, исключена маточная форма аменореи.

**Проба отрицательная:** выраженный дефицит эстрогенов, не исключена маточная форма аменореи.

**Проба с эстрогенами и гестагенами.** Препараты эстрогенов: эстрофем, прогинова по 2 мг (2 табл./сут), этинилэстрадиол (ЭЭ) 0,10 мг (микрофоллин 2 табл./сут) перорально в течение 10 дней и более до феномена «зрачка» +++ или КПИ 50–60 %, после чего назначают гестагены (см. «Проба с гестагенами»).

**Проба отрицательная:** маточная форма аменореи, органические изменения в эндометрии.

**Проба с кломифеном.** Пробу следует проводить после самостоятельной или индуцированной менструальной реакции в ответ на введение половых гормонов.

Кломифен назначают в дозе 100 мг в день на 3, 4, 5, 6, 7-й или 5, 6, 7, 8 и 9-й дни цикла. Эффективность пробы контролируется УЗИ на 13–15-й день цикла для определения толщины эндометрия и диаметра доминантных фолликулов, которые при положительной пробе достигают преовуляторных размеров — диаметр фолликула 18–20 мм, толщина эндометрия 8 (10)–10 (12) мм.

Контролем также является изменение базальной  $T^{\circ}$  и появление или отсутствие менструальноподобной реакции на 26–30-й день цикла. Возможны три варианта базальной температуры:

- монофазная, но менструальная реакция есть — цикл ановуляторный;

- укороченная вторая фаза, менее 8 дней, — недостаточность желтого тела;
- двухфазная — цикл овуляторный.

*Проба отрицательная:* отсутствие подъема уровня гонадотропинов, монофазная температура, отсутствие менструальноподобной реакции свидетельствуют о нарушении функциональной способности гипоталамуса или гипофиза к выделению гонадотропин рилизинг-гормона (ГнРГ) или гипофиза к выделению гонадотропинов.

**Проба с гонадотропинами.** Гонадотропные препараты (мегон, пергонал и др.), содержащие ФСГ и ЛГ в дозе по 75 МЕ, вводят ежедневно или через день в течение 7–10 дней под контролем содержания  $E_2$  в крови и ежедневного УЗИ-мониторинга, при котором измеряются парентерально диаметр доминантных фолликулов и толщина эндометрия.

*Проба положительная:* увеличение размеров фолликулов и достижение ими преовуляторных размеров, а также повышение содержания  $E_2$  в крови до преовуляторных значений свидетельствуют о гипоталамо-гипофизарном уровне поражения и сохраненной функциональной активности яичников.

*Проба отрицательная:* отсутствие этих изменений свидетельствует о рефрактерности яичника к гонадотропинам, т. е. об яичниковом уровне поражения. Но эта проба не дифференцирует гипоталамический и гипофизарный уровень поражения.

**Проба с ГнРГ.** Проба проводится для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного уровня поражения. Внутривенно вводят 100 мкг синтетического ГнРГ. До начала введения препарата и через 15, 30, 60 и 120 мин после этого через постоянный катетер из локтевой вены берут кровь для определения содержания ЛГ.

*Проба положительная:* к 60-й минуте отмечают нарастание содержания ЛГ, что указывает на сохраненную функцию передней доли гипофиза и доказывает гипоталамический уровень поражения РС.

**Проба с дексаметазоном (глюкокортикоидными препаратами).** Проба проводится для уточнения источника гиперандр-

рогении, а также для установления функционального или опухолевого генеза гиперандрогении.

Проба основана на способности дексаметазона подавлять образование и выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и — опосредованно — уменьшать образование и выделение андрогенов в надпочечниках.

Дексаметазон назначают в дозе 0,5 мг каждые 6 ч (2 мг в сутки) в течение 3 суток. За два дня до пробы и в последний день ее проведения определяют содержание в крови Тест, ДЭА-С и 17-ОНП. Если такая возможность отсутствует, определяют уровень 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче.

*Проба положительная:* снижение исходных показателей более чем на 50 %, указывающее на надпочечниковое происхождение андрогенов и исключающее их опухолевый характер.

**Проба с АКТГ — синактеном** (см. п. 4.6. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»).

### 1.2.3. Эндоскопические методы

**Кольпоскопия** — первый эндоскопический метод, нашедший широкое применение в гинекологической практике. Диагностическая ценность метода очень высока: кольпоскопия позволяет производить детальный осмотр влагалищной части шейки матки, стенок влагалища и вульвы. В конструкцию кольпоскопа входят оптическая система линз с фокусным расстоянием 25–28 см и сменными окулярами, обеспечивающими увеличение в 6–28 раз.

В гинекологической практике последовательно выполняются следующие виды кольпоскопического исследования.

*Простая кольпоскопия.* Осмотр влагалищной части шейки матки, имеющий ориентировочный характер. Определяют форму, величину шейки и наружного зева, цвет, рельеф слизистой оболочки, границу плоского эпителия, покрывающего шейку, и цилиндрического эпителия цервикального канала.

*Расширенная кольпоскопия.* Осмотр проводят после обработки шейки матки 3 % раствором уксусной кислоты, которая вызывает кратковременный отек эпителия, набухание клеток

шиповидного слоя, сокращение подэпителиальных сосудов и уменьшение кровоснабжения. Действие уксусной кислоты продолжается в течение 4 мин. После изучения кольпоскопической картины шейки, обработанной уксусной кислотой, проводят так называемую пробу Шиллера — смазывание шейки ватным тампоном, смоченным 3 % раствором Люголя. Йод, содержащийся в растворе, окрашивает гликоген в клетках здорового неизмененного плоского эпителия шейки в темно-коричневый цвет. Истонченные клетки (атрофические возрастные изменения), а также патологически измененные клетки при различных дисплазиях шеечного эпителия бедны гликогеном и раствором йода не прокрашиваются. Таким образом выявляются зоны патологически измененного эпителия и обозначаются участки для биопсии шейки матки.

**Гистероскопия.** Широкое внедрение в клиническую практику гистероскопии (ГС) относится к середине 1970-х годов.

В нашей стране метод был внедрен при активном участии Г. М. Савельевой и ее учеников [2].

**Показания к проведению ГС:**

1. Маточные кровотечения у женщин любого возраста циклического и ациклического характера, клиническая картина которых и данные анамнеза позволяют заподозрить внутриматочную патологию: например, миому матки с субмукозным расположением узла, полипы, аденомиоз и рак эндометрия, а также инородное тело в полости матки (обрывки внутриматочного контрацептива (ВМК), маленькие кости после аборта и пр.). Особо следует отметить необходимость ГС у женщин, у которых после лечебно-диагностического выскабливания, произведенного по поводу маточного кровотечения, продолжают кровянистые выделения. По данным ГС установлено, что при выскабливании слизистой оболочки тела матки полное удаление эндометрия отмечается лишь в 35 % наблюдений; при полипах эндометрия или выраженной гиперплазии его (полиповидная форма ЖКГ) при контрольной ГС обнаруживаются остатки полипов или измененного эндометрия,



которые и являются причиной продолжающегося кровотечения. ГС рекомендуется при повторных самопроизвольных абортах I триместра беременности.

2. Контроль за терапией гиперпластических процессов эндометрия. Выявление гистероскопической картины атрофического эндометрия в сочетании с другими данными исследования (цитологическая картина аспирата эндометрия, гистологическое исследование эндометрия) позволяет считать терапию успешной и в ряде наблюдений отказаться от диагностического выскабливания.
3. Подозрение на внутриматочные синехии, порок развития матки (например, внутриматочная перегородка).

**Противопоказаниями** к проведению ГС являются: соматические заболевания (тромбофлебит острый, пиелонефрит, пневмония, грипп, ангина и др.); тяжелое состояние женщины при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, почек; острые воспалительные заболевания половых органов, обнаружение во влагалищных мазках трихомонад, хламидий, грибка молочницы, большого числа лейкоцитов.

**Осложнения при ГС.** Обострение хронического воспалительного процесса встречается довольно редко.

К числу осложнений относится перфорация матки. Перфорация происходит, как правило, при зондировании или расширении цервикального канала у женщин старшей возрастной группы (после 55–60 лет). На перфорацию указывает такой симптом, как отсутствие обратного тока жидкости при использовании жидкостной ГС.

Перечисленные осложнения при ГС составляют десятые доли процента, т. е. встречаются реже, чем при выскабливании матки [2].

ГС не является исключительно диагностической процедурой. Во время ее выполнения можно производить **хирургические манипуляции**: выскабливание эндометрия, удаление полипа с криодеструкцией ложа, удаление небольших миоматозных узлов, расположенных субмукозно, рассечение синехий, рассечение внутриматочной перегородки, удаление ВМК или их частей с утеранной нитью и др.

Под контролем ГС производится деструкция эндометрия с применением лазерной или электроэнергии, *абляция (резекция)* эндометрия с помощью специально сконструированного резектоскопа. При этом удаляется эндометрий, включая базальный слой. Результатом абляции является облитерация полости матки — сращение стенок. Впервые метод был применен в 1980 г. Goldrath M. [3]. Однако опыт показал, что примерно в 20 % случаев полностью удалить базальный слой не удастся. Возможно образование полостей с пролиферирующим эндометрием [4, 5, 6]. Абляция показана при полипах и гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном возрасте. Учитывая сказанное выше, при атипической гиперплазии (ГА) эндометрия эта процедура не рекомендуется [7].

**Лапароскопия.** Лапароскопия, так же как и ГС, стала широко внедряться в гинекологическую практику с 1970-х годов.

Трудно переоценить диагностические возможности, которые получила практическая гинекология с внедрением лапароскопии в повседневную практику. Достаточно сказать, что диагноз прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта внематочной беременности может быть поставлен или отвергнут в течение нескольких минут [8].

Лапароскопия значительно сокращает время обследования больных с некоторыми формами бесплодия и нарушений менструального цикла. Такая причина, как эндометриоз, может быть выявлена без каких-либо дополнительных исследований; характерная макроскопическая картина поликистозных яичников (ПКЯ) при лапароскопии позволяет установить этот диагноз (при соответствующих клинической картине и анамнезе) без дополнительных длительных исследований.

В современной гинекологической клинике лапароскопическим доступом производится удаление доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, удаление матки (экстирпация и надвлагалищная ампутация с придатками или без придатков), операции по поводу распространенного эндометриоза. Такие операции, как консервативная миомэктомия, удаление маточных труб, восстановление их проходимости, клиновидная резекция ПКЯ, давно стали рутинными.

С диагностической целью лапароскопию проводят по следующим показаниям:

- уточнение проходимости маточных труб и выявление уровня окклюзии (производится одновременно с хромопертурбацией);
- уточнение диагноза ПКЯ (редко);
- уточнение характера аномалий развития матки;
- выяснение причин тазовых болей;
- уточнение причин бесплодия (при доказанных овуляторных циклах и проходимости маточных труб).

**Экстренным показанием** к лапароскопии является необходимость дифференциального диагноза между хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и гинекологическими заболеваниями или неясность клинической картины заболевания:

- дифференциальная диагностика между острым аднекситом и аппендицитом;
- подозрение на разрыв или микроперфорацию пиосальпинкса;
- дифференциальная диагностика между воспалением придатков и прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта внематочной беременностью или апоплексией яичника.

**Противопоказаниями** к плановой лапароскопии являются:

- сердечно-сосудистая или легочная патология в стадии декомпенсации;
- инфекционные заболевания, включая ангину и грипп;
- тяжелый гепатит, декомпенсированный сахарный диабет;
- нарушения свертывающей системы крови (геморрагические диатезы);
- повторные лапароскопии в анамнезе при наличии указаний на осложненный послеоперационный период (перитонит);
- наличие грыжи (пупочной, диафрагмальной, послеоперационной).

Все противопоказания к проведению экстренной лапароскопии являются относительными.

Лапароскопия, даже диагностическая, требует общей анестезии и полного операционного оборудования.

**Осложнения при лапароскопии** принято делить на тяжелые (ранение кишечника или внутрибрюшных сосудов) и легкие (подкожная эмфизема, ранение сосудов подкожной клетчатки). Частота тяжелых осложнений зависит от квалификации и опыта врача, выполняющего лапароскопию, и не превышает 1 %. Легкие осложнения встречаются несколько чаще — до 5 %.

При самом тщательном удалении воздуха (или газа) из брюшной полости, введенного при наложении пневмоперитонеума, над печенью остается воздух (или газ) в количестве 400–500 мл. Поэтому подавляющее число женщин в первые сутки после лапароскопии отмечают тяжесть в области печени или боль в правом плече (так называемый френикус-симптом), которые самостоятельно проходят на вторые сутки.

В последние годы предложена **трансвагинальная гидролапароскопия**. Пункцией заднего свода вводится физиологический раствор и лапароскоп. Осмотр позадматочного пространства, труб, яичников в жидкости как в расширяющей среде мало уступает по достоверности результатов традиционной лапароскопии. Диагноз, установленный с применением гидролапароскопии, совпадал с основанным на данных лапароскопии в 92,3 % случаев [9].

Гидролапароскопия выполняется в амбулаторных условиях под местной анестезией, что расценивается авторами как преимущество. Противопоказанием является фиксированное retroflexio матки и спаечный процесс, который нередко встречается при эндометриозе и воспалительных процессах в малом тазу.

Напомним, что в 50-х годах была предложена кульдоскопия — осмотр позадматочного пространства и, по возможности, малого таза через задний свод влагалища специальным прибором — кульдоскопом. Этот метод распространения не получил (возможно, потому что в то время не было стекловолоконной оптики), но, несомненно, он послужил толчком к

развитию эндоскопических методов диагностики и лечения. В настоящее время гидролапароскопия используется редко, и пока трудно предсказать ее судьбу в гинекологической клинике.

#### 1.2.4. Ультразвуковое исследование

УЗИ относится к неинвазивным инструментальным методам и может быть выполнено практически у любой больной независимо от ее состояния.

В гинекологической практике УЗИ используется для диагностики заболеваний и опухолей матки, придатков, для выявления аномалий развития матки, для контроля за ростом фолликула, произошедшей овуляцией, для регистрации толщины эндометрия и выявления его гиперплазии и наличия полипов.

У здоровых женщин репродуктивного возраста длина матки составляет 3,6–5,9 см при индивидуальных колебаниях, зависящих от числа беременностей и родов, от 5,5 до 8,3 см; ширина — 5,1 (4,6–6,2) см; переднезадний размер — 3,6 (2,8–4,2) см. Отмечены незначительные колебания размеров матки в зависимости от фазы цикла. Так, к моменту овуляции величина матки уменьшается, к моменту наступления очередной менструации — увеличивается. Шейка матки выявляется на эхограммах как образование цилиндрической или конической формы, соединяющееся под углом с телом матки. В центре удается выявить линейный эхосигнал — канал матки. Длина шейки матки у здоровых женщин репродуктивного возраста равна 2,0–2,5 см.

М-эхо — эхографическое изображение эндометрия. М-эхо существенно меняется в течение менструального цикла; в фазе пролиферации полость матки визуализируется в виде тонкой гиперэхогенной полоски, в фазе секреции эхопозитивная полоска заметно утолщается, вокруг нее определяется зона пониженной эхогенности. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (ЖКГ) определяется как образование повышенной эхогенности в зоне М-эха. Эхоскопию матки следует рассматривать как скрининговый метод выявления внутриматочной патологии, способствующий рациональному выбору более информативных методов [10].

У здоровых женщин величина яичников не превышает трети поперечного размера матки на эхограмме. Это соотношение является критерием нормальной величины яичников, что имеет важное диагностическое значение для выявления увеличения яичников, например, при диагностике ПКЯ, опухолей и опухолевидных образований небольшого размера.

У большинства женщин наблюдается увеличение одного из яичников в середине цикла за счет развития преовуляторного фолликула, диаметр которого в среднем составляет  $20,2 \pm 2,0$  мм. Ультразвуковое исследование используют при лечении эндокринного бесплодия для контроля эффективности медикаментозной стимуляции овуляции. Наблюдения в динамике после применения кломифена или гонадотропных препаратов показали, что при индуцированной овуляции диаметр преовуляторного фолликула значительно больше, чем при спонтанной овуляции, достигает 25 мм.

При стимуляции суперовуляции в протоколе ЭКО размеры яичников при УЗИ увеличиваются за счет образования множественных кистозных фолликулов диаметром до 35–45 мм и более.

Ультразвуковым симптомом произошедшей овуляции является исчезновение изображения фолликула и появление уровня жидкости в позадаточном пространстве в виде эхонегативной полоски. Эта жидкость появляется в результате не только излития содержимого фолликула, но и увеличения секреции перитонеальной жидкости после овуляции до 20 мл. Возможно, к этой жидкости примешивается кровь вследствие незначительного выделения ее из места разрыва овулировавшего фолликула.

С помощью УЗИ установлены нормальные размеры матки и яичников у женщин, девушек и девочек. Необходимые в повседневной практике данные заимствованы из работ В. Н. Демидова и Б. И. Зыкина (1990, 1991), Н. С. Мартыш (1984), А. Н. Стрижакова и А. И. Давыдова (1997), В. В. Миткова, М. В. Медведева (1997) [10, 11, 12, 13] и представлены в табл. 1.4–1.7.

Наличие родов в анамнезе увеличивает каждый размер матки на 0,7–1,2 см.

Таблица 1.4

**Размеры матки у женщин репродуктивного возраста, см**

Длина (без шейки)	3,6–5,9
Переднезадний размер	2,8–4,2
Ширина	4,6–6,2

В постменопаузе (после 60 лет) размеры уменьшаются до 3,5–2,2–1,3 см соответственно.

Таблица 1.5

**Толщина эндометрия (М-эхо), мм**

Начало первой фазы цикла	<u>5–7</u>
Конец первой фазы цикла	9–12
Конец второй фазы цикла — 22–26-й день цикла	10–14
Гиперплазия эндометрия	15–20
Аденокарцинома эндометрия	> 20
Толщина эндометрия в постменопаузе более 3 лет	< 5

Таблица 1.6

**Размеры яичников у женщин репродуктивного возраста, см**

Длина ( <i>L</i> )	2,9±0,4
Ширина ( <i>S</i> )	2,7±0,2
Толщина ( <i>H</i> )	1,4±0,4
Объем яичников ( <i>V</i> ), см <sup>3</sup> : в репродуктивном периоде	5,7±0,4 (до 9)
в постменопаузе	3,5–2,6 (в зависимости от ее длительности)
Диаметр преовуляторного фолликула в репродуктивном возрасте	2,0±2

Объем яичников рассчитывают по формуле

$$V = 0,523(L \times S \times H),$$

где 0,523 — постоянный коэффициент.

Таблица 1.7

## Размеры матки и яичников у девочек и девушек [11]

Возраст, годы	Длина матки, см	Ширина матки, см	Переднезадний размер матки, см	Объем яичника, см <sup>3</sup>
2-7	3,19±0,8	1,5±0,05	0,9±0,7	1,7±0,25
8-9	3,5±0,06	1,7±0,06	1,1±0,04	2,5±0,3
10-11	4,9±0,2	2,0±0,1	1,5±0,1	3,3±0,2
14-16	Длина тела 4,25±0,1 Длина шейки 2,57±0,03	3,8±0,8	2,82±0,1	6,9±0,3
17-19	Длина тела 4,8±0,11 Длина шейки 2,6±0,1	4,1±0,1	3,3±0,04	8,8±0,4

Диагностические возможности эхоскопии значительно расширились с использованием влагалищных датчиков, которые позволяют получать весьма информативные данные о состоянии эндометрия, миометрия, структуре яичников. К настоящему времени опубликованы многочисленные данные по описанию эхоскопических особенностей функциональных кист яичников, эндометриальных полипов, аденомиоза, миом, гиперпластического эндометрия. Уточнена эхоскопическая картина ПКЯ, характеристика доминантных фолликулов, признаков произошедшей овуляции.

**Допплерометрия** основана на исследовании кровотока в артериях и венах внутренних органов.

В медицине эффект Доплера применяется в основном для измерения скорости тока крови, причем отражающей поверхностью в данном случае служат клетки крови и, в первую очередь, эритроциты. Под кривыми скоростей кровотока подразумевается графическое отражение изменений средней моментальной или максимальной скорости на протяжении сердечного цикла.



Систола-диастолическое соотношение, индекс резистентности, пульсационный индекс отражают сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла.

Наиболее широкое применение доплерометрия получила в кардиологии и ангиологии, главным образом в целях диагностики и оценки степени тяжести окклюзивных поражений сосудов.

С конца 1980-х годов появляются данные о доплерометрическом исследовании кровотока при различных гинекологических заболеваниях и при проведении ЭКО [14]. Уже первые исследования показали, что ему принадлежит будущее в ранней диагностике злокачественных новообразований и эндоринных форм бесплодия, обусловленных нарушением процессов овуляции.

При доплерометрии возможно получение цветowych картграмм, отражающих сосудистую сеть органа или новообразования. При этом получают картину сосудов, по которым кровь протекает к органу и оттекает от него, разного цвета (например, красный и синий соответственно). Интенсивность кровоснабжения (сосудов) при злокачественных новообразованиях значительно выше, чем при доброкачественных, что имеет большое значение и повышает информативную диагностическую ценность доплерометрии по сравнению с обычным УЗИ [15].

**Эхогистеросальпингография.** В 1981 г. Nannim R. предложил использовать ультразвук для оценки состояния и проходимости маточных труб. В полость матки вводилась специальная жидкость «Эховист» (суспензия микрочастиц галактозы в 20 % растворе глюкозы), которая, правда, вскоре была с успехом заменена физиологическим раствором. Во время введения жидкости при помощи УЗ-влагалищного датчика контролируется прохождение жидкости по трубам и проникновение ее в позадиматочное пространство. При этом отчетливо визуализируется полость матки и выявляется такая патология, как полипы, субмукозные миоматозные узлы, внутриматочные синехии. Точность эхогистероскопической оценки проходимости маточных труб, по данным авторов, применявших этот метод,

достигает 92–100 % по сравнению с хромолапароскопией, точность которой принималась за 100 % [13].

От гистеросальпингографии (ГСГ) метод выгодно отличается отсутствием ионизирующей радиации, аллергических реакций на йодистые препараты, используемые при ГСГ, простотой выполнения и хорошей переносимостью даже без обезболивания. Исследование проводится, как и ГСГ, на 5–7-й день цикла, по тем же показаниям: определение проходимости маточных труб и выявление внутриматочной патологии.

### 1.2.5. Рентгенологические методы исследования

Несмотря на широкое внедрение УЗИ, рентгенологические методы остаются широко распространенными, и это прежде всего относится к ГСГ. Гистеросальпингография давно используется в гинекологической практике для установления проходимости маточных труб, выявления анатомических изменений в полости матки, спаечного процесса в области малого таза. Методика проведения ГСГ подробно описана в руководствах и учебниках по гинекологии. Тем не менее необходимо еще раз подчеркнуть некоторые особенности техники ее проведения.

Для определения проходимости маточных труб целесообразнее производить ГСГ на 5–7-й день менструального цикла, что значительно уменьшает частоту ложноотрицательных результатов. Устье маточных труб в I фазу цикла широко открыто и не препятствует проникновению контрастного вещества из полости матки в маточные трубы, в то время как секреторный эндометрий конца II фазы цикла может вызвать функциональную обструкцию внутреннего отверстия маточных труб. Кроме того, физиологическая гипертрофия его (складчатость секреторного эндометрия) может быть расценена как гиперпластический процесс эндометрия.

Оценка состояния эндометрия с помощью ГСГ малоинформативна. Пролiferативный эндометрий на ГСГ не виден, полость матки в I фазу менструального цикла приближается к треугольной, секреторный эндометрий в конце фазы секреции придает полости матки извилистые очертания. Уменьшение тонуса миометрия под влиянием II в это время несколько

изменяет форму полости матки — она становится грушевидной. Определенное значение имеет рентгенологическая картина перешейка матки в диагностике истмикоцервикальной недостаточности вне беременности. В I фазу цикла перешеек уже, чем во II фазу. Патогномичным признаком истмикоцервикальной недостаточности считается ширина канала перешейка более 0,5 см.

### **Рентгенографическое исследование черепа**

Рентгенологическое исследование формы, размеров и контуров турецкого седла — костного ложа гипофиза — используется для диагностики опухоли гипофиза, например, при гиперпролактинемии.

На прицельном снимке турецкого седла или на общей краниограмме измеряют сагиттальный, т. е. наибольший переднезадний, размер седла — от бугорка седла до переднего края спинки. Этот размер не совпадает с таковым входа в седло. Сагиттальный размер в среднем составляет 12 мм (колебания — от 9 до 15 мм). Вертикальный размер, или высота седла, измеряется линией, идущей от наиболее глубокой точки дна до места пересечения с диафрагмой седла. Вертикальный размер в среднем равен 9 мм (колебания — от 7 до 12 мм).

Соотношение высоты и длины турецкого седла, так называемый индекс седла, в процессе роста организма меняется. В детстве он больше или равен единице, в половозрелом возрасте — меньше единицы.

При изучении рентгенологической картины турецкого седла Бухман А. И. [16] называет следующие ранние симптомы опухоли гипофиза:

- локальный остеопороз стенок седла;
- тотальный остеопороз стенок седла без изменений структуры костей свода черепа;
- локальное истончение костных стенок седла (атрофия);
- неровность участка внутреннего контура костной стенки седла;
- частичное или тотальное истончение передних и задних клиновидных отростков.

Эти симптомы являются показанием для КТ или МРТ области турецкого седла.

### **Компьютерная томография**

С помощью КТ можно получить продольные изображения исследуемой области, реконструировать срезы и в итоге получить срез в сагиттальной, фронтальной или в любой заданной плоскости. КТ дает полное пространственное представление об исследуемом органе, патологическом очаге, позволяет получить количественную информацию о плотности определенного слоя, давая возможность, таким образом, судить о характере поражения. Основным преимуществом КТ является то, что получаемые структуры не накладываются друг на друга. Минимальная величина патологического очага, определяемого в помощью КТ, составляет 0,5–1 см.

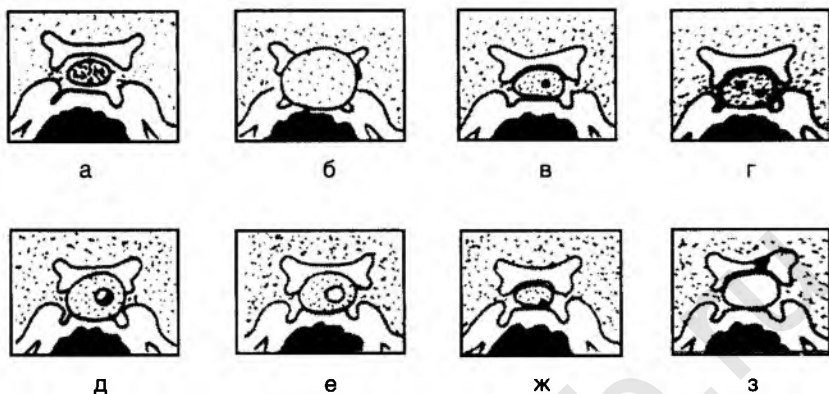
В клинической практике применение КТ в 16 % случаев дает информацию, которую невозможно получить никаким другим методом исследования.

Лучевая нагрузка на пациента при КТ ниже лучевой нагрузки при проведении исследования с получением большого количества срезов (от 20 до 40) и не выше, чем при традиционном рентгенологическом исследовании.

В настоящее время КТ области турецкого седла является основным методом, позволяющим дифференцировать так называемую функциональную гиперпролактинемию от пролактин-секретирующей аденомы гипофиза (рис. 1.1).

В гинекологии серьезным конкурентом КТ является лапароскопия, применяемая в настоящее время с диагностической и с лечебной целями.

Использование метода МРТ получило высокую оценку в диагностике патологии органов малого таза. Информативная ценность метода определяется высокой разрешающей способностью применяемых аппаратов, позволяющей не только определить наличие новообразования яичников и матки, но и, с большой долей вероятности, установить его структуру: эндометриодная, фолликулярная или дермоидная киста, раковая опухоль и т. д. [17]. Известным ограничителем использования МРТ



**Рис. 1.1.** Схематическое изображение состояния гипофиза на КТ в норме и при различных патологических процессах:

*а* – неизменный гипофиз; *б* – макроаденома гипофиза; *в* – микроаденома гипофиза (монофокусная форма); *г* – микроаденома гипофиза (мультифокусная форма); *д* – аденома гипофиза с кистозным компонентом; *е* – киста гипофиза; *ж* – обызвествление твердой мозговой оболочки, симулирующее микроаденому гипофиза; *з* – «пустое» турецкое седло (Булатов А. А. и соавт. [25])

в гинекологической практике является не только ее высокая стоимость, но и наличие такого конкурента, как лапароскопия. Наиболее широкое применение МРТ получила, по вполне понятным причинам, в нейрохирургической клинике.

### 1.2.6. Генетические исследования

Генетические исследования проводятся в специальных лабораториях, требуют специальных знаний и оборудования. Поэтому детали этих исследований в настоящем руководстве приводить нецелесообразно.

**Основными показаниями** для проведения генетических исследований являются:

- первичная аменорея с отсутствием или выраженным недоразвитием вторичных половых признаков;
- первичная аменорея с нарушением строения наружных половых органов (вирилизация);

- первичная аменорея в сочетании с множественными пороками развития (низкий рост, короткая шея с крыло-видными складками, прогнатизм, третье веко);
- указания на генетические заболевания и пороки развития у кровных родственников;
- проведение протокола ЭКО женщинам в возрасте старше 35 лет.

К числу генетических исследований относятся:

- **определение полового хроматина** в ядрах клеток слизистой оболочки внутренней поверхности щеки. Половой хроматин представляет собой неактивную X-хромосому и определяется на внутренней поверхности оболочек ядра. При правильном наборе хромосом у женщин, т. е. 46,XX процентное содержание полового хроматина колеблется от 16 до 28 %. У мужчин при наборе хромосом 46,XY половой хроматин не определяется. При количественном нарушении набора хромосом содержание полового хроматина уменьшается у женщин, у мужчин — появляется половой хроматин. Метод является скринингом для исследования количественного и качественного хромосомного набора;
- **исследование хромосом** в культуре клеток лимфоцитов периферической крови. Процесс митотического деления клеток останавливают на определенной стадии деления — метафазе, во время которой исчезает мембрана ядра, а хромосомы локализуются в середине клетки, становясь доступными для исследования. На этом этапе выявляются количественные отклонения от нормального числа хромосом и их структурные аномалии.

К генетической патологии, обусловленной нарушениями числа хромосом, относится ДГ, при которой встречается набор с одной половой хромосомой, а именно 45,ХО, или так называемый «мозаичный набор», когда разные клоны клеток содержат разные количественные наборы хромосом, причем в разных клонах могут присутствовать как X-, так и Y-хромосомы. Присутствие Y-хромосомы или только ее участка нарушает

формирование полноценной половой железы (яичника). В неполноценной гонаде развиваются элементы яичка, потенциально склонные к озлокачествлению. Примерами нарушения числа хромосом являются синдром Дауна, при котором в 21-й паре аутосом содержится лишняя хромосома, и синдром Клайнфельтера с кариотипом 47 ХХУ, характеризующийся мужским фенотипом с недоразвитием наружных половых органов, нарушением спермообразования, евнухоидным телосложением.

Из патологии, связанной со структурными нарушениями хромосом, в гинекологической практике встречается синдром текстиккулярной феминизации (СТФ). Структурный дефект части Y-хромосомы препятствует формированию полноценного яичка, в котором сперматогенез отсутствует. Синтез Тст не нарушен, но в X-хромосоме отсутствует ген, регулирующий образование рецепторов андрогена [18], и действие Тст блокировано. Классическим примером генного дефекта является врожденная недостаточность коры надпочечников, обусловленная дефицитом гена ответственного за активацию фермента 21-гидроксилазы, участвующего в синтезе гормонов коры надпочечников. У детей гетерозиготных родителей (дефицит фермента имеется у обоих) нарушение синтеза стероидов в 25 % случаев манифестирует в виде АГС, а в 50 % случаев дети являются носителями дефектного гена [19].

### **Преимплантационная диагностика**

После внедрения ЭКО в практику лечения бесплодия стала возможной очень ранняя диагностика генетических аномалий плода. До эры ЭКО проводилась пренатальная диагностика, т. е. дородовая, которая включала анализ биопсийного материала из ворсинок хориона, кожи плода или чешуек кожи, содержащихся в околоплодных водах.

Получение материала для анализа проводилось (и это понятно) инвазивными методами, включающими амниоцентез и представляющими определенный риск прерывания беременности.

Преимплантационная диагностика, как явствует из самого названия, выявляет генетическую хромосомную и генную патологию не только до имплантации, но и до оплодотворения.

Материал для исследования — ооцит (яйцеклетка) извлекается из фолликула при проведении процедуры ЭКО на этапе пункции фолликула. Известно, что ооцит на определенной стадии деления (мейоза) делится на две части, причем каждая из вновь образованных клеток содержит половинный набор хромосом. При этом у мужчин образуются две одинаковые клетки (сперматозоиды), у женщин одна из клеток получает цитоплазму и ядерный материал, т. е. половинный набор хромосом, а вторая образует так называемое направительное (полярное) тельце, содержащее только ядерный материал, т. е. половинный набор хромосом без цитоплазмы. Направительное тельце не является полноценной половой клеткой и не может быть оплодотворено. Но оно содержит набор хромосом, который может быть исследован после отделения направительного тельца, причем без ущерба для основной половой клетки, которая оплодотворяется сперматозоидом и из которой развивается эмбрион [20, 21].

Вторым объектом исследования преимплантационной диагностики является эмбрион. При ЭКО эмбрион до определенной стадии развивается *in vitro*. Установлено, что на стадии 6–8 бластомеров один бластомер может быть удален для исследования хромосомного набора перед пересадкой эмбриона в полость матки без ущерба для дальнейшего развития [22]. В этом случае исследуется не половинный, а полный набор хромосом, что более ценно. Эти исследования проводятся чрезвычайно сложными методами молекулярной биологии, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей определить генные мутации в клетках. Применяется также метод флюоресцентной гибридизации, позволяющий одновременно определять X- и Y-хромосомы и их нерасхождение [23].

Метод преимплантационной диагностики показан супругам с отягощенным анамнезом по гемофилии, при пигментном ретините, серповидно-клеточной анемии, миопатии, заболеваниях, сцепленных с X-хромосомой. Список этот будет расширяться по мере развития наших знаний о генетической патологии. Во многих странах преимплантационная диагностика проводится в процессе программы ЭКО женщи-



нам старше 35 лет, поскольку с возрастом повышается частота дегенеративных изменений в ооцитах — возможно, вследствие нарушения кровоснабжения фолликулов и усиления процессов апоптоза [24].

\* \* \*

В распоряжении гинеколога имеются многочисленные методы лабораторного и инструментального исследования, расширяющие диагностические возможности врача. Чтобы ускорить процесс диагностики и правильно интерпретировать результаты диагностических мероприятий, назначать те или иные исследования следует только после ознакомления с анамнезом и тщательного осмотра пациентки, соблюдая принцип оптимальности:

- минимум исследований;
- минимум затрат;
- максимум информации.

## Список литературы

1. *Lipscomb J. et al.* // American Journal Obstetrics & Gynecology. 1994. Feb. 170.2
2. *Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Капушева Л. М.* // Гистероскопия. 2001. № 6. С. 144–146.
3. *Yoldrath M. et al.* // American Journal Obstetrics & Gynecology. 1981. Vol. 140. P. 14–19.
4. *Bridman S.* // Lancet. 1994. Vol. 344. 893 p.
5. *Sharp N. et al.* // Proceed. World Congress of Hysteroscopy. Feb. 25–27. Miami Beach, 2000.
6. *Cooper K. et al.* // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 1859–1863.
7. *Hodson D., Feldberg J.* // British Journal Obstetrics & Gynecology. 1999. Vol. 106. P. 684–694.
8. *Савельева Г. М., Федоров Н. В.* // Лапароскопия в гинекологии. М., 2000. Т. 9. С. 166–170.
9. *Darai E. et al.* // Human Reproduction. 2000. No. 11. P. 2379–2382.
10. *Стрижаков А. Н., Давыдов А. И.* Клиническая трансвагинальная эхография. М., 1997.
11. *Демидов В. Н., Зыкин Б. И.* УЗ-диагностика в гинекологии. М., 1990.

12. *Зыкин Б. И. и соавт.* Клиническое руководство по УЗ-диагностике / Под ред. Митькова В. В. и Медведева М. В. — 1997. С. 132–174.
13. *Медведев М. К. и соавт.* // УЗ-диагностика. 1996. № 1. 2. С. 6–13.
14. *Каменецкий Б.* // Проблемы репродукции. 2001. № 4. С. 14–19.
15. *Зыкин Б. И., Медведев М. В.* Допплерометрия в гинекологии. 2000. С. 69–85.
16. *Бухман А. И., Кирпатовская Л. Е.* // Проблемы эндокринологии. 1982. № 5. С. 47–51.
17. *Адамян Л. В. и соавт.* // Третий Международный конгресс по эндометриозу. М., 1996, 22–26.04. С. 190–192.
18. *Weidman W. et al.* // Journal Clinic Endocrinol & Metabolism. 1998. Vol. 83. P. 1173–1178.
19. *Speroff L. et al.* // Clinic Gynecology Endocrinology & Infertility. 1994. No. 2. P. 3–16.
20. *Боярский И. Ю. и соавт.* // Проблемы репродукции. 1998. № 2. С. 34–36.
21. *Верлинский Ю. и соавт.* // Проблемы репродукции. 1999. № 1. С. 69–69.
22. *Верлинский Ю.* // Проблемы репродукции. 1997. № 3. С. 50–53.
23. *Курило Л. Ф. и соавт.* // Проблемы репродукции. 1998. № 6. С. 50–56.
24. *Friedman C. et al.* // Fertility & Sterility. 1997. Vol. 68. P. 607–612.
25. *Булатов А. А. и соавт.* // Проблемы репродукции. 2000. № 1. С. 27.

# Онтогенез и регуляция функции репродуктивной системы

## 2.1. Структура и функция репродуктивной системы

За последние годы наши представления о структуре и функции РС значительно расширились. И это произошло, в основном, благодаря углубленному изучению процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях.

Перед традиционным описанием строения и функции РС остановимся на наиболее значимых исследованиях, многие из которых были начаты более 20 лет назад, но результаты их сформулированы и оценены лишь в последние годы:

1. Установлено, что в структурах мозга синтезируются П, ДЭА, ДЭА-С; обнаружены их предшественники: прегненолон и 17-ОНП, а также энзимная система, регулирующая синтез половых гормонов и в яичниках, и в надпочечниках [1, 2]. Был предложен термин «нейростероиды» для гормонов, образующихся в тканях мозга.
2. Помимо рецепторов к половым стероидам, находящихся в ядре, обнаружены рецепторы, расположенные на мембране клетки. Действие гормона через мембранные рецепторы реализуется значительно быстрее, чем через ядерные, — соответственно несколько секунд (минут) и несколько часов (до 25 часов) [3].
3. Установлено наличие двух типов ядерных рецепторов эстрогенов (РЭ) —  $\alpha$  и  $\beta$  и двух типов рецепторов прогесте-

рона (РП) — А и Б [4, 5]. Разные ткани и органы могут иметь как оба, так и только один из рецепторов. Эти данные, несомненно, дадут возможность целенаправленно применять препараты при такой патологии, как гиперплазия эндометрия (ГЭ), мастопатия, а особенно при заместительной гормонотерапии (ЗГТ).

4. Уточнены механизмы передачи гормонального сигнала на межклеточном и внутриклеточном уровнях: пара-, ауто- и интракринные пути. Изучены биологически активные вещества, участвующие в передаче гормонального сигнала на клетки тканей-мишеней. К ним относится новый класс биологически активных веществ — факторов роста (ФР) — основных передатчиков гормонального сигнала. Установлены два типа ФР: 1-й — индукторы выхода клетки из состояния покоя, 2-й — индукторы клеточного деления.

Изучение ФР позволило выяснить основные этапы патогенеза такой патологии, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоз.

5. Очень интенсивно изучается процесс апоптоза — запрограммированной гибели клеток. Апоптоз, являясь нормальным физиологическим процессом, поддерживает нормальную функцию клеток и тканей, регулируя пролиферацию и гибель клеток [6]. Механизм гибели клеток регулируется онкогенами, генами-супрессорами, некоторыми ФР, гормонами (эстрогенами, андрогенами, ФСГ) [7–10].
6. Возникла самостоятельная область медицины — репродуктология, в которую вошли репродуктивная эндокринология, эмбриология, молекулярная биология и генетика. Почвой для нее явилось ЭКО. Возможность получения зрелых ооцитов и эмбрионов на стадии 6–8 бластомеров (клеток) позволило разработать методы преимплантационной диагностики генетически обусловленных заболеваний и хромосомной патологии [11, 12].

Основной функцией РС является воспроизводство, т. е. продолжение биологического вида. Оптимальной функциональной

активности РС достигает к 16–18 годам — возрасту, когда организм находится в оптимальных условиях для зачатия, вынашивания беременности и вскармливания ребенка. Особенностью РС является ее постепенное угасание: с 45 лет — генеративной функции, с 50 лет — менструальной, а затем — гормональной.

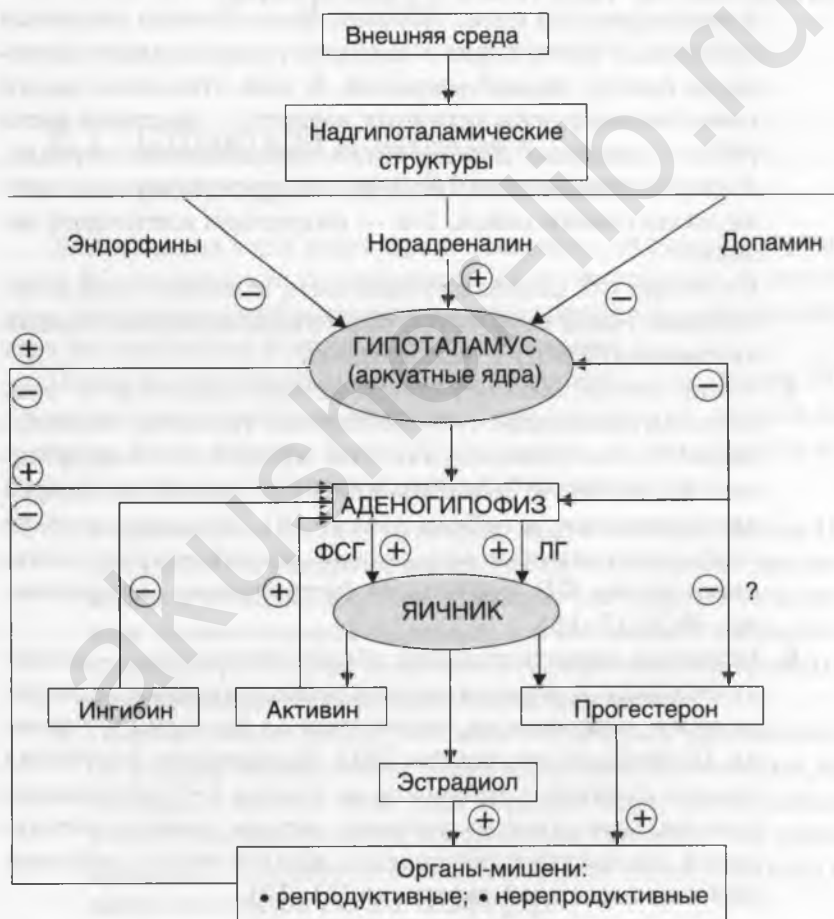


Рис. 2.1. Схематическое изображение структуры РС

Как и все эндокринные системы организма, РС функционирует по механизму отрицательной обратной связи, когда при снижении уровня периферических гормонов усиливается синтез и выделение тропных гормонов гипофиза. Однако для РС характерна еще и положительная обратная связь, когда в ответ на максимальное повышение уровня  $E_2$  в преовуляторном периоде увеличивается синтез и выделение гонадотропинов. Схематично структура РС представлена на рис. 2.1.

### Регуляция функции РС

Ведущее место в регуляции функции РС принадлежит гипоталамо-гипофизарной системе, которая определяет состояние и функционирование всей эндокринной системы. В свою очередь, кора головного мозга, ЦНС осуществляют контроль над гипоталамо-гипофизарной системой посредством нейромедиаторов, т. е. передатчиков нервного импульса на нейросекреторные ядра гипоталамуса. Известно, что вся информация из внешней и внутренней среды поступает в ЦНС и затем по нейронам — посредством нейромедиаторов — передается в гипоталамус, представляющий собой скопление нейросекреторных клеток с многочисленными афферентными и эфферентными связями.

Во многих областях ЦНС и особенно в структурах гипоталамуса обнаружены рецепторы  $E_2$ , что указывает на непосредственное влияние этого гормона на функцию ЦНС.

В регуляции функции РС наиболее важная роль отводится классическим синаптическим нейропептидам — дофамину (ДА), норадреналину (НА), серотонину, а также семейству опиоидных пептидов и множеству других нейропептидов.

Дофамину, норадреналину и серотонину принадлежит ведущая роль в контроле гипоталамической секреции ГнРГ. Дофамин поддерживает цирхоральную секрецию ГнРГ, а серотонин опосредует тормозящее влияние на циклический выброс ГнРГ.

В регуляции гонадотропной функции гипофиза важную роль играют опиоидные пептиды, которые синтезируются из трех основных предшественников:

- проэнкефалина А,
- продинорфина или проэнкефалина,
- проопиомеланокортина.

Последний, как предшественник ряда гормонов, синтезируется главным образом в клетках аденогипофиза и его промежуточной доле, а также в нейронах аркуатных ядер. Главными продуктами проопиомеланокортина являются  $\beta$ -эндорфин, АКТГ,  $\beta$ -липотропин, меланостимулирующий гормон. Опиоидные пептиды повышают выделение Прл и гормона роста (ГР) и блокируют секрецию ЛГ, ФСГ и тиреотропного гормона (ТТГ). Морфин и опиоидные пептиды блокируют овуляторный выброс ЛГ и ФСГ. Являясь ингибиторами тонической секреции ЛГ, они регулируют амплитуду и частоту его выбросов. Опиоиды играют определенную роль в снижении секреции гонадотропинов при остром и хроническом стрессе. Известно, что морфин и другие опиоиды стимулируют выделение Прл. Помимо прямых пресинаптических ингибиторных действий опиоидов на ГнРГ-продуцирующие нейроны, они влияют на секрецию гонадотропинов через катехоламинергические нейромедиаторы гипоталамуса.

## Гипоталамус

Гипоталамус — высший вегетативный центр, координирующий функции всех внутренних систем, поддерживающих гомеостаз в организме. Под контролем гипоталамуса находится гипофиз и регуляция эндокринных желез: гонад, щитовидной железы, надпочечников.

Гипоталамус представляет собой скопление нервных клеток, обладающих нейросекреторной активностью. Местом синтеза гипофизотропных релизинг-гормонов (РГ) или либеринов являются вентро- и дорсомедиальные, аркуатные ядра гипоталамуса. РГ к ЛГ выделен и синтезирован, его аналоги нашли широкое применение в клинической практике. РГ к ФСГ до настоящего времени выделить и синтезировать не удалось, но показано, что ГнРГ и его аналоги стимулируют синтез и выделение как ЛГ, так и ФСГ.

Кнобил Е. [13] в 1980 г. показал, что у человека (и приматов) местом синтеза и выделения ГнРГ являются аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса. Секретия ГнРГ генетически запрограммирована и происходит в определенном пульсирующем ритме, примерно один раз в час. Отсюда и название этого ритма — цирхоральный (часовой). В дальнейшем была показана перmissive (запускающая) роль ГнРГ в функции РС. Через портальную кровеносную систему, объединяющую гипоталамус и гипофиз, ГнРГ поступает в гипофиз. Особенностью этой кровеносной системы является возможность тока крови в ней в обе стороны (как к гипоталамусу, так и к гипофизу), что важно для осуществления механизмов обратной связи (ультракороткой и короткой). Под влиянием ГнРГ в гипофизе происходит синтез и выделение гонадотропных гормонов.

Таким образом, цирхоральная секретия ГнРГ запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, но ее функцию нельзя считать автономной. Она регулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по механизму обратной связи.

## Гипофиз

Гипофиз — место синтеза и выделения всех тропных гормонов, непосредственно регулирующих функцию периферических эндокринных желез. Местом синтеза гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), Прл является передняя доля гипофиза — аденогипофиз. ЛГ и ФСГ быстро исчезают из крови, их действие продолжается 1–3 минуты, период полураспада не превышает 20 минут. ЛГ и ФСГ определяют первые этапы синтеза стероидов в яичниках путем взаимодействия со специфическими рецепторами мембраны клеток органа-мишени — яичников. Эффективность гормональной регуляции определяется как количеством активного гормона, так и уровнем содержания рецепторов в клетке-мишени и длительностью действия гормона.

*Под влиянием ФСГ* происходит рост и созревание фолликула. В этот процесс входят:



- пролиферация клеток гранулезы;
- синтез рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы;
- синтез ферментных систем — ароматаз, участвующих в метаболизме андрогенов в эстрогены;
- содействие овуляции (совместно с ЛГ).

*Под влиянием ЛГ* происходят:

- первые этапы синтеза андрогенов в клетках теки фолликула;
- синтез  $E_2$  в клетках гранулезы доминантного фолликула;
- стимуляция овуляции;
- синтез П в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле).

*Прл* синтезируется клетками аденогипофиза (лактотрофами), период его полураспада составляет 50–60 минут. По химическим и биологическим свойствам *Прл* близок к ГР и плацентарному лактогену. Он контролирует лактацию, обладает многообразными метаболическими эффектами, в частности, способствует развитию ожирения и гипертензии. Гипоталамический контроль в регуляции синтеза *Прл* проявляется тормозящим эффектом ДА. Рилизинг-гормон к *Прл* до настоящего времени не выделен, но известно, что тиреолиберин стимулирует синтез *Прл* лактотрофами гипофиза.

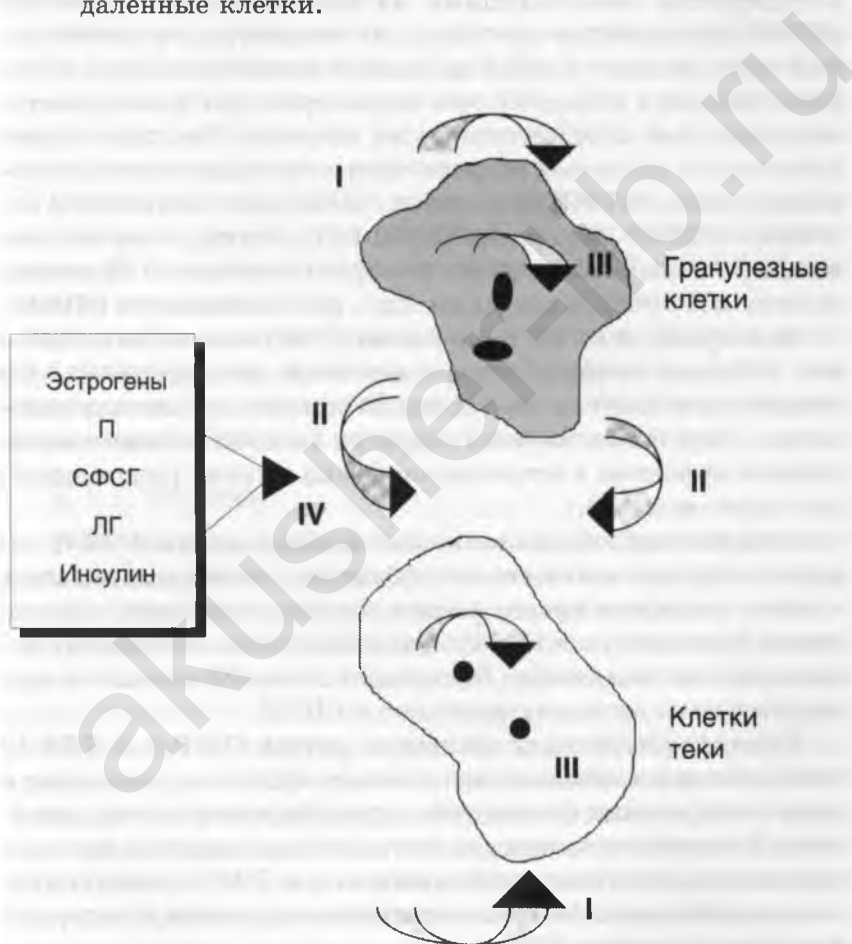
Таким образом, синтез гонадотропинов контролируется гипоталамическим ГнРГ и периферическими овариальными стероидами по механизму обратной связи.

### **Факторы роста**

**ФР** — биологически активные вещества, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку клеток, — являются основными переносчиками митогенного сигнала деления клетки. Они синтезируются в неспецифических клетках различных тканей организма. **ФР** обладают ауто-, пара- и интракринным эффектами (рис. 2.2):

- аутокринный эффект реализуется путем воздействия на клетки, непосредственно синтезирующие данный **ФР**;

- паракринный эффект реализуется действием на соседние клетки;
- интракринный эффект осуществляется подобно внутриклеточному мессенджеру;
- эндокринный эффект реализуется через кровотоки на отдаленные клетки.



**Рис. 2.2.** Регуляция функции яичников:

*I* – аутокринная; *II* – паракринная; *III* – интракринная; *IV* – эндокринная

Важную роль в физиологии РС играют следующие ФР:

**Инсулиноподобные факторы роста I и II (ИПФР-I и ИПФР-II).** Местом синтеза в яичниках являются клетки гранулезы. Они потенцируют действие гонадотропинов, усиливая их стероидогенную активность. Биологическая активность ИПФР регулируется связывающими их протеинами — ИПФРСП (ИПФР-связывающие протеины), их концентрация увеличивается прогрессивно с ранней до поздней лютеиновой фазы и особенно высока в децидуальном эндометрии при беременности, что доказывает антимитогенное их действие. Так, при гиперпластических процессах на фоне гиперэстрогении отмечено снижение уровня ИПФРСП, а значит, повышение митогенной активности ИПФР. Содержание ИПФРСП регулируется инсулином, при повышении уровня которого отмечается снижение синтеза ИПФРСП, а следовательно, рост активности ИПФР.

**Эпидермальный фактор роста (ЭФР)** относится к наиболее мощным стимуляторам клеточной пролиферации. Он обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях; обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы).

**Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР)** обладает мощным митогенным эффектом для эндотелиальных клеток, усиливает проницаемость сосудов, участвует в ангиогенезе. Показана роль СЭФР в функции клеток гранулезы преовуляторного фолликула. Экспрессия этого ФР повышена при эндометриозе, опухолях яичников и СПКЯ.

**Трансформирующие факторы роста (ТФР- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ )** также обладают сильным митогенным эффектом, участвуют в росте и созревании фолликулов, пролиферации клеток гранулезы. Увеличение экспрессии этого фактора выявлено при раке эндометрия, яичников, шейки матки, т. е. ТФР обладает онкогенным действием. Не исключена роль андрогенов и инсулина в индукции синтеза ТФР- $\alpha$ .

К белковым веществам семейства ТФР- $\beta$  относят ингибин, активин и фоллистатин, участвующие в регуляции гонадотропной функции гипофиза ауто- и паракринным путями.

**Ингибин** — обнаружен в клетках гранулезы фолликулов и гонадотропных клетках передней доли гипофиза. Ингибин подавляет секрецию ФСГ, но не влияет на секрецию ЛГ. Однако, подавляя синтез ФСГ, ингибин способствует активности ЛГ [35]. На секрецию таких тропных гормонов, как АКТГ, ГР и Прл, ингибин влияния не оказывает.

**Активин** — обнаружен в гранулезных клетках фолликула и гонадотропных клетках гипофиза. Но, в отличие от ингибина, активин увеличивает секрецию ФСГ. Под влиянием активина увеличивается число рецепторов к ГнРГ. Действие активина блокирует ингибин и фоллистатин.

**Фоллистатин** — ФСГ-блокирующий белок, секретируют его клетки передней доли гипофиза. Фоллистатин блокирует синтез ФСГ, тормозит чувствительность ФСГ к ГнРГ и, возможно, к активину [36].

Как видно, помимо механизмов прямой и обратной связи между стероидами яичников, гонадотропинами и ГнРГ, участвуют еще пара- и аутокринные факторы: ингибин, активин и фоллистатин. Действие последнего наименее изучено.

### 2.1.1. Яичники

В яичниках происходит синтез стероидов: прогестерона, эстрогенов, андрогенов, а также ингибина и активина, процесс фолликулогенеза, роста и созревания фолликула и яйцеклетки.

Процесс фолликулогенеза в яичниках происходит непрерывно с антенатального периода до постменопаузы. Основная масса (около 99 %) фолликулов подвергается атрезии, а остальные проходят полный цикл развития — от примордиального до преовуляторного, овулируют и превращаются в желтое тело. В процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (запрограммированной гибели клеток) — биологическому процессу, в результате которого полностью рассасываются клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. Процесс апоптоза крайне важен в эмбриогенезе, фолликулогенезе, менструальном цикле эндометрия, а также во всех биологических процессах, где необходима смена одной популяции клеток на другую.

В росте и созревании фолликулов особая роль принадлежит ФР — специфическим биологически активным веществам.

### Фолликулогенез в яичниках

В яичниках фолликулы находятся на разной стадии зрелости.

Gougeon N. [14] предложил наглядную схему развития фолликула от примордиального до преовуляторного с указанием его размеров, числа гранулезных клеток, времени развития. В фолликулогенезе выделяют 1-ю стадию — формирования пула растущих фолликулов, 2-ю стадию — базального роста до стадии антрального фолликула, 3-ю стадию — селекции и созревания доминантного фолликула. Первые две стадии не зависят от гонадотропинов, и только последняя регулируется ФСГ.

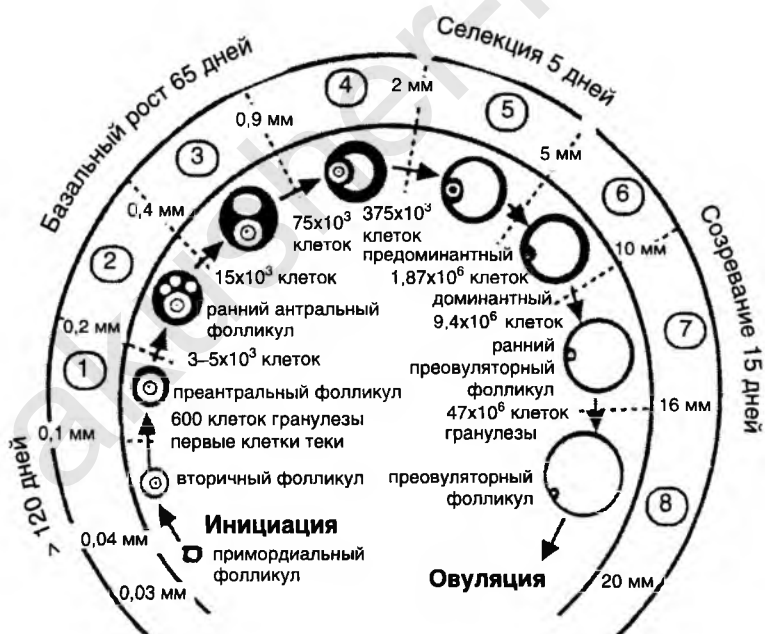


Рис. 2.3. Фолликулогенез в яичнике. Стадии развития, размеры фолликулов, число клеток гранулезы

На 1-й и особенно на 2-й стадии фолликулогенеза важную роль играет ИПФР-I; в селекции участвует СЭФР, под влиянием которого происходит образование сосудов и улучшается их проницаемость, т. е. улучшается кровоснабжение доминантного фолликула [15].

Установлена роль антимюллерового гормона (АМГ) в регуляции числа растущих фолликулов. Ранее было известно, что АМГ играет важную роль в эмбриогенезе. Образуюсь в тестикулах плода, он вызывает у плода генетически мужского пола регрессию парамезонефральных (мюллеровых) протоков, из которых у плода генетически женского пола развиваются трубы, матка и верхняя треть влагалища. Было показано, что АМГ образуется также и в яичниках плода, и в яичниках взрослой женщины. Поскольку АМГ регулирует число растущих фолликулов, он может быть маркером старения яичников [16, 17].

1-я стадия длится 120 суток. Механизм роста фолликула на этой стадии неясен. Установлено только, что он не зависит от ФСГ. Процесс начала роста фолликулов (выхода из состояния покоя) происходит постоянно и зависит от возраста женщины. Так, в 24–25 лет рост начинается примерно у 50 фолликулов, в 34–35 лет — примерно у 17, в 44–45 лет — только у 3 фолликулов [18]. После 36 лет усиливаются процессы атрезии и апоптоза примордиальных фолликулов.

2-я стадия — рост до стадии антрального фолликула — длится 65 дней. Во время этой стадии растет число гранулезных клеток и формируется полость фолликула. Полагают, что на этой стадии АМГ продуцируется клетками гранулезы и, возможно, участвует в росте фолликулов [16, 17].

3-я стадия — селекция доминантного фолликула и его созревание длятся 5 и 15 дней соответственно и зависят от уровня ФСГ, секрецию которого регулирует ингибин [19]. Повышение уровня ФСГ начинается в конце лютеиновой фазы цикла. Участвуют на этой стадии в развитии фолликула также ЭФР и ТФР- $\alpha$ , влияющие на пролиферацию клеток гранулезы, и ИПФР-I, усиливающий действие ФСГ на гранулезные клетки. Весьма важную роль играет СЭФР, обеспечивающий васкуляризацию стромы и фолликулов [20, 21].

В фолликулах, достигших размера 10 мм, увеличивается синтез  $E_2$ , так как к действию ФСГ присоединяется и ЛГ. Высокий уровень  $E_2$  по принципу отрицательной обратной связи снижает образование и выделение ФСГ, уровень его снижается, фолликулы, не достигшие размера 10 мм, атрезируются. Высокий уровень  $E_2$  вызывает выброс ЛГ, и фолликулы, достигшие преовуляторного размера 18–23 мм, овулируют [22, 23].

Овуляция происходит через 10–12 часов после пика ЛГ и через 24–36 часов после пика  $E_2$ . Мембрана фолликула истончается и разрывается под влиянием биологически активных субстанций: простагландина, окситоцина, релаксина, протеолитических ферментов и др.

После овуляции клетки гранулезы фолликулов превращаются в желтое тело (лютеинизируются), и под влиянием ЛГ в нем усиливается секреция П.

### 2.1.2. Половые гормоны — биосинтез и механизм действия

Половые гормоны синтезируются в яичниках, коре надпочечников и тестикулах из одной материнской субстанции холестерина под влиянием энзимных систем идентичных во всех трех эндокринных железах (рис. 2.4).

Доля участия яичников и надпочечников в синтезе андрогенов представлена на рис. 2.5.

Сигнал для начала синтеза половых стероидов передается гонадотропинами, которые вступают в контакт со своими рецепторами, расположенными на мембране клеток. Комплекс гормон-рецептор передает сигнал в цитоплазму клетки, и включается процесс стероидогенеза.

Различия биосинтеза в яичниках, тестикулах и коре надпочечников зависят от количественного преобладания определенной энзимной системы. Так, в яичниках синтез идет до конечного продукта —  $E_2$ ; в тестикулах, поскольку энзимной системы P450 ароматазы содержится меньше, чем в яичниках, синтез уменьшается на стадии андрогенов (Т и андростендиона) — предшественников  $E_2$ . В коре надпочечников энзимные системы

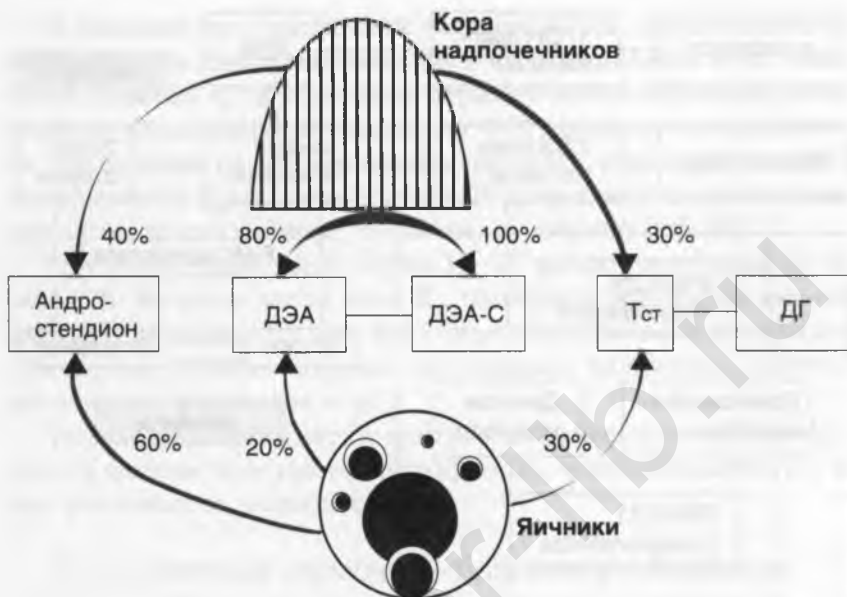


Рис. 2.4. Биосинтез стероидных гормонов

P450 C21-гидроксилаза и P450 C11 $\beta$ -гидроксилаза содержатся в значительно больших количествах, чем в половых железах, и синтез на этапе 17-ОНП переключается в сторону образования гормонов коры надпочечников: кортизола, альдостерона, дезоксикортикостерона — основных надпочечниковых стероидов, участвующих в регуляции гомеостаза организма.

Прогестерон — первый гормонально-активный стероид — образуется на начальных этапах синтеза стероидов из холестерина. Синтез П увеличивается в клетках гранулы фолликулов после овуляции.





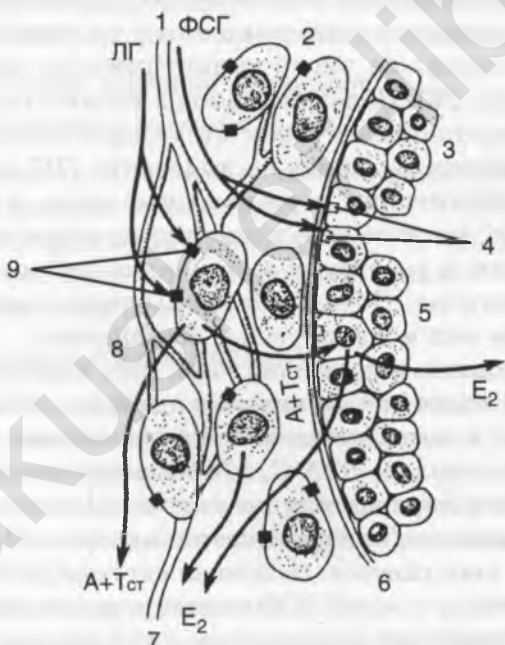
**Рис. 2.5.** Участие яичников и надпочечников в синтезе андрогенов у женщин

Генетически обусловленные нарушения количества энзимных систем формируют такие эндокринные нарушения, как АГС и СПКЯ, при которых увеличивается образование андрогенов. Образование энзимных систем регулируется определенными генами-экспрессорами, «включающими» другие передатчики внутриклеточных сигналов — ФР, цитокины.

В яичниках синтез андрогенов происходит в основном в клетках тека фолликулов под влиянием ЛГ, рецепторы которого расположены на поверхности (мембране) тека клеток. Синтез эстрогенов происходит в клетках гранулезы фолликулов под влиянием энзимной системы P450 ароматазы, образование которой регулируется ФСГ. Рецепторы ФСГ расположены на мембране гранулезных клеток.

Эта так называемая двухклеточная теория синтеза стероидов была сформулирована Flack В. еще в 1959 г. [23]. В дальнейшем она была лишь уточнена.

Синтез половых гормонов происходит не только в яичниках и надпочечниках. Так, в адипоцитах жировых клетках присутствует энзимная система P450 ароматаза и возможно превращение Тст в  $E_2$ , т. е. последний этап синтеза половых стероидов. Гонадотропины в этом процессе не участвуют. К внегонадному синтезу стероидов относится также превращение Тст в дигидротестостерон (ДТ) под влиянием энзима  $5\alpha$ -редуктазы, присутствующей в коже, волосяных фолликулах и жировой ткани [24]. ДТ вызывает гирсутизм у женщин, поэтому иногда выраженное оволосение по мужскому типу отмечают у женщин с неизменным уровнем Тст.



**Рис. 2.6.** Синтез стероидов в яичниках (двухклеточная теория).

Схематическое изображение стенки фолликула и стероидогенеза:

$A + Tст$  — андростендион и тестостерон, образующиеся в клетках внутренней теки;  $E_2$  — эстрадиол, ароматизирующийся из андрогенов в гранулезе фолликула; 1 — яичниковая артерия; 2 — клетки теки; 3 — клетки гранулезы; 4 — рецепторы ФСГ; 5 — фолликулярная жидкость; 6 — базальная мембрана; 7 — яичниковая вена; 8 — капиллярная сеть; 9 — рецепторы ЛГ

Давно известно, что ткани мозга являются местом нейросекреции. В нервных клетках гипоталамуса образуются так называемые нейрогормоны — белковые вещества, называемые гипоталамическими рилизинг-гормонами (ГРГ), поскольку они обладают способностью стимулировать выделение и синтез гонадотропных гормонов передней долей гипофиза. В последние годы установлено, что в мозге имеются рецепторы к эстрогенам, причем как  $\alpha$ , так и  $\beta$ . Рецепторы были обнаружены также в аркуатных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса, т. е. в местах образования ГР [25, 26]. Весьма интересен установленный Wiese P. et al. [27] факт снижения с возрастом числа эстроген-рецепторов в этих областях гипоталамуса. Установлено, что половые гормоны влияют на проводимость нервных импульсов, на число синаптических связей между нейронами [28, 29]. Половые гормоны влияют на дофаминергические и серотонинергические структуры мозга [30, 31].

О возможности  $E_2$  влиять на выделение ГРГ известно давно. Нейротрансмиттеры, перечисленные здесь, и многие другие влияют на пищевое поведение, терморегуляцию, сосудистую регуляцию и участвуют в регуляции нейроэндокринной системы организма. Половые гормоны через свои рецепторы оказывают на них модулирующее воздействие.

Как установлено в последние годы, мозг является не только мишенью, но и источником половых стероидов. Стероиды, синтезирующиеся в мозге, названы нейростероидами. К ним относятся П, прегненолон, ДЭА-С, 17ОН-прегненолон и 17-ОНП. Если вспомнить порядок или последовательность синтеза стероидов в яичниках и/или надпочечниках, то в них тоже имеется подобный этап синтеза. Энзимная система, участвующая в синтезе стероидов в мозге, в яичниках и надпочечниках, одинакова и содержит тот же цитохром P450, который кодируется тем же геном. Процесс синтеза нейростероидов происходит в основном в глиальных клетках. Нейростероиды влияют на передачу нервного импульса, воздействуя на поведенческие реакции, стресс, память, сон [32].

Половые стероидные гормоны поступают в кровоток, и более чем 90 % из их общего количества соединяются с особыми

белками — глобулинами, связывающими половые стероиды (ГСПС). Они образуются в печени, уровень их регулируется инсулином и повышается под влиянием  $E_2$ .

Комплекс  $E_2$  + ГСПС гормональной активностью не обладает. Перед взаимодействием с клеткой органа-мишени этот комплекс диссоциирует.

В свободном состоянии находятся около 2 % гормонов, которые обладают биологической активностью. Ткани-мишени половых гормонов делятся на *репродуктивные*: половые органы, гипоталамус, гипофиз, молочные железы и *нерепродуктивные*: мозг, сердечно-сосудистая система, костно-мышечная система, мочевыводящая система (уретра и мочевого пузыря), кожа, волосы, толстый кишечник, печень.

### Биологическое действие эстрогенов

На репродуктивные ткани:

- пролиферация клеток слизистой оболочки влагалища;
- пролиферация эндометрия;
- гипертрофия миометрия;
- секреция слизи в цервикальном канале;
- рост протоков молочных желез.

На нерепродуктивные ткани:

- стимуляция роста и развития костно-мышечной системы;
- уменьшение секреции сальных желез;
- задержка воды и натрия;
- снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- повышение содержания ГСПС;
- распределение жировой ткани по женскому типу.

### Действие прогестерона

На репродуктивные ткани:

- регрессия эпителия влагалища;
- уменьшение слизи в цервикальном канале;
- антипролиферативное действие на эндометрий;

- секреторные изменения в эндометрии.
- усиление митотической активности в эпителии молочных желез.

На нерепродуктивные ткани:

- гипертермический эффект (повышение базальной температуры);
- натрийдиуретический эффект.

Биологическая активность гормона проявляется только после взаимодействия его со специфическим рецептором.

Рецепторы, находящиеся в ядре клеток, — ядерные рецепторы, известные давно и достаточно хорошо изученные. Действие гормона через ядерные рецепторы называют геномным. Установлено существование мембранных рецепторов, расположенных на мембране клетки. Действие гормонов, реализуемое через мембранные рецепторы, называют негеномным. Ведется его интенсивное изучение.

Механизм действия стероида в клетке-мишени (геномный путь) представлен на примере действия  $E_2$  на рис. 2.7.



**Рис. 2.7.** Механизм взаимодействия  $E_2$  и клетки-мишени

Молекула свободного  $E_2$  диффундирует через клеточную мембрану в цитоплазму клетки и затем через ядерную мембрану в ядро (также путем простой диффузии). Рецептор  $E_2$  находится в ядре клетки в комплексе с особым белком, называемым белком теплового шока. Его назначение — удерживать рецептор в неактивном состоянии до соединения с молекулой  $E_2$  и увеличивать гормон-чувствительную зону на ДНК [33].

Комплекс  $RE_2$  соединяется с определенным гормон-чувствительным участком ДНК ядра клетки, участвует в синтезе информационной РНК, «переписывая» на РНК информацию для синтеза белка; РНК переносит эту информацию в рибосому, где в цитоплазме происходит синтез специфического белка клетки, что является ответом на действие гормона в клетке ткани-мишени.

Биологическая активность гормона зависит от числа рецепторов к нему в клетках ткани-мишени. В последние годы обнаружено два типа рецепторов: к эстрадиолу ( $\alpha$  и  $\beta$ ) и к прогестерону — А и Б.

Число  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов различно в разных тканях. Чаще встречается сочетание рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$ , например, в молочных железах и матке. В мочевом пузыре и толстом кишечнике содержатся только  $\beta$ -рецепторы. Эстрогены могут оказывать различное действие в зависимости от того, с каким рецептором они образуют комплекс. Так, установлено, что  *$\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы по-разному отвечают на препараты антиэстрогенов — тамоксифен и ралоксифен, т. е. обуславливают их селективное избирательное действие на ткани-мишени [34].*

\* \* \*

В заключение остановимся на основном результате функциональной активности РС — половых гормонах.

Половые гормоны синтезируются не только в яичниках и надпочечниках, но и в мозге, жировой ткани, коже, ткани молочных желез. Индуктором стероидогенеза являются гонадотропины только на первом этапе синтеза; последующие же этапы, начиная с прегненолона, происходят под влиянием энзимных систем, каждая из которых экспрессируется

специфическим геном. Дефицит энзимных систем приводит к нарушению синтеза андрогенов, эстрогенов, П, клинически проявляющихся в виде разных эндокринных синдромов в сочетании с бесплодием.

Половые гормоны реализуют свое специфическое действие только в комплексе со своим рецептором, который взаимодействует с ДНК в ядре клетки и формирует информационную РНК — программу синтеза специфического белка в тканях-мишенях.

Половые гормоны являются импульсами, под влиянием которых покоящаяся клетка вступает в клеточный цикл, начинает делиться, дифференцироваться и гибнет (подвергаясь апоптозу). Импульсы передаются эндо-, пара-, ауто- и интраклеточным путем при участии специфических биологически активных веществ, в первую очередь ФР.

Нарушения определенных этапов клеточного цикла могут привести к появлению клеток-мутантов, к избыточной пролиферации, неспособности отвечать на сигнал апоптоза. Подобная, некоординированная, клеточная пролиферация является основой карциногенеза.

## Список литературы

1. *Banleu E.* // *Rec. Progress Horm Reserch.* 1997. Vol. 52. P. 1–32.
2. *Mellon S.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1944. Vol. 78. P. 1003–1008.
3. *Norman A., Welig M.* // *Journal Steroids.* 1999. Vol. 61. No. 1/2. P. 3–4.
4. *Kuiper G. et al.* // *Proc. Nat. Acad Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 5925–5930.
5. *Kuiper G. et al.* // *Front Neuroendocr.* 1998. Vol. 19. P. 253–286.
6. *Романенко А. М.* // *Архив патологии.* 1996. No. 3. P. 18–22.
7. *Billig H. et al.* // *Endocrinol.* 1993. Vol. 33. P. 2204–2212.
8. *Williams G., Smith C.* // *Cell.* 1993. Vol. 74. P. 777–779.
9. *Gibb R. et al.* // *Gynecology & Oncology.* 1997. Vol. 65. No. 1. P. 13–22.
10. *Diebold J. et al.* // *American Journal Clinical Pathol.* 1996. Vol. 105. No. 3. P. 341–349.
11. *Верлинский Ю.* // *Проблемы Репродукции.* 1996. Vol. 4. P. 68–72.
12. *Гоголевская И. К.* // *Матер. II Международного конгресса по преимплантационной генетике.* Чикаго, 18–21./09. 1997.

13. *Knobil E.* // *Recent Progr. Horm.* 1980. Vol. 36. P. 53–88.
14. *Gougeon T.* // *Endocrinology Rev.* 1996. Vol. 17(2). P. 126–155.
15. *Tsalas S. et al.* // *Current Obst Gynecol.* 1998. No. 8. P. 186–188.
16. *Wet A. et al.* // *Fertility & Sterility.* 2002. Vol. 77. P. 357–362.
17. *Cook C. et al.* // *Fertility & Sterility.* 2002. Vol. 77. P. 141–146.
18. *Mc Gee E., Hsueh A.* // *Endocrinology Rev.* 2000. Vol. 21. P. 200–214.
19. *Gregory L.* // *Human Reproduction.* 1998. B Suppl. 4. P. 117–132.
20. *Zimmermann R. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 2001. Vol. 86. P. 768–772.
21. *Groom N. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1996. No. 8. P. 1401–1405.
22. *Levy D. et al.* // *Human Reproduction.* 2000. No. 15. P. 2258–2265.
23. *Falk B.* // *Acta Physiol. Scand.* 1959. 47. Suppl. 163. P. 1–100.
24. *Horton R.* // *Journal Androlog.* 1992. No. 13. P. 23–26.
25. *Kuiper G. et al.* // *Front. Neuroendocrin.* 1998. No. 19. P. 253–286.
26. *Laflamme N. et al.* // *Journal Neurobiology.* 1998. Vol. 36. P. 357–378.
27. *Wiese P. et al.* // *Brain Research.* 1984. Vol. 321. P. 119–126.
28. *Jung-Testas L. et al.* // *Journal Molecul. Biology.* 1994. Vol. 48. P. 145–154.
29. *Koenig H.* // *Science.* 1995. Vol. 268. P. 1500–1553.
30. *Luine V., Mc Ewen B.* // *Journal Neurochemistry.* 1977. Vol. 28. P. 112–127.
31. *Panapay N. et al.* *The Brain source & target for sex steroid Hormones.* / Ed. Genazzani A. et al. 1996. P. 257–276.
32. *Stomatti M. et al.* // *IV Europ. Congr. Menopause ed Birghauser M. Rosenbaum H.* — 1998. P. 35–36.
33. *Speroff L.* *Organon's Magazin on women Heals.* 1999. P. 6–9.
34. *Сметник В. П.* *Руководство по климактерию.* — М., 2001. 1. 31.
35. *Bauer Danton A. et al.* // *Endocrinology.* 1995. Vol. 36. P. 1014–1016.
36. *Besecke L. et al.* // *Endocrinology* 1997. Vol. 138. P. 2841–2844.

### 2.1.3. Фитоэстрогены

Наряду с эндогенными эстрогенами, образующимися в яичниках и надпочечниках, извлекаемых из мочи беременных женщин, а также синтезируемых в фармакологических лабораториях, эстрогеноподобные вещества содержатся в некоторых растениях. Фитоэстрогены (ФЭ) — представители класса биофлавоноидов, обнаруженные в растениях и грибах, играют



важную роль в процессе их роста, размножения, в защите от вредного воздействия паразитов и ультрафиолетового излучения [1].

Фитоэстрогены содержатся в бобах сои, чечевице, гранатах, финиках, семенах подсолнуха, капусте, клевере, зернах пшеницы, ржи, риса, льна, вишне, яблоках, чесноке, петрушке, моркови. Биологическая эстрогенная активность ФЭ проявляется после расщепления их в тонком кишечнике. Под влиянием антибиотиков этот процесс подавляется. Из кишечника ФЭ абсорбируются печенью, выделяются с мочой и калом, как и эстрогены, в виде сульфатов и глюкуронидатов [2].

Биологическое действие ФЭ основано на их способности связываться с рецепторами эстрогенов (РЭ), причем к  $\alpha$ -рецепторам их сродство в 7 раз выше, чем к  $\beta$ -рецепторам. ФЭ обладают слабой эстрогенной активностью. В 1960-х годах ФЭ были выделены из мочи людей. К наиболее изученным ФЭ относятся: генистеин, энтеродиол, энтеролактон, дейдзеин (рис. 2.8). По структуре ФЭ имеют некоторое сходство с  $E_2$ , что и обуславливает их способность связываться с РЭ в тканях. Причем их сродство к  $\alpha$ -рецепторам в 7 раз выше, чем к  $\beta$ -рецепторам. Еще в 1972 г. была установлена способность ФЭ связываться с РЭ матки овец и крыс [3] и, что особенно интересно, с РЭ клеток рака молочной железы человека [4]. Эти эксперименты доказали, что ФЭ способны блокировать действие эндогенных (эстрогеновых) рецепторов человека. Как пишет Никитин А. М. [5] «действие ФЭ зависит от способности быть ключом к замку-рецептору и способности ключа открывать замок». Фитоэстрогены, таким образом, могут как блокировать, так и активировать эстрогенное действие на клетки тканей-мишеней, т. е. обладают как эстрогенным, так и антиэстрогенным действием. Это роднит их с селективными эстроген-рецепторными модуляторами (СЭРМ) — препаратами, которым, несомненно, принадлежит большое будущее в гормонотерапии.

Биологическая активность ФЭ в сотни раз ниже активности эндогенных эстрогенов. Они не способны депонироваться в организме. Однако их постоянное потребление с пищей может приводить к достаточно высокой концентрации. Известно, что

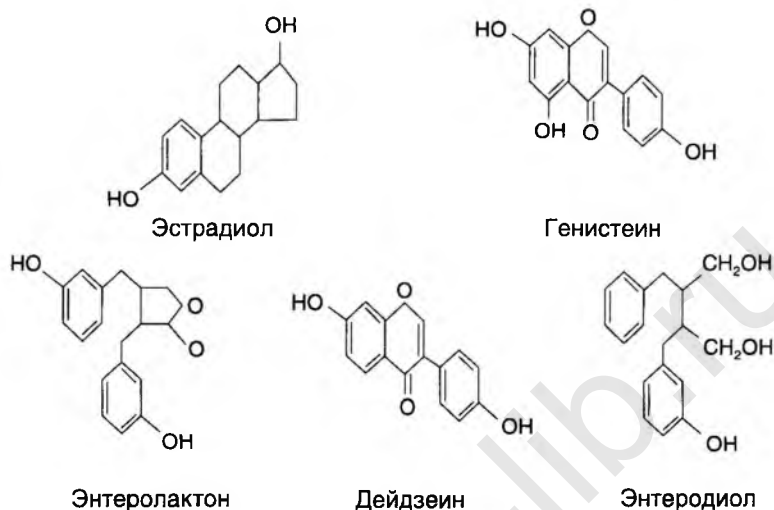


Рис. 2.8. Фитоэстрогены

в регионах, где население постоянно потребляет в пищу сою, рис, капусту и другие растительные продукты, содержащие ФЭ, проявления дефицита  $E_2$  с наступлением менопаузы (приливы жара, остеопороз, кардиопатии) встречаются значительно реже, чем в западных странах с традиционным преобладанием в рационе пищи, богатой белком и жирами [1].

При приеме больших доз соевых белков [6] отмечено повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвонков у менопаузальных женщин. Действие это реализуется через активацию остеобластов, в отличие от эстрогенов, оказывающих антирезорбтивный эффект, т. е. блокируя действие остеокластов.

Фитоэстрогены обладают и гипохолестериновым эффектом, стимулируя рецепторы к ЛПНП и ингибируя синтез холестерина. Warren M. и соавт. [7] показали, что некоторые ФЭ снижают агрегацию тромбоцитов, что имеет большое значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Известно также, что у мужчин, проживающих в странах Юго-Восточной Азии, не отмечено тенденции к прогрессивному снижению

концентрации сперматозоидов в эякуляте, которая четко прослеживается в Америке и Европе в течение последних 50 лет [8]. Показана прямая корреляция между потреблением продуктов, содержащих ФЭ, и возрастом менархе у девочек, длительностью менструального цикла у женщин [9].

Установлено, что заболеваемость раком молочной железы, занимающим лидирующее место среди причин смертности от онкологических заболеваний у женщин Европы и Америки, у жительниц Юго-Восточной Азии, потребляющих много сои, достоверно ниже. При этом у них определяется высокий уровень ФЭ в плазме и моче [10].

В культуре раковых клеток молочной железы выявлена способность ФЭ влиять на экспрессию ТФР и онкогенов.

В опытах на крысах было подтверждено, что при скормливании им пищи, содержащей много ФЭ, достоверно ниже была частота экспериментального рака молочной железы, а рост имеющейся опухоли значительно тормозился [14].

Сою, содержащую ФЭ, Birge S. [11] рассматривает как СЭРМ. Показано, что ФЭ, содержащиеся в сое, активируют  $\beta$ -РЭ и блокируют  $\alpha$ -РЭ.

Поскольку в ткани молочных желез содержатся  $\alpha$ -РЭ [12], то препараты сои снижают чувствительность ткани молочной железы к эстрогенам, блокируя  $\alpha$ -РЭ. Siebel M. [13] полагает, что соя может составить конкуренцию таким препаратам, как тамоксифен и ралоксифен, в лечении рака молочной железы.

Противоопухолевый эффект ФЭ, возможно, обусловлен не только их антиэстрогенными свойствами и способностью блокировать неоангиогенез, но и антиоксидантными свойствами, доказанными в эксперименте [15]. Было показано, что ФЭ тормозят рост раковых клеток молочной железы у женщин на 18–20%. Помимо антиэстрогенного и антиоксидантного действия эффекта, противоопухолевый эффект ФЭ обусловлен их способностью активировать апоптоз [16].

Все изложенное подтверждает, что ФЭ обладают как эстрогенным, так и антиэстрогенным действием, блокируя или включая через РЭ пролиферативные процессы в гормонально-зависимых тканях, в том числе и опухолевых.

## Список литературы

1. Barret J. // Environ Health Persp. 1996. Vol. 104. P. 478–482.
2. Kelly J. et al. // Clinical Chem. Acta. 1993. Vol. 223. P. 9–22.
3. Shutt D. et al. // Journal Endocrinology. 1972. Vol. 52. P. 299–310.
4. Martin P. et al. // Endocrinology. 1972. Vol. 52. P. 299–310.
5. Никитин А. И. // Проблемы Репродукции. 2000. № 3. С. 13–19.
6. Potter S. et al. // American Journal Clinical Nutrish. 1999. Vol. 68. P. 1375–1379.
7. Warren M., Ramos R. // Menopause / Ed. Lofe R. et al. 2000. P. 459–480.
8. Swan S. et al. // Environ Health Persp. 1998. Vol. 106. P. 368–369.
9. Cassidi et al. // American Journal Clinical Nutrit. 1994. Vol. 60. P. 333–340.
10. Aldercreutz H. et al. // Lancet. 1993. Vol. 342. P. 1209–1210.
11. Birge S. // Menopause. 2000. Vol. 7. P. 209–212.
12. Hall J. et al. // Endocrinology. 1999. 14012. P. 5566–5572.
13. Siebel M. Advances Gynecological Endocrinology. // VIII World Congress Gynecology & Endocrinology. — Florence, 2000. P. 283–290.
14. Barnes S. // Journal Nutrit. 1995. Vol. 125. P. 777–783.
15. Makela S. et al. // Environ Health Persp. 1995. Suppl. 7. P. 123–128.
16. Yanagihara K. et al. // Cancres Reser. 1993. Vol. 53. P. 5815–5821.

## 2.2. Функциональное состояние репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины

### 2.2.1. Внутриутробный период развития репродуктивной системы (основы генетической и гормональной дифференцировки)

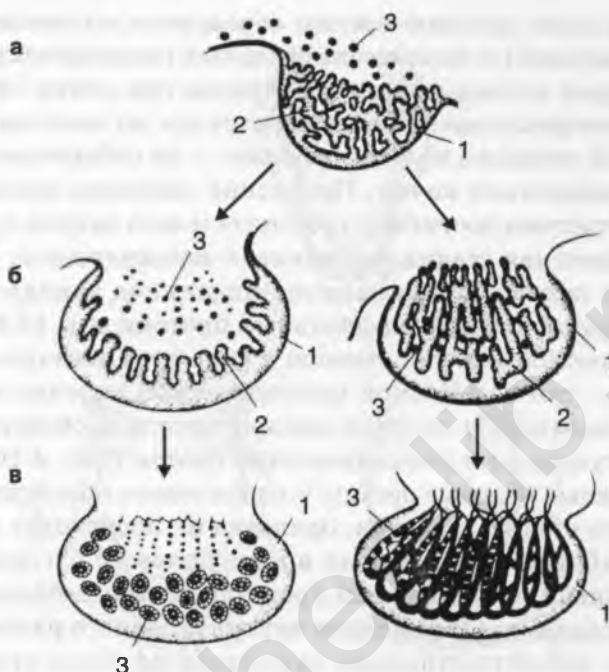
Половая дифференцировка индуцируется половыми хромосомами, поступившими в яйцеклетку в процессе оплодотворения. Известно, что у женщины имеются 2 половые хромосомы — XX, у мужчины — XY. В половых клетках, в отличие

от соматических, содержится по одной половой хромосоме X в яйцеклетке и X или Y в сперматозоиде. Таким образом, при оплодотворении в слившиеся половые клетки попадает хромосомный набор XX или XY. Присутствие хромосомы Y в ядре зиготы определяет развитие яичка, присутствие двух хромосом X — развитие яичника. В процессе эмбрионального развития первыми закладываются половые железы. У эмбриона на 3–4-й неделе развития (4 мм длины) на внутренней поверхности первичной почки образуется закладка гонады. Первичная гонада имеет индифферентное строение, состоит из клеток целомического эпителия (наружный корковый слой), мезенхимы (внутренний мозговой слой) и половых клеток гоноцитов, которые мигрируют в гонаду с помощью амебовидных движений из области основания желточного мешка. Миграция происходит с 5-й по 6-ю неделю эмбрионального развития, длится 7–10 дней, и с окончанием этого процесса завершается индифферентная стадия развития гонады [1].

Несмотря на то, что данный раздел посвящен развитию РС женщины, представить себе половую дифференцировку без знания гормональной функции эмбриональных яичек невозможно. Поэтому основные положения о развитии яичек и их гормональной функции предваряют раздел об эмбриональном развитии РС женщины.

### **Формирование мужской РС**

Установлено, что фактор, определяющий развитие яичек, так называемый тестикулодетерминирующий фактор, локализуется в Y-хромосоме [13]. С 7-й недели эмбрионального развития при длине зародыша 15 мм индифферентная гонада превращается в яичко. При этом гоноциты локализуются во внутреннем (мозговом) слое, в котором развиваются семенные тяжи, содержащие примордиальные половые клетки, превращающиеся сначала в сперматогонии, а затем в сперматозоиды. В это же время в эмбриональных яичках образуются клетки Сертоли, происходящие из целомического эпителия (рис. 2.9).



**Рис. 2.9.** Дифференцировка половых желез:

*а* — индифферентная стадия; *б, в* — стадии развития яичника; *г, д* — стадии развития яичка; 1 — эпителиальный (корковый) слой гонады; 2 — мезенхимальный (мозговой) слой гонады; 3 — гоноциты (половые клетки)

Из мезенхимальной ткани между канальцами образуются клетки Лейдига. Синтез Тст в клетках Лейдига начинается с 8-й недели эмбриогенеза. Уже в это время в клетках Сертоли образуется вещество белковой природы (полипептид), называемое антимюллеровым фактором (АМФ). Оба эти вещества (Т и АМФ) играют важнейшую роль в половой дифференцировке. На гормональную секрецию эмбриональных тестикул стимулирующее влияние оказывает плацентарный хорионический гонадотропин (ХГ). Уровень ХГ у плода (как и у матери) достигает максимума к 10–12 неделе беременности, постепенно снижаясь к 20-й неделе. При этом содержание ХГ у плода составляет около 5 % содержания его у матери.

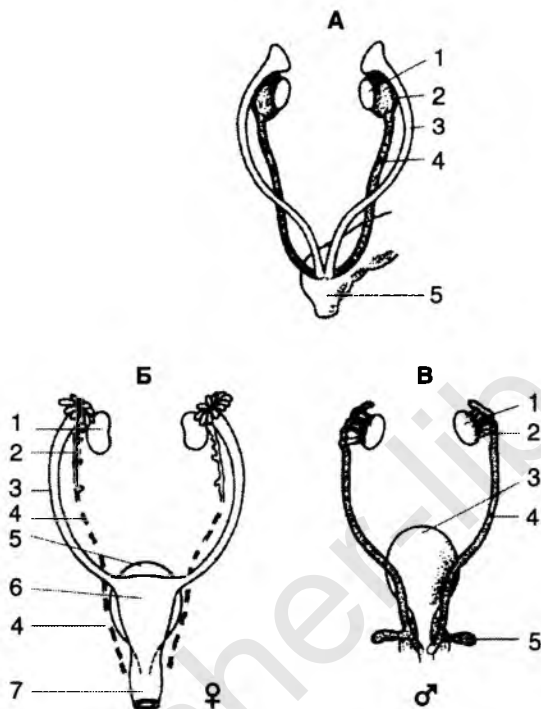
Внутренние половые органы образуются из мезонефральных (вольфовых) и парамезонефральных (мюллеровых) протоков, которые закладываются у эмбриона при длине 15–16 мм. Парамезонефральные протоки образуются из эпителия уrogenитальной складки, мезонефральные — из собирательных канальцев первичной почки. При длине эмбриона около 30 мм половые протоки достигают уrogenитального синуса, и на этом индифферентная стадия их развития заканчивается. У плода мужского пола (т. е. при наличии яичек) под влиянием АМФ дегенерируют парамезонефральные протоки и к 12-й неделе внутриутробной жизни остаются в виде рудиментарных образований — так называемой простатической маточки и морганиевых гидатид. Из мезонефральных протоков образуются семенные пузырьки и семявыносящий проток (рис. 2.10).

Наружные половые органы у плода также проходят индифферентную стадию развития. Закладка их происходит на 6–7-й неделе эмбриональной жизни в виде полового бугорка, уретральной щели, ограниченной уретральными и лабиоскротальными складками. С 8-й недели внутриутробного развития начинается дифференцировка наружных половых органов по мужскому типу. Из полового бугорка образуется половой член, половая щель закрывается, наружные генитальные складки образуют мошонку, и к 18–20-й неделе заканчивается формирование наружных половых органов по мужскому типу, хотя процесс опускания яичек происходит значительно позже — на 8–9-м месяце внутриутробного развития.

Формирование наружных половых органов по мужскому типу происходит под влиянием ДТ, образующегося под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы из Тст фетальных тестикул (рис. 2.11).

### **Формирование женской РС**

Формирование гонады женского типа начинается с 6–7-й недели внутриутробного развития. Для формирования яичника необходимо наличие двух X-хромосом в зиготе. Ген, индуцирующий развитие яичника, локализуется в длинном плече X-хромосомы.

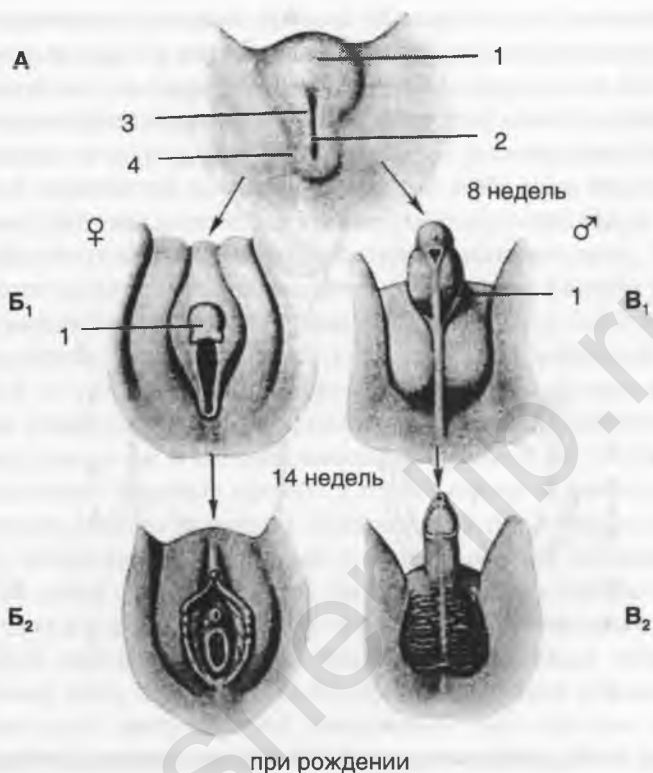


**Рис. 2.10.** Дифференцировка внутренних половых органов:

*А* — индифферентная стадия: 1 — гонада, 2 — первичная почка (мезонефрос), 3 — парамезонефральные (мюллеровы) протоки, 4 — мезонефральные (вольфовы) протоки, 5 — урогенитальный синус; *Б* — формирование женских половых органов: 1 — яичник, 2 — остатки первичной почки (пара- и эпоофорон), 3 — маточные трубы, 4 — остатки мезонефрального протока (гартнеровский ход), 5 — мочевого пузыря, 6 — тело матки, 7 — шейка матки; *В* — формирование внутренних мужских половых органов: 1 — яичко, 2 — придаток яичка, 4 — семявыносящий проток, 5 — семенные пузырьки, 3 — мочевого пузыря

Первичные половые клетки — гоноциты на 6-й неделе внутриутробной жизни быстро размножаются путем митоза. Образующиеся при этом из гоноцита две дочерние клетки — оогонии — содержат диплоидный набор хромосом:  $44+XX$ . Число оогоний к 16-й неделе внутриутробной жизни достигает 7–8 млн, затем в процессе апоптоза быстро уменьшается, и к моменту родов в яичнике оогонии не определяются.





**Рис. 2.11.** Дифференцировка наружных половых органов:

*A* — индифферентная стадия: 1 — половой бугорок, 2 — половая щель, 3 — половые складки, 4 — урогенитальная складка; *B<sub>1,2</sub>* — стадии формирования наружных женских половых органов; *B<sub>1,2</sub>* — стадии формирования наружных мужских половых органов

На 12-й неделе антенатальной жизни оогонии вступают в следующую фазу деления — фазу мейоза и превращаются в ооциты. Число их быстро увеличивается: к 22-й неделе оно достигает 4,5–5 млн, после чего прогрессивно уменьшается — к родам до 2 млн, к периоду полового созревания до 400 тыс., а к началу постменопаузы ооциты вообще исчезают.

На 11–12-й неделе внутриутробной жизни начинается формирование фолликулов: ооциты окружаются эпителиальными

клетками, образуя первичный, примордиальный фолликул, еще не имеющий полости.

Первая стадия мейоза заканчивается к моменту родов. Второе мейотическое деление происходит после длительного перерыва, в период полового созревания, к моменту овуляции. В результате второго мейотического деления образуется зрелая яйцеклетка, содержащая гаплоидный (половинный) набор хромосом —  $22+X$ . Вторую половину яйцеклетка во время мейотического деления «сбрасывает» в так называемое полярное тельце, которое в оплодотворении и развитии эмбриона не участвует.

Оплодотворенная яйцеклетка получает от сперматозоида вторую половину хромосомного набора:  $22+Y$ . И, таким образом, зигота — оплодотворенная яйцеклетка — содержит полный (диплоидный) набор хромосом:  $44+XX$  или  $XU$ .

К моменту рождения яичник морфологически сформирован. В корковом слое располагаются множественные примордиальные, в глубоких его отделах — зреющие и атрезирующиеся фолликулы; отмечаются также хорошо развитые строма, гранулезные и текаклетки. Мозговой слой (остатки мезенхимального слоя индифферентной гонады) состоит из соединительной ткани. Нервные и кровеносные сосуды проходят через ворота яичника и мозговой слой, распадаясь на мелкие и мельчайшие ветви. Нервные веточки обильно оплетают сосуды, окружающие фолликулы; проникновения нервных волокон в фолликулы установить не удалось.

Если гормональная секреция яичек плода — процесс доказанный и даже количественно измеренный, то гормональная активность яичников долгое время подвергалась сомнению. Однако в культуре ткани яичников плода 12–20 недель (при добавлении ХГ и цАМФ) обнаружены: эстрон,  $E_2$ , Тст и дегидроэпиандростендион.

В отличие от фетальных яичек гормональная активность яичников плода незначительна.

Внутренние половые органы — маточные трубы, тело и шейка матки и верхняя треть влагалища — образуются из парамезонефральных протоков. Процесс этот начинается с 5–6-й

недели и заканчивается к 18-й неделе внутриутробного развития. Из верхней трети парамезонефральных протоков развиваются маточные трубы; сливающаяся их средняя часть образует тело и шейку матки. Развитие матки из слившихся отделов парамезонефральных протоков начинается на 13–14-й неделе внутриутробного развития. Первоначально матка двурогая, затем приобретает седловидную конфигурацию и к моменту рождения часто сохраняет слабо выраженную седловидность. Образование шейки матки происходит на 16–20-й неделе развития плода. До 33-й недели шейка матки составляет  $\frac{3}{4}$  общей длины матки, к 40-й недели —  $\frac{2}{3}$ . На 18–19-й неделе в матке плода хорошо различимы циркулярно расположенные пучки миометрия; продольные мышечные слои обнаруживаются к 27-й неделе. В последующем до 40 недель происходит усложнение строения и увеличение толщины обоих слоев миометрия. Эндометрий недифференцированного строения обнаруживается на 18-й неделе внутриутробного развития. В это время можно определить плотный базальный и поверхностный рыхлый функциональные слои. На 21–22-й неделе появляются закладки эндометриальных желез, имеющие вид углублений, выстланных эпителием. К 24-й неделе развития плода в эндометрии уже имеются трубчатые железы.

Из верхних отделов парамезонефральных ходов развиваются фимбриальные отделы маточных труб. К концу внутриутробной жизни они принимают извитой характер, число извилин достигает 6–7. Мышечные волокна циркулярного направления отмечаются в маточных трубах с 17–18-й недели. Эпителий, выстилающий внутреннюю поверхность труб, дифференцируется на мерцательный и секреторный на 20–21-й неделе внутриутробного развития. С 30-й недели прогрессивно увеличивается складчатость, которая к 39–40-й неделе имеет древовидный характер и наиболее выражена в ампулярных отделах маточных труб.

Нижний отдел слившихся парамезонефральных ходов достигает уrogenитального синуса, и из этих двух образований формируется влагалище: верхняя часть — из парамезонефральных каналов, нижние две трети — из уrogenитального

синуса. Канализация влагалища заканчивается к 21–22-й неделе внутриутробной жизни.

Остатки мезонефральных каналов сохраняются в виде параофорона и эпоофорона, располагающихся в собственной связке яичников и иногда в виде так называемых гартнеровых ходов и кист — по боковым стенкам влагалища.

Наружные половые органы с 4-й по 7-ю неделю жизни эмбриона имеют индифферентный характер. До 16-й недели наружные половые органы женского плода мало отличаются от индифферентной стадии развития. С 17-й недели начинается быстрое развитие половых губ из лабиоскротальных складок. Сливаясь спереди, они образуют лонный бугорок, сзади — заднюю спайку и замыкают половую щель. Из уретральных складок образуются малые половые губы, которые с 17-й по 23-ю неделю развития представляют собой тонкие кожные складки. Из полового бугорка образуется клитор. К 24–25-й неделе в преддверии влагалища хорошо видна девственная плева, которая чаще всего имеет циркулярную форму.

Таким образом, формирование половых желез, внутренних и наружных половых органов происходит через индифферентную стадию. Если первый этап — развитие гонады — детерминируется генами, заключенными в половых хромосомах, то развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу определяется факторами, секретлируемыми яичками плода. Яичники не играют определяющей роли в развитии наружных и внутренних половых органов. Это было продемонстрировано А. Jost (1947, 1953) в серии экспериментов на плодах кроликов. Кастрация плодов кроликов на этапе развития, когда половая железа еще индифферентна, приводила к развитию половых органов только женского типа. Еще более демонстративным является эксперимент с пересадкой в яичник эмбриона крысы участка яичка. Ткань яичка, секретлирующая Тст, стимулирует развитие мезонефрального и подавляет развитие парамезонефрального протока на стороне пересадки. На противоположной стороне, где находится яичник, развиваются производные парамезонефрального протока.

Клинические наблюдения показывают, что при отсутствии половых желез (агенезия) или глубокоом нарушении развития гонад (ДГ) внутренние и наружные половые органы развиваются только по женскому типу независимо от набора и структуры половых хромосом. В то же время при различных формах истинного гермафродитизма строение внутренних и наружных половых органов зависит от наличия гормонально-активной тестостеронсекретирующей ткани (элементов яичек) в гонаде смешанного типа.

Гипоталамо-гипофизарная система у человеческого зародыша также закладывается на очень ранних этапах развития.

Формирование нейросекреторных ядер гипоталамуса начинается с 8-й недели внутриутробного развития. В этот период уже различимы супраоптические, паравентрикулярные, а затем и вентромедиальные ядра. К 20-й неделе завершается топографическая дифференцировка ядер гипоталамуса.

На 5-й неделе внутриутробного развития из задней стенки зачатка глотки образуется эпителиальное выпячивание, из которого формируется передняя доля гипофиза. Со дна зачатка промежуточного мозга к ней направляется выпячивание участка нервной ткани — будущего нейрогипофиза. К 12-й неделе развития плода четко определяются основные типы аденоцитов (клеток аденогипофиза), секретирующих гонадотропные гормоны. Секреторная активность аденогипофиза начинается еще раньше — с 8–9-й недели.

ЛГ и ФСГ определяются в гипофизах плодов с 9–10-й недели внутриутробной жизни [2, 3]. В конце первого триместра обнаруживается также ГнРГ, уровень которого к родам, как и уровень гонадотропинов снижается, причем у девочек уровень ФСГ выше, чем ЛГ и остается таковым до конца 4-го года жизни [4].

Гипоталамус, так же как и другие отделы РС, подвергается половой дифференцировке. В начале 1960-х годов были опубликованы результаты экспериментальных работ С. Barraclough, G. Gorski (1961), в которых приводились достоверные данные о половой дифференцировке гипоталамических структур, регулирующих гонадотропную функцию гипофиза. Самкам крыс

сразу после рождения вводили Тст. По достижении половой зрелости у этих крыс самостоятельной течки не было. Отсутствовала циклическая функция гипофиза, характерная для женских особей; монотонный характер выделения гонадотропинов соответствовал таковому у самцов. Это дало основание считать, что Тст во внутриутробном периоде оказывает маскулинизирующее действие на регуляцию образования и выделения ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза.

Доказаны также половые различия в строении медиального преоптического ядра гипоталамуса крыс. У самцов объем этого ядра в 8 раз больше, чем у самок, что связано с наличием более крупных нейронов. У самцов, кастрированных сразу после рождения, эти различия не выявляются, у андрогенизированных самок сразу после рождения размер этого ядра резко увеличивается. В более позднем возрасте ни кастрация, ни введение Тст на размеры преоптического ядра влияния не оказывают.

Итак, в период внутриутробной жизни происходит не только морфологическое развитие основных уровней РС, но и формирование ее гормональной функции. О функциональной активности РС плода женского пола свидетельствуют обнаруженные элементы механизма обратной связи. На это же указывает выявленное снижение содержания ЛГ и ФСГ в гипофизе и крови плода в конце беременности в ответ на высокий уровень плацентарных эстрогенов.

Яичник способен к стероидогенезу в антенатальном периоде, но в значительно меньшей степени, чем яичко. Гормоны яичников не оказывают решающего влияния на половую дифференцировку РС, в период антенатального развития.

## 2.2.2. Период новорожденности и детства

Период новорожденности. В течение первых 10 дней после рождения в морфологическом и функциональном состоянии РС существуют особенности, позволяющие выделить это время как период новорожденности. В этот период яичники имеют вытянутую форму, длина их равна 1,5–2 см, ширина 0,5 см и толщина 0,1–0,35 см, располагаются они в брюшной полости

выше *linea innominata*. Поверхность их гладкая, число примордиальных фолликулов достигает примерно 700 000, отмечается большое число атрезирующихся фолликулов. Имеются и зреющие (антральные) фолликулы, что указывает на возможность синтеза эстрогенов в период новорожденности. В половых органах и молочных железах новорожденной выявляются признаки эстрогенного влияния: эпителий слизистой оболочки влагалища состоит из 30–40 слоев и содержит клетки с относительно высоким КПИ (до 30 %); реакция влагалищного содержимого кислая, в нем вегетируют лактобациллы. Цервикальный канал заполнен густой слизью. Матка новорожденной расположена в брюшной полости, область наружного зева шейки соответствует диагональной конъюгате входа в таз. Длина матки — около 3 см, соотношение длины шейки и тела матки равно 3:1, причем угол между ними не выражен. Масса матки — около 4 г. В эндометрии определяются пролиферативные и даже секреторные изменения. Примерно у 3 % новорожденных девочек происходит десквамация эндометрия, сопровождающаяся скудными сукровичными выделениями, у 25 % девочек в это время в мазке из влагалища определяются неизменные эритроциты. У новорожденных девочек часто наблюдается незначительное увеличение молочных желез.

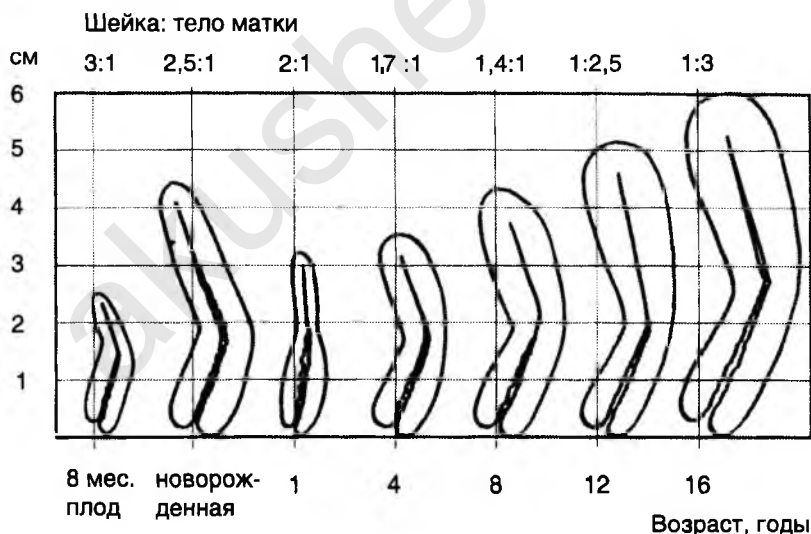
Эти изменения, происходящие на протяжении первой недели жизни, ранее связывали с действием материнских плацентарных эстрогенов. В последние годы взгляд на происхождение эстрогенов у новорожденной изменился. В позднем периоде антенатального развития высокий уровень материнских эстрогенов тормозит выделение гонадотропинов фетального гипофиза; непосредственно после рождения уровень материнских эстрогенов в организме новорожденной резко падает, что стимулирует выделение ФСГ и ЛГ аденогипофизом новорожденного, ведущее к кратковременному усилению гормональной функции яичников новорожденной.

С гиперэстрогенией связана и кратковременная стимуляция выделения Прл, приводящая к нагрубанию молочных желез и даже выделению молозива из сосков. К 10-му дню жизни все проявления эстрогенного влияния исчезают. Слизистая

оболочка влагалища истончается, число слоев эпителия уменьшается до 2–4, основной тип клеток — базальный и парабазальный, секреция цервикальной слизи прекращается, молочные железы уплощаются.

Период детства продолжается до 8 лет, заканчиваясь к началу периода полового созревания. Его называли «нейтральным периодом» и «периодом покоя». Оба эти определения неточны, так как в это время в РС происходят определенные изменения, свидетельствующие об ее хоть и низкой, но все же определяемой функциональной активности.

Размеры матки в первый год жизни уменьшаются. Длина ее к концу первого года жизни составляет 2,5 см, масса — 2,3 г. К 4 годам масса матки увеличивается до 2,8 г, а к 6 годам достигает массы матки новорожденной. Изменяется и соотношение размеров шейки и тела матки, в конце первого года оно составляет 2:1, в 4 года — 1,7:1, в 8 лет — 1,4:1. К 3–4 годам матка опускается в малый таз (рис. 2.12).



**Рис. 2.12.** Соотношение размеров шейки и тела матки и рост матки с периода внутриутробного развития до окончания периода полового созревания



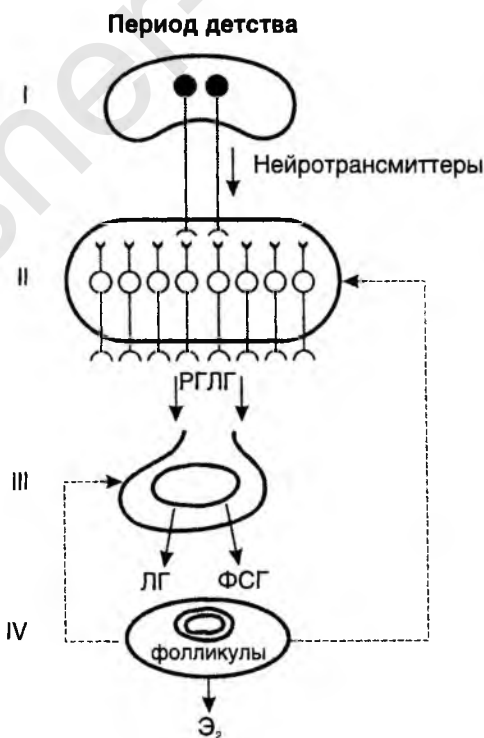
Маточные трубы в периоде детства изменяются незначительно, оставаясь удлинёнными и извитыми. Слизистая оболочка влагалища до 7 лет остается тонкой, число слоев эпителия — 2–4, основной тип клеток — базальный и парабазальный. Размеры яичников до 5м лет также изменяются незначительно, масса их увеличивается с 0,53 до 1,01 г и к 8 годам составляет около 1,5 г. Несмотря на то, что с 6 месяцев внутриутробного развития число ооцитов уменьшается, величина яичников увеличивается за счет растущих фолликулов. Созревание фолликулов имеет беспорядочный характер, и ни один из них не достигает стадии зрелого фолликула. Происходит интенсивный процесс атрезии фолликулов и гибель заключенных в них ооцитов.

В гипоталамусе образуется ГнРГ в весьма малых количествах, в гипофизе образуются и выделяются ФСГ и ЛГ, происходит постепенное созревание механизма отрицательной обратной связи. Уже в детстве аденогипофиз и яичники заканчивают свое морфологическое развитие и представляют собой потенциально активные эндокринные железы. Многочисленные эксперименты на грызунах показали, что яичник неполовозрелого животного, пересаженный половозрелому кастрированному, циклически функционирует так же, как гипофиз неполовозрелой крысы циклически выделяет гонадотропины после пересадки его взрослой самке на место удаленного гипофиза. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями. При некоторых формах церебральной патологии, характеризующихся вовлечением в процесс медиобазального гипоталамуса, у девочек развивается картина преждевременного полового созревания с клиническими проявлениями циклической функции всех отделов РС. У девочек после хирургической кастрации (опухоль яичников, травмы органов малого таза) увеличивается содержание гонадотропинов в крови; гипергонадотропизм отмечается у детей с ДГ.

Однако гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система характеризуется незрелостью. Незрелость гипофизотропной зоны гипоталамуса в детстве проявляется высокой чувствительностью аденогипофиза и нейросекреторных ядер медиобазального

гипоталамуса к  $E_2$ , секретируемому в малых количествах яичником. Чувствительность гипоталамуса и аденогипофиза к  $E_2$  у детей в 5–10 раз выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Малые доли  $E_2$  тормозят выделение гонадотропинов аденогипофизом.

Таким образом, к 8 годам жизни, т. е. к окончанию периода детства, у девочки сформированы все уровни РС, функциональная активность которой регулируется только механизмом отрицательной обратной связи: выделение  $E_2$  ничтожно, созревание фолликулов до антральных происходит редко и бессистемно; в ядрах медиобазального гипоталамуса образуется ГнРГ, но выделение его носит эпизодический характер, синаптические связи между адренергическими и дофаминергическими неронами неразвиты, секреция нейротрансмиттеров скудная (рис. 2.13).



**Рис. 2.13.** Функциональное состояние репродуктивной системы

в периоде детства:

- I – ЦНС; II – гипоталамус;
- III – гипофиз; IV – яичник

### 2.2.3. Период полового созревания

Период полового созревания (пубертатный) по времени занимает около 10 лет, возрастными границами его считают 7 (8)–16 (18) лет. В течение этого времени, помимо созревания РС, заканчивается физическое развитие женского организма: рост тела в длину, завершается окостенение зон роста трубчатых костей; формируется телосложение и распределение жировой и мышечной ткани по женскому типу.

Созревание РС — процесс длительный и сложный. Гипотезы о механизмах полового созревания, обсуждавшиеся в 1960-х годах, базировались на традиционном представлении о тормозящем влиянии церебральных структур (эпифиза, заднего отдела гипоталамуса, лимбической системы) на гонадотропную функцию гипофиза до определенного возраста, по достижении которого тормозящее влияние прекращалось и увеличивалось выделение гонадотропинов аденогипофизом.

Гипотеза о механизмах инициирования пубертатных изменений была сформулирована еще в 1974 г. Grumbach M. [5] и имела много сторонников. Эта гипотеза получила название «теории гонадостата».

Наиболее логичной и стройной была гипотеза В. М. Дильмана об изменении порога чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса и гипофиза к эстрогенным гормонам яичников. Низкий уровень эстрогенов в детстве тормозит секрецию гонадотропинов. В пубертатном возрасте порог чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса снижается, выделение гонадотропинов увеличивается и опосредованно возрастает продукция эстрогенов яичников [6].

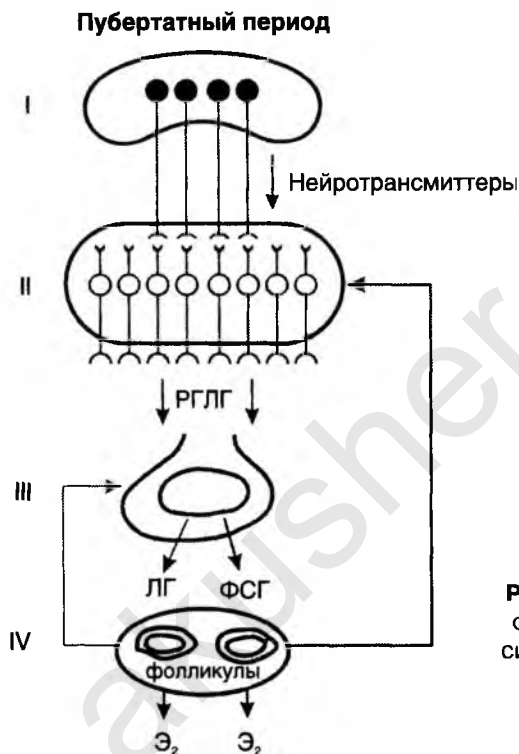
В 1971–1973 гг. В. И. Бодяжина, Л. Г. Тумилович и Н. М. Ткаченко, опираясь на данные о морфологическом развитии гипоталамуса [Боголепова И. Н., 1968], а также на результаты наблюдения клинического течения периода полового созревания, определения гонадотропинов и данные электроэнцефалографии, подтвержденные электрофизиологическими исследованиями на неполовозрелых животных, выделили три периода созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

**В 7–9 лет (препубертатный период)** в гипоталамусе имеет место незначительное образование ГнРГ, выделение его носит эпизодический характер, синаптические связи между нейросекреторными нейронами развиты слабо, выделение незначительного количества ЛГ и ФСГ носит характер отдельных ациклических выбросов. Выделение  $E_2$  весьма незначительно, однако механизм отрицательной обратной связи функционирует.

**В 10–13 лет (первая фаза пубертатного периода)** процесс созревания гипоталамических структур усиливается, образуется тесная синаптическая связь между клетками, секретирующими нейротрансмиттеры и либерины (ГнРГ, соматолиберин, кортиколиберин, тиролиберин (Трл)). Секреция ГнРГ приобретает ритмичный характер, устанавливается циркадный (суточный) ритм выбросов ГнРГ, причем сначала эти выбросы происходят во время ночного сна. Под влиянием увеличившегося выделения ГнРГ усиливается синтез гонадотропинов, выбросы которых также приобретают ритмический характер. Увеличение выбросов ЛГ и ФСГ стимулирует синтез эстрогенов в яичниках. Возрастает число рецепторов к половым стероидам в клетках всех органов РС, в том числе гипоталамусе и гипофизе. Чувствительность их к  $E_2$  в связи с этим изменяется. Достижение определенного высокого уровня  $E_2$  в крови является сигналом к мощному выбросу гонадотропинов, который завершает созревание фолликула и выброс яйцеклетки. Первая менструация завершает первую фазу пубертатного периода.

**В 14–17 лет (вторая фаза пубертатного периода)** завершается созревание гипоталамических структур, регулирующих функцию РС. В этот период устанавливается стабильный ритм секреции ГнРГ. Выбросы его становятся более частыми и происходят каждые 70–100 мин, в среднем один раз в час. Ритм этот получил название цирхорального (часового). Он формируется под влиянием церебральных структур и обусловлен генетически. Е. Кнобил в работах 1974–1981 гг. доказал, что цирхоральный тип выделения ГнРГ является основой контроля гонадотропной функции аденогипофиза. В ответ на ритмичное выделение ГнРГ увеличивается выделение ЛГ и ФСГ, что приводит к усилению синтеза  $E_2$  в яичниках. Наступает момент,

когда наряду с существовавшим еще в период антенатального развития механизмом обратной связи формируется механизм положительной обратной связи: достижение определенного уровня  $E_2$  в крови является сигналом овуляторного выброса ЛГ и ФСГ на фоне постоянного цирхорального ритма их выделения.



**Рис. 2.14.** Функциональное состояние репродуктивной системы в периоде полового созревания:

I — ЦНС; II — гипоталамус;  
III — гипофиз; IV — яичник

В последние 15–20 лет появились данные, подтверждающие тормозящее влияние на гипофизотропную зону гипоталамуса в периоде детства до начала второго десятилетия жизни, т. е. до начала физиологического пубертатного периода. Было установлено, что ГАВА (гамма-амино-бутировая кислота) является основным нейротрансмиттером, тормозящим секрецию ГнРГ в гипоталамусе. Действие это осуществляется через

рецепторы ГнРГ, расположенные на нейросекреторных нейронах ножки медиальной возвышенности. В эксперименте было показано, что у препубертатных макаках-резус тормозящее действие ГАВА снижается. Уменьшение торможения реализуется через сложные механизмы, результатом которых является уменьшение транспорта ГАВА в гипоталамические структуры [7].

Помимо ГАВА тормозящее действие оказывают эндорфины, вазоактивные интестинальные пептиды, АКТГ-рилизинг-гормон. Наиболее активным в процессе торможения является мелатонин, содержание которого резко снижается в препубертатном периоде [8] и у девочек с преждевременным половым созреванием [9].

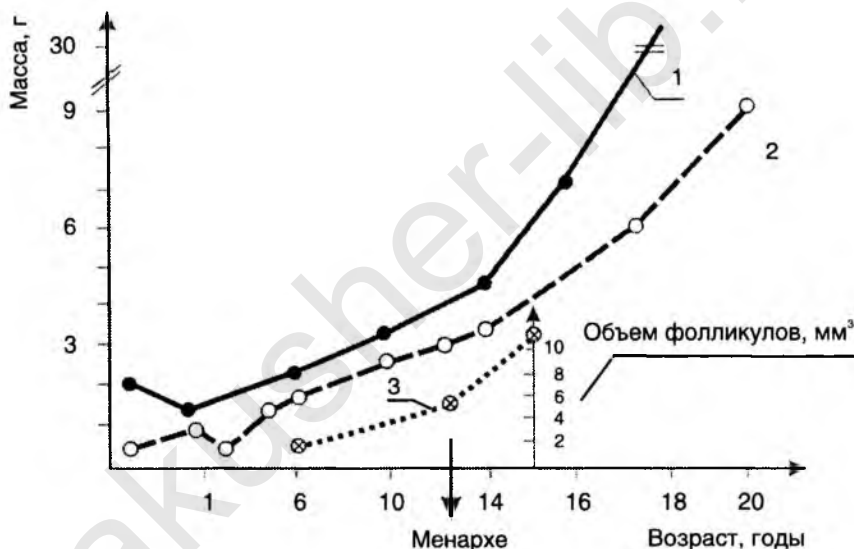
С началом увеличения секреции ГнРГ включаются также механизмы, активирующие передачу нервных импульсов, стимулирующих секрецию ГнРГ через экспрессию рецепторов к ГнРГ и секрецию катехоламинов [7]. Итак, начало пубертата обусловлено активацией нейросекреторных структур гипоталамуса и усилением синтеза ГнРГ в них. Процесс этот зависит прежде всего от возрастной степени зрелости нервных структур. В этот период происходит созревание нейронов, развитие терминальных окончаний аксонов и арборизация отростков нейронов, развиваются синаптические связи [Боголепова И. Н., 1968]. Облегчается передача нервных импульсов в нейросекреторные нейроны, секретирующие ГнРГ, который поступает с током крови портальной системы в аденогипофиз.

Течение физиологического периода полового созревания протекает в строго определенной последовательности. Так, в препубертатном периоде начинается «скачок роста», появляются первые признаки феминизации фигуры, округляются бедра за счет увеличения количества и перераспределения жировой ткани, начинается формирование женского таза, увеличивается число слоев эпителия во влагалище, где появляются клетки промежуточного типа.

В первую фазу пубертатного периода (10–13 лет) начинается увеличение молочных желез — телархе; в клетках эпителия влагалища начинается пикноз ядер, начинается оволосение

лобка (11–12 лет) — пубархе. Завершает этот период наступление первой менструации — менархе (в возрасте около 13 лет), которая совпадает по времени с окончанием быстрого роста тела в длину.

Во вторую фазу пубертатного периода (14–17 лет) молочные железы и половое оволосение завершают развитие, последним заканчивается оволосение подмышечных впадин, которое начинается в 13 лет. Менструальный цикл приобретает овуляторный характер, происходит остановка роста тела в длину и окончательно формируется женский таз.



**Рис. 2.15.** Увеличение массы матки (1), яичников (2), объема фолликулов (3) в периоде детства и полового развития

Увеличение матки начинается в 8 лет, но особенно интенсивно она увеличивается в 10–11 лет. В 12–13 лет появляется угол между телом и шейкой матки, матка занимает физиологическое положение (*anteflexio*) в малом тазу, и соотношение шейки и тела матки становится равным 1:3. Увеличение яичников — процесс более постепенный: нарастание их массы в

11–12 лет совпадает с увеличением объема фолликулов (рис. 2.15). В пубертатном периоде отмечается также увеличение передней доли гипофиза и других эндокринных желез, функция которых определяется тропными гормонами гипофиза (рис. 2.16).

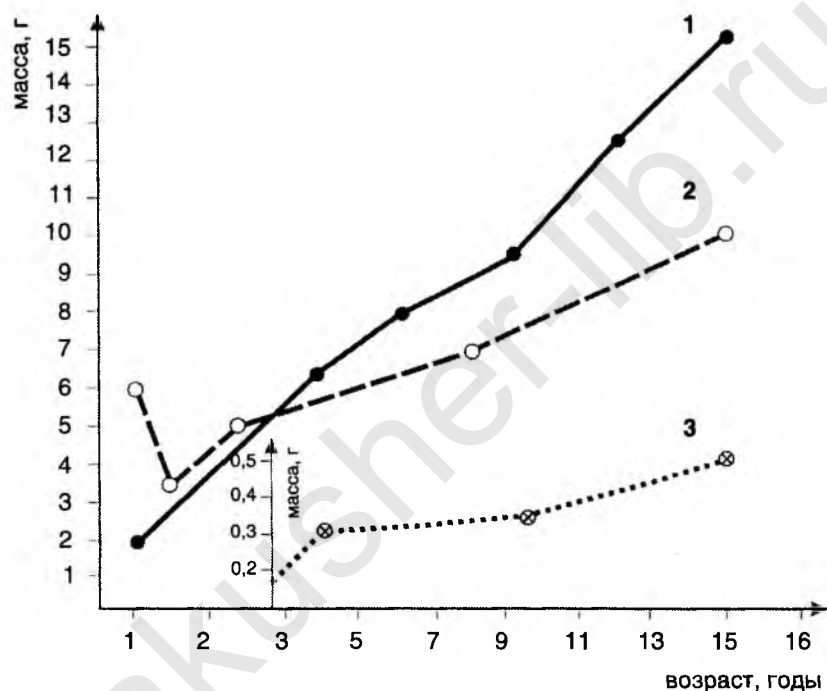


Рис. 2.16. Увеличение массы коры надпочечников (1), щитовидной железы (2), передней доли гипофиза (3) в периоде детства и полового развития

Развитие вторичных половых признаков и феминизация фигуры происходят под влиянием гормонов яичников и андрогенов надпочечников. На «скачок роста» также влияют половые стероиды, обладающие анаболическим действием: андрогены, ускоряющие рост скелета, и эстрогены, вызывающие созревание



ние костной ткани и окостенение ростковых зон трубчатых костей.

Первые 1,5 года после менархе частота овуляторных циклов достигает 60 %. Примерно у  $1/3$  девушек первые 3–5 лет после менархе менструальные циклы характеризуются недостаточностью желтого тела, но чаще циклы бывают ановуляторными. Этим объясняется частота дисфункциональных маточных кровотечений (ДМС) в пубертатном возрасте.

Следует отметить, что на время наступления и течение периода полового созревания влияют многочисленные факторы, которые принято разделять на внутренние и внешние. К внутренним факторам относятся наследственные, конституциональные, состояние здоровья и масса тела. Известно, например, что у девочек с большой массой тела менархе наступает раньше, чем у их сверстниц с меньшей массой. Менархе наступает при достижении массы тела  $47,8 \pm 0,5$  кг, когда жировой слой составляет 22 % от общей массы тела [10]. Колебания массы тела зависят от содержания жировой ткани. От возраста менархе до 18 лет у здоровых девушек содержание жировой ткани увеличивается на 4,5 кг. Так, в 16 лет содержание жировой ткани составляет 27 %, а в 18 лет — 28 % от общей массы тела. В жировой ткани происходит метаболизм эстрогенов, внегонадный их синтез, что приводит к возрастанию уровня эстрогенов, участвующих в процессах феминизации.

В связи с этими данными интерес представляют исследования, показавшие роль лептина — гормона жировой ткани — в процессах полового созревания [14]. Было показано, что лептин ускоряет наступление половой зрелости у инфантильных самок мышей [11]. Имеются данные о роли в наступлении пубертата клеток астроглии ткани мозга секретирующих ТФР- $\beta$  и фактор роста фибробластов (ФРФ). Эти факторы не являются нейротрансмиттерами, но действуют паракринным путем, передавая сигнал от клетки к клетке [12].

К внешним факторам, влияющим на время наступления и течение периода полового созревания, относятся климатические (освещенность, высота над уровнем моря, географическое положение) и питание (достаточное содержание в пище бел-

ков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов). Большое влияние на течение пубертатного периода оказывают такие заболевания, как заболевания сердца с сердечной недостаточностью, тонзиллиты, тяжелые желудочно-кишечные заболевания с нарушением всасывания, почечная недостаточность, нарушения функции печени. Перечисленные заболевания ослабляют организм девочки и тормозят нормальное течение процесса полового созревания.

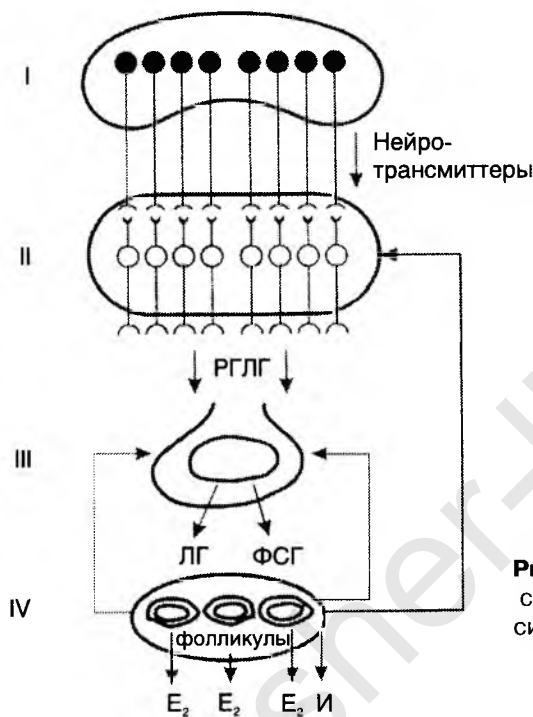
Первая овуляция является кульминационным периодом полового созревания, но половую зрелость она еще не означает. Зрелость наступает к 16–18 годам, когда не только РС, но и весь организм женщины окончательно сформирован и готов к зачатию, вынашиванию беременности, родам и вскармливанию новорожденного.

#### 2.2.4. Период половой зрелости (репродуктивный период)

Период половой зрелости, или репродуктивный, занимает около 30 лет — с 16–18 до 45 лет. Функцию РС, направленную на регуляцию овуляторного цикла, у половозрелых женщин схематично можно представить следующим образом.

В нейронах медиобазального гипоталамуса происходит пульсирующая секреция ГнРГ в цирхоральном режиме. По аксонам нервных клеток нейросекрет (ГнРГ) поступает в портальную систему и с кровью переносится в переднюю долю гипофиза. Образование двух гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) под влиянием одного ГнРГ объясняется различной чувствительностью к нему клеток гипофиза, секретирующих ЛГ и ФСГ, а также различной скоростью их метаболизма: период полужизни ЛГ равен примерно 30 минутам, ФСГ — около 3000 минут. ФСГ и ЛГ гуморальным путем стимулируют рост фолликула, синтез стероидов и созревание яйцеклетки. Повышение уровня  $E_2$  в преовуляторном фолликуле вызывает выброс ЛГ и ФСГ и овуляцию. Под влиянием ингибина тормозится выделение ФСГ. В клетках лютеинизированной гранулезы под влиянием ЛГ образуется П. Уменьшение содержания  $E_2$  стимулирует выделение ЛГ и ФСГ (рис. 2.17).

## Репродуктивный период



**Рис. 2.17.** Функциональное состояние репродуктивной системы в периоде половой зрелости:

*I* – ЦНС; *II* – гипоталамус;  
*III* – гипофиз; *IV* – яичник

РС в этот период характеризуется определенными морфологическими параметрами. Строение наружных половых органов, влагалища, шейки, тела матки и яичников подробно описаны. Слизистые оболочки матки, влагалища, цервикального канала претерпевают циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла. Как морфофункциональный, так и гормональный характер этих изменений достаточно известны и многократно описаны в руководствах по гинекологии.

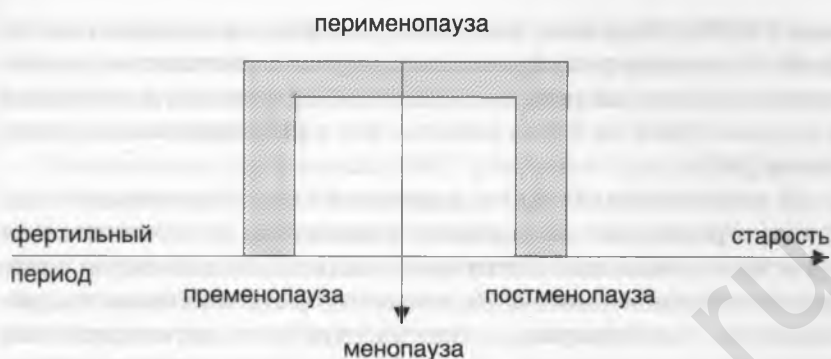


Рис. 2.18. Фазы климактерического периода

### 2.2.5. Климактерический период

Климактерическим называют период в жизни женщины, в течение которого последовательно угасают репродуктивная и гормональная функции яичников. Возрастными границами этого периода являются, по усредненным данным, 45–69 лет. В нем выделяют три фазы, представленные на рис. 2.18.

Перименопаузой называют период от появления нарушений менструального цикла и вегето-сосудистых симптомов (приливы, потливость и др.) до двух лет после прекращения последней менструации, называемой менопаузой. Средний возраст менопаузы — 50 лет. Ранней менопаузой называют прекращение месячных в 40–44 года, преждевременной — 38–40 лет. Окончанием периода постменопаузы называют возраст 65–69 лет. Прогностических признаков наступления менопаузы не описано. Установлено, что у много курящих женщин менопауза наступает на 1–2 года раньше, т. к. токсические вещества табачного дыма разрушают фолликулярный аппарат яичников. Установлено также, что длительный прием гормональных контрацептивов, блокирующих овуляцию и тем сохраняющих фолликулярный аппарат, способствует более поздней менопаузе [15]. Искусственную менопаузу — прекращение месячных после удаления яичников (независимо от наличия или отсутствия матки) — мы называем синдромом постовариэкто-

мии (СПТО). Отмечено, что после удаления лишь только матки до 30 % женщин репродуктивного возраста отмечают появление климактерических (вегето-сосудистых) симптомов, а менопауза у них наступает на 4 года раньше, чем у неоперированных сверстниц [16].

В перименопаузальном периоде жизни в организме женщины происходят возрастные изменения: постепенно прогрессирует снижение иммунной защиты, повышается неинфекционная заболеваемость, возрастает метеолабильность, развивается остеопороз, прогрессируют дегенеративные изменения в сердечно-сосудистой системе; происходят метаболические сдвиги: повышается уровень ЛПНП, холестерина, глюкозы в крови; возрастает масса тела за счет гиперплазии адипоцитов.

Эти процессы протекают на фоне выраженных изменений функции и структуры РС и характеризуются потерей циклического ритма выделения гонадотропинов, истощением фолликулярного аппарата, уменьшением образования и выделения яичниками половых гормонов. В 60–80-е годы. XX века причиной перименопаузы, согласно теории Дильмана В. М., полагали старение гипофизотропных нейросекреторных структур гипоталамуса: уменьшение числа рецепторов  $E_2$  и П, дегенеративные изменения в терминальных отделах дендритов нейросекреторных нейронов. Эти изменения приводили к повышению порога чувствительности гипоталамуса к эстрогенам.

В 1990-е годы большее значение стали придавать внутрияичниковым механизмам. Установлено, что процесс апоптоза фолликулов, начинающийся внутриутробно, после 37 лет значительно ускоряется. К 40 годам число фолликулов составляет уже 10 000, а к 50 — только 1000. Напомним, что у новорожденных число примордиальных фолликулов, содержащих ооциты, составляет 4–3,5 млн. Причиной этого полагают снижение синтеза ингибина в гранулезных клетках фолликулов, который является основным регулятором синтеза ФСГ в гипофизе. Повышение уровня ФСГ отмечают задолго до перименопаузы при неизменившихся уровнях  $E_2$  и ЛГ в крови [17, 18, 19]. Уровень ингибина начинает снижаться с 35 лет, и после

40 этот процесс ускоряется. Полагают, что уровень ингибина можно расценивать как чувствительный маркер гормональной функции яичников и фолликулярного резерва у женщин в возрасте около 40 лет [20].

Увеличение содержания ФСГ ускоряет процесс созревания фолликулов, а в яйцеклетках (ооцитах) повышается риск возникновения анеуплоидии (изменение числа хромосом вследствие нерасхождения или аномального распределения их в дочерних клетках в процессе деления). Последнее объясняет частоту пороков развития у детей немолодых родителей.

Гормональные исследования в начале перименопаузы характеризуются уровнем ФСГ выше 20 МЕ/л, снижением уровня ингибина при неизменном уровне  $E_2$  (иногда даже несколько выше нормы).

Есть основания полагать, что частота ДМК и гиперпластических процессов в перименопаузе обусловлена именно повышением уровня  $E_2$ . Клинически эти изменения характеризуются нарушением менструального цикла, часто с укорочением времени I фазы цикла, учащением ановуляции. Возможны редкие овуляторные циклы с образованием желтого тела и наступлением беременности в этом возрасте, как правило, нежелательной. Поэтому клиницисты рекомендуют контрацепцию до менопаузы. В этот период жизни данные гормональных исследований значительно варьируют, а поэтому имеют малую диагностическую ценность.

Этот этап перименопаузы заканчивается менопаузой. Для постменопаузы характерны высокие уровни гонадотропинов. Причем ФСГ превышает показатели овуляторного пика в репродуктивном периоде в 10–20 раз, а ЛГ — только в 3 раза. Уровень гонадотропинов достигает максимума через 3 года после менопаузы, а затем постепенно снижается. Секреция  $E_2$  снижается, и через 2–3 года после менопаузы  $E_2$  определяется в ничтожных количествах.

Эстрогены в постменопаузе образуются в клетках стромы яичников из андрогенов, уровень которых в этот период жизни снижается в 2 раза по сравнению с репродуктивным и перименопаузальным. Тст секретируется под влиянием гонадотропи-

нов. Это доказано тем, что введение аГнРГ снижает уровень Тст [21].  $E_2$  образуется путем ароматизации Тст, эстрон — андростендиона. Уровень эстронов колеблется в пределах 30–70 нг/мл. Эстрон метаболизируется в  $E_2$ , его содержание даже ниже, чем эстронов, — 10–20 нг/мл. И хотя уровень андрогенов в постменопаузе уменьшается, соотношение андрогены/эстрогены увеличивается за счет уменьшения уровня эстрогенов. Это объясняет появление гирсутизма у пожилых женщин: стержневые волосы на подбородке, верхней губе, «баки», а также специфическое ожирение андроида типа: на плечевом поясе и животе.

Эстрогены в постменопаузе секретируются и экстрагландулярно (вне яичников) в жировых клетках (адипоцитах), также в процессе ароматизации Тст и андростендиона. При этом эстрон образуется в большем количестве. Возможно, именно эстрон играет роль в развитии атипических изменений эпителия молочных желез. Процесс ароматизации протекает наиболее интенсивно при ожирении, когда количество жировой ткани увеличивается. На содержание эстрогенов в крови влияет также уменьшение образования и выделения ГСПС печенью — незначительно увеличивается содержание свободных биологически активных эстрогенов. Тем не менее, несмотря на ароматизацию андрогенов в адипоцитах, увеличение содержания жировой ткани, снижение уровня ГСПС — суммарное содержание эстрогенов в постменопаузе — очень незначительно. И на фоне выраженной гипозэстрогении и возрастных изменений развиваются специфические эстрогендефицитные симптомы (см. гл. 9 «Медико-биологические проблемы климактерия и постовариэктомии»).

Во всех органах РС в постменопаузе происходят атрофические процессы: уменьшается масса матки, ее мышечные элементы замещаются соединительнотканными, истончается (за счет уменьшения слоев) эпителий влагалища. Наиболее интенсивно размеры матки уменьшаются в первый год после менопаузы: в длину и ширину — на 10 мм, переднезадний — на 5 мм. В 80 лет эхоскопические размеры матки составляют: длина — 43 мм, ширина — 32 мм, переднезадний размер — 21 мм.

Масса яичников к 50 годам уменьшается и составляет 6,6 г, к 60 годам — 5 г. У женщин старше 60 лет масса яичников — менее 4 г, объем — около 4,3 см<sup>3</sup>, в то время как в репродуктивном возрасте он равен в среднем 8,2 см<sup>3</sup>. Яичники постепенно сморщиваются за счет развития соединительной ткани, которая подвергается гиалинозу и склерозируется. Через 5 лет после менопаузы в яичниках обнаруживаются только единичные фолликулы. При УЗИ регистрируемая толщина эндометрия в постменопаузе составляет в среднем 3 мм (от 1 до 5 мм).

Происходят атрофические изменения в мочевом пузыре, уретре, мышцах тазового дна. Эти процессы являются причиной неудержания мочи и опущения стенок влагалища, характерных для постменопаузы. Более интенсивно протекают процессы потери массы костной ткани. Наибольшая скорость отмечается на 3–5-й год после менопаузы (см. гл. 10 «Остеопороз при эстрогендефицитных состояниях»).

Таким образом, в период постменопаузы происходит ряд процессов, которые по существу являются «физиологическими», но приводят к развитию патологического состояния различных систем организма. Эти процессы протекают на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов — гормонов широкого спектра биологического действия. Дефицит эстрогенов далеко не единственная причина происходящих изменений, но он играет отнюдь не последнюю роль в изменении гомеостаза при старении организма.

## Список литературы

1. Карлсон Б. в кн.: Основы эмбриологии по Меттену / Пер. с англ. 1983. Т. 1. Гл. 2. С. 60–65.
2. Kanlan S. et al. // Recent Progress. Hormon Research. 1976. Vol. 32. P. 161–293.
3. Dumesic D. et al. // Life Science. 1991. Vol. 48. P. 1115–1122.
4. Winter J. et al. // Journal Clinic Endocrinol & Metabolism. 1975. Vol. 40. P. 545–551.
5. Grambadi M., Kaplan S. в кн.: Grumbach M et al. Control of the onset of puberty. Baltimor, 1990. No. 1. P. 62.



6. Дильман В. М. Труды Института физиологии АН СССР. 1958. Т. 7. С. 326.
7. Terasawa E., Fernandez D. // *Endocrinol Rev.* 2001. No. 22. P. 111–151.
8. Waldhauser F. et al. // *Lancet.* 1984. 8373. P. 362–365.
9. Waldhauser F. et al. // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1991. Vol. 73. P. 793–796.
10. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. М., 2000. Т. 2. С. 15–35.
11. Ahima R. et al. // *Journal Clinical Investig.* 1997. Vol. 99. P. 391–395.
12. Ojeda S. et al. // *Curr. Opin. Endocrinol Diabetes.* 2001. No. 8. P. 154–160.
13. Sinclair et al. // *Nature* 1990. Vol. 346. P. 240.
14. Schneider J. et al. // *Hormones & Behaviour.* 2000. Vol. 37. P. 36–326.
15. Руководство по климактерию /Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. М., 2001. С. 14–27.
16. Доброхотова Ю. Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте: Дис. ... д-ра: мед. наук. М., 2000.
17. Gougeon A. et al. // *Biol. Reproduct.* 1999. Vol. 50. P. 653–663.
18. Welt C. et al. // *Journal Clinic. Endocr. Metabol.* 1999. Vol. 84. P. 105–111.
19. Ericson G. Perimenopause. *Serono Sympos.* / Ed. Lobo R. Berlin, 1997. P. 101–118.
20. Santoro N. et al. // *Journal Clinic. Endocr. Metabol.* 1996. Vol. 81. P. 1495–1498.
21. Andreyko J. et al. // *Journfl Clinic. Endocr. Metabol.* 1992. Vol. 74 (3). P. 99–103.

# Нарушения развития репродуктивной системы

### 3.1. Общие вопросы

Физиологический процесс полового развития протекает в определенной, генетически закодированной, последовательности, начинаясь в начале второго десятилетия жизни и заканчиваясь к 16–18 годам. Его нарушения могут быть следствием органических и функциональных изменений ЦНС, количественной и структурной аномалии половых хромосом, анатомической и функциональной патологии эндокринных желез (надпочечников и яичников).

Определенную роль играет наследственная предрасположенность, проявляющаяся при действии повреждающих факторов внешней среды. К таким повреждающим факторам относятся: физические (ионизирующая радиация, гипоксия, экстремальные термические и механические воздействия); химические (алкоголь, наркотики, ряд химических соединений, угнетающих ферментные системы, синтез белков и другие процессы); биологические — бактерии, вирусы (краснуха, цитомегалия и др.) и нарушения питания.

Клинические наблюдения указывают на более высокий процент аномалий развития половой системы у потомства больных родителей (алкоголизм, эндокринные заболевания и др.) по сравнению с этими показателями в популяции. У пожилых родителей рождение детей с аномалиями развития наблюдается значительно чаще, чем у молодых.

Как известно, закладка половых органов происходит в первые недели беременности, а интенсивное их развитие отмечается в 8–12 недель. В соответствии с этим пороки развития половых органов формируются в указанные сроки внутриутробной жизни. Так, пороки развития матки образуются на 8–10-й неделе беременности, когда происходит слияние средней трети парамезонефральных (мюллеровых) протоков; пороки развития влагалища формируются позднее, как результат нарушения слияния и канализации нижних отделов парамезонефральных протоков.

Очень редко встречается полное отсутствие (аплазия) тех или иных половых органов. Нередко наблюдается удвоение внутренних половых органов, например матки и влагалища. К аномалиям относится и остановка развития формирующегося органа на ранней стадии, что определяет рудиментарное его строение (рудиментарная матка, рудиментарный рог матки). Аномалии развития половых органов нередко сопровождаются нарушением функций РС: нарушением характера менструаций (олигоменорея, альгодисменорея, аменорея), репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности), половой функции (препятствия к половому акту и др.).

Порокам развития половых органов часто способствуют аномалии развития мочевой системы, что объясняется общностью основных этапов их развития на стадии раннего эмбриогенеза и анатомической близостью закладок половых и мочевых органов. Пороки развития мочевой системы наблюдаются у 30–58 % женщин с аномалиями строения половых органов (например, выявляются рудиментарно замкнутое влагалище и аплазия почки на этой же стороне).

Поскольку пороки развития матки и влагалища лечатся оперативным путем, в настоящем руководстве они рассматриваться не будут.

В 70–80-е годы XX века, когда интенсивно разрабатывались и внедрялись в клиническую практику методы исследования гонадотропных и половых гормонов, возрос интерес к вопросам патологии полового развития. Клиническая картина разных форм этой патологии, патогенез и терапия последней

были достаточно подробно освещены в отечественной и зарубежной литературе [1, 2, 3]. Исследования были выполнены в детских отделениях эндокринологических и гинекологических клиник. Анализ специальной литературы за прошедшее время показал снижение интереса к этой патологии, что, несомненно, обусловлено ее редкостью. Классификация нарушений полового развития, предложенная в 1970–1980 гг., практически не изменилась. Суммируя основные положения, сформулированные перечисленными выше авторами, и данные Grumbach M. & Styne D. [4], представляем классификацию нарушений полового развития у женщин.

### **Классификация нарушений полового развития**

1. Преждевременное половое развитие (ППР)
  - 1.1. Изосексуальное (по женскому типу)
    - 1.1.1. Истинное ППР
      - Церебральное
      - Конституциональное
    - 1.1.2. Ложное ППР
      - Феминизирующие опухоли яичников
      - Фолликулярные опухоли яичников
  - 1.2. Гетеросексуальное (по мужскому типу)
    - 1.2.1. Простая вирилизирующая форма АГС
    - 1.2.2. Вирилизирующие опухоли яичников или надпочечников
2. Отсутствие полового развития
  - 2.1. Дисгенезия гонад (врожденное отсутствие функционально-активной ткани гонад)
3. Пороки развития половых органов
  - 3.1. Гермафродитизм — порок развития гонад
  - 3.2. Порок развития влагалища и матки
4. Задержка полового развития
  - 4.1. Конституциональная
  - 4.2. Церебральная
  - 4.3. Функциональные формы

Задержка полового развития (ЗПР) — понятие более широкое, чем первичная аменорея, которая является ее симптомом.

Все перечисленные формы ЗПР описаны в разд. 4.3.1 «Первичная аменорея».

## 3.2. Преждевременное половое развитие

### 3.2.1. Изосексуальное развитие

Преждевременным половым развитием (ППР) называют развитие вторичных половых признаков и появление менструаций у девочек в возрасте до 8 лет. ППР относится к редкой форме аномалий развития, частота его не превышает 2 % наблюдаемых среди гинекологических заболеваний у девочек.

**Истинное преждевременное половое развитие (церебральная форма).** Церебральную форму называют истинным ППР, подчеркивая этим, что при нарушениях ЦНС в процесс вовлекаются гипофизотропные структуры гипоталамуса, в которых начинается преждевременная секреция ГнРГ, стимулирующая образование и выделение гонадотропинов гипофизом [5, 6]. Это, в свою очередь, вызывает созревание фолликулов, усиление секреции эстрогенов в яичниках, т. е. функционирование всех уровней РС.

Церебральная патология у девочек с ППР может иметь **органический** или **функциональный** характер. Клиническим критерием для определения характера нарушений ЦНС при этом служат проявления и тяжесть неврологических и психических изменений. Частота *органических* причин составляет не более 5–6 %.

Причинами органических поражений ЦНС являются:

- анти-, интранатальная патология, и в первую очередь асфиксия, родовая травма; отягчающими моментами являются недоношенность и гипотрофия плода при тяжелых формах токсикозов беременности;
- тяжелые интоксикации и инфекции в течение первого года жизни ребенка (диспепсия, дизентерия, часто осложненная пневмонией);
- церебральные инфекции — менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты.

Наиболее частым путем вовлечения гипоталамуса в патологический процесс является внутренняя гидроцефалия, растягивающая дно III желудочка мозга, являющегося верхней границей гипоталамуса.

К редким органическим поражениям нервной ткани относятся опухоли мозга: астроцитомы, ганглионевромы, эпиндимома и особый вид новообразования гипоталамуса — гамартома, по строению сходная со структурой синего бугра гипоталамуса. Эта опухоль мозга у детей, вызывающая ППР, встречается наиболее часто. Starceski P. и соавт. [7] указывают, что астроглиальные клетки гамартоты секретируют ГнРГ, что и является причиной «включения» механизмов ППР. При органическом поражении мозга ППР, как правило, развивается после появления или на фоне церебральной и неврологической симптоматики.

Нарушения ЦНС *функционального* характера возникают после перенесенных в первые годы жизни (2–4 года) инфекционных заболеваний, интоксикаций. Одна из наиболее частных причин — тонзиллогенная инфекция, играющая важную роль в развитии нейроэндокринных нарушений у детей. Особая уязвимость гипоталамических структур ЦНС наблюдается у детей, перенесших неблагоприятные воздействия в интранатальном периоде развития (токсикозы беременности, соматические заболевания матери, осложненные роды).

Нарушения ЦНС функционального характера протекают с весьма скудной неврологической симптоматикой. При тщательном неврологическом обследовании выявляются анизорефлексия, анизокория или другие симптомы нарушения черепно-мозговых нервов. При функциональных изменениях ЦНС у больных отмечаются обменные и вегетативные нарушения: субфебрилитет, гипергидроз, акроцианоз, ожирение. Нередко единственным указанием на вовлечение диэнцефальных структур мозга являются данные электроэнцефалограммы.

Церебральное ППР протекает в виде **полной** или **неполной** формы. Для **полной формы** характерно развитие вторичных половых признаков и появление менструации. При этом последовательность появления и развития вторичных половых

признаков и наступление менархе не отличается от последовательности таковых при физиологическом половом созревании. Темпы развития вторичных половых признаков при полной форме ППР значительно опережают темпы их развития при своевременном половом развитии. В соответствии с ускорением полового созревания отмечается ускорение и физического развития. Девочки растут быстро вследствие ускоренного роста костей. При этом темп созревания — окостенения эпифизарных зон роста трубчатых костей — опережает темп роста. У девочек с полной формой ППР в первое десятилетие жизни длина тела достигает 150–155 см, и в дальнейшем они не растут. Телосложение их по достижении возраста 14–15 лет имеет специфические черты: относительно короткие руки и ноги при длинном туловище. Это объясняется тем, что окостенение эпифизов трубчатых костей заканчивается раньше, чем прекращается рост позвоночного столба.

У девочек с полной формой ППР костный, или биологический возраст, резко опережает календарный. Менархе наступает у них после появления на рентгенограмме кистей рук гороховидной кости у головки первой пястной кости. Менструальный цикл имеет овуляторный характер.

К редким формам церебрального ППР относится преждевременное половое созревание в сочетании с фиброзной дисплазией костей и асимметричной пигментацией кожи — так называемый синдром Олбрайта—Брайцева. Причины развития костной патологии (переломов, дисплазии костей, разрежения костной ткани) трудно объяснимы, поскольку эта патология протекает на фоне повышения уровня эстрогенов, которые, как известно, усиливают процессы кальцинации костей и костеобразования. Отмечено, что процесс патологии костной ткани с возрастом иногда самостоятельно затихает. Эта форма ППР бывает только у девочек. Наряду с ППР и патологией костей, у больных на коже имеются большие асимметрично расположенные пигментные пятна, обычно на груди или спине.

При **неполной форме** ППР наблюдается различная степень развития вторичных половых признаков при отсутствии менструаций. Отмечается ускоренное физическое развитие, прежде

всего ускорение роста в длину. Скорость роста трубчатых костей и скорость окостенения их эпифизов совпадают. Поэтому девочки с неполной формой ППР, достигнув репродуктивного возраста, по росту и телосложению не отличаются от женщин, половое развитие которых началось своевременно. Если при полной форме ППР темп полового развития ускорен, то при неполной он удлинен и иногда превосходит время физиологического развития в 2 раза.

Вариантами неполной формы ППР являются выделяемые некоторыми авторами **преждевременное развитие полового оволосения (premature pubarche)** и **преждевременное развитие молочных желез (premature thelarche)**. Неполная форма ППР представляет собой как бы растянутую во времени первую фазу периода полового созревания. Менархе у девочек с неполной формой ППР наступает в 10–11 лет.

**Конституциональная форма истинного ППР** — называемая также идиопатической — является самой частой формой ППР у девочек, составляя 75 % всех случаев этой патологии. При этой форме ППР не удается выявить неврологическую, церебральную или какую-либо иную патологию. Преждевременным является только возраст, в котором начинается процесс полового созревания. Темп и последовательность этого процесса не нарушаются. При этом длительность полового созревания соответствует таковой при физиологическом течении пубертатного периода. Половое созревание протекает гармонически и является как бы сдвинутым во времени процессом полового развития. Поскольку сроки созревания нейросекреторных структур гипоталамуса генетически запрограммированы, можно предположить, что при конституциональной форме ППР имеются генетически обусловленные отклонения от этой программы. Процесс формирования цирхорального ритма секреции ГнРГ — пускового механизма РС — происходит, видимо, не во вторую, а в первую декаду жизни. Косвенным подтверждением этого предположения является семейный, наследственный характер конституционального ППР.

**Ложное преждевременное половое созревание (яичниковая форма).** Яичниковая форма ППР обусловлена секрецией



половых гормонов **опухолевой тканью** яичников. Секретция эстрогенов тканью опухоли имеет автономный характер. При этом гипоталамические структуры и гипофиз остаются незрелыми и не выделяют ГнРГ и гонадотропных гормонов. Поэтому эта форма ППР называется ложной. Частота ее составляет 10–12 % среди всех форм нарушения полового развития.

Чаще всего ППР вызывают гранулезоклеточные и гранулезотекаклеточные опухоли яичников, продуцирующие эстрогенные гормоны. Величина гранулезо-, текаклеточных опухолей варьирует от микроскопических до заполняющих весь малый таз. Большинство исследователей рассматривают гранулезоклеточную опухоль как потенциально злокачественную.

Значительно реже ППР вызывают тератобластомы и хорионэпителиомы с элементами тератобластом. В этих опухолях, содержащих ткани различной степени зрелости, находится хориальная ткань, секретирующая гонадотропные гормоны, которые оказывают стимулирующее влияние на синтез стероидов в яичниках.

При гормонально-активных опухолях яичников клиническая картина ППР отличается от таковой при церебральной форме заболевания. Основное отличие состоит в том, что первым симптомом ложного ППР обычно являются менструальноподобные выделения ациклического характера при слабо развитых вторичных половых признаках [2]. Развитие наружных и внутренних половых органов соответствует таковому у девочек в конце первой фазы пубертатного периода. Отмечается утолщение девственной плевы, слизистой оболочки влагалища, скопление цервикальной слизи в наружном зеве шейки матки, появляется угол между телом и шейкой матки. В то же время длина, масса тела, костный возраст девочек с гормонально-активными опухолями яичников не превышают нормативы календарного возраста.

Таким образом, для ложного ППР, обусловленного гормонально-активной опухолью яичников, характерно нарушение последовательности развития признаков полового созревания — первым симптомом являются менструальноподобные выделения при отсутствии признаков ускорения

физического развития. Появление менструальноподобных выделений у девочек в возрасте до 8 лет побуждает родителей немедленно обратиться к врачу. Поэтому от начала гормональной секреции опухолевой тканью до обращения к врачу проходит мало времени и вторичные половые признаки не успевают развиваться.

Причиной ППР могут быть также *фолликулярные кисты яичников* [9, 10]. Источником эстрогенов являются, очевидно, клетки гранулезы, выстилающей внутреннюю оболочку фолликулярной кисты. Подтверждением гормональной активности подобных кист является соответствующее возрасту состояние второго яичника, обнаруживаемое при оперативном лечении, и прекращение симптомов ППР после удаления фолликулярной кисты. Размеры этих кист незначительны — 3–4 см в диаметре. Кисты могут подвергаться самостоятельному обратному развитию в течение 1,5–2 мес., при этом исчезают признаки ППР. Для клинических проявлений ППР на фоне фолликулярных кист характерны скудные сукровичные выделения из половых путей, проявления эстрогенного влияния на состояние половых органов: утолщение кожи вульвы, увеличение складчатости влагалища; отмечается слабopоложительный симптом «зрачка», однако размеры матки не увеличиваются. Отмечаются начальные стадии развития молочных желез (набухание сосков) и полового оволосения, но ускорения физического развития не происходит. Поскольку эти явления исчезают после самостоятельного обратного развития или удаления фолликулярной кисты, эта форма ППР была названа *транзиторной* [2]. Интересен факт, что у мальчиков наиболее частой причиной ППР являются опухоли мозга, составляя 60 % среди всех причин ППР. У девочек же самой частой формой ППР является конституциональная, которая, как отмечалось выше, составляет 75 % всех нарушений.

**Диагностика** ППР не представляет затруднений, обычно диагноз ставят при осмотре ребенка. Причину, вызвавшую гиперэстрогению, установить сложнее. Тщательное обследование девочек включает: гинекологическое исследование с подробной регистрацией состояния вульвы, шейки матки, симптома

«зрачка», натяжения шеечной слизи, кольпоцитологии. Важное значение для диагностики имеют данные о динамике полового развития. Как уже указывалось, темп и последовательность развития сохраняются при конституциональной форме ППР. При церебральной полной форме темпы полового развития ускорены, последовательность его не изменена. Для неполной формы ППР характерно замедление темпов полового развития. При яичниковой форме последовательность полового развития нарушена: первыми появляются кровянистые менструальноподобные выделения.

К числу обязательных методов обследования относятся:

- 1) УЗИ органов малого таза;
- 2) лапароскопия при сомнительных данных УЗИ;
- 3) неврологическое исследование с применением ЭЭГ и РЭГ, КТ и МРТ мозга;
- 4) определение содержания гонадотропинов в плазме крови;
- 5) определение костного возраста (рентгенография костей рук и черепа).

При УЗИ органов малого таза большую помощь оказывают исследования Н. С. Мартыш [11], определившей возрастные нормативы размеров матки и яичников с первых лет жизни до периода полового созревания.

Если имеется подозрение на гормонально-активную опухоль яичников, но данных УЗИ недостаточно для постановки диагноза, производят лапароскопию, уточняющую размеры яичников и их макроскопическое строение.

Из гормональных исследований информативно только определение уровня гонадотропинов в крови. При истинном ППР — церебральном или конституциональном — уровень ЛГ и ФСГ повышен и соответствует таковому в пубертатном возрасте; при ложном ППР, обусловленном автономной секрецией эстрогенов опухолевой тканью яичников, гонадотропины в крови определяются в ничтожных количествах, соответствующих календарному возрасту детей.

**Лечение.** Вопросы терапии ППР имеют два аспекта: лечение патологии, вызвавшей ППР, и торможение процесса ППР.

При церебральной форме ППР, обусловленной последствиями нейроинфекции, родовой травмы, асфиксии, лечение представляет собой чрезвычайно сложную задачу. Большая роль отводится профилактике асфиксии и родовой травмы. Правильное ведение беременности и родов предотвращает нарушения ЦНС, для лечения многих из которых невропатологи все еще не имеют эффективных средств.

В целях торможения процесса полового созревания появилась возможность блокировать действие гормонов на ткани-мишени. Применение таких препаратов, как медроксипрогестерона ацетат (МПА), приводит к обратному развитию молочных желез, незначительному торможению роста и прекращению менструаций. Применяется препарат в дозе 100–200 мг 1 раз в 2 недели в течение 6 мес. Несмотря на то, что с момента внедрения этого препарата прошло уже около 20 лет, широкого применения он не получил.

В последние годы для подавления преждевременной активности нейроэндокринных структур гипоталамуса и гонадотропных клеток гипофиза применяют агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ). Действие препаратов основано на блокаде рецепторов ЛГ и ФСГ, вследствие чего выделение их из передней доли гипофиза резко снижается, что приводит к прекращению преждевременной гормональной активности яичников.

Депо-препарат аГнРГ вводят в инъекциях раз в 1–3 мес., непролонгированные препараты — ежедневно подкожно или интраназально. Эффективность терапии контролируется определением гонадотропинов в крови. Окончание лечения рекомендуется к 11 годам жизни, при костном возрасте 12–12,5 лет [12, 13]. L. Tato и соавт. отмечают развитие ПКЯ по окончании такой терапии [14], но незначительное число проведенных наблюдений не позволяет сделать такой вывод.

При разработке методов лечения ППР необходимо иметь в виду следующее:

1. При церебральных формах ППР терапия должна быть направлена на текущие или резидуальные процессы,

- вызвавшие изменения в структуре и функции церебральных тканей. Эта терапия проводится и контролируется совместно с невропатологами и психоневрологами.
2. Данные катамнеза девочек с церебральной формой ППР свидетельствуют о том, что в детородном возрасте репродуктивная функция у них не нарушена. В связи с этим правомочно задать вопрос: стоит ли добиваться временно-го торможения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и не приведут ли попытки торможения к нарушению РС в дальнейшей жизни?
  3. Нелеченные девочки с конституциональной формой и ППР церебрального генеза, став взрослыми, отличаются от сверстниц только относительно низким ростом (150–155 см) и диспластичным телосложением (относительно короткие конечности при длинном туловище).

Вопрос о торможении процесса ППР возникает в связи с тем, что дети могут быть психологически травмированы своим необычным для данного возраста видом и особым отношением сверстников и взрослых. В подобной ситуации целесообразнее избрать путь немедикаментозного воздействия и постараться отвлечь девочек от сознания своей исключительности беседой, разъяснением, даже временной изоляцией от детского коллектива.

Все сказанное относится только к конституциональной и церебральной формам ППР. Опухоли яичников подлежат удалению с последующим тщательным гистологическим исследованием. Хотя есть мнение о потенциальной злокачественности гранулезоклеточных опухолей у девочек, удаляют только пораженный яичник. В течение 2 мес. все симптомы ППР претерпевают обратное развитие, прекращаются менструальноподобные выделения. Процесс полового созревания наступает в обычные возрастные сроки.

Фолликулярная киста яичников размером 4–6 см в течение 2 мес. претерпевает обратное развитие, после чего исчезают вызванные ею симптомы. Тем не менее фолликулярную кисту рекомендуется удалять эндоскопически.

### 3.2.2. Гетеросексуальное развитие

Гетеросексуальным ППР называют появление признаков полового созревания противоположного (мужского) пола у девочек в первом десятилетии жизни. Наиболее частой клинической формой гетеросексуального ППР является патология, получившая название «адреногенитальный синдром» (АГС), который известен среди клиницистов как врожденная гиперплазия коры надпочечников, ложный женский гермафродитизм или преждевременное половое созревание девочек по гетеросексуальному типу.

Систематическое изучение АГС у женщин началось в 1960-х годах одновременно с углубленным изучением функции надпочечников. Большой вклад в эти исследования внесли М. А. Жуковский (1982), А. Crollman (1969) и L. Wilkins (1963).

**Онтогенез, структура и функция надпочечников.** Надпочечники относятся к числу важнейших эндокринных желез, без которых жизнь невозможна и функция которых заключается в поддержании гомеостаза. Масса надпочечников составляет 10 г, длина — 4,5 см, ширина — 0,6 см; правый надпочечник имеет треугольную форму, левый — форму полумесяца. Гистологическое строение надпочечников характеризуется наличием фиброзной капсулы и клеточных зон: верхней — клубочковой, промежуточной — пучковой и нижней — сетчатой. Под ними расположен мозговой слой надпочечников, представляющий собой эндокринную ткань, секретирующую катехоламины (адреналин, НА), не имеющие прямого отношения к функции РС. По существующим представлениям, синтез стероидов в коре надпочечников происходит таким образом, что в клубочковой зоне образуются минералокортикоиды (кортикостерон и дезоксикортикостерон), в пучковой зоне — глюкокортикоиды (основной у человека — кортизол), в сетчатой зоне образуются половые стероиды — андрогены и эстрогены (в незначительном количестве).

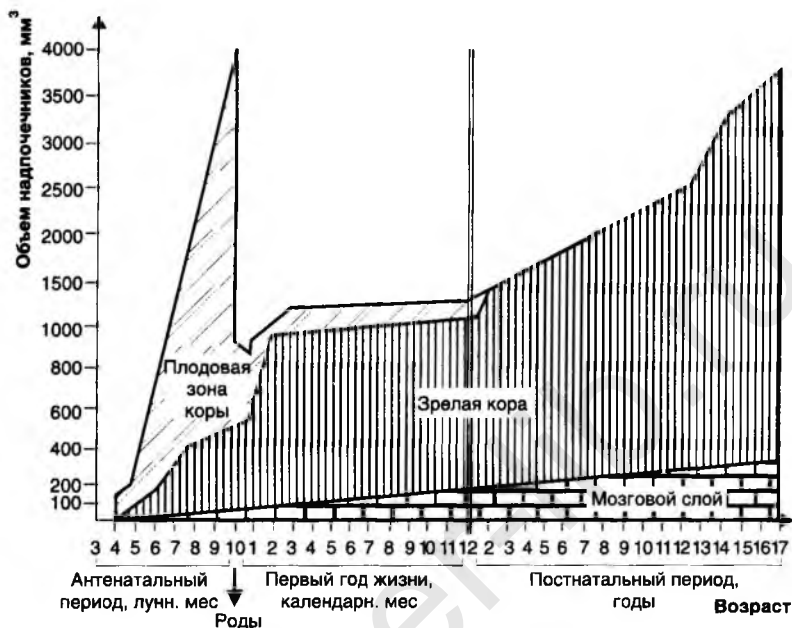
Функция коры надпочечников, как и гонад, регулируется по принципу обратной связи. Уровень кортизола оказывает регулирующее влияние на выделение АКТГ из передней доли

гипофиза: повышение уровня кортизола тормозит, снижение — стимулирует выделение АКТГ.

Как и половые железы, кора надпочечников является гормонально-активным органом еще во внутриутробном периоде. У эмбриона 5–6 недель происходит закладка коры надпочечников из складки мезодермы (эпителиальная ткань) вблизи краниального полюса мезонефроса. При длине эмбриона 12 мм кора надпочечников четко выражена; мозговой слой надпочечников появляется при длине эмбриона 18 мм, клетки которого образуются из той же ткани, что и нервные ганглии. Кора надпочечников плода состоит в основном из сетчатой зоны, в которой синтезируются половые стероиды; в период внутриутробной жизни эта зона носит название «плодовая». К 12-й неделе развития плода размер надпочечников плода больше размера почки, к 24-й неделе — в 2 раза меньше, при рождении — в 3 раза меньше. Сразу после рождения ребенка размеры надпочечников значительно уменьшаются за счет кровоизлияния в ткань фетальной зоны. У взрослого человека масса надпочечников в 28 раз меньше почки (рис. 3.1).

В период внутриутробной жизни фетальная зона коры надпочечников является частью фетоплацентарной системы, состоящей из надпочечников плода и матери, печени плода и матери, и играет важнейшую роль в ее функции. В фетальной зоне образуется ДЭА и ДЭА-С, которые превращаются в основной гормон-протектор беременности — эстриол. После рождения и прекращения существования фетоплацентарной системы в коре надпочечников плода происходят кровоизлияния, и она резко уменьшается в размерах. В детском возрасте роль сетчатой зоны коры надпочечников, секретирующей андрогены и эстрогены, незначительна. В физиологических условиях активация синтеза андрогенов происходит в начале препубертатного периода, когда андрогены надпочечников участвуют в «скачке роста» и развитии полового оволосения — так называемый период адrenaрхе. Умеренная активация функции сетчатой зоны наблюдается в постменопаузе, во время угасания функции яичников.

**Этиология, патогенез.** АГС является следствием врожденного дефицита ферментных систем, участвующих в синтезе



**Рис. 3.1.** Соотношение коркового и мозгового слоев надпочечников в антенатальном периоде, в периоде детства и полового созревания

стероидных гормонов надпочечников. Этот генетический дефект имеет рецессивный путь наследования, носителями дефектного гена могут быть и мужчины, и женщины.

Гиперпродукция андрогенов в коре надпочечников при врожденном АГС является следствием моногенной мутации, врожденного, генетически обусловленного, дефицита ферментной системы С21-гидроксилазы (см. раздел 4.6. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»).

Дефицит С21-гидроксилазы, несмотря на врожденный характер, может проявляться в различные периоды онтогенеза. В зависимости от этого выделяют врожденную, пубертатную, постпубертатную формы.

Гетеросексуальное ППР — простая вирулизирующая форма АГС или врожденный АГС. Нарушение функции надпочечников начинается внутриутробно, почти одновременно с началом



их функционирования как эндокринной железы. Эта форма характеризуется вирилизацией наружных половых органов: увеличением клитора (вплоть до пенисообразного), слиянием больших половых губ и персистенцией урогенитального синуса, представляющего собой слияние нижних двух третей влагалища и уретры и открывающегося под увеличенным клитором (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Степени внутриутробной вирилизации урогенитального синуса:

*I* — развитие по женскому типу; *II* — незначительное увеличение головки клитора; *III* — увеличение клитора, персистенция урогенитального синуса (неразделение нижней трети влагалища и уретры); *IV* — пенисообразный клитор, персистенция урогенитального синуса, значительное укорочение уретры

При рождении ребенка нередко ошибаются в определении его пола — девочку с врожденным АГС принимают за мальчика с гипоспадией и крипторхизмом. Следует отметить, что даже при выраженном врожденном АГС яичник и матка развиты правильно, хромосомный набор женский 46,XX, так как внутриутробная гиперпродукция андрогенов начинается в тот период, когда наружные половые органы еще не завершили половую дифференцировку.

Для этой формы АГС характерна гиперплазия коры надпочечников за счет сетчатой зоны, в которой синтезируются андрогены. Поэтому второе ее название — «врожденная гиперплазия коры надпочечников». В случае выраженной вирилизации наружных половых органов, отмечаемой при рождении, эту форму называют ложным женским гермафродитизмом. Это самая частая у женщин форма гермафродитизма среди нарушений половой дифференцировки.

В первом десятилетии жизни у девочек с врожденной формой АГС развивается картина ППР по гетеросексуальному типу.

В возрасте 3–5 лет у девочек под влиянием продолжающейся гиперандрогении развивается картина ППР по мужскому типу: начинается и прогрессирует вирильный гипертрихоз, в 8–10 лет появляются стержневые волосы на верхней губе и подбородке, «бакенбарды».

Гиперандрогения благодаря выраженному анаболическому действию андрогенов стимулирует развитие мышечной и костной ткани, происходит быстрый рост трубчатых костей в длину, телосложение, распределение мышечной и жировой ткани приобретает мужской тип. У девочек с врожденным АГС к 10–12 годам, длина тела достигает 150–155 см, дети уже не растут более, так как происходит окостенение зон роста костей. Костный возраст детей в это время соответствует 20 годам. Благодаря хорошему развитию мышечной ткани они выглядят, по выражению L. Wikins (1963), как «маленькие Геркулесы».

Диагностика этой патологии достаточно хорошо разработана и описана в руководствах по детской эндокринологии [1, 10].

**Диагностика.** Объективным диагностическим методом является эхоскопия или КТ. Надпочечники представляются увеличенными, причем сохраняют свою треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не об опухолевом процессе.

Самым информативным диагностическим тестом является повышенное содержание Тст, 17-ОНП и ДЭА-С в крови и 17-КС в моче, нормализующееся после проведения пробы с глюкокортикоидными препаратами.

**Лечение** врожденного АГС состоит в применении глюкокортикоидных препаратов. Доза зависит от возраста, массы тела ребенка и степени гиперандрогении, которая четко коррелирует с уровнем Тст, ДЭА-С и 17-ОНП в крови (17-КС в моче). Терапию проводят длительно, т. к. дефицит ферментной системы имеет врожденный характер. Отмена лечения приводит к подъему уровня андрогенов в крови и возврату всех признаков вирилизации. У нелеченых девочек половое развитие по женскому типу не наступает: молочные железы не развиваются,

телосложение носит вирильные черты, отмечается первичная аменорея. При своевременном начале лечения удается нормализовать процесс полового развития, менархе наступает своевременно, менструации имеют овуляторный характер, развиваются молочные железы; в дальнейшем возможны беременность и роды. При грубой вирилизации наружных половых органов производится пластическая корригирующая операция: удаление пенисообразного клитора, рассечение передней стенки урогенитального синуса и формирование входа во влагалище.

Дифференциальную диагностику врожденного АГС проводят с вирилизирующей опухолью надпочечников, развившейся у девочек в первое десятилетие жизни. Отличие клинической картины вирилизирующей опухоли надпочечников проявляется только в увеличении клитора. Урогенитального синуса при вирилизирующих опухолях надпочечников у девочек не бывает, поскольку гиперандрогения начинается после рождения при сформированных по женскому типу наружных половых органах. Интенсивность и темп развития вирильной симптоматики зависят от скорости роста опухоли и количества активных андрогенов, секретируемых ее тканью.

Важнейшим дифференциально-диагностическим тестом является проба с препаратами глюкокортикоидов. После приема этих препаратов содержание 17-ОНП, ДЭА-С и Тст в крови (17-КС в моче) не изменяется, что указывает на автономную секрецию андрогенов тканью опухоли. Важное диагностическое значение имеет одностороннее увеличение надпочечника, выявляемое при проведении КТ или МРТ.

**Лечение** опухолей оперативное. Вирилизирующие опухоли надпочечников у детей часто бывают злокачественными.

### 3.3. Отсутствие полового развития

#### 3.3.1. Дисгенезия гонад

Отсутствие полового развития (вторичных половых признаков) и первичная аменорея — патология весьма редкая. Причиной ее является отсутствие функциональной ткани гонад, на

месте которых в периоде эмбрионального развития формируются соединительнотканые (фиброзные) элементы в виде тяжей, не содержащие ткани ни яичника, ни яичка или же содержащие их скудные элементы. Причиной этого является отсутствие одной из X-хромосом или мозаичный набор половых хромосом. Количественный или качественный дефект хромосом возникает в ходе мейотического деления оплодотворенной яйцеклетки. Поскольку функциональная ткань гонады отсутствует, то внутренние и наружные половые органы формируются по женскому (нейтральному) фенотипу. Эта патология называется дисгенезией гонад (ДГ).

Клиницистам приходится встречаться с несколькими клинико-генетическими вариантами ДГ.

### *Типичная ДГ*

Клиническое описание это варианта ДГ было представлено Тернером в США и Шерешевским в России в 1938–1940 гг. Термин «синдром Шерешевского—Тернера» употребляется до настоящего времени.

Частота типичной ДГ составляет 1 на 5000 родов. Причем в 90 % у плодов имеют место несовместимые с жизнью уродства, по причине которых беременность прерывается на ранних сроках развития [19]. Характерным признаком ДГ при рождении является малый вес (около 2500 г), специфический лимфатический отек подкожной клетчатки, обусловленный патологией развития подкожных сосудов.

*Клиническая картина* настолько типична, что позволяет установить диагноз и без дополнительных исследований: низкий рост (до 150 см), короткая шея с крыловидными складками, третье веко (эпикантус), неправильный прикус, высокое небо. Как правило, имеются пороки развития внутренних органов: коарктация аорты, пролапсы сердечных клапанов, пороки развития почек. Интеллект, как правило, не страдает, но слабое здоровье мешает получить полноценное образование. Вторичные половые признаки отсутствуют, месячных нет (первичная аменорея).

При дополнительных исследованиях определяются высокие уровни ФСГ и ЛГ (соответственно в 5 и 3 раза выше овуляторной

нормы), низкий (постменопаузальный) уровень  $E_2$ . При УЗИ на месте гонад определяются тяжи 1,5–2 см в длину и 0,5–0,3 см в ширину, без фолликулярного аппарата. В биоптате «гонад» при лапароскопии определяется фиброзная ткань. Кариотип чаще всего 45,ХО или мозаичный: наличествуют клоны 45,ХО и 45,ХО/46,ХХ. Возможны и другие варианты.

### *Смешанная ДГ*

Для этой формы ДГ наиболее характерен кариотип 45,ХХ/46,ХУ, встречаются также и другие мозаичные наборы, но обязательным является присутствие части или Y-хромосомы.

Наличие участка Y-хромосомы определяет развитие элементов яичка в недоразвитой гонаде, чаще с одной стороны. При биопсии в подобной гонаде определяются элементы клеток Сертоли или Лейдига, отсутствуют не только сперматозоиды, но и сперматогонии. Тем не менее в возрасте, близком к пубертатному, могут появиться слабые признаки андрогенного влияния — скудное половое оволосение и незначительная гипертрофия клитора. Часто (до 35–40 % случаев) в подобных гонадах развиваются злокачественные новообразования комбинированного строения с элементами стромы полового тяжа и половых клеток типа гонадобластомы или эмбриональной карциномы. В подобных случаях в клинической картине нарастают признаки вирилизации: гипертрихоз, увеличение клитора. Опухоли обычно развиваются до 20–25 лет.

В отличие от типичной ДГ соматических аномалий не наблюдается, задержки роста также нет.

**Диагностика** основана на особенностях клинической картины и особенно на элементах вирилизации на фоне полового инфантилизма. Уровень гонадотропинов резко повышен, при УЗИ определяются признаки дисгенетичных гонад. Обязательное определение кариотипа, в котором обнаруживают мозаичный набор половых хромосом с наличием Y-хромосомы или ее участка.

### *Чистая ДГ*

Особую форму ДГ представляет так называемая чистая ДГ. При этой форме гонады представляют собой соединительно-

тканые тяжи, однако кариотип может быть 46,XX или 46,XY. Природа этой патологии недостаточно изучена. Возможно, в раннем эмбриональном периоде в периоде формирования половых желез в них происходит дегенерация или гибель гоноцитов (половых клеток) в 3–4 недели эмбрионального развития. Полагают, что причиной является мутация определенных аутосомальных генов [20].

В отличие от типичной формы ДГ, соматических уродств не отмечают, наружные и внутренние половые органы развиты по женскому типу, гипопластичны. Телосложение имеет интерсексуальный характер, задержка роста не отмечается. У пациенток при кариотипе 46,XY возможно наличие в гонадном тяже элементов тестикулярной ткани. В подобных случаях высок риск развития злокачественной опухоли.

### *Стертая ДГ*

Сразу оговоримся, что эту форму выделяют не все клиницисты. Однако мы полагаем, что она имеет право на существование, поскольку отличается от прочих форм ДГ отсутствием в кариотипе Y-хромосомы или ее элементов, а также наличием в дисгенетичных гонадах фолликулярного аппарата, хотя и весьма скудного. Именно при этой форме ДГ возможны спонтанные редкие менструации (в течение нескольких лет после менархе с последующим развитием вторичной аменореи). Именно у подобных пациенток описаны беременности и даже роды [22, 23]. У новорожденных и плодов примерно в 30 % случаев выявляют пороки развития, включая синдром Дауна [24].

Кариотип при стертой форме ДГ имеет мозаичный характер, чаще всего 45,X/46,XX. Могут быть и другие варианты хромосомных aberrаций: делеция длинного и короткого плеча X-хромосомы, изохромосомы по длинному или короткому плечу X, транслокации между X-хромосомой и аутосомой.

*Клиническая картина* зависит от процентного соотношения нормального и аномального клона в кариотипе. Чем больше число клонов клеток с кариотипом 45,X, тем выраженнее черты, присущие типичной форме ДГ (синдром Шерешевского—Тернера). При преобладании нормального кариотипа

46,XX пациентки приближаются к нормальному женскому фенотипу с выраженным генитальным инфантилизмом.

### *Диагностика ДГ (всех форм)*

Диагноз устанавливают на основании особенностей клинической картины.

Обязательными исследованиями являются:

- определение кариотипа и полового хроматина (последнее желательно);
- определение уровня гинадотропинов в плазме крови: высокий уровень ФСГ и ЛГ — обязательный признак ДГ;
- УЗИ, при котором выявляются эхоскопические признаки дисгенетичных гонад;
- лапароскопия с биопсией «гонад» (обязательна при наличии в кариотипе Y-хромосомы).

### *Лечение ДГ*

Терапия зависит от наличия в кариотипе Y-хромосомы. В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии Y-хромосомы необходимо их оперативное удаление. Это производится с минимальным инвазивным вмешательством при лапароскопии. При отсутствии в кариотипе Y-хромосомы или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводится ЗГТ, направленная на:

- феминизацию фигуры, развитие полового оволосения, молочных желез, матки;
- циклические изменения в эндометрии с менструальноподобной реакцией;
- профилактику эстрогендефицитных состояний (остеопороза, метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний);
- социальную адаптацию.

ЗГТ обычно начинается с применения эстрогенов: ЭЭ (микрофоллин) по 0,05 мг в день или натуральные эстрогены (прогинова, эстрофем) по 1–2 таблетки в день в течение 21 дня.

Такая терапия проводится в течение 2–3 циклов, в дальнейшем переходят к терапии эстрогенами и гестагенами. Из гестагенов применяют дюфастон по 20 мг, утрожестан по 200 мг, провера по 20 мг, норколут по 5–10 мг в день с 16-го по 25-й день условного менструального цикла. В возрасте после 25 лет можно назначать комбинированные оральные контрацептивы (КОК), предпочтительнее трехфазные, имитирующие физиологические колебания гормонов яичников в организме (три-регол, тризистон, триквилар). После 35 лет целесообразнее назначать натуральные эстрогены в сочетании с гестагенами (трисеквенс), т. е. препараты, применяемые для ЗГТ в постменопаузе (фемостон, дивина и др.). Гормональная терапия проводится длительное время, практически пожизненно, поэтому каждые полгода желательно делать перерыв на 1–2 месяца с назначением гепатопротекторов, витаминов.

Прогноз для жизни и здоровья при проведении ЗГТ благоприятный. Восстановление генеративной функции весьма сложно, но возможно с использованием методов вспомогательной репродукции путем ЭКО с использованием донорской яйцеклетки и переноса эмбриона (ПЭ) в матку после подготовки эндометрия к имплантации.

## 3.4. Пороки развития половых органов

### 3.4.1. Гермафродитизм

Гермафродитизм — несоответствие строения гонад и наружных половых органов — является генетически обусловленной патологией, которая встречается весьма редко.

Различают три формы гермафродитизма.

#### *Истинный гермафродитизм*

При этой форме гонады (одна или обе) имеют смешанное строение ovotestis, т. е. элементы яичника и яичка (фолликулярного аппарата клеток Лейдига и Сертоли). Причиной истинного гермафродитизма является количественная и/или



качественная патология набора половых хромосом, образующаяся в ходе мейоза (деления оплодотворенной яйцеклетки). В результате кариотип имеет так называемый мозаичный набор половых хромосом, при котором имеются и X-, и Y-хромосомы или их участки, так что развитие полноценной гонады невозможно. Индифферентная гонада на раннем этапе эмбрионального развития (3–5 недель) не может развиваться по определенному, мужскому или женскому, типу. Формирующиеся гонады — смешанного типа, секретизируют Тст в количестве, недостаточном для полного подавления развития производных парамезонефральных (мюллеровых) протоков: труб, матки, верхней трети влагалища и вирилизации наружных половых органов по мужскому типу.

Следует отметить, что гинекологам с этим контингентом встречаться не приходится, т. к. при рождении их считают мальчиками с гипоспадией и крипторхизмом и направляют на обследование к педиатрам и урологам.

### *Ложный женский гермафродитизм*

Самой частой формой ложного женского гермафродитизма является врожденный АГС, или врожденная простая вириализирующая гиперплазия коры надпочечников, или гетеросексуальное преждевременное половое развитие (см. гл. 3, разд. 3.2.2). Врожденная надпочечниковая гиперандрогения, прогрессирующая с 10–12-й недели внутриутробной жизни, приводит к тому, что у плода генетически женского пола при кариотипе 46,XX с гонадами, сформированными по женскому типу (яичниками), под влиянием надпочечникового Тст нижний отдел влагалища и мочеиспускательного канала (урогенитальный синус) формируются по мужскому типу (см. разд. 3.2.2). При этом большие и малые половые губы недоразвиты, а клитор приобретает пенисообразный вид, уrogenитальный синус открывается под клитором. У таких девочек в 4–5 лет начинается процесс полового развития по мужскому типу: быстрый рост в длину и созревание костей, половое оволосение по мужскому типу, вирильный гипертрихоз. Все это заставляет родителей обратиться к педиатрам в первое десятилетие жизни

ребенка, а следовательно, такие пациентки, как правило, не попадают к гинекологам. Пациентки гинекологов — это девушки с так называемой «мягкой» формой АГС, при которой гиперандрогения нерезко выражена, манифестирует в конце второго или начале третьего десятилетия жизни (см. гл. 4, разд. 4.6) и нарушения строения наружных половых органов не бывает.

### *Ложный мужской гермафродитизм*

Единственной формой ложного мужского гермафродитизма, с которым приходится сталкиваться гинекологам, является *синдром тестикулярной феминизации (СТФ)*. Патология весьма редкая, частота ее составляет 1 на 30 000 родов.

**Патогенез.** Причиной СТФ является врожденная генетически обусловленная полная нечувствительность андрогензависимых тканей к Тст [15, 16], вследствие врожденной мутации гена, экспрессирующего рецепторы Тст, расположенного в длинном плече X-хромосомы [3]. Кариотип пациентов нормальный мужской — 46,XY, тестикулы сформированы правильно. В периоде внутриутробной жизни они секретируют количество Тст, достаточное для подавления развития производных парамезонефральных ходов (трубы, матка, верхняя треть влагалища). В тестикулах образуется АМГ, также подавляющий развитие названных внутренних женских половых органов [17]. В результате внутренние половые органы женского типа отсутствуют, наружные — развиваются по женскому типу, влагалище заканчивается слепо и, как правило, укорочено. Гонады находятся в полости малого таза (одна треть случаев), в паховых каналах (одна треть случаев) в виде так называемой «скользящей грыжи» (патогномичный симптом для СТФ) или в толще больших губ (одна треть случаев).

Пубертатный период протекает в нормальные сроки, отмечается «скачок роста», созревание костей, но половое оволосение отсутствует, поскольку рецепторы в волосяных фолликулах не чувствительны к Тст. Morris S. [18], первым описавший этот синдром в 1953 г., назвал пациенток с СТФ «безволосыми женщинами», что не совсем правильно, поскольку волосяной

покров на голове у них достаточно обильный и облысения не наблюдается.

Гонады (тестикулы) выделяют количество Тст, соответствующее мужской норме, при этом уровень Р450 ароматазы вполне достаточен для образования из Тст —  $E_2$ , а из андростендиона — эстрогена. Поэтому молочные железы при СТФ развиты по женскому типу.

Диагноз СТФ трудности не представляет благодаря характерной клинической картине: первичная аменорея, отсутствие матки, полового оволосения. Диагноз подтверждается определением кариотипа 46,XY. Отсутствие матки подтверждается при УЗИ и/или КТ.

#### *Тактика ведения пациенток*

Основной жалобой, понятно, являются первичная аменорея и бесплодие, скорректировать которые невозможно. Однако, как правило, препятствий к половой жизни нет. К созданию искусственного влагалища приходится прибегать редко.

В связи с тенденцией к малигнизации тестикул (особенно при нахождении их в брюшной полости или полости таза) рекомендуется гонадэктомия в возрасте после 18 лет, т. е. по достижении развития молочных желез и нормального процесса окостенения костей.

Частота малигнизации гонад составляет 5–10 % [17]. После гонадэктомии рекомендуется ЗГТ во избежание развития симптомов гипоэстрогении.

### 3.4.2. Пороки развития влагалища и матки

Об отсутствии полового созревания при пороках развития влагалища и/или матки можно говорить с известным допущением. При этой патологии отсутствует только один признак полового развития (правда, кардинальный) — менархе и последующие менструации (первичная аменорея).

#### *Атрезия гимена или части влагалища*

**Патогенез.** Данный порок развития возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела уrogenитального

синуса в период внутриутробного развития. Причины изучены недостаточно.

**Клиническая картина.** При атрезии гимена или части влагалища пациентки жалуются только на циклические боли внизу живота. Эти боли связаны с нарушением оттока менструальной крови и формированием гематокольпоса, скоплением крови в матке и трубах. При несвоевременной коррекции данного порока имеется риск развития наружного эндометриоза в результате ретроградной менструации.

**Диагностика** не представляет сложностей. Данный порок развития легко устанавливается при гинекологическом исследовании и эхографии малого таза.

**Лечение.** Лечение атрезии гимена — хирургическое, заключается в рассечении гимена (или поперечной перегородки), что нормализует менструальную, а в дальнейшем и генеративную функцию. Более сложными являются операции по восстановлению частично атрезированного влагалища.

#### *Аплазия матки (синдром Майера—Рокитанского—Кюстера)*

Патология встречается редко — 1 на 4000 родившихся девочек. Причины аплазии матки изучены недостаточно. В ходе эмбриогенеза не развиваются производные парамезонефральных (мюллеровых) протоков, из которых формируются трубы и матка. Развитие яичников, не являющихся производными парамезонефральных протоков, не нарушается. В дальнейшем их гормональная функция не страдает, а яйцеклетки достигают нормальной степени зрелости. Полагают, что причиной аплазии матки является мутация гена, экспрессирующего АМГ, или гена его рецептора [25].

Аплазия матки часто сочетается с аплазией влагалища. Точно установлено, что в яичниках происходят нормальный фолликулогенез, овуляция и образование желтых тел. Это было доказано хирургами во время лапаротомии, которую производили при операции кольпопоза у таких пациенток.

**Клиническая картина.** Пациентку беспокоит только отсутствие менструации. Важно помнить, что у 40 % пациенток имеются пороки мочевыделительной системы.

**Диагностика.** При гинекологическом исследовании постановка диагноза не представляет сложности в случае аплазии влагалища и матки. При аплазии только матки имеется слепо заканчивающееся влагалище, что подтверждается при вагиноскопии. УЗИ окончательно подтверждает диагноз, при этом определяются нормальных размеров яичники и отсутствие матки. Гормональные исследования малоинформативны: уровни гонадотропинов и половых стероидов – в пределах возрастных нормативов и циклически изменяются. Лапароскопия проводится не только с целью подтверждения диагноза, но и на этапах проведения хирургического лечения – кольпопоза из тазовой брюшины или сигмовидной кишки. После пластической операции возможна половая жизнь. Генеративная функция возможна с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием суррогатной матки.

Практическим врачам необходимо помнить, что отсутствие матки при первичной аменорее бывает только в двух случаях:

- при синдроме Майера—Рокитанского—Кюстера (кариотип женский 46,XX);
- при СТФ (кариотип мужской 46,XY).

Основным дифференциально-диагностическим критерием является определение кариотипа, который в последнем случае носит мужской характер (46,XY).

Единственной возможностью «терапии» аплазии матки является ВРТ, а именно оплодотворение собственной яйцеклетки сперматозоидом партнера (мужа) и ПЭ в матку суррогатной матери.

### Список литературы

1. Жуковский М. А. Нарушения полового развития. М., 1989. С. 127–30.
2. Тумилович Л. Г. Преждевременное половое развитие девочек: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1972.
3. Уилкинс С. Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте: Пер. с англ. М., 1963. С. 249–260.
4. Grumbach M., Styne D. Puberty William's Textbook of Endocrinology. 1998. P. 1509–1625.

5. *Watanabe G., Terasawa E.* // *Endocrinol.*, 1989. Vol. 125. P. 92–99.
6. *Terasawa E., Fernandez O.* // *Endocrinol. Rev.* 2001. Vol. 22. P. 111–115.
7. *Starceski P. et al.* // *Amer. Journ. Diseas. Childhood.* 1990. Vol. 144. P. 225–228.
8. *Lee P. et al.* // *JAMA*, 1986. Vol. 256. P. 290–295.
9. *Lightner E., Kelch R.* // *Amer. Journ. Diseas. Child.* 1984. Vol. 138. P. 126–128.
10. *Miliar D. et al.* // *Obstet. Gynec.* 1993. Vol. 81. P. 434–440.
11. *Мартыш Н. С.* Клинико-эхографические нарушения полового развития. Р. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. С. 38.
12. *Lee P.* // *Endocrin. Metab. Clin. N.A.*, 1999. Vol. 28. P. 901–918.
13. *Carel J. et al.* // *Journ. Clin. Endocrin. & Metab.* 1999. Vol. 84. P. 1973–1978.
14. *Tato L. et al.* // *Journ. Pediatr., Endocrin. & Metab.* 2001. Vol. 14. P. 245–256.
15. *Griffin J.* // *New England. J. Med.* 1992. Vol. 16. P. 326–328.
16. *Quigley C. et al* // *Endocr. Rev.* 1995. Vol. 16. P. 271–277.
17. *Gottlieb B. et al.* // *Nuclei. Acid. Reser.* 1997. Vol. 25. P. 158–162.
18. *Morris J., Mahesh B.* // *Amer. Obstet. Gynec.* 1953. Vol. 65. P. 1192–1195.
19. *Gravholt C. et al.* // *Brit. Medical Journ.* 1996. Vol. 312. P. 16–20.
20. *Simpson J.* Genetics of sexual differentiation // In. P. Rock J. & Carpenter S. *Pediatric & Adolescent Gynecology.* N-Y, 1992. P. 1–10.
21. *Shalev E. et al.* // *Fert. & Steril.*, 1992. Vol. 57. P. 459–461.
22. *Kaneko et al.* // *Gynec. Obstet. Inkestig.* 1990. Vol. 29. P. 81–85.
23. *Pasquino A. et al.* // *Journ. Clin. Endocrin. & Metab.*, 1997. Vol. 82. P. 1810–1812.
24. *Speroff L. et al.* // In. P. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility.* Ed. VI. Lippincott Williams & Wilkins. 1999. 365 p.
25. *Imbeand S. et al.* // *Natur. Genet.* 1995. No. 11. P. 382–385.

# Нарушения функции репродуктивной системы

## 4.1. Структура и функции эндометрия

Непосредственной причиной кровотечения являются изменения в эндометрии, поэтому раздел о ДМК целесообразно начать с изложения основных представлений о его структуре и функции эндометрия.

Эндометрий состоит из эпителия, сосудов и стромы. В эпителии выделяют нижний базальный и верхний функциональный слой, отторгающийся во время менструации. В течение менструального цикла выделяют следующие фазы: пролиферации — рост функционального слоя; секреции — созревания, секреторной трансформации функционального слоя. Временной границей между этими двумя фазами является овуляция. В середине фазы секреции, через 7 дней после овуляции, выделяют так называемое «имплантационное окно», во время которого в эндометрии создаются оптимальные условия для внедрения оплодотворенной яйцеклетки. Если этого не произошло, функциональный слой распадается и отторгается с кровотечением из сосудистой сети. Пролиферация эндометрия происходит под влиянием эстрогенов, секреция — под влиянием П. Эстрадиол и П влияют на клетки эндометрия непосредственно через рецепторы, расположенные в ядрах клеток, — эндокринное влияние, а также через активные передатчики (медиаторы), образующиеся в соседних или самих клетках, — пара-, ауто- и интракринное влияние.

$E_2$  усиливает синтез собственных и РП [6]. Данные об уровне концентрации рецепторов к  $E_2$  и П показали, что она нарастает к концу I фазы цикла, максимальное содержание РП сохраняется до середины II фазы в период «имплантационного окна» [7]. Установлено также, что для полноценной пролиферации уровень  $E_2$  в крови должен колебаться в пределах 200–400 нг/мл, а П — составлять не более 4 нг/мл [8].

К наиболее изученным пара- и аутокринным регуляторам действия яичниковых гормонов относятся:

- ЭФР — эпидермальный фактор роста — интенсивный стимулятор клеточной пролиферации, обладает онкогенным эффектом в эндометрии и молочной железе;
- ТФР- $\alpha$  — ( $\alpha$ -трансформирующий фактор роста) — стимулирует пролиферацию клеток эпителия;
- ИПФР-I — инсулиноподобный фактор роста — усиливает рост эндометриальных клеток;
- ИПФР-II — усиливает секреторные изменения.
- СЭФР — сосудисто-эндотелиальный фактор роста — стимулирует неоангиогенез и повышает сосудистую проницаемость.

**Неоангиогенез** — новообразование сосудов в доброкачественных тканях организма — происходит только в клетках оболочки фолликула и эндометрия, что в значительной степени облегчает регенераторные возможности и пролиферацию эндометрия. В фазу пролиферации артериолы растут из базального слоя в функциональный, где образуют капиллярную сеть. В секреторную фазу артериолы становятся извитыми; перед менструацией они интенсивно сужаются, а затем расширяются с массивной экстравазацией, образуя очаги кровоизлияний. Спиральные артерии не имеют анастомозов, что способствует ишемизации эндометрия и некротическим изменениям в нем.

Во время кровотечения функциональный слой отторгается, через 24 часа начинается регенерация из клеток базального слоя и гемостаз за счет тромбообразования в артериолах. Кровотечению способствуют усиление фибринолитической



активности в эндометрии и увеличение содержания активаторов плазминогена.

Интенсивность кровопотери зависит также от уровня тканевых гормонов простагландинов (Пг), образующихся в эпителии и строме эндометрия. Разные типы Пг оказывают разнонаправленное действие. Так ПгE<sub>2</sub> — вазодилататор; ПгF<sub>2a</sub> — вазоконстриктор и агрегант тромбоцитов; тромбоксан ТхА<sub>2</sub> обладает таким же, но более выраженным действием. Образование Пг в течение менструального цикла меняется, увеличиваясь накануне месячных. Их соотношение играет важную роль в интенсивности кровопотери и гемостазе.

В течение менструального цикла происходит запрограммированная гибель клеток — апоптоз. В фазу пролиферации он происходит интенсивно, препятствуя избыточному росту клеток. В конце I фазы цикла и до середины II фазы апоптоз в функциональном слое не наблюдается [9, 10]. В поздней секреторной фазе апоптоз в стромальных клетках снова усиливается. Установлено, что этот процесс обратно коррелирует с уровнем рецепторов E<sub>2</sub> и РП, который уменьшается. Пик апоптоза наблюдают за два дня до менструального кровотечения. Интересно, что в течение всего цикла в базальном слое апоптоз не наблюдается [11].

Описанные изменения происходят при овуляторном цикле. В отсутствие овуляции длительность влияния эстрогенов увеличивается, что для гиперплазии имеет даже большее значение, чем уровень E<sub>2</sub>. Увеличивается длительность действия ауто- и паракринных факторов, способствующих пролиферации; в отсутствие II тормозится апоптоз клеток — все это способствует ГЭ при отсутствии секреторной трансформации, т. е. созревания клеток.

Эти процессы нарушают и синтез Пг — происходит дезинтеграция процессов спазма и расширения сосудов. Некротические изменения и кровотечение усугубляются повышением фибринолитической активности, уровня плазминогена и уменьшением агрегации тромбоцитов.

ДМК через неопределенное и довольно длительное время самостоятельно прекращаются. Гиперплазированный эндометрий

отторгается, и из клеток базального слоя эндометриальных желез начинается пролиферация эндометрия, закрывающая раневую поверхность. Как правило, ДМК рецидивируют, и поэтому основной терапевтической задачей является профилактика рецидивов кровотечения.

В разные возрастные периоды жизни женщины ДМК имеют общие черты и различия, что особенно касается их клинической картины и терапии.

## 4.2. Дисфункциональные маточные кровотечения

Параметрами нормального менструального цикла являются:

- длительность кровотечения 3–7 дней;
- интервал между кровотечениями 21–35 дней;
- кровопотеря до 80 мл.

Для нарушений менструального цикла принята следующая терминология:

- меноррагия — регулярные обильные менструации длительностью более 7 дней;
- метроррагия — нерегулярные маточные кровотечения длительностью более 7 дней при кровопотере более 80 мл;
- олигоменорея — интервал между месячными более 35 дней;
- полименорея — интервал между месячными менее 21 дня;
- аменорея — отсутствие месячных в течение 6 месяцев и более у женщин в возрасте 16–45 лет вне беременности и лактации.

Дисфункциональные маточные кровотечения — ациклические (ановуляторные) маточные кровотечения длительностью более 7 дней после периода задержки более 1,5 месяца.

Термин «дисфункциональные» подчеркивает отсутствие анатомической патологии, которая может быть причиной кровотечения. ДМК являются следствием нарушения гормональной функции яичников, которая встречается в разные возрастные

периоды жизни женщины: в пубертатный или ювенильный период — 12–18 лет, в репродуктивный — 18–45 лет и в перименопаузальный — 45–55 лет. Такие широкие возрастные границы ДМК позволяют считать их наиболее частой гормональной патологией РС женщины [1–5].

**Патогенез.** В основе патогенетического механизма ДМК во все возрастные периоды лежит нарушение образования и выделения гонадотропных гормонов, регулирующих гормональную (и репродуктивную) функцию яичников. В пубертатном периоде гонадотропная функция еще не сформировалась, выбросы ФСГ и ЛГ носят хаотичный характер. В климактерическом возрасте гонадотропная функция нарушается в силу инволютивных процессов, преобладает образование и выделение ФСГ, уровень ЛГ также повышается, приобретая монотонный характер; нарушается механизм обратной связи между яичниками и гипофизом. В репродуктивном возрасте причиной нарушения циклической функции могут быть стрессы, инфекции, гормональные сдвиги, обусловленные прерыванием беременности, заболевания эндокринных желез (диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз), некоторые лекарственные препараты, в частности, фенотиазинового ряда.

Результатом нарушения гонадотропной функции гипофиза является гормональная дисфункция яичников, протекающая по типу ановуляции с персистенцией фолликулов или атрезией. При этом почти всегда имеет место относительная или абсолютная гиперэстрогения, поскольку отсутствие полноценного желтого тела в яичниках приводит к дефициту П. Гиперэстрогения может иметь абсолютный или относительный характер при нормальном уровне  $E_2$  и низком уровне П. Гиперэстрогения считается причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, в том числе и атипических форм.

#### 4.2.1. Ювенильные кровотечения *(аноруси форм)*

Ювенильными кровотечениями (ЮК) называют ациклические маточные кровотечения у девушек пубертатного возраста. Ювенильные кровотечения относятся к наиболее частым гинекологическим заболеваниям в периоде полового созревания,

частота их достигает 30 % среди причин обращения к гинекологу [1, 5].

**Патогенез.** В основе развития ЮК лежат нарушения циклической функции гипоталамо-гипофизарной системы. Незрелость гипофизотропных структур гипоталамуса в пубертатном возрасте, выражающаяся в отсутствии еще не сформировавшегося цирхорального ритма выделения ГнРГ, приводит к нарушению циклического образования и выделения гонадотропинов, что, в свою очередь, нарушает процессы фолликулогенеза в яичниках и приводит к ановуляции.

В яичнике цикличность выражается в последовательных процессах фолликулогенеза, овуляции и развития желтого тела. Каждому из этих этапов соответствует определенная гормональная характеристика и состояние эндометрия:

- увеличение уровня  $E_2$  в крови — пролиферация эндометрия;
- достижение максимальной концентрации  $E_2$  — максимально выраженные пролиферативные изменения эндометрия;
- повышение содержания  $\Pi$  — секреторная трансформация эндометрия с последующим его отторжением (менструация).

Для ЮК характерен особый тип ановуляции, при котором происходит атрезия фолликулов, не достигших овуляторной стадии зрелости. При этом нарушается стероидогенез в яичниках, продукция эстрогенов имеет относительно монотонный, но длительный характер,  $\Pi$  образуется в очень незначительных количествах. Создается прогестерондефицитное состояние, которое отражается прежде всего на эндометрии. Стимулирующее действие  $E_2$  вызывает пролиферацию эндометрия; при дефиците  $\Pi$  эндометрий не подвергается секреторной трансформации, а гиперплазируется и претерпевает железисто-кистозные изменения.

Маточное кровотечение возникает вследствие расширения капилляров, развития участков некроза и неравномерного отторжения эндометрия. Длительному кровотечению

способствует снижению сократительной активности матки при ее гипоплазии.

**Клиническая картина** характеризуется длительными (более 7 дней), обильными, анемизирующими болезненную ациклическими кровотечениями. Наиболее типичны кровотечения после задержки менструации на 1,5–6 мес., однако кровотечения могут наступать и через 14–16 дней после начала предыдущих кровянистых выделений. Ациклические кровотечения могут начаться с периода менархе, чаще в течение 1,5–2 лет после первой менструации, на фоне неустановившегося цикла. Это нередко наблюдается после инфекционного заболевания или эмоционально-психического стресса.

Антропометрические исследования показали, что среди больных с ЮК нормоскелия, т. е. соответствующий возрасту морфотип, встречается у 20 %, интерсексуальный морфотип — у 30 % и инфантильное телосложение — у 19 %.

У 87 % больных с ЮК отмечаются гиперпластические процессы эндометрия, причем у девушек с рецидивирующими кровотечениями иногда находят аденоматозную и ГА. Эти находки — редкость в подростковом возрасте, тем не менее они дают основания для онкологической настороженности по отношению к девушкам, страдающим рецидивирующими ЮК.

**Клиническая картина ЮК** в значительной степени определяется степенью кровопотери. Анемизация проявляется в слабости, отсутствии аппетита, утомляемости, головных болях, бледности, тахикардии. Изучение реологических и коагуляционных свойств крови у страдающих ЮК выявило определенные изменения. При легкой и средней степени анемии повышается агрегационная способность эритроцитов и прочность образующихся эритроцитных агрегатов, ухудшается текучесть крови. При тяжелой анемии снижается количество и агрегационная активность тромбоцитов, концентрация фибриногена; удлиняется время свертывания крови. Дефицит факторов коагуляции обусловлен как кровопотерей, так и развивающимся синдромом ДВС. На это указывают повышенная агрегационная активность эритроцитов и высокая прочность образующихся эритроцитных агрегатов на фоне сниженной коагуляционной активности крови [12, 13].

**Дифференциальная диагностика.** Маточные кровотечения в пубертатном возрасте могут быть следствием заболеваний крови, характеризующихся нарушением гемостаза. Среди них одно из первых мест занимает <sup>тромбоцитопеническая</sup> идиопатическая аутоиммунная тромбопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Образующиеся в организме аутоантитела против тромбоцитов разрушают важнейшие факторы гемокоагуляции и вызывают кровотечение. Эта патология имеет врожденный характер, протекает с ремиссиями и ухудшениями. Девушки с болезнью Верльгофа уже с раннего детства страдают носовыми кровотечениями, кровоточивостью при порезах и ушибах, после экстракции зубов. Первая же менструация переходит в кровотечение, что указывает на возможность наличия данного заболевания. На коже больных, как правило, видны множественные кровоподтеки, петехии. Установлению диагноза болезни Верльгофа помогают характерный анамнез и внешний вид больных. Уточняется диагноз на основании исследований крови, при которых выявляются уменьшение числа тромбоцитов — менее  $7 \times 10^9 / \text{л}$ , увеличение длительности свертывания крови, времени кровотечения, изменение показателей гемостазиограммы. Иногда определяется не только тромбоцитопения (сниженное число тромбоцитов), но и тромбастения (функциональная неполноценность тромбоцитов). Девушек, страдающих болезнью Верльгофа и ЮК, гинекологи лечат совместно с гематологами; основным лечебным препаратом являются глюкокортикоиды. Необходимо помнить, что в первые недели глюкокортикоидной терапии, когда дозы препаратов достаточно высоки, функция яичников подавляется и возможно наступление аменореи. Попытки вызвать менструацию препаратами половых гормонов нецелесообразны. При ремиссии основного заболевания менструальные циклы восстанавливаются без дополнительных вмешательств.

Другие геморрагические диатезы встречаются редко, имеют семейный характер и обычно диагностируются еще в раннем детстве.

Маточные кровотечения в пубертатном периоде могут быть у девушек при СПКЯ. О патогенетических механизмах таких кровотечений сказано в соответствующем разделе. При СПКЯ

у девушек отмечаются также гирсутизм и ожирение, совершенно не характерные для больных с ЮК.

К редкой патологии, о которой необходимо помнить при выяснении причин кровотечений у девушек, относятся миомы матки, гормонально-активные опухоли, рак шейки и тела матки; у девушек более старшего возраста не следует забывать о возможности прервавшейся беременности.

В диагностических целях, для уточнения причин ЮК, производят подробный анализ крови с определением факторов свертывания и интегрального показателя гемостаза — времени свертывания и кровотечения, а также эхоскопию органов малого таза, вагиноскопию с использованием специальных влагалищных зеркал для девушек и девочек.

Следует предостеречь врачей (и родителей) от гипердиагностики. Нередко за ЮК принимают редкие нерегулярные менструации в первые два года после менархе, в период так называемого становления менструального цикла, когда менструальный цикл имеет, как правило, ановуляторный характер. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что чем меньше возраст менархе, тем скорее устанавливаются регулярные овуляторные циклы. Так, при появлении месячных в возрасте до 12 лет овуляторные циклы устанавливаются через 1 год, до 13 лет — через 3 года, после 13 лет — через 4,5 года. К ЮК следует относить только обильные кровотечения, длящиеся более 7 дней.

**Лечение ЮК** можно разделить на два основных этапа:

I — гемостаз;

II — профилактика рецидивов кровотечения.

III — восстановление менструации

**Первый этап** — гемостаз — при обильном кровотечении возможен с помощью гормональных препаратов или путем выскабливания матки. Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием пациентки и степенью кровопотери. Большим, поступившим в стационар с длительным обильным кровотечением, с жалобами на слабость, головокружением, падением АД, тахикардией, при гемоглобине ниже 7 г/л и гематокрите 20 % (нормативы  $13 \pm 0,5$  г/л и  $38 \pm 0,4$  % соответственно)

следует произвести выскабливание матки. Во избежание разрывов девственной плевы производят обкалывание ее 0,25 % раствором новокаина с 64 ЕД лидазы. Соскоб обязательно подвергают тщательному гистологическому исследованию.

Больным, у которых анемизация не столь резко выражена, по клиническим и гематологическим показателям (уровень гемоглобина 8–10 г/л, гематокрит 25 %) проводят гормональный гемостаз. С целью гемостаза используют однофазные эстроген-гестагенные препараты (оральные контрацептивы — ОК), содержащие не менее 0,03–0,05 мг ЭЭ. Препарат назначают в дозе 4–6 таблеток в сутки, постепенно уменьшая дозу на одну таблетку в день, и продолжают прием в течение 3 недель. Как правило, в течение первых двух дней кровотечение останавливается. В течение времени до ответной менструальной реакции, которая наступает через 2–3 дня после окончания приема гормональных препаратов, проводится антианемическая терапия: препараты железа, кровезаменители, витамины, лечение гиповолемии. Для гормонального гемостаза можно использовать препараты натуральных эстрогенов, например прогестина (эстрадиола валерат), эстрофем (17 $\beta$ -эстрадиол). Эти препараты назначают так же, как гормональные контрацептивы, но после наступления гемостаза и применения еще в течение 2 недель указанных препаратов следует обязательно назначать прогестины (дюфастон, утрожестан, норколут) в течение 10 дней. Происходит секреторная трансформация эндометрия, пролиферировавшего под влиянием эстрогенотерапии. Через 2–3 дня после окончания приема прогестинов начинается менструальноподобная реакция, иногда довольно обильная, во время которой можно использовать утеротонические и гемостатические средства.

✓ Второй этап лечения — профилактика рецидивов кровотечения. Во всем мире клиницисты пришли к выводу, что оптимальным методом профилактики является циклический прием однофазных гормональных контрацептивов, в течение 3 месяцев. Эффективность лечения основана на нормализации выделения гонадотропинов и подавлении пролиферации эндометрия. Следующие 3 месяца можно использовать только прогестины — с 16-го по 26-й день сформированного цикла.



Из прогестинов предпочтение следует отдавать дюфастону или утрожестану. В пубертатном периоде девушек часто беспокоят проявления гиперандрогении — угревая сыпь, гирсутизм, связанные с физиологической активацией андрогенной функции коры надпочечников. Это приводит к социальному дискомфорту, отказу от гормональной терапии, мотивируемому избыточным ростом волос, прибавкой массы тела. Поэтому рекомендовано назначение препаратов «чистого» П — утрожестана или синтетического производного П — дюфастона, лишенных андрогенных и метаболических эффектов. Препарат назначается с 14-го по 25-й день цикла по 10 мг в день на 3–6 мес.

Страх перед гормонотерапией, к сожалению еще бытующий среди родителей пациенток и врачей, совершенно необоснован. Благоприятное влияние гормонотерапии на регуляцию функции яичников доказано многочисленными исследованиями и клиническими наблюдениями. Длительная так называемая симптоматическая терапия ЮК утеротоническими и гемостатическими средствами не только не эффективна, но и приводит к дальнейшей анемизации. Описанная отдельными авторами эффективность подобной терапии указывает на то, что у пациенток были не ЮК, а нерегулярные менструации, характерные для периода становления менструального цикла.

В течение года после кровотечения девушек следует наблюдать. Контролем должен быть УЗ-мониторинг толщины эндометрия и размеров фолликула. Основная цель наблюдения — предотвратить возможность кровотечения, подтвердив наличие или отсутствие овуляции по величине доминантного фолликула и наличию желтого тела. Размеры доминантного фолликула на 12–14-й день цикла должны быть не менее 18 мм, а толщина М-эха на 22–25-й день цикла — 8–10–12 мм. Гормональные исследования малоинформативны, за исключением определения уровня П в крови на 22–24-й день цикла, который при наличии желтого тела составляет не менее 10 нг/мл.

Девушки, находящиеся под наблюдением по поводу ЮК и получающие профилактическое лечение, не должны освобождаться от занятий физической культурой. Подвижные игры, гимнастика, лыжи, коньки, плавание (разумеется, не в дни

менструации) расцениваются как лечебные общеукрепляющие процедуры.

Правильная и своевременная терапия и профилактика рецидивов ЮК способствуют становлению нормальной циклической функции всех отделов РС и являются действенной профилактикой бесплодия и невынашивания беременности.

#### 4.2.2. Дисфункциональные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте (*персистенция фолл.*)

ДМК в репродуктивном возрасте, как и в пубертатном, называются ациклические маточные кровотечения после периода задержки менструации от 1,5 до 6 мес. В репродуктивном периоде ДМК встречаются реже, чем в пубертатном, поскольку РС завершила развитие и циклическая функция всех ее отделов сформировалась и закрепились.

**Патогенез.** Причиной нарушения циклической функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, конечным результатом которой является ановуляция, могут явиться нарушения гормонального гомеостаза (аборты), болезни эндокринных желез, нейроэндокринные заболевания (болезнь Иценко—Кушинга, послеродовое ожирение, гипер- и гипофункция щитовидной железы), эмоционально-психические стрессы, инфекции, интоксикации, прием лекарственных препаратов (в частности, аспирина).

Если при ЮК ановуляция является результатом атрезии фолликулов, то при ДМК в репродуктивном возрасте в яичниках чаще происходит персистенция фолликулов с избыточной продукцией эстрогенов. Поскольку овуляция не происходит и желтое тело не образуется, возникает прогестерондефицитное состояние. При этом возникает абсолютная гиперэстрогения (а не относительная, как при ЮК). В результате удлиняется время пролиферации эндометрия и повышается интенсивность этого процесса. Развиваются гиперпластические изменения (ЖКГ). При рецидивирующей ановуляции в сочетании с гиперэстрогенией возникает повышенный риск развития аденоматоза и атипических изменений в гиперплазированном эндометрии.

Субстратом кровотечения являются участки гиперплазированной эндометрии с очагами некроза, возникающие вследствие расширения сосудов, тромбоза, геморрагий.

На интенсивность и продолжительность кровопотери при ДМК большое влияние оказывают изменения местного гемостаза. Во время кровотечения в эндометрии отмечено значительное повышение фибринолитической активности; наблюдается снижение образования и содержания  $\text{PgF}_2\text{a}$ , вызывающего сокращение сосудов; повышается содержание  $\text{PGE}_2$  и простагличина, препятствующих агрегации тромбоцитов и расширяющих сосуды [14].

Значительно реже ДМК могут возникнуть у женщин с гипофункцией яичников, характеризующейся недостаточностью лютеиновой фазы цикла. Эта дисфункция яичников развивается вследствие недостаточной гонадотропной стимуляции, процесс созревания фолликула затягивается; если овуляция и происходит, то образуется неполноценное желтое тело, которое выделяет  $\text{P}$  в количестве, недостаточном для полной секреторной трансформации эндометрия. Кровянистые выделения при таком патогенезе ДМК характеризуются меньшей интенсивностью и длительностью, чем при ановуляции на фоне персистенции фолликула.

**Клиническая картина** ДМК определяется длительностью кровотечения и степенью кровопотери, следствием которых являются слабость, головные боли, утомляемость, снижение АД, тахикардия.

**Диагноз ДМК** трудности не представляет. Сложнее выяснить причины, вызвавшие ановуляторную дисфункцию яичников. Нельзя не согласиться с К. Пауэрстейном (1985), который называет диагноз ДМК «диагнозом исключения». Дифференциальную диагностику проводят с задержкой частей плодного яйца (плацентарный полип); миомой матки (интрамурально-субмукозное, субмукозное расположение узла); полипами эндометрия; внутренним эндометриозом тела матки (аденомиоз); аденокарциномой эндометрия; трубной беременностью, прогрессирующей или прервавшейся по типу трубного аборта; гормонально-активными опухолями яичников и др.

Дифференциальной диагностике причин маточных кровотечений до последнего времени клиницисты уделяют большое внимание [15, 16, 17].

Выяснению причины кровотечения у женщин репродуктивного возраста способствует тщательно собранный анамнез. Особенно важно уточнение характера становления менструальной функции в пубертатном периоде. Наблюдавшиеся ранее ЮК указывают на неустойчивость функции РС. Косвенным указанием на ановуляторный характер кровотечений является бесплодие. Невынашивание беременности ранних сроков позволяет предположить гипофункцию яичников с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, которая часто чередуется с ановуляторными циклами.

Циклические кровотечения — меноррагии — свидетельствуют об органической патологии (миома, аденомиоз, полипы). Боль во время кровотечения характерна для эндометриоза, особенно внутреннего.

Осмотр больных также дает ориентиры для диагностики причины кровотечения. Ожирение, особенно с отложением жира на нижней половине живота, плечевом поясе, гирсутизм — признаки СПКЯ, при котором возможны ДМК.

Важнейшим этапом диагностики является выскабливание матки. Характер соскоба — обильный, полиповидный, крошковидный — является косвенным указанием на характер патологического процесса. Окончательную ясность вносит гистологическое исследование. В процессе выскабливания с помощью кюретки можно в известной степени предположить наличие внутриматочной патологии.

Основным методом выявления внутриматочной патологии служит *гистероскопия*. ГС после выскабливания позволяет выявить неудаленные обрывки слизистой оболочки, полипы, «скользнувшие» от кюретки; миоматозные узлы интрамурально-подслизистого и подслизистого расположения, аденомиоз.

В целях выявления внутриматочных причин кровотечения после выскабливания возможна и гистерография с водорастворимыми контрастными растворами, которая производится не позднее чем через 5–6 дней после выскабливания. Однако, по

единодушному мнению всех клиницистов, сравнивающих диагностическую ценность гистерографии и ГС, предпочтение отдается последней.

*Эхоскопия матки и придатков* позволяет оценить структуру миометрия, выявить интрамуральные узлы, очаги аденомиоза, определить их размеры. Кроме того, визуализируются поликистозные изменения, ретенционные кисты, солидные образования в яичниках. Эти исследования позволяют диагностировать опухоли и опухолевидные образования в тех случаях, когда их не удастся определить при гинекологическом исследовании, а также эктопическую (трубную) беременность.

У женщин, страдающих ДМК, при эхоскопическом исследовании на фоне задержки менструаций характерной картиной является увеличение толщины М-эха (до 14–20 мм — ГЭ), а в яичниках — персистирующий фолликул в виде кистозного образования с четкими контурами и однородным *анэхогенным* содержимым размерами до 30–40 мм в диаметре [18].

Диагноз ДМК в репродуктивном возрасте основывается на следующих признаках:

- ациклический характер кровотечений;
- бесплодие первичное или сниженная репродуктивная функция;
- ЮК в анамнезе;
- наличие гиперпластических процессов эндометрия.

**Лечение ДМК** определяется гистологической структурой эндометрия. Консервативный гормональный гемостаз у женщин репродуктивного возраста не рекомендуется даже в тех случаях, когда в анамнезе имеются указания на кровотечения, по поводу которых уже производилось выскабливание.

Schindler A. [19] среди методов гемостаза при ДМК называет внутривенное введение конъюгированных эстрогенов (премарин) по 20 мг каждые 4 часа, т. е. 6 раз в сутки. De Vore J. и соавт. [20], Halard P. [21] называют еще большие дозы премарина — 25–40 мг в том же режиме. При этом они подчеркивают, что такой гемостаз рекомендуется при массивном кровотечении,

в критических ситуациях, при исключении других причин кровотечения, кроме дисфункциональных. Исключить другие причины, особенно в репродуктивном возрасте и при массивном кровотечении без данных ГС и гистологии эндометрия, чрезвычайно трудно. Гемостаз при выскабливании эндометрия займет несколько минут, а не сутки, как при внутривенном введении эстрогенсодержащих препаратов.

Таким образом, лечение ДМК у женщин следует начинать с отдельного лечебно-диагностического выскабливания матки. После этого начинают терапию, направленную на нормализацию функции яичников. Применяют методы стимуляции овуляции, поскольку у женщин с ДМК, как правило, отмечается ановуляция, реже — недостаточность желтого тела. У женщин с ДМК репродуктивного возраста стимуляция овуляции гонадотропными препаратами нецелесообразна в связи с опасностью гиперстимуляции яичников. Применение таких препаратов сопровождается развитием нескольких функционально активных фолликулов и значительным усилением стероидогенеза.

У женщин с неполноценной лютеиновой фазой может проводиться следующая терапия, направленная на стимуляцию овуляции: эстроген-гестагенными препаратами (ОК) с 5-го по 25-й день цикла в течение 3 мес. в целях последующей стимуляции функции гипофиза по типу ребаунд-феномена. Женщины до 35 лет рекомендуется стимуляция овуляции кломифеном по 50–75 мг (1–1,5 таблетки) в течение 3 циклов с 5-го по 9-й или с 3-го по 7-й день цикла.

С заместительной целью (недостаточное количество гормона желтого тела) назначают гестагены: утрожестан по 200–300 мг с 12–14-го по 26-й день цикла; дюфастон по 10–20 мг; норколут, примолут-нор, медроксипрогестерон по 5 мг в день с 16-го по 25-й день цикла; МПА 10 мг; 17-оксипрогестерона капроат (17-ОПК) по 125 мг на 14-й и 21-й день цикла в течение 3 менструальных циклов.

В позднем репродуктивном возрасте, т. е. старше 35 лет, рекомендуются препараты, вызывающие атрофические процессы в эндометрии. Применяются даназол (этинилтестостерона) и гестрион (19-норстероид). Эти препараты обладают

антиэстрагенным и антигонадотропным эффектом, при длительном применении вызывают обратимую гипоплазию и атрофию эндометрия. Однако даназол и гестринон обладают андрогенными свойствами, приводят к гипертензии, увеличивают содержание ЛПНП и холестерина, вызывают гипертрихоз и кожные симптомы гиперандрогении (акне и себорею).

При рецидивирующих ДМК у женщин старше 40 лет эффективно применение аГнРГ: пролонгированных препаратов — золадекс, дифферелин, люкрин депо; бусерелин ацетат (спрей). Применение этих препаратов, особенно пролонгированных, приводит к атрофическим изменениям в эндометрии, одновременно улучшает течение мастопатии и уменьшает размеры миом. Однако названные препараты вызывают клиническую картину климактерического синдрома (КС): приливы, чувство жара, потливость и т. д. В таких случаях целесообразно назначение климодинона или климактоплана. Применение аГнРГ называют «медикаментозной кастрацией» или селективной гипофизэктомией. Препараты применяют в течение 3–6 мес. При более длительном применении появляются признаки остеопении и даже остеопороза — уменьшения МПКТ. С целью уменьшить последствия эстрогендефицитного состояния применяют так называемую add-терапию (добавочную терапию) — непрерывную комбинированную ЗГТ [22].

При наличии клинических проявлений анемии и гиповолемии важная роль в лечении отводится антианемической и инфузионной терапии. При особо тяжелых кровопотерях с падением гемоглобина ниже 6–7 г/л и гематокрита ниже 20 % производят переливание крови, плазмы или эритроцитной массы. Учитывая железодефицитный характер постгеморрагической анемии, применяют препараты железа (перорально или парентерально); непременным условием лечения является витаминотерапия (витамины  $V_6$ , C,  $V_{12}$ ).

Гормональная терапия рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия и профилактика ДМК проводятся в течение длительного времени. Помимо воздействия на РС, гормональные препараты оказывают влияние на многие метаболические процессы организма. В связи с этим необходим

периодический контроль биохимических показателей липидного и углеводного обмена (определение содержания холестерина, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы крови), показателей свертывания крови. Во время приема эстроген-гестагенных препаратов в начале лечения возможно увеличение массы тела, особенно у женщин с исходным превышением ее. В связи с этим показан контроль за массой тела и ограничение в рационе жиров и углеводов.

Имеются данные о результатах применения внутриматочной спирали (ВМС), содержащей левоноргестрел, (Мирена) при лечении ДМК. ВМС выделяет в день 20 мкг препарата, что препятствует пролиферации эндометрия. В течение года развивается выраженная гипоплазия и атрофия эндометрия. Этот метод терапии даже рассматривается как альтернатива резектоскопии эндометрия. Через 20 дней после извлечения ВМС циклическая функция яичников восстанавливается. Из побочных действий отмечают периодические скудные кровянистые выделения из половых путей, незначительное увеличение массы тела, нагрубание молочных желез; нередко в яичниках образуются небольшие функциональные кисты, не требующие терапии [23].

При обильных кровотечениях гемостатический эффект дают НПВС (индометацин, напроксен, бруфен). Их действие основано на нормализации соотношения вазоконстриктора тромбоксана  $TxA_2$ , способствующего агрегации тромбоцитов, и вазодилатора  $PGI_2$ , обладающего антиагрегационной способностью. Уровень этих  $PG$  в эндометрии возрастает к началу менструального кровотечения, и применение вышеназванных препаратов, снижая их уровень, способствует гемостазу [24].

Женщинам с тенденцией к гипертензии (вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу) рекомендуется контроль за АД и ограничение приема жидкости до 1,5–2 л в день. При дискинезии желчевыводящих путей необходимо контролируемое питание: избегать острых, жирных блюд, отдавая предпочтение молочно-растительной диете.

Неэффективность гормональной терапии (рецидивы ДМК и гиперпластических процессов эндометрия после 6 мес. терапии)



указывает на недиагностированную причину кровотечений. Такие женщины нуждаются в тщательном дообследовании. В подобных случаях причиной маточных кровотечений могут быть гиперпластические процессы в яичниках: очаговая стромальная гиперплазия, текоматоз, а также ПКЯ [25, 26].

ДМК в репродуктивном возрасте при неадекватной терапии склонны к рецидивам. Хроническая анемия, развивающаяся у женщин, нарушает их самочувствие, работоспособность и способствует повышению частоты инфекционной и соматической заболеваемости. У таких женщин климактерический период осложняется кровотечениями и выраженным КС. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что женщины с ДМК составляют группу риска по развитию онкологических заболеваний молочных желез и аденокарциноме эндометрия.

Контроль за проводимой терапией осуществляется с помощью УЗИ. В случаях попытки восстановить овуляцию (кломифен, гонадотропины) контролируют развитие доминантного фолликула к середине цикла и толщину М-эха на 22–24-й день. При проведении терапии эстроген-гестагенными препаратами отсутствие доминантного фолликула расценивается как благоприятный результат, так же как толщина М-эха не более 6 мм в предменструальном периоде. При циклическом применении гестагенов толщина М-эха, как правило, меньше, чем в конце второй фазы овуляторного цикла. Базальная Т° не может быть контролем терапии, поскольку при приеме гормональных препаратов она не несет никакой информации. Если при терапии эстроген-гестагенными препаратами или «чистыми» гестагенами толщина М-эха после 3 мес. лечения составляет более 10 мм, необходимо исследование эндометрия — Пайпель-диагностика или лечебно-диагностическое выскабливание [27].

### 4.2.3. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте

У женщин в возрасте 45–55 лет маточные кровотечения являются наиболее частой гинекологической патологией и занимают первое место среди причин госпитализации. Маточные

кровотечения в пременопаузальном возрасте по установившейся традиции называют «климактерическими». Этот термин подчеркивает их связь с возрастными изменениями РС. Если ЮК являются следствием неустановившейся циклической функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, то климактерические — следствием инволюционных ее нарушений.

**Патогенез.** Патогенетические механизмы сводятся к нарушению циклического выделения гонадотропинов, процесса созревания фолликулов и их гормональной функции. Формируется лютеиновая недостаточность с неполноценностью желтого тела, переходящая в ановуляторную дисфункцию яичников. Для стероидогенеза в яичниках характерны относительная гиперэстрогения на фоне абсолютной гипопрогестеронемии. Результатом этих гормональных сдвигов являются нарушения процессов пролиферации и секреторной трансформации слизистой оболочки матки. Кровотечения происходят, как правило, из гиперплазированного эндометрия с морфологическими изменениями, сходными с теми, которые наблюдаются при ДМК в репродуктивном возрасте. Гиперплазия эндометрия и ее варианты — ЖКГ, железистые полипы, аденоматозная и ГА в пременопаузальном возрасте — встречаются значительно чаще, чем в репродуктивном. Это связано не только с возрастными изменениями функции яичников, но и с большей частотой метаболических нарушений, повышающих риск развития злокачественных процессов.

**Дифференциальная диагностика** причин маточных кровотечений в пременопаузальном возрасте проводится с органической патологией: аденокарцинома эндометрия, миомы, полипы, эндометриоз тела матки (аденомиоз), гормонально-активные новообразования яичников. В пременопаузальном возрасте частота перечисленной патологии резко возрастает, а ациклический характер кровотечений может быть обусловлен возрастной ановуляцией. В то же время органическая патология может сочетаться с ГЭ, и патогенез кровотечения будет иметь комбинированный характер.

Характер маточного кровотечения практически не зависит от причины, вызвавшей его. Тем не менее тщательный

клинический анализ данных анамнеза позволяет предположить *органические причины* кровотечения. На них указывают большая длительность заболевания, частота повторных госпитализаций и диагностических выскабливаний эндометрия, гипохромная анемия. В анамнезе женщин значительно чаще имеются указания на искусственное прерывание беременности, диатермокоагуляцию шейки матки, гинекологические заболевания, операции на матке и придатках. Для аденомиоза характерны боли, иррадиирующие в область крестца.

Раздельное выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и тела матки является обязательным лечебно-диагностическим этапом при климактерических кровотечениях. Категорическим условием считают гистологическое исследование соскоба. Обязательным этапом диагностики является ГС. При кровотечениях у женщин пременопаузального возраста ценность этого метода особенно высока, поскольку в этот период возрастает частота внутриматочной патологии. Применяя метод ГС, Акобджанян М. А. [28] еще в 1984 г. выявила среди женщин с климактерическими маточными кровотечениями при размерах матки не более 7–8 недель беременности следующие виды патологии: аденомиоз — у 18 %, миому — у 20 %, сочетание аденомиоза и миомы — у 24 %, фиброзные полипы эндометрия — у 10 %, и только у 28 % женщин, т. е. менее чем у одной трети обследованных, кровотечение носило так называемый дисфункциональный характер. В то же время у половины женщин с внутриматочной патологией при гистологическом исследовании соскоба эндометрия были выявлены различные формы гиперплазии.

Выскабливание эндометрия при климактерических кровотечениях должно производиться самым тщательным образом (под контролем ГС). Необходимо удалить весь эндометрий: во-первых, из соображений онкологической настороженности (в оставленных участках его возможны бластоматозные изменения); во-вторых, неполное удаление эндометрия, как правило гиперпластического или эндометриального полипа, может явиться причиной повторного кровотечения.

Вспомогательные методы диагностики причин кровотечений применяются после его остановки. *Гистерография* с

применением водорастворимых растворов не позднее чем на 5–6-й день после выскабливания эндометрия позволяет выявить аденомиоз, субмукозные и субмукозно-интрамуральные миомы. Как уже указывалось, гистерография по диагностической ценности уступает ГС, особенно при небольших подслизистых или интрамурально-подслизистых миомах и полипах.

*Эхография* органов малого таза позволяет диагностировать небольшие миоматозные узлы, очаги аденомиоза и гиперплазированную слизистую оболочку. Эхография у женщин с рецидивирующими маточными кровотечениями является обязательным исследованием, особенно при рецидивирующей ГЭ. УЗИ позволяет выявить даже незначительное увеличение яичников или изменение их эхоструктуры. По данным эхоскопии, у 20 % женщин с рецидивирующими климактерическими кровотечениями выявлено асимметричное увеличение яичников. У этих женщин обнаруживают гиперпластические процессы, гормонально-активные структуры и опухоли в яичниках [25].

**Лечение.** Тактика лечения женщин с маточными кровотечениями в пременопаузальном возрасте определяется причиной кровотечения, сопутствующей соматической и обменно-эндокринной патологии.

Гормональный гемостаз при климактерических кровотечениях должен расцениваться как врачебная ошибка. Ни в коем случае нельзя забывать, что кровотечение в пременопаузальном периоде является одним из первых клинических симптомов аденокарциномы эндометрия, а также аденоматозной и/или ГА. Применение гормонального гемостаза неправомерно также и потому, что при последующем выскабливании, в котором нередко возникает необходимость в связи с продолжающимся кровотечением, гистоструктура эндометрия изменяется под влиянием экзогенных гормонов, что снижает ценность и информативность гистологического анализа.

Гормонотерапия ДМК — это, по сути, профилактика гиперпластических процессов эндометрия. Здесь мы остановимся на *особенностях терапии в перименопаузе*. В отличие от принципов лечения кровотечений в пубертатном и раннем репродуктивном возрасте, задачей которых является восстановление

овуляции и циклической гормональной секреции яичников, основной задачей терапии в этот период является подавление гормональной функции яичников и переход в постменопаузу.

В современной клинике с этой целью используются гестагены и аГнРГ, а в последние годы и консервативные хирургические методы — резекция и абляция эндометрия.

*Показания к консервативной терапии:*

- гиперпластические процессы эндометрия при отсутствии другой гинекологической и экстрагенитальной патологии;
- гиперпластические процессы эндометрия в сочетании с небольшими интрамурально-субсерозными узлами миомы (увеличение матки до размера, соответствующего 8 нед. беременности) и диффузной формой аденомиоза I—II степени, установленной при ГС или гистерографии.

Возраст и сопутствующие ему соматические и метаболические нарушения (гиперлипидемия, нарушения толерантности к глюкозе, гипертензия, ожирение, нарушения функции щитовидной железы) ограничивают выбор гормональных препаратов.

При проведении гормональной терапии с целью профилактики климактерических кровотечений после лечебно-диагностического выскабливания эндометрия *не рекомендуется применять синтетические препараты типа ОК*. Основанием для этого является риск развития инфарктов, тромбозов, эмболий, обострения заболеваний печени, желчевыводящих путей, а также развитие гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипергликемии. В возрасте *старше 45 лет*, особенно у женщин с превышением массы тела и курящих, частота развития перечисленных патологических факторов возрастает.

Для лечения маточных кровотечений в пременопаузальном возрасте, а точнее — для профилактики их рецидивов после выскабливания *наиболее широкое применение нашли гестагены*

Давно установлено, что под влиянием гестагенов в гиперплазированном эндометрии происходят последовательно торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация,

развитие децидуальной реакции стромы и, наконец, атрофические изменения эпителия желез и стромы [29]. При изучении влияния гестагенов на культуру ткани гиперплазированного эндометрия установлено снижение и полное торможение митотической активности железистого эпителия [30, 31, 32]. Способность гестагенов (в больших дозах) вызывать атрофические изменения в гиперплазированном эндометрии используется в онкологии при лечении аденокарциномы матки и ее метастазов. Доза и последовательность применения гестагенов зависят от возраста пациентки и характера гиперпластического процесса. В пременопаузальном возрасте из гестагенов предпочтительнее дюфастон (дидрогестерон) и утрожестан (микронизированный П), которые, в отличие от широко применявшихся норколута, примолют-нор и других норстероидов, не усугубляют метаболических нарушений.

Препараты назначают с 14-го по 26-й день цикла (точнее, после выскабливания) в дозе 10–20 мг дюфастона и 300 мг утрожестана в день.

До настоящего времени используют 17-ОПК и МПА (провера). *Женщинам до 48 лет* при ЖКГ назначают 17-ОПК по 125–250 мг на 14, 17, 21-й день после выскабливания и затем продолжают лечение той же дозой и в те же дни цикла в течение 4–6 мес.; провера — 10–20 мг с 14-го по 25-й день цикла. *Женщинам старше 48 лет*, особенно при рецидивирующей гиперплазии, рекомендуется терапия, направленная на подавление менструальной функции. Им назначают 17-ОПК по 250 мг в непрерывном режиме 2 раза в неделю в течение 6 мес.

Осторожность следует соблюдать при хронических гепатитах, желчнокаменной болезни, диабете, гипертонии. Противопоказаниями являются тромбоэмболические заболевания в анамнезе и выраженные варикозные изменения вен.

Прием производного андрогенов даназола в дозе 400 мг в день (см. выше) в непрерывном режиме в течение 4–6 мес. вызывает не только атрофические изменения в эндометрии, но и нежелательные симптомы: гипертрихоз, появление акне, жирной себореи, повышение АД и липидемию, а также увеличение

массы тела. Это ограничивает применение вданного препарата перименопаузальном возрасте.

Активно препятствуют пролиферации эндометрия *aГнРГ* (золадекс, диферелин, бусерелин и др.). Препараты применяют в течение 3–6 мес. Существенным недостатком является повышение на их фоне климактерических симптомов (потливость, приливы, слабость), а также усиление процесса возрастной потери костной массы — остеопороза и атрофических изменений в урогенитальной системе. Подключение к терапии *aГнРГ* эстрогенсодержащих препаратов — так называемая *add-терапия* — уменьшает эти симптомы. Но нельзя забывать о возможности их действия на эндометрий, хотя пролиферации последнего не отмечали [22].

Климактерические кровотечения часто наблюдаются у женщин с эндокринными и метаболическими нарушениями. Поэтому уже на первом этапе лечения необходимо обследование пациентки для выявления нарушений функции поджелудочной и щитовидной желез, печени, липидного, углеводного обмена. С этой целью исследуют гликемическую кривую с нагрузкой глюкозой (1 г глюкозы на 1 кг массы тела), содержание холестерина, ЛПВП, ЛПНП, протромбина, фибриногена; проводятся печеночные пробы, эхография печени и желчного пузыря, определение гормонов щитовидной железы.

Обязательной является коррекция обменно-эндокринных нарушений — прежде всего ожирения, гипергликемии и гипертензии — с участием общего эндокринолога и терапевта.

Рецидивы кровотечений в этом возрасте после проведенной гормональной терапии чаще всего являются следствием недиагностированной органической патологии (подслизистые миоматозные узлы, полипы эндометрия, аденомиоз, новообразования яичников). Причиной неэффективности гормонального лечения может быть неправильный выбор дозы препарата или индивидуальная реакция на него. Рецидивы климактерических кровотечений наблюдаются при применении недостаточных доз гестагенов или прекращении курса лечения до его завершения. При применении 17-ОПК, даже в рекомендуемых

дозах, некоторые женщины жалуются на длительные умеренные кровянистые выделения из половых путей.

Еще в 1982 г. Грищенко В. И., а затем в 1985 г. Запорожан В. Н. получили хороший эффект, применяя метод деструкции эндометрия с использованием жидкого азота. При ГЭ был получен стойкий эффект. Противопоказаний метод не имел, однако распространения он не получил.

С середины 90-х годов в развитие этого метода появились данные о применении резекции и абляции эндометрия в качестве методов лечения ДМК при ГЭ, особенно в случаях рецидивирующих кровотечений [33–35].

Перед использованием этого метода обязательно выскабливание эндометрия. Противопоказанием к применению метода является ГА.

Несмотря на применение этого метода, подразумевающего удаление эндометрия с последующей облитерацией полости матки, аменорея наступает только у 50 % женщин. Лучшие результаты получают после предварительного применения гестагенов, аГнРГ или даназола в течение 3 мес.

При обнаружении атипических (аденоматозных) изменений в эпителии у женщин, страдающих ДМК в перименопаузе, тактика врача должна быть более агрессивной.

*Показания к удалению матки:*

- аденокарцинома эндометрия;
- атипическая гиперплазия в сочетании с аденомиозом, миомой любой локализации;
- сочетание рецидивирующей гиперплазии с субмукозной миомой и/или очаговой формой эндометриоза.

При серьезных противопоказаниях к операции при наличии ГА из средств консервативной терапии следует предпочесть препараты аГнРГ в течение 6 мес. с тщательным гистологическим контролем каждые 3 мес. Учитывая высокую стоимость названных препаратов, можно использовать гестагены 17-ОПК или медроксипротестерона ацетат в непрерывном режиме 3 раза в неделю в дозе 250 мг и 100 мг соответственно в течение 6 мес.



Здесь следует взвесить влияние операции и побочные действия больших доз гестагенов в перименопаузальном возрасте, усугубляющих клинические проявления, являющиеся противопоказанием к операции: диабет, гиперлипидемия, ожирение, гипертензия, гиперкоагуляция. Имеет значение и длительность необходимого наблюдения при гормональной терапии. Эти вопросы должны решаться с участием терапевта. Наблюдение после завершения лечения обязательно. Основным средством мониторинга является УЗ-контроль за состоянием эндометрия. При увеличении толщины М-эха более чем на 5 мм в постменопаузе необходимо гистологическое исследование эндометрия, полученного при выскабливании или с применением пайпеля. При рецидивирующей ГЭ контроль желателен каждые 3 мес. после окончания лечения.

\* \* \*

В заключение раздела о ДМК еще раз сформулируем принципы терапии, отличающиеся в зависимости от возраста, а точнее — от периода жизни женщины.

1. В пубертатном возрасте цель терапии — формирование циклической функции системы, регулирующей функцию яичников и фолликулогенез. Применяются эстроген-гестагенные препараты (ОК) в течение 3–6 мес. После курса лечения формируется цикличность секреции гонадотропинов и опосредованно нормализуется функция яичников.
2. В раннем репродуктивном возрасте (до 35 лет) цель лечения — восстановление овуляции (репродуктивной функции). Применяют стимуляторы овуляции — чаще кломифен, реже гонадотропные препараты, а также «чистые» гестагены в циклическом режиме во 2-й половине цикла с целью секреторной трансформации эндометрия. Если беременность не планируется, используют ОК.
3. В позднем репродуктивном возрасте (35–45 лет) цель лечения — подавление пролиферативных процессов в эндометрии. В основном, применяются препараты гестагенов в циклическом режиме во II фазу цикла.

4. В периоде перименопаузы цель лечения — добиться атрофических изменений в эндометрии, для чего используют аГнРГ, гестагены в непрерывном режиме, а также методы консервативной хирургии — аблацию и резекцию эндометрия.

#### 4.2.4. Кровянистые выделения в постменопаузе

В постменопаузальном периоде жизни женщины кровянистые выделения из половых путей следует рассматривать как грозный симптом злокачественного новообразования, поэтому необходимо немедленное и тщательное обследование больной.

Наиболее частой причиной кровянистых выделений являются кровотечения из эрозированных раковой опухолью сосудов шейки или тела матки. Значительно реже кровотечения могут быть следствием гормонально-активных опухолей яичников — гранулезоклеточных или гранулезотеклоклеточных.

Диагностика рака шейки матки и рака эндометрия в современной клинике сложности не представляет. Для этого достаточно осмотра шейки, биопсии ее ткани или отдельного диагностического выскабливания шейки и тела матки с гистологическим исследованием соскоба. Диагностика же гормонально-активных опухолей сопряжена с известными трудностями, поскольку эти опухоли не достигают крупных размеров и отличаются медленным ростом. Ткань опухолей синтезирует эстрогены (клетки гранулезы и тека клетки), вызывающие феминизирующие симптомы. К последним относится не соответствующее возрасту состояние вульвы и влагалища. Слизистая оболочка влагалища утолщается, в ней появляются клетки промежуточного типа и клетки с пикнотическим ядром; в цервикальном канале скапливается прозрачная слизь. В эндометрии также наблюдаются пролиферативные и даже гиперпластические процессы — ЖКГ, ГА, железистые полипы.

Если опухоль существует длительно (а она, как отмечено выше, отличается длительным ростом), то под влиянием эстрогенов могут появиться такие признаки, как восстановление эластичности кожи, улучшение трофики ногтей, волос. Это

придает женщинам молоджавый, не соответствующий возрасту, вид и в то же время является клиническим симптомом феминизирующей опухоли. Особую ценность в диагностике подобных опухолей яичников представляет эхография, позволяющая выявить увеличение размеров яичников. Увеличение размеров яичников в постменопаузальном периоде в сочетании с кровянистыми выделениями из матки и особенно с описанными признаками омоложения позволяет с уверенностью диагностировать эстрогенпродуцирующую опухоль яичников и ставить вопрос об оперативном вмешательстве.

Кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе могут возникнуть при *заболеваниях влагалища*. Атрофические процессы, развивающиеся вследствие возрастного дефицита эстрогенов, приводят к истончению слизистой оболочки влагалища, в результате чего в ней образуются трещины, которые легко инфицируются и изъязвляются. Кровянистые выделения при синильных кольпитах всегда скудные. У женщин, живущих половой жизнью, возникают ссадины и петехии на слизистой оболочке влагалища.

Необходимо прежде всего исследовать флору влагалища и, при необходимости, устранить присоединившуюся инфекцию. При исследовании обнаруживают исчезновение лактобацилл, увеличение рН до 6,8 (до менопаузы рН = 5,6), уменьшение содержания гликогена в клетках эпителия влагалища. Все это способствует активации патогенной флоры и возникновению кольпитов, получивших название синильных. Противовоспалительная терапия этих кольпитов неэффективна, так же как и лечение нарушений мочеиспускания. К сожалению, об этом часто забывают и лечат кольпиты противовоспалительными средствами, упорно ищут в мазках патогенную флору, в то время как местное применение эстриола в течение недели резко улучшает трофику тканей, восстанавливает рН и нормальную влагалищную флору. В дальнейшем местное применение эстриола регулирует сама женщина. Быстрое облегчение приносит и пероральный прием эстриола в дозе 1–2 мг в день. В течение 2 недель состояние значительно улучшается, вульва и слизистая влагалища приобретают «до менопаузальный вид».

У женщин, получавших ЗГТ, атрофических изменений мочевого тракта не наблюдают [36].

Перед назначением гормональной терапии (и любой другой!) необходимо убедиться в отсутствии заболеваний вульвы (лейкоплакия, крауроз, склерозирующий лишай), поскольку они расцениваются как фон для возникновения злокачественных новообразований.

Кровянистые выделения, как правило скудные, могут быть при атрофических процессах возрастного характера в эндометрии. Причина их неясна. Возможно, играет роль повышение проницаемости сосудистой стенки. Интересно отметить, что, по данным Smith S. [37], в постменопаузе длительностью более 5 лет при наличии атрофического эндометрия и отсутствии митозов в клетках эндометрия и строме митотический индекс в эндотелии сосудистой стенки не снижается, так же как и содержание СЭФР [38].

Маточные кровотечения у женщин в постменопаузе, в отличие от кровотечений в другие периоды жизни, когда активно функционируют яичники, следует рассматривать как кровотечения, имеющие органическую причину. Среди этих причин первое место занимают злокачественные опухоли половых органов, что требует особой настороженности врача-гинеколога.

## Список литературы

1. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. М., 2001. С. 191–220.
2. Сметник В. П., Кулаков В. И. Руководство по климактерию. М., 2001.
3. Coulten A. // Oxford University Press. 1998. P. 89–104.
4. Mungo M. // Obstetrics & Gynecology Clinical North. America. 2000. No. 2. 27. P. 287–304.
5. Кокolina В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М., 2001.
6. Lesce G. et al. // Journal Clinic Endocrinol & Metabolism. 2001. Vol. 86. P. 1379–1386.
7. Побединский Н. М. // Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 5–8.
8. Pierro E. et al. // Biology Reproduction. 2001. Vol. 64. P. 831–838.
9. Новиков В. С. Программированная клеточная гибель. СПб, 1996. 77 с.

10. *Kokawa K. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism*. 1996. Vol. 81. P. 4144–4147.
11. *Dahmon M. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism*. 1999. Vol. 89. P.1737–43.
12. *Дукушина Е. А. и соавт.* // *Акушерство и гинекология* 1986. № 6. С. 53–56.
13. *Саидова Р.А., Макацария А.Д.* // *Акушерство и гинекология*. 1988. № 5. С. 8–12.
14. *Speroff L. et al.* // *Clinical Gynecology & Endocrinology Infertil*. 1994. Vol. 4. P. 119.
15. *Oriel K. et al.* // *American Fam. Physician*. 1999. Vol. 60. P. 1371–1382.
16. *Loodman A.* // *Clinical Cornerstone*. 2000. Vol. 3(1). P. 25–35.
17. *Lerner J. et al.* // *Obstetrics Gynecology Survey*. 1996. Vol. 51. P. 718–725.
18. *Стрижаков А. Н., Давыдов А. М.* Клиническая трансвагинальная эхография. М., 1997. С. 29–40.
19. *Schindler A.* *Adv. Advances Gynecological Endocrinology*. Ed. Genazani A. et al. 2000. P. 277–280.
20. *Devore Y. et al.* // *Obstetrics Gynecology*. 1982. Vol. 59. P. 285–291.
21. *Halard P.* // *Novak's Gynecology*. Ed 12. 1996; IV. 13. 342.
22. *Сметник В.П., Долгова И.А.* // *Проблемы репродукции*. 1999. № 6. С. 22–25.
23. *Del Pup L.* // *Rec. Research Gynecology & Endocrinology*. 2001. P. 235–238.
24. *Crosignam P. et al.* // *Obstetrics Gynecology*. 1997. Vol. 90. P. 257–263.
25. *Speroff L. et al.* // *Clinical Gynecology & Endocrinology Infertil*. 1996 ed. V. 16. 539.
26. *Мамаева Г.М.* // *Акушерство и гинекология*. 1986. № 7. С. 42–44.
27. *Чернуха Г.Е.* Аденоматозная и железистокистозная гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте / Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
28. *Lipscomb J. et al.* // *American Journal Obstetrics & Gynecology*. 1994. Vol. 170. No. 2. P. 591–594.
29. *Акобджанян М.А.* Тактика ведения больных с кровотечениями в климактерическом периоде: Дис ... канд. мед. наук. — М., 1983.
30. *Бохман Я.В.* // *Руководство по онкогинекологии*. М., 1989. № 14. С. 275–336.
31. *Железнов Б.И.* // *Акушерство и гинекология*. 1978. № 3. С. 10–17.
32. *Столл Р.* Эндокринная терапия злокачественных опухолей / Пер. с англ. М., 1976. С. 185–200.

33. *Sharp N. et al.* Proceed. World Congress Hysteroscopy. 2000. Febr. 25–27. Miami Beach. Florida.
34. *Cooper K. et al.* // *Lancet*. 1999. Vol. 354. P. 1859–1863.
35. *Hodson D., Feldberg J.* // *British Journal Obstetrics & Gynecology*. 1999. Vol. 106. P. 684–694.
36. *Балан В. Е.* Дис ... д-ра мед. наук. — М., 1998. 305 с.
37. *Smith S.* Progress in Management of Menopause. Ed. Wren B. 1997. P. 241–245.
38. *Hickey M. et al.* // *Human Reproduction*. 1996. Vol. 11. P. 2009–2013.

### 4.3. Аменорея

Аменорея — отсутствие менструаций — является симптомом многих нарушений структуры и функции РС, а также эндокринных и экстрагенитальных заболеваний, действия лекарственных препаратов, неблагоприятных факторов внешней среды. Частота аменореи в популяции составляет 3,5 %, а в структуре нарушений менструального цикла и генеративной функции — до 10 %.

Поскольку аменорея — патология мультифакторная, попытка ее классификации представляет значительные трудности. Доказательством тому служит отсутствие единой общепринятой классификации. Единодушное мнение существует только в делении аменореи по основному симптому на первичную — отсутствие менструаций (никогда не было) и вторичную — отсутствие менструаций в течение более чем 6 мес. после периода нормального или нарушенного менструального цикла.

#### 4.3.1. Первичная аменорея

Первичная аменорея (А1) встречается гораздо реже, чем вторичная, и в структуре аменореи составляет всего около 10 %. В зависимости от наличия или отсутствия признаков полового развития А1 имеет две клинические формы. К первичным половым признакам относятся внутренние и наружные половые органы и половые железы (яичник, яичко). К вторичным половым признакам относятся: молочные железы, половое

оволосение, строение скелета, распределение жировой и мышечной ткани. Эти признаки определяют женский фенотип и характеризуются женским кариотипом — 46,XX.

Женский фенотип формируется под влиянием женских половых гормонов в течение периода полового развития (созревания) или пубертатного периода, возрастными границами которого являются 10–16 лет.

Таким образом, *возрастными критериями А1* являются:

- отсутствие менархе после 16 лет;
- отсутствие вторичных половых признаков к 14 годам;
- отсутствие менархе в течение 3 лет от начала появления вторичных половых признаков;
- несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту (биологического — календарному).

#### 4.3.1.1. Первичная аменорея с задержкой полового развития

##### **Конституциональная форма ЗПР**

Эта форма среди других форм А1 составляет около 10 %. Подобно конституциональной форме ППР, эта форма не является патологией в прямом смысле и, возможно, обусловлена генетическими причинами. Это форма А1, при которой пубертатный период как бы сдвинут во времени на более поздние сроки: развитие молочных желез, полового оволосения и менархе начинается в возрасте старше 16 лет. Такое, отсроченное, половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, носит конституциональный характер, что, очевидно, связано с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу.

Конституциональная форма А1 лечения не требует. Следует исключить другие возможные причины аменореи. Наиболее информативно для диагностики определение уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в крови, который соответствует пубертатному возрасту. Важное диагностическое значение имеет также определение костного возраста по рентгенографической картине костей кисти, запястья и нижней трети предплечья. При

этой форме ЗПР костный возраст на 2–4 года отстает от календарного.

### Пороки развития яичников (ДГ)

Генетически обусловленные пороки развития яичников (ДГ), как и всякая другая хромосомная патология, встречаются редко — частота их составляет 1–2 % в структуре всех форм АІ. Причиной данной патологии являются количественные и структурные аномалии половых хромосом. Подобные хромосомные нарушения возникают в ходе мейоза ооцитов или деления уже оплодотворенной яйцеклетки. Известны и подробно описаны следующие хромосомные нарушения: анеуплоидия — содержание в клетке числа хромосом, не кратного основному набору, т. е. количественные дефекты — потеря хромосомы, лишняя хромосома (хромосомы): например, неполный набор 45,ХО, трисомия 47,ХХХ; мозаицизм — разные клоны клеток с разным набором хромосом: 45,ХО/46,ХУ или 46,ХХ/46,ХУ; делеция — потеря участка хромосомы; транслокация — перенос участка хромосомы, например участка Y-хромосомы на X-хромосому.

Поскольку в отсутствие тестикулярной ткани у эмбриона внутренние и наружные половые органы всегда имеют женский (нейтральный) тип, то у новорожденных, несмотря на наличие Y-хромосомы или ее участка в кариотипе, строение половых органов всегда будет иметь женский тип.

В любой из этих ситуаций развитие полноценной гонады (яичника или яичка) невозможно, так как нарушен состав генов, экспрессирующих развитие элементов гонады определенного пола. В ходе эмбрионального развития формируется порок развития яичников, известный под названием *дисгенезия гонад* и характеризующийся первичной аменореей (см. разд. 3.3 «Отсутствие полового развития»).

### Церебральная форма

Эта форма АІ объединяет нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы *функционального, генетического и/или органического характера*.



**А. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы** могут возникнуть вследствие:

- хронических инфекций и интоксикаций;
- дефектов питания;
- заболевания печени и почек;
- нарушения всасывания в кишечнике.

Воздействия вышеперечисленных факторов в пубертатном периоде может затормозить развитие полового созревания.

#### **А.1. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм**

Причиной нарушения секреции гонадотропных гормонов являются также *генетические нарушения*. Однако, в отличие от ДГ, эти нарушения касаются не половых хромосом, а гонадотропных гормонов.

1. Мутация гена DAX-1, локализованного на X-хромосоме, может вести к формированию изолированной гипогонадотропной недостаточности, а также к гипоплазии надпочечников [1, 2].
2. Мутация гена, экспрессирующего клеточную дифференцировку аденогипофиза, что проявляется, кроме гипогонадотропного гипогонадизма, СТГ-дефицитом и вторичным гипотиреозом [1].
3. Мутация гена ГнРГ-рецептора нарушает рецепторное связывание ГнРГ с гонадотрофами аденогипофиза, что приводит к гипогонадизму. Известно не менее 3 мутаций подобного типа, и среди больных с наследственно-рецессивной формой гипогонадотропного гипогонадизма они обнаруживаются в 40 % случаев. Большинство выявляемых случаев врожденного гипогонадотропного гипогонадизма — спорадические, хотя встречается и X-сцепленное наследование. Известны дефекты по меньшей мере двух аутосомных генов, приводящих к ГнРГ-недостаточности [1, 3, 4].
4. Мутация генов  $\beta$ -субъединицы ЛГ и ФСГ и неспособность их связываться с  $\alpha$ -субъединицами ведут к нарушению биосинтеза гонадотропных гормонов, что клинически проявляется гипогонадизмом [5].

Это далеко не полный перечень возможных причин врожденного гипоталамо-гипофизарного гипогонадизма. В последние годы расширяются возможности молекулярно-генетического анализа, с помощью которого будет расшифрован клинический полиморфизм гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

**Клиническая картина** характеризуется отсутствием менструаций, резким недоразвитием вторичных половых признаков, половых органов и евнухоидным телосложением. Соматические аномалии отсутствуют.

**Диагностика** проводится на основании данных анамнеза, осмотра и гинекологического исследования.

Первым этапом является дифференциальная диагностика с ДГ, которая облегчается:

- определением кариотипа (структура половых хромосом всегда нормальная — 46,XX);
- при УЗИ — яичники уменьшены в размерах, фолликулярный аппарат скудный;
- определением уровней ФСГ, ЛГ и  $E_2$  в крови — снижены;
- целесообразно определять уровни других тропных гормонов аденогипофиза: АКТГ, СТГ, ТТГ, так как при мутациях генов возможны СТГ-дефицит, гипотиреоз и гипоплазия надпочечников;
- выполнением лапароскопии — определяются маленькие яичники, в биоптате которых обнаруживают примордиальные и преантральные фолликулы.

Информативные данные получают при проведении функциональных проб:

- проба с П отрицательная — менструальной реакции не бывает;
- проба с эстрогенами и прогестагенами в циклическом режиме положительная;
- если при пробе с гонадотропинами и ГнРГ отмечаются УЗ-признаки роста фолликулов, это указывает на гипофизарно-гипоталамический уровень поражения.

**Лечение** преследует 2 цели:

1. Формирование вторичных половых признаков и индукция менструации.
2. По возможности, стимуляция овуляции.

Первая цель достигается с помощью ЗГТ (изложено в разд. 3.3.1). ЗГТ оказывает положительное психологическое воздействие, а также лечебный и профилактический эффект на ЦНС, сердечно-сосудистую и костную системы.

Добиться овуляции и наступления беременности сложно, но возможно при введении ГнРГ в пульсирующем режиме или при терапии препаратами гонадотропинов (терапия длительная и требующая материальных затрат). При наступлении беременности необходима антенатальная диагностика аномалий развития плода (биопсия хориона, амниоцентез и др.).

После родов менструальный цикл восстанавливается редко, поэтому показана ЗГТ до возраста естественной менопаузы.

### ***В. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы***

**В.1. Ольфактогенитальный синдром** описал в 1944 г. F. Kallmann. Причиной данного нарушения являются органические изменения в гипоталамо-гипофизарной системе. Патология весьма редкая — в структуре АІ составляет 0,2–0,3 %; чаще наблюдается у мужчин, соотношение случаев заболевания среди женщин и мужчин равно 1:2 [6].

*Синдром Кальмана* характеризуется сочетанием гипогонадизма с АІ, патогномоничной является аносмия или гипоосмия (отсутствие или резкое снижение обоняния).

Чтобы понять механизм развития синдрома Кальмана, напомним особенности эмбриогенеза и функциональной организации гипоталамо-гипофизарной системы. Для активации этой системы чрезвычайно важным является ГнРГ — продукт деятельности специфических нейронов, локализованных в аркуатных ядрах медиобазального гипоталамуса. Уникальное свойство этих нейронов, секретирующих ГнРГ, состоит в том, что они формируются совместно с обонятельными (*ольфакторными*) нейронами далеко за пределами гипоталамуса — в области

назальной пластины. В процессе эмбриогенеза они мигрируют совместно с ольфакторными нейронами и нервами в различные отделы мозга. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга достаточен для нормального развития обонятельных луковиц. ГнРГ-нейроны мигрируют дальше, достигая медиобазального гипоталамуса, к месту их постоянной локализации. Процесс миграции происходит за счет нейрональных адгезивных (липких) молекул. Нарушение адгезивной функции ведет к аномальной локализации ГнРГ-нейронов. Клиническим проявлением нарушенных процессов миграции нейросекреторных нейронов и является синдром Кальмана, характеризующийся аносмией и аменореей.

Формирование медиобазального гипоталамуса и аркуатных ядер, в частности, детерминировано генетическими факторами. Генез заболевания — семейный. Наследование — Х-сцепленное рецессивное или аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. Могут быть выявлены дефекты гена на коротком плече Х-хромосомы, контролирующего адгезивный протеин, отвечающий за миграцию гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и впоследствии в гипоталамус [7].

На аутопсии в мозге выявляется частичная или полная агенезия обонятельных луковиц. Кроме того, могут отсутствовать ГнРГ-нейроны в гипоталамусе, поэтому развивается и гипогонадизм, и аносмия.

**Клиническая картина** характеризуется: евнухоидным телосложением, выраженным недоразвитием вторичных половых признаков и, главное, аносмией или гипоосмией, что и определяет диагноз.

**Диагностика** облегчается наличием аносмии, при УЗИ определяется гипоплазия матки и яичников со слабо выраженным фолликулярным аппаратом.

При гормональном исследовании выявляется резкое снижение уровней ФСГ, ЛГ, Е<sub>2</sub>.

При проведении функциональных проб: проба с П — отрицательная, с эстрогенами и гестагенами — положительная. В ответ на введение гонадотропинов и ГнРГ отмечается

увеличение размеров фолликулов, что указывает на центральный уровень поражения РС.

**Лечение** зависит от поставленной цели:

1. Для формирования вторичных половых признаков, профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний показана ЗГТ.
2. Добиться фертильности возможно, хотя и очень редко, с помощью экзогенных ГнРГ, вводимых в пульсирующем режиме (цикломат), или препаратов гонадотропинов.

Прогноз благоприятен при регулярном приеме препаратов ЗГТ — комбинированных двух- или трехфазных — до возраста менопаузы.

### ***Б.2. Опухоли гипоталамо-гипофизарной системы***

Наиболее частая из них краниофарингиома. Опухоль, исходящая из ткани ножки гипофиза, располагающаяся супрацеллярно, так называемая стебельная краниофарингиома.

**Клиническая картина** и неврологическая симптоматика зависит от локализации, типа, размера и скорости роста опухоли.

Кроме аменореи, часто отмечают головные боли, неврологические и офтальмологические симптомы.

**Диагностика.** Основными для диагностики являются КТ, МРТ и офтальмологические исследования. Б. А. Кадашев (2001) полагает, что первым этапом должна быть краниография, поскольку при аденомах гипофиза изменение костной структуры турецкого седла может появиться раньше, чем патология будет видна при МРТ [8].

**Лечение.** Метод лечения определяется нейрохирургом. Реабилитация после операции требует ЗГТ с учетом исключения той или иной тропной функции аденогипофиза.

Все описанные церебральные формы АІ клинически однотипны и характеризуются евнухоидным телосложением, значительным недоразвитием наружных и внутренних половых органов, существенным недоразвитием или отсутствием вторичных половых признаков. При проведении гормональных исследований определяются низкие уровни гонадотропинов.

Поэтому все эти формы АI называют гипогонадотропными, в отличие от описанных выше пороков развития гонад, для которых характерен гипергонадотропизм. Содержание эстрогенов в крови резко снижено. При УЗИ размеры яичников уменьшены за счет отсутствия полостных фолликулов, в стро-ме содержатся в основном примордиальные и преантральные фолликулы. Выяснению причин аменореи помогает наличие таких особых симптомов, как неврологические нарушения и аносмия.

Гормональные пробы позволяют уточнить степень «заинтересованности» гипофиза. Так, например, увеличение уровня гонадотропинов после введения препаратов — агонистов ГнРГ свидетельствует о резервных возможностях гипофиза. Повышение уровня  $E_2$  после введения гонадотропных препаратов — свидетельство потенциальной активности яичников.

#### 4.3.1.2. Первичная аменорея без задержки полового развития (с типично женским фенотипом)

При наличии женского фено- и кариотипа единственной причиной АI являются пороки развития влагалища и матки — производных парамезонефральных (мюллеровых) протоков. Патология проявляется в виде *гинатрезии* — нарушения проходимости полового канала на любом уровне и аплазии матки, которое носит название *синдрома Майера — Рокитанского — Кюстера*. Эти формы описаны в гл. 3 «Нарушения развития репродуктивной системы», разд. 3.4.2.

#### 4.3.2. Вторичная аменорея

Вторичная аменорея (АII) возникает после периода нормального или нарушенного менструального цикла. При этой форме аменореи нарушение развития вторичных половых признаков не наблюдается, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих норме возрастных пределах — 12–16 лет.

В отличие от первичной, АII нередко составляет до 75 % в структуре аменореи. АII является частым, если не постоянным, симптомом гормональных нарушений функции яичников,

надпочечников, щитовидной железы, гиперпролактинемии. На долю АП при нарушениях функции названных эндокринных желез приходится более 50 % (эти формы будут описаны в соответствующих разделах). АП может быть следствием экстрагенитальных заболеваний, не входящих в компетенцию гинекологов. К этим заболеваниям относятся:

- опухоли мозга,
- психические заболевания,
- хронические инфекции,
- заболевания или опухоли эндокринных желез: надпочечников, щитовидной и поджелудочной.

В подобных случаях АП — один из симптомов, который отесняется на второй план тяжестью основного заболевания, в силу чего пациенты обращаются к врачам других специальностей.

#### ***А. Маточная форма***

К этой форме относятся:

1. Атрезия цервикального канала.
2. Внутриматочные синехии (синдром Ашермана).

Эти патологические формы АП являются, как правило, следствием травматических внутриматочных вмешательств (аборты, роды, операции). В первом случае нарушается проходимость цервикального канала, во втором — повреждается базальный слой эндометрия с образованием спаек и частичной, реже полной, облитерацией полости матки.

**Диагноз** устанавливается на основании типичного анамнеза, непроходимости цервикального канала при зондировании или обнаружении синехий при УЗИ, гистерографии и ГС. Гормональная функция яичников не нарушена, и колебания половых и гонадотропных гормонов в крови имеют циклический характер, варьируя в пределах физиологической нормы. *Эта форма АП имеет нормогонадотропный характер.*

Грубые фиброзно-склеротические процессы в эндометрии могут быть следствием туберкулезного эндометрита. При подозрении на туберкулез (или другую инфекцию) необходим посев

содержимого из матки, полученного при аспирации или выскабливании, на специфические среды.

**Лечение** — хирургическое; рекомендуется гистерорезектоскопия в предполагаемые дни менструаций с иссечением синехий, каутеризация или воздействие лазером.

Ранее после разрушения синехий вводили ВМС для профилактики их повторного образования. В последующем от использования ВМС отказались, поскольку они сами по себе могут способствовать образованию синехий. Заслуживает внимания предложение об использовании детского катетера Фоля с заполнением его 3 мл жидкости и оставлением на 7 дней [9]. В послеоперационном периоде назначаются антибиотики широкого спектра действия и циклические гормоны — эстрогены (эстрофем 2–4 мг/сут или прогинова по 2–4 мг/сут в первую неделю после операции, в последующем — 2 мг/сут — 3–4 нед.) и в последние 14 дней добавляются прогестагены (дюфастон 20 мг/сут или утерожестан по 200 мг/сут) — 2–3 цикла. Если причиной заболевания является инфекция, то показана соответствующая специфическая антибактериальная терапия. Иногда вмешательства приходится проводить повторно.

**Прогноз.** При восстановлении менструального цикла и наступлении беременности возможны осложнения: преждевременные роды, предлежание плаценты, кровотечение в послеродовом периоде.

### **Б. Яичниковые формы**

Частота этих форм аменорей составляет 2 %. Согласно литературным данным, существующий термин «преждевременная яичниковая недостаточность» (premature ovarian failure) употребляется для АП у женщин моложе 36 лет, сопровождающейся увеличением уровня гонадотропинов, дефицитом половых гормонов и бесплодием.

Многолетний опыт позволил нам выделить две основные клинические формы гипергонадотропной преждевременной яичниковой недостаточности: синдром резистентных яичников; синдром истощения яичников.



### **Б.1. Синдром резистентных яичников**

Синдром резистентных яичников (СРЯ) — комплекс патологических симптомов, возникающих у женщин моложе 36 лет и характеризующийся АП, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, макро- и микроскопически неизменными яичниками и высоким уровнем гонадотропинов. Это так называемые «немые» — нечувствительные или резистентные — яичники.

Частота СРЯ колеблется от 2 до 10 % среди всех форм АП.

**Патогенез.** Причины развития СРЯ не установлены. Среди гипотез обсуждаются следующие:

1. Аутоиммунная теория СРЯ. Гипергонадотропная аменорея может наблюдаться в сочетании с такими аутоиммунными заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, миастения, гипопаратиреоидизм, злокачественная анемия, алопеция, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитарная пурпура.

Однако некоторые авторы не обнаружили различий в уровнях иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови больных с СРЯ в сочетании с аутоиммунными заболеваниями и без них.

В то же время сыворотка крови больных с аутоиммунными заболеваниями оказала выраженное блокирующее влияние на связывание ФСГ с рецепторами. Редкие случаи спонтанного восстановления менструальных циклов и наступления беременности предполагает роль и частичной аутоиммунной атаки [10].

При гистологическом исследовании яичниковой ткани больных с аутоиммунными заболеваниями обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию в развивающихся фолликулах.

2. Резистентность яичников к большим концентрациям эндогенных гонадотропинов позволяет предположить аномалию молекул ФСГ или отсутствие его биологической активности. Установлено, что существуют иммунологически (определяемые радиоиммунологическим методом)

и биологически активные гонадотропины. Вполне возможно, что определяемые в сыворотке крови гонадотропины лишь иммунологически активны. В связи с этим необходимо определение биологической активности гонадотропинов у женщин с СРЯ.

3. Предполагается существование в фолликулярной жидкости фактора, тормозящего связывание ФСГ с рецепторами на клетках гранулезы — ингибитора связывания ФСГ. Этот фактор является полипептидом и содержится не только в фолликулярной жидкости, но и в крови. Возможно, он и блокирует действие гонадотропинов на фолликулярные клетки.

Эту гипотезу подкрепляют данные о точечной мутации гена рецептора к ФСГ в финской популяции женщин с нормальным набором хромосом [11]. Эта мутация наблюдалась у трети женщин со вторичной гипергонадотропной аменореей. При УЗИ у этих женщин установлены небольшие яичники с фолликулами [12, 13]. Известно, что в Финляндии увеличено число наследственных заболеваний. Подобные мутации не были выявлены у женщин других национальностей. Выявлены также точечные мутации гена ЛГ-рецептора [10] и изменения на длинном плече X-хромосомы, где контролируется сохранение запаса фолликулов от ускоренной атрезии.

Имеются данные о роли ятрогенных факторов: радиорентгенографии, цитотоксических препаратов, иммунодепрессантов.

Пониманию патогенеза СРЯ поможет развитие молекулярной биологии, которая позволит определить состояние генов, кодирующих различные события в процессе фолликулогенеза.

**Клиническая картина.** Анализ генеалогических данных показал, что в родословных больных с СРЯ отмечалась гипергонадотропная АІ (у 25 %), тиреоидит Хашимото (у 3,8 %), вторичная аменорея (у 11,1 %), олигоменорея (у 11,1 %). При цитогенетическом исследовании содержания полового хроматина и кариотипа патологии не выявлено [14].

У 85 % страдающих СРЯ при рождении отмечалась низкая масса тела, а также большое число перенесенных заболеваний

в детстве (сочетание 3–6 инфекционных заболеваний в течение короткого периода времени).

Первая менструация у этих больных, как правило, наступала своевременно. Аменорея появлялась через 5–10 лет после менархе, однако у 84 % больных в дальнейшем отмечались эпизодические менструации. Беременности и роды были лишь у 5 % больных [15].

Эти женщины, как правило, правильного телосложения, удовлетворительного питания, с хорошо развитыми вторичными половыми признаками. У них отмечаются редкие приливы жара. Молочные железы хорошо развиты, довольно часто наблюдается железисто-кистозная мастопатия. Бывают редкие эпизоды спонтанных менструаций.

#### **Основные диагностические критерии СРЯ:**

- вторичная аменорея;
- эпизодические приливы и менструальноподобные выделения;
- высокие уровни ФСГ и ЛГ в плазме крови, нередко ЛГ > ФСГ;
- низкие уровни эстрогенов в плазме крови;
- первая проба с П чаще положительная, вторая и третья — отрицательные;
- проба с эстрогенами-гестагенами в циклическом режиме положительная;
- при УЗИ, лапароскопии яичники и матка средних размеров или несколько уменьшены, определяются фолликулы;
- в биоптатах яичников обнаруживаются примордиальные и преантральные фолликулы.

Нами показано, что реакция гонадотропной функции гипофиза на введение ГнРГ и эстрогенов имеет адекватный характер: снижение уровня ФСГ при введении эстрогенов и повышение уровней ФСГ и ЛГ в ответ на введение ГнРГ. Эта проба указывает на сохранность механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и половыми стероидами [15].

Для исключения аденомы гипофиза необходима рентгенография черепа и турецкого седла, КТ или МРТ.

**Лечение.** Имеются единичные сообщения о беременности, наступившей при лечении эстрогенами и завершившейся родами. Полагают, что блокада эндогенных гонадотропинов эстрогенами способствует rebound-эффекту после отмены последних. Эстрогены также увеличивают число гонадотропных рецепторов в яичниках и таким образом, возможно, усиливают реакцию фолликулов на эндогенные гонадотропины.

Данные об эффективности лечения гонадотропинами противоречивы. Одни авторы отмечали увеличение размеров фолликулов на фоне введения ФСГ и ЛГ и даже наступление менструальноподобных выделений, но беременности не наблюдали. На фоне терапии гонадотропинами мы отмечали лишь рост фолликулов до 14–16 мм в диаметре без увеличения уровня эстрогенов крови. Этот факт требует дальнейшего изучения; возможно, это так называемые «пустые» фолликулы (без яйцеклетки).

Для «нормализации менструального цикла» и профилактики метаболических нарушений показано применение двух- или трехфазной комбинированной ЗГТ (дивина, климен, климонорм, премелла-цикл, трисеквенс, фемостон). В последующем, в возрасте старше 50 лет, показана комбинированная ЗГТ в непрерывном режиме для исключения менструальноподобной реакции (клиогест, климодиен, премелла-плюс, ливиа).

Показана ежегодная маммография после 40 лет, УЗИ гениталий, денситометрия для исключения остеопороза, определение холестерина и липопротеинов крови.

Беременность возможна лишь при ЭКО с использованием донорской яйцеклетки.

## ***Б.2. Синдром истощения яичников***

Синдром истощения яичников (СИЯ) — комплекс патологических симптомов (АИ, бесплодие, приливы жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость и др.), возникающий у женщин моложе 37–38 лет, у которых в прошлом были нормальные менструальная и репродуктивная функции.

Для характеристики этого патологического состояния существует множество терминов: «преждевременный климакс», «преждевременная менопауза», «преждевременная недостаточность яичников».

Термин «преждевременная недостаточность яичников» указывает на патологический процесс в яичниках, но не раскрывает его сущность. Кроме того, указание на «недостаточность» функции любого органа всегда предполагает возможность компенсации ее при проведении патогенетической терапии. У больных с СИЯ терапия, направленная на стимуляцию функции яичников, как правило, неэффективна, так как процесс необратим. Поэтому мы предложили термин «синдром истощения яичников» [16].

**Патогенез** изучен недостаточно. Существует несколько гипотез для объяснения причин истощения фолликулярного аппарата:

1. Генетические аномалии, приводящие к гибели ооцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено.

Анализ генеалогических данных показал, что у 46 % больных родственницы первой и второй степени родства отмечали нарушение менструального цикла: аменорею, олигоменорею, позднее менархе и сравнительно часто преждевременный или ранний климакс (38–42 года). Эти данные указывают на семейную концентрацию генов, ответственных за проявление патологического состояния. Видимо, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция, интоксикация, стрессы и пр.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

2. Аутоиммунные нарушения, на что указывает сочетание СИЯ с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, аплазия тимуса.
3. Токсические и инфекционные причины в антенатальном периоде и в раннем детстве: вирусные инфекции,

краснуха, гипо-, авитаминозы, воздействие радиации и химических агентов.

4. Дефекты структур гонадотропинов и их действия:

- биологически неактивные гонадотропины вследствие дефектов  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц;
- нарушения пострецепторного действия гонадотропинов.

Эти гипотезы нуждаются в подтверждении, которое, несомненно, будет получено при современных темпах развития молекулярной биологии.

Нами установлено, что в возникновении СИЯ играют роль множество факторов как средовых, так и наследственных. У подавляющего большинства (90 %) больных выявлено действие неблагоприятных факторов еще в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатном периодах: токсикозы беременных, экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве, голодание. Начало заболевания часто связано с тяжелыми стрессовыми ситуациями, инфекционными заболеваниями, воздействием облучения или химических веществ.

**Клиническая картина.** Первым симптомом является АП в возрасте 37–38 лет, приливы жара через 1–2 мес. после прекращения месячных, слабость, головные боли, боли в сердце, снижение трудоспособности, т. е. картина эстрогендефицитного состояния. На фоне хронического эстрогендефицитного состояния развиваются урогенитальные расстройства (УГР) и поздние обменные нарушения (остеопороз, повышение атерогенных фракций липидов) [17].

При обследовании функция яичников резко снижена: симптом «зрачка» всегда отрицательный, базальная  $T^{\circ}$  монофазная, КПИ равен 0–10 %. Об этом свидетельствуют и данные гормональных исследований: уровень  $E_2$  в плазме крови ниже, чем в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у здоровых женщин, и практически соответствует уровню содержания этого гормона у молодых женщин после овариэктомии.

Проба с кломифеном отрицательная. Уровень гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) резко повышен, особенно ФСГ, содержание которого в 3 раза превышает овуляторный пик и в 15 раз — базальный его уровень у здоровых женщин того же возраста. Содержание ЛГ у больных с СИЯ приближается к его уровню в период овуляторного пика и в 4 раза превышает уровень базальной секреции ЛГ у здоровых женщин. Уровень ПрЛ у всех больных в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин.

У подавляющего большинства больных отмечается уменьшение размеров матки и резкое истончение эндометрия; маточные трубы, как правило, проходимы.

При УЗИ выявляются яичники, размер которых значительно уменьшен. При лапароскопии обнаруживаются маленькие морщинистые яичники желтоватого цвета, фолликулы не просвечивают. При гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не обнаруживаются [16].

В ответ на введение П у всех больных менструальноподобная реакция отсутствует, что может быть следствием как недостаточной эстрогенной стимуляции, так и атрофических изменений в эндометрии. На фоне пробы с эстрогенами и гестагенами (в циклическом режиме) у всех больных отмечается улучшение общего состояния и появление менструальноподобной реакции через 3–5 дней после завершения пробы. Эти данные свидетельствуют о выраженной гипофункции яичников, сохранении чувствительности и функциональной активности эндометрия.

У больных с СИЯ после введения эстрогенов снижается секреция гонадотропных гормонов, что свидетельствует о сохранности и функционировании механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами.

В ответ на введение ГнРГ отмечается увеличение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ. Таким образом, стимулирующее влияние экзогенного ГнРГ у больных с СИЯ такое же, как у здоровых женщин. Несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов после введения ГнРГ, учащения «приливов» не наблюдается. Следовательно, при СИЯ резервные

способности гипоталамо-гипофизарной системы сохранены. Это позволяет считать, что повышение секреции гонадотропных гормонов у больных с СИЯ возникает вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата и прекращения секреции ингибина.

#### **Основные диагностические критерии СИЯ:**

- значительное повышение уровня гонадотропинов (особенно ФСГ);
- резкое снижение содержания эстрогенов;
- уменьшение размеров яичников, выявляемое при УЗИ.

Ценными для диагностики являются лапароскопия и биопсия яичников, при которых выявляются небольшого размера морщинистые яичники и отсутствие фолликулов. Мы полагаем, что диагноз «синдром истощения яичников» можно с уверенностью поставить даже без лапароскопии и биопсии яичников, а основываясь на клинической картине, повышении уровня гонадотропинов, резком снижении уровня эстрогенов, отрицательных реакциях на гормональные пробы и данных УЗИ.

Итак, СИЯ — мультифакторная патология, результатом которой являются дегенеративные изменения в фолликулярном аппарате. Причем механизм гибели ооцитов и фолликулов отличается от такового при физиологическом климаксе. При физиологическом климаксе оставшиеся к моменту менопаузы фолликулы атрезиируются и подвергаются апоптозу в течение 3–4 лет постменопаузы. Поэтому в это время могут наблюдаться редкие спонтанные периоды восстановления менструаций и даже овуляции. Отсюда — поздние дети и возможность стимуляции суперовуляции при ЭКО в перименопаузе. При СИЯ — это невозможно.

Таким образом, АП и симптомы КС у женщин моложе 37–38 лет следует расценивать не как преждевременное наступление климакса, а как патологическое состояние — СИЯ.

**Лечение.** Поскольку в генезе СИЯ основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, лечение, направленное на стимуляцию функции яичников,



нецелесообразно и небезразлично для здоровья женщины. Поэтому женщинам с СИЯ обязательно назначение ЗГТ до возраста естественной менопаузы, а далее — по показаниям. Предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим натуральные эстрогены и двух- или трехфазные гестагены (дивина, климен, климонорм, премелла-цикл, фемостон, трисеквенс).

Лечение больных СИЯ является также профилактикой атеросклероза, инфаркта миокарда, остеопороза и преждевременного старения.

**Прогноз** в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций неблагоприятный.

Пациентки с СИЯ подлежат обязательному диспансерному наблюдению до возраста естественной менопаузы и старше.

Теоретически восстановление фертильности возможно при ЭКО с использованием яйцеклетки донора, однако успех очень мало вероятен.

Ввиду того, что дочери пациенток с СИЯ нередко наследуют это заболевание, следует ориентировать их на раннюю беременность и роды.

Дифференциальная диагностика СИЯ и СРЯ представлена в табл. 4.1.

*Таблица 4.1*

### **Дифференциальная диагностика функциональных вторичных аменорей**

<b>Исследуемые показатели</b>	<b>СРЯ</b>	<b>СИЯ</b>
Вегето-сосудистые нарушения	Отсутствуют или редкие	Выражены
Уровни ЛГ и ФСГ	Повышены	Повышены
Проба с гестагенами	Положительная или отрицательная	Отрицательная
Проба с гонадотропинами	Отрицательная	Отрицательная
Яичники размеры (при УЗИ)	Нормальные или уменьшены	Резко уменьшены
Фолликулярный аппарат	Определяется	Не определяется



должна быть доказана в плацебо-контролируемых исследованиях.

В настоящее время признанной эффективной тактикой ведения подобных больных является ЗГТ и ЭКО с использованием яйцеклетки донора для восстановления фертильности [22].

#### **Б.4. Ятрогенные формы личниковой аменореи**

Точный перевод термина «ятрогенный» — обусловленный неосторожными высказываниями или поведением врачей (iatros — врач). Первоначально этот термин относился к психогенным заболеваниям. В настоящее время он употребляется для обозначения патологии, вызванной также лекарственными препаратами, химическими или физическими методами лечения, использованных неадекватно в силу незнания или необходимости. Примером может служить АП после применения глюкокортикоидных препаратов при лечении тромбозии (болезни Верльгофа), антидепрессантов при лечении психических заболеваний и длительного приема гормональных контрацептивов (так называемый синдром гиперторможения яичников).

К ятрогенным яичниковым формам относятся АП, возникающие после применения радио- и химиотерапии по поводу злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста. В последние годы интенсивно изучается возможность защиты яичников в подобных случаях.

В течение 2 недель после облучения яичников уровни половых гормонов начинают снижаться, а уровни гонадотропинов повышаются [23]. Может развиваться как резистентность яичников с последующим восстановлением их функции через несколько лет аменореи, так и дегенерация фолликулов и полное истощение яичников [24]. Поэтому для защиты яичников используется транспозиция их вне полости таза [25].

Применение комбинированной химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) также повреждает яичники. У приблизительно  $\frac{2}{3}$  женщин, леченных химиопрепаратами по поводу рака молочной железы, развивается яичниковая аменорея [25]. К сожалению, невозможно прогнозировать реакцию яичников на химиотерапию. Защиту яичников от повреждающего воздействия химиотерапии изучали на обезьянах.

Показано, что использование аГнРГ во время лучевой терапии не защищает яичники [26], но применение аГнРГ защищает яичниковые фолликулы при использовании циклофосфамида [27].

Использование аГнРГ при химиотерапии у молодых женщин с лимфомами более чем в 10 раз снижает развитие недостаточности яичников — 4,3 % случаев против 56,5 % без использования аГнРГ [28].

Весьма обнадеживающие результаты получены в возможности замораживания яйцеклетки молодых женщин (в жидком азоте) перед применением радио- и химиотерапии [29].

### ***В. Аменорея гипоталамо-гипофизарная***

Это самая частая форма аменореи, как правило, гипогонадотропного характера. Изменения в гипоталамо-гипофизарной системе, тормозящие гонадотропную функцию гипофиза, могут быть функционального и/или органического характера.

К органическим изменениям относятся кровоизлияния и/или инфаркты гипофиза. Опухоли гипофиза, с которыми имеют дело гинекологи-эндокринологи, описаны в разд. 4.4. «Синдром гиперпролактинемии».

#### ***В.1. Функциональные формы***

##### **1. Аменорея на фоне потери массы тела**

Наступает у подростков 15–18 лет при так называемой косметической диете после периода регулярных, но чаще «неустойчивых» циклов.

**Патогенез.** Известно, что жировая ткань является местом синтеза и метаболизма половых гормонов. Доказано наличие в адипоцитах энзимной системы P450, 17 $\alpha$ -дегидрогеназы и P450 ароматазы, под влиянием которых андрогены (Тст и андростендион) превращаются в E<sub>2</sub> и эстрон соответственно. Кроме того, в жировой ткани E<sub>2</sub> метаболизируется в эстрон и обратно. Поэтому понятна роль жировой ткани в пубертатном развитии и поддержании необходимого уровня E<sub>2</sub>.

Для менархе необходима определенная масса тела (44–46 кг), когда количество жировой ткани составляет 17 % от веса тела.

Для становления менструального цикла количество жировой ткани должно составлять около 22 %. Быстрая потеря 10–15 % жировой ткани может приводить к аменорее.

Возможно, в развитии аменореи при потере массы тела играет роль лептин — белковое вещество, образующееся в адипоцитах. Ген, экспрессирующий действие лептина, расположен в 7-й хромосоме. В регуляции секреции лептина важную роль играет инсулин, поскольку уровень лептина повышается после насыщения, т. е. в ситуации ГИ [31]. Голодание уменьшает количество жировой ткани и, следовательно, лептина. Через систему нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса лептин повышает уровень эндорфинов, тормозящих секрецию ГнРГ, и, соответственно, гонадотропинов и гормонов яичников. Кроме того, лептин синергично с ИПФР-I подавляет секрецию  $E_2$  в гранулезных клетках яичников [32]. Уровень лептина четко коррелирует с процентным содержанием жировой ткани, снижение массы тела на 10 % снижает уровень лептина на 53 % [33].

Мотивацией для потери массы тела у девушек могут быть обидные замечания сверстников или желание достичь «идеальной фигуры», соответствующей параметрам фотомодели или популярной актрисы. Помимо диеты нередко используются диуретические и/или аноректические средства, очистительные клизмы, искусственная рвота и большие физические нагрузки.

**Клиническая картина.** Пациентки обычно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодания. Как правило, девушки характеризуются сильным волевым характером, отличной учебой и стремлением к лидерству. На фоне продолжающейся потери массы тела может отмечаться гипотония, брадикардия, гипотермия, гипогликемия. В случае вмешательства родителей нередко возникают конфликты в семье, агрессивность, бессонница, депрессия. В последующем может развиваться отвращение к пище, которая провоцирует рвоту.

Пациенток необходимо консультировать психоневрологом при продолжающейся потере массы тела и отрицательной динамике в психическом состоянии больной. В противном случае

может развиваться *нервная анорексия* — психическое заболевание, требующее дифференциальной диагностики с шизофренией.

**Диагностика** основывается прежде всего на:

- данных анамнеза и внешнем виде: резкая худоба, сухая кожа, дряблые молочные железы;
- совпадении появления аменореи с потерей массы тела;
- снижении уровней ЛГ, ФСГ и  $E_2$  в плазме крови;
- несоответствии размеров матки возрасту при УЗИ.

Проба с прогестагенами может быть положительной или отрицательной в зависимости от длительности аменореи и степени гипোэстрогении. Проба с эстроген-прогестагенами — положительная. Проба с ГнРГ положительная — при УЗИ размеры яичников не изменены, фолликулярный аппарат четко визуализируется.

**Лечение.** Важную роль играет беседа с больной и объяснение ей причины аменореи — потеря массы тела. Рекомендуются полноценное питание, витаминотерапия, особенно витамины групп В, С, Е.

При отсутствии лечебного эффекта на фоне восстановления массы тела, витаминотерапии показана ЗГТ с использованием препаратов, назначаемых в постменопаузе (дивина, климонорм, климен, фемостон, премелла-цикл) в течение 2–3 мес. После увеличения размеров матки и М-эха рекомендуется вместо ЗГТ стимулирующая: кломифен в дозах не более 50–75 мг с 5–9 дня цикла с последующим контролем за ростом фолликулов и М-эха. Как правило, на фоне прибавления массы тела до возрастных нормативов эта терапия очень эффективна.

Можно использовать стимуляцию гонадотропинами в течение 2–3 циклов. Но применение инъекционных препаратов и посещение врача многие девушки отвергают.

**Прогноз** благоприятный для восстановления регулярных менструальных циклов и генеративной функции.

## 2. Аменорея психогенная

Это аменорея, вызванная стрессом; относится к типичным гипоталамическим аменореям и характеризуется повышением

гипоталамическая аменорея на фоне гипоталамической

функции коры надпочечников, снижением синтеза ФСГ, ЛГ и опосредовано уровня гормонов яичников.

**Патогенез.** Существуют две гипотезы о возможных механизмах развития психогенной аменореи:

- I — повышенная активность опиоидергической системы и синтеза Прл. Эта гипотеза недавно была подтверждена способностью налтрексона — антагониста рецепторов эндогенных опиоидных пептидов — восстанавливать нормальные менструальные циклы [9];
- II — повышение синтеза кортикотропин рилизинг-гормона (КТРГ) и активности коры надпочечников на фоне стресса.

При обоих вариантах развития аменореи, как правило, тормозится синтез ГнРГ и, соответственно, гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, этого — гипофункция яичников (рис. 4.1).

**Диагностика** не представляет сложностей, так как наступление аменореи связано со стрессовой ситуацией. Уровни гонадотропинов и эстрогенов низкие, но часто могут быть повышены уровни АКТГ, кортизола. Реакция на эстроген-гестагены адекватная. При МРТ органические изменения не выявляются. Типичным примером стресс-вызванной аменореи является аменорея военного времени у женщин блокадных городов (Ленинград и др.). После снятия блокады у большинства женщин циклы восстановились.

**Лечение**, в первую очередь, касается ликвидации стрессового фактора и снижения реакции на него с помощью психотерапии и «малых» транквилизаторов. При длительной аменореи (более 3–6 мес.) показано применение низкодозированной ЗГТ. Для восстановления фертильности показана терапия, стимулирующая гипоталамо-гипофизарную систему: агнРГ в импульсном режиме или препараты ФСГ и ЛГ.

**Прогноз**, как правило, благоприятный и во многом зависит от длительности воздействия стрессового фактора, психологических особенностей личности пациента и исходного состояния здоровья.

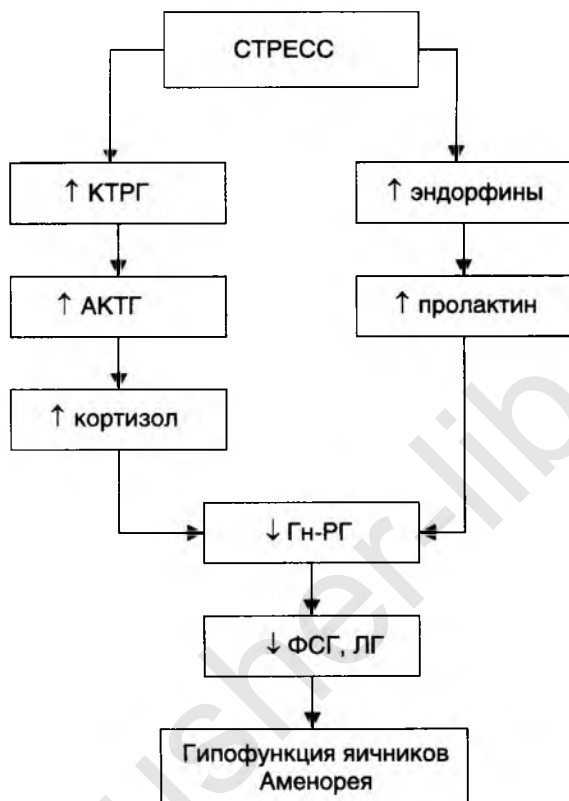


Рис. 4.1. Влияние стресса на синтез ГнРГ

### 3. Аменорея спортсменок

К гипоталамической относится аменорея у спортсменок и балерин. При этой форме аменореи наблюдается сочетание двух факторов — психогенного и дефицита массы тела.

**Патогенез.** Важную роль в торможении синтеза ГнРГ гипоталамусом играет повышенный синтез эндорфинов, Прл, соматостатина и КТРГ в ответ на стрессовые ситуации. Немаловажную роль играет дефицит массы тела, что ведет к нарушению синтеза лептина адипоцитами, а также нейропептида Y и проопиомеланокортина гипоталамусом [9].



**Диагноз** не представляет затруднений с учетом занятий и стиля жизни пациенток: физические, психические нагрузки и дефицит питания. Уровни гонадотропинов и эстрогенов,  $T_3$ ,  $T_4$  снижены. Уровни АКТГ, кортизола и ГР повышены. Пробы с эстроген-гестагенами и ГнРГ положительные. При МРТ органические изменения не выявляются.

**Лечение.** Основное — это изменение стиля жизни: восстановление массы тела, снижение физических нагрузок, прием «малых» транквилизаторов, низкодозированной ЗГТ (после восстановления массы тела).

Для фертильности показано использование стимулирующих овуляцию средств.

**Прогноз**, как правило, благоприятный.

#### **4. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма)**

Синдромом гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (СГГ) называют отсутствие менструации в течение более чем 3 мес. после отмены ОК. АП может возникнуть после аГнРГ и других препаратов, направленных на торможение гонадотропной функции гипофиза, или в течение 12 мес. после последней инъекции депо-провера. В англоязычной литературе эта АП называется «post pill amenorrhea», т. е. аменорея после пиллюль. Следовательно, СГГ развивается на фоне или после приема гормональных препаратов, один из основных механизмов действия которых состоит в торможении секреции ГнРГ.

Четко установлено, что СГГ чаще развивается у женщин, в анамнезе которых имеются указания на позднее менархе и длительную дисфункцию яичников, а также у женщин, принимающих одновременно с гормональными средствами и препараты фенотиазинового ряда, резерпин, антидепрессанты и наркотики.

**Патогенез.** Существуют различные точки зрения относительно механизма возникновения СГГ. По мере расширения знаний о механизме действия КОК менялись и представления о патогенезе данной патологии. Для понимания патогенеза важными являются данные об анатоμο-функциональном

состоянии основных звеньев системы «гипоталамус — гипофиз — яичники — матка» после длительного воздействия эстроген-гестагенов.

При гистологическом исследовании эндометрия, полученного при выскабливании после отмены ОК, применяемых в течение нескольких лет, были обнаружены гипопластические процессы, неактивная пролиферация или даже атрофия эндометрия; наблюдался также фиброз эндометрия, причем гистероскопическая картина напоминала внутриматочные синехии (синдром Ашермана). Механизм возникновения выраженных атрофических изменений эндометрия при СГГ не совсем ясен. Можно предположить, что у этих больных до применения эстроген-гестагенных препаратов имела определенная функциональная неполноценность эндометрия.

Для выяснения анатомо-функционального состояния яичников при СГГ производили лапароскопию и определяли содержание гормонов в плазме. При лапароскопии выявлено уменьшение яичников в размере почти наполовину, заметное утолщение капсулы, уменьшение числа примордиальных фолликулов. Отметим, что величина яичников до применения ОК и других гормональных препаратов у этих больных не была известна.

Несмотря на выявленные изменения в яичниках на фоне их торможения, все же при введении соответствующих доз экзогенных гонадотропинов (под контролем определения уровня эстрогенов) происходила овуляция. Таким образом, уменьшение яичниковой чувствительности к гонадотропинам не объясняет возникновения аменореи после отмены ОК.

У 90 % женщин с СГГ выявлялись уменьшенные размеры турецкого седла. Следовательно, и малых размеров гипофиз, по-видимому, более чувствителен к тормозящему воздействию различных лекарственных средств, что может проявляться гиперторможением его функции.

Секреция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) при СГГ, как правило, снижена, и овуляторные пики не наблюдаются. В настоящее время большинство исследователей полагают, что СГГ развивается в результате избирательной гипоталамо-гипофи-

зарной недостаточности под влиянием длительного непрерывного лекарственного торможения секреции гонадотропинов, остающегося и после их отмены. Отрицательное влияние на яичники и матку является вторичным — в результате торможения гонадотропной функции гипофиза. Вполне возможно, что в случаях возникновения СГГ имела место нераспознанная недостаточность гипоталамо-гипофизарной системы. Косвенным подтверждением этого является положительный эффект лечения гонадотропинами.

В зависимости от степени торможения гонадотропной функции гипофиза отмечается различная тяжесть клинического течения СГГ. При выраженном торможении (уровни гонадотропинов — на грани чувствительности метода) реакция эндометрия на П и циклическую гормонотерапию может отсутствовать, что, возможно, связано с атрофическими изменениями эндометрия или нечувствительностью его к гормонотерапии. При умеренном торможении гонадотропной функции гипофиза лечения гестагенами может быть достаточно для менструальноподобной реакции.

Если в период приема ОК гипоменорея или аменорея возникают, показана отмена препаратов, после чего, как правило, наступает самостоятельная быстрая нормализация менструальных циклов. При этом не следует забывать о возможности аденомы гипофиза. После отмены КОК обнаруживается повышение уровня Прл и даже галакторея, снижение секреции гонадотропинов, снижение содержания эстрогенов. Возможно, СГГ, сопровождающийся галактореей-аменореей, возникает в результате истощения катехоламинов в нейронах гипоталамуса, вследствие чего блокируется выделение ГнРГ и усиливается выделение Прл. Однако не следует забывать о возможном наличии аденомы гипофиза.

**Клиническая картина.** Основным симптомом является АП без проявления дефицита эстрогенов («приливы», гипергидроз и пр.) после отмены ОК, депо-провера или аГнРГ.

**Диагностика.** Решающее значение имеет анамнез с указанием на прием препаратов, тормозящих секрецию гонадотропинов.

Проба с прогестагенами может быть как положительной, так и отрицательной. Проба с эстроген-прогестагенами, как правило, положительная. Уровни ФСГ, ЛГ,  $E_2$  в крови снижены, а Прл нередко незначительно повышен.

Учитывая возможность наличия аденомы гипофиза, показана рентгенография турецкого седла, при необходимости — КТ или МРТ.

УЗИ — без особенностей либо уменьшены размеры матки и яичников.

**Лечение.** Патогенетической терапией являются кломифен и гонадотропины. Кломифен более эффективен при нормальном и незначительно сниженном уровне эндогенных эстрогенов. Доза кломифена составляет 50–150 мг в сутки (как правило, больше 50 мг не требуется) в течение 5 дней — с 5-го по 9-й день менструальноподобной реакции. Лечение проводят в течение 1–3 циклов. При аменорее-галакторее показаны препараты, тормозящие секрецию Прл.

Лечение можно начинать и с назначения гонадотропинов (пергонал, профазы, меногон, ХГ и др.), особенно для восстановления фертильности.

Имеются сведения об успешном применении ВМК при «аменорее после пилюль». Вполне возможно, что положительный эффект является следствием снятия психогенного фактора — страха наступления беременности после отмены ОК. Установлена активация гонадотропной функции гипофиза у женщин с ВМС, хотя механизм возникновения данной активации неясен.

**Прогноз благоприятный.** У большинства больных менструальные циклы восстанавливаются самостоятельно, без лечения, и около 30 % пациенток нуждаются в комплексном лечении.

Реальной *профилактикой* СГГ является тщательный отбор женщин перед назначением эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной и лечебной целью. Обязательно нужно учитывать наличие и длительность нарушения менструальной функции, позднее менархе, необходимость одновременного приема антидепрессантов и препаратов фенотиазинового ряда.

СГГ может также развиваться после применения некоторых лекарственных препаратов. Аменорею вызывает длительный прием глюкокортикоидных препаратов при бронхиальной астме, тромбопении (болезнь Верльгофа), а также прием многих фенотиазиновых препаратов при лечении психических заболеваний. Поэтому СГГ в подобных случаях является ятрогенной патологией.

После отмены указанных препаратов и при улучшении состояния по основному заболеванию менструальный цикл восстанавливается. Попытка на фоне названной терапии применить заместительную или стимулирующую терапию будет не только безуспешной, но и может ухудшить течение основного заболевания. После прекращения приема названных препаратов ждать восстановления менструального цикла следует в течение 3 мес. Контролем могут быть периодические УЗИ размеров фолликулов, величины М-эха и динамика содержания гонадотропинов в крови (тенденция к повышению их уровня).

При отсутствии положительной динамики и менструаций по прошествии 3 мес. рекомендуется проведение стимулирующей терапии. Показано применение кломифена или гонадотропинов (по обычной, применяемой для стимуляции овуляции, но не суперовуляции, схеме). Применение ОК нецелесообразно, как и при всякой гипогонадотропной аменорее.

## **В.2. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы**

### **1. Опухоли гипофиза**

Интраселлярные и параселлярные опухоли мозга могут быть причиной гипопитуитаризма. Они обуславливают до 80 % всех случаев гипоталамо-гипофизарной недостаточности [30]. Среди них наибольший удельный вес занимают так называемые нефункционирующие аденомы гипофиза. Это наименование принято среди эндокринологов. Однако употребление этого термина вызывает возражения, поскольку у пациенток, как правило, имеются нарушения функции тропных гормонов гипофиза. Несомненно, увеличению частоты выявления этих опухолей способствует включение в рутинные методы обследования

методов МРТ и КТ, позволяющих обнаружить объемные образования гипофиза весьма малых размеров.

**Клиническая картина** подобных аденом может быть различной, но чаще для них характерны гонадотропная недостаточность и дефицит ГР. В результате сдавления нормальной ткани гипофиза или его ножки (стебля) может возникать умеренная гиперпролактинемия, наблюдаемая у 50 % пациенток. Гиперпролактинемия может возникать в результате нарушения синтеза и транспорта пролактинингибирующего фактора (ПИФ) дофамина — эффект «пересеченной ножки» гипофиза. Первыми клиническими проявлениями являются нарушения циклов, к которым затем присоединяются гипотиреоз и гипокортицизм.

**Диагностика:** АП; головные боли или офтальмологические симптомы (не всегда).

Краниография является первым этапом в диагностике новообразований гипофизарно-диэнцефальной области, так как изменение костной структуры турецкого седла может появиться раньше, чем патология вида на МРТ-томограммах. МРТ с использованием контрастного вещества позволяет в подавляющем большинстве случаев выявлять опухоль, судить о ее топографии и предполагать ее гистологические особенности (см. рис. 1.1).

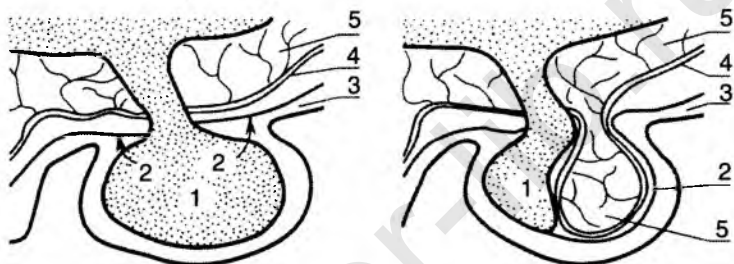
Гонадотропины,  $E_2$  — снижены; АКТГ, ТТГ могут быть снижены, а Прл — повышен. Матка и придатки — без особенностей либо уменьшены в размерах с учетом длительности гипогонадотропной аменореи.

**Лечение** заключается в совместном ведении больной с нейрохирургом, эндокринологом, гинекологом. Нейрохирург решает вопрос о хирургическом лечении. В последующем — ЗГТ, используемая в климактерии, по показаниям — глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны.

## 2. Синдром «пустого» турецкого седла

Возникает в результате недостаточности диафрагмы седла, образующейся из твердой мозговой оболочки. Диафрагма седла закрывает вход в седло, в ней имеется отверстие, через которое проходит ножка гипофиза. Таким образом, в норме

спинномозговая жидкость не проникает в турецкое седло. При недостаточности диафрагмы спинномозговая жидкость попадает в область турецкого седла. Первичное «пустое» турецкое седло формируется при недостаточности диафрагмы седла или повышении внутричерепного давления (рис. 4.2). Частота «пустого» турецкого седла составляет 5 % при аутопсиях, из них 85 % у женщин. Частота галактореи-аменореи при «пустом» турецком седле равна 4–16 %. Поскольку возможно сочетание «пустого» седла и аденомы, необходима ежегодная МРТ.



**Рис. 4.2.** Схема образования «пустого» турецкого седла:

А — анатомия турецкого седла; Б — «пустое» турецкое седло: 1 — гипофиз, 2 — диафрагма турецкого седла, 3 — твердая мозговая оболочка, 4 — паутинная оболочка, 5 — спинномозговая жидкость

**Причины возникновения вторичного «пустого» турецкого седла:**

- частые беременности;
- патологические роды;
- арахноидиты, арахноидальные кисты;
- инфаркт гипофиза;
- некроз гранулем, гуммы гипофиза;
- некроз при кровоизлияниях в аденомы гипофиза.

**Клиническая картина** гетерогенна и зависит от поражения тех или иных тропных функций аденогипофиза. Нарушение эндокринных функций наблюдается почти у  $\frac{2}{3}$  больных [30]:

- АП — гипогонадотропный гипогонадизм (70 %);
- недостаточность соматотропного гормона (50 %);

- несхарный диабет (11 %);
- нарушение тиреотропной и адренокортикотропной функции (6 %).

Наряду с гипопитуитаризмом нередко развивается транзиторная гиперпролактинемия. Редко, но может быть бессимптомное течение «пустого» турецкого седла, которое выявляется лишь при МРТ.

Лечение назначается в зависимости от характера эндокринных нарушений; пациентки нуждаются в наблюдении эндокринолога, нейрохирурга, гинеколога.

При гипогонадотропном гипогонадизме показана низкодозированная ЗГТ до возраста менопаузы.

Прогноз сложный, в зависимости от стабильности или прогрессирования процесса.

### **3. Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шихана)**

В 1937 г. Н. Sheehan обосновал связь массивного кровотечения во время родов с последующей гипофункцией передней доли гипофиза. Истинная частота этой патологии неизвестна, поскольку она может протекать в стертой форме, под «маской» гипофункции щитовидной железы или даже вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Частота синдрома составляет 0,1 %, но после массивных послеродовых или постабортных кровотечений достигает 40 %.

**Патогенез.** Синдром Шихана развивается вследствие некротических изменений в гипофизе, возникающих на фоне спазма или внутрисосудистого свертывания крови в сосудах передней доли гипофиза после кровотечений или бактериального шока при родах или аборте. Развитию этих изменений способствуют особенности кровоснабжения гипофиза, масса передней доли которого во время беременности увеличивается в 2 раза, а также препараты спорыньи, широко применяемые при родах и кровотечениях. Частота гестозов во время беременности у женщин с синдромом Шихана позволяет считать их предрасполагающим фактором, тем более что общеизвестен факт предрасположенности к внутрисосудистому свертыванию крови у беременных с тяжелой формой гестозов. Кроме того, после родов имеет



место физиологическое снижение выделения АКТГ, что также способствует ишемии гипофиза. Клинические проявления синдрома Шихана не зависят в прямую от величины поражения гипофиза. Есть сообщения о больных, у которых при жизни имелась выраженная картина послеродового гипопитуитаризма, но на вскрытии обнаруживали незначительное поражение аденогипофиза. Наряду с некротическими изменениями в гипофизе, вследствие внутрисосудистых тромбозов возникают изменения трофического характера других органов и систем: почек, печени, мозговых структур.

**Клиническая картина** характеризуется различной степенью гипофункции эндокринных желез, прежде всего щитовидной, надпочечников и половых.

А. С. Калиниченко и соавт. [32], располагающие собственным значительным опытом и проанализировавшие мировую литературу, посвященную данному вопросу, считают целесообразным выделять три формы синдрома: легкую, средней тяжести и тяжелую. Легкая форма характеризуется головной болью, быстрой утомляемостью, зябкостью, тенденцией к гипотензии. При тщательном обследовании у таких больных отмечается снижение функции щитовидной железы и глюкокортикоидной функции надпочечников. Форма средней тяжести отличается снижением гормональной функции яичников (олигоменорея, ановуляторное бесплодие) и щитовидной железы (пастозность, склонность к отечности, ломкость ногтей, сухость кожи, утомляемость, гипотензия с склонностью к обморокам, причем эти симптомы могут встречаться в различных сочетаниях). При тяжелой форме отмечается симптоматика тотальной гипофункции гипофиза с выраженной недостаточностью гонадотропинов (стойкая аменорея, гипотрофия половых органов и молочных желез), ТТГ (микседема, облысение, сонливость, снижение памяти), АКТГ (гипотензия, адинамия, слабость, усиленная пигментация кожи).

При тяжелой форме значительно падает масса тела, а при более легких чаще наблюдается ее увеличение в связи с пастозностью и склонностью к отечности вследствие гипофункции щитовидной железы. Для синдрома Шихана характерна также анемия, плохо поддающаяся обычной терапии.

**Диагностика.** Недостаточное знакомство врачей с данной патологией является причиной ее запоздалой диагностики. Это прежде всего относится к легкой форме и форме средней тяжести. Самым важным опорным пунктом в диагностике заболевания является характерный анамнез и связь начала заболевания с кровотечением или септическим шоком при родах или аборте. Характерным признаком синдрома Шихана считают отсутствие нагрубания молочных желез после родов и алактию. При гормональных исследованиях выявляют разные степени снижения в крови уровней гонадотропинов, АКТГ, ТТГ, а также  $E_2$ , кортизола,  $T_3$  и  $T_4$ . При введении тропных гормонов соответственно повышается уровень периферических гормонов в крови. Отмечаются также гипогликемия и гипогликемический тип сахарной кривой при нагрузке глюкозой.

Дифференциальный диагноз проводят с болезнью Аддисона, микседемой, нервной анорексией, опухолью гипофиза. Большую помощь при этом оказывает характерный анамнез больных — кровотечение или септический шок при родах или аборте, МРТ с контрастным веществом. Нельзя не отметить, что совершенствование акушерской помощи и борьбы с кровопотерей в родах снизило частоту синдрома Шихана, который теперь является большой редкостью.

**Лечение.** Назначают ЗГТ глюкокортикоидами и тиреотропными препаратами при клинических проявлениях гипофункции соответствующих желез.

При аменорее или олигоменорее рекомендуется ЗГТ.

Питание должно быть полноценным, следует избегать дефицита белка в пище. С учетом постоянно наблюдаемой анемии больным показаны препараты железа под контролем гемоглобина крови.

Больных с тяжелой формой синдрома Шихана лечат только в условиях эндокринологического стационара.

**Профилактикой** заболевания являются разумная тактика ведения беременных с гестозами, своевременная терапия, бережное родоразрешение с профилактикой кровотечения и, наконец, адекватные реанимационные мероприятия при кровотечениях при родах, аборте и септическом шоке.

\* \* \*

В заключение мы сознательно нарушаем традицию, помещая классификацию рассматриваемой патологии не в начале, а в конце главы, т. е. после того, как было описано многообразие форм аменорей. Понятно, что принципом классификации не может быть один симптом, поэтому приводимая классификация основана на:

- первичности или вторичности аменореи;
- выраженности женского фенотипа;
- уровне и характере поражения РС;
- нарушениях в строении половых органов.

### 4.3.3. Клиническая классификация аменорей

**Первичная аменорея с задержкой или отсутствием полового развития**

1. Пороки развития гонад
  - 1.1. Дисгенезия гонад
2. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
  - 2.1. Конституциональная задержка полового развития
  - 2.2. Изолированный гипогонадизм
3. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
  - 3.1. Ольфактогенитальная дисплазия
  - 3.2. Опухоли гипоталамуса и гипофиза

**Первичная аменорея без задержки полового развития**

1. Пороки развития влагалища и матки
  - 1.1. Гинатрезии
  - 1.2. Аплазия матки

**Вторичная аменорея**

1. Маточные формы
2. Яичниковые формы
  - 2.1. Синдром резистентных яичников
  - 2.2. Синдром истощения яичников

- 2.3. Аутоиммунные поражения яичников
- 2.4. Ятрогенные нарушения функции яичников
3. Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
  - 3.1. Аменорея на фоне потери массы тела
  - 3.2. Психогенная аменорея
  - 3.3. Аменорея спортсменок
  - 3.4. Синдром гиперторможения гонадотропной функции гипофиза (ятрогенная форма)
4. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
  - 4.1. Синдром «пустого» турецкого седла
  - 4.2. Послеродовой гипопитуитаризм

#### 4.3.4. Обследование пациенток с аменореей

При обследовании больных следует подробно изучить *семейный анамнез*, поскольку аменорея, особенно первичная, часто является наследственно обусловленной. Необходимо также получить сведения о *перенесенных заболеваниях* (нейроинфекции, интоксикации, лучевое воздействие, операции, травмы). Очень важными анамнестическими данными являются перенесенные физические перегрузки, психические стрессы, конфликты в семье, школе и, особенно, соблюдение косметической диеты, о чем, как правило, сами пациентки умалчивают. У матери обследуемой девочки выясняют течение беременности, ее осложнения, воздействие вредных факторов в I триместре, наличие родовой травмы. На основании тщательного изучения анамнеза уже можно получить предварительное представление о возможном уровне поражения РС.

При беседе с пациенткой очень важно оценить ее психовегетативное состояние. Этих больных часто беспокоят головные боли, головокружения и другие вегетативно-сосудистые и обменно-эндокринные симптомы.

При осмотре определяется тип телосложения, особенности морфотипа. Телосложение может быть женского, мужского, интерсексуального или евнухоидного типа, а также диспластичное,

которое характерно для больных с ДГ. При гипоталамических формах аменореи часто наблюдается ожирение с отложением жировой ткани на животе и плечевом поясе, а также отеки, полосы растяжения. И, наоборот, при аменорее на фоне потери массы тела или нервной анорексии отмечается дефицит массы тела с уменьшением количества жировой ткани. Важно оценить степень развития вторичных половых признаков (полового оволосения, молочных желез) и их соответствие возрасту. При гинекологическом исследовании определяется состояние половых органов, выявляются аномалии их развития, признаки вирилизации, степень эстрогенной насыщенности.

Таким образом, уже при первом осмотре больной и на основании данных анамнеза, жалоб и объективного обследования можно составить представление об уровне поражения РС.

#### *4.3.4.1. Дополнительные методы исследования*

УЗИ дает картину матки и яичников. Современная эхоскопическая техника позволяет определить форму и размеры дисгенетичных гонад, а при наличии яичников — размеры фолликулов. Толщина эндометрия косвенно свидетельствует о степени дефицита эстрогенов. При трансвагинальной эхографии выявляются аплазия или пороки развития матки.

Определение уровня ЛГ, ФСГ, ТТГ, Прл играет важную роль в дифференциальной диагностике гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма, а также применяется для исключения гиперпролактиновой аменореи, которая нередко имеет опухолевый генез. Исследование гормонов в крови и их метаболитов является важным диагностическим критерием при аменорее, связанной с патологией надпочечников и щитовидной железы.

Генетическое исследование с определением кариотипа и полового хроматина обязательно при наличии высоких уровней гонадотропинов у больных с первичной аменореей.

Инструментальные методы исследования применяются для исключения опухолей РС и их экстрагенитальной локализации. С этой целью используют рентгенографию черепа и турецкого седла, КТ, МРТ. ЭЭГ и РЭГ информативны для

дифференциальной диагностики органических и функциональных нарушений диэнцефальных структур мозга.

ГС с биопсией эндометрия показана при маточных формах вторичной аменореи.

Лапароскопия с биопсией гонад подтверждает диагноз яичниковых форм аменореи, а также пороков развития матки.

По необходимости к исследованию привлекают других специалистов — невропатологов, психиатров, эндокринологов, терапевтов и пр.

### Список литературы

1. Conway G. S. // Clin. Endocr. (Oxf.), 1996; 45 (6): P. 657–663.
2. Achermann J. C., Gu W. X., Kollar T. J. et al. // J. Clin. Endocr. Metab., 1999 (Dec); 84 (12): P. 4497–4500.
3. Clayton R. N. // J. Clin. Endocr. Metab., 1996 (Jan.); 10 (1): P. 1–8.
4. Core A. C., Wu T. J., Rosenberg J. J., Roberts J. L. // J. Neurosci., 1996 (Sep.); 1, 16 (17): P. 5281–5289.
5. Latronico A. C., Lins T. S., Brito V. N. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.), 2000 (Nov.); 53 (5): P. 609–613.
6. Калинин С. Ю., Козлов Г. И. // в кн.: Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Матер. научн.-практ. конф. — Актуальные проблемы нейроэндокринологии. / М., 2001. С. 85–87.
7. Maya-Nunez G., Zenteno JC-AA., Kofman-Alfaro S., Mendez J. P. // J. Clin. Endocr. Metab., 1998. 83: P. 1650–1655.
8. Кадашев Б. А. // в кн.: Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Матер. научн.-практ. конф. — Актуальные проблемы нейроэндокринологии / М., 2001. С. 22–25.
9. Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. The 6-th edition, chapter 9. P. 365–369.
10. Toledo S. P. A., Brunner H. G., Kraaij R., et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 1996. Vol. 81. 3850 p.
11. Aittomaki K., Dieguez Lucena J. L., Pakarien P. et al. // Cell. 1995. Vol. 82. P. 959–967.
12. Aittomaki K., Herva R., Stenman U-H. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 1996. Vol. 81. 3722 p.
13. The Finnish-German APECED Consortium Nat. Genet. 1997. Vol. 17. P. 399–403.
14. Кириллова Е. А., Сметник В. П. // Акушерство и гинекология. 1989. № 5. С. 13–18.

15. *Сметник В. П., Фанченко Н. Д., Хдайб Ф.* //Акушерство и гинекология. 1990. № 6. С. 29–31.
15. *Сметник В. П.* //Акушерство и гинекология. 1986. № 5. С. 61–64.
17. *Сметник В. П., Кузнецов С. Ю., Чернуха Г. Е.* //J. Gynecol. Endocrinol. 1992. Vol. 6 (Suppl. 1). 60 с.
18. *Hoock A., Schoemaker J., Drexhage H. A.* //Endocrin. Rev. 1997. No. 18. P. 107–134.
19. *Fenichel P.* // In: P. Advances in Gynecol. Endocr. /Eds. Genazzani A., Petraglia F., Artini P. // The Parthenon Publishing Group, 2002. P. 143–148.
16. *Fischl F.* Menopause and Andropause /Ed. F. H. Fischl. 2001. P. 61–66.
21. *Betterle C., Rossi A., Daela Peria S. et al.* //Clin. Endocrinol. 1993. Vol. 39. P. 35–43.
22. *Cramer D. W., Goldstein D. P., Fraer C. et al.* //Mol. Hum. Reprod. 1992. No. 2. P. 145.
23. *Gladishar W. J., Schilsky R. L.* // Seminar Oncol. 1999. No. 16. P. 425.
24. *Madsen B. L., Giudice L., Donaldson S. S.* // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. Vol. 32. P. 1461.
17. *Bines J., Oleske D. M., Cobleigh M. A.* // J. Clin. Oncol. 1996. No. 14. P. 1718.
26. *Ataya K., Rydyn E., Ramahi-Ataya A., Orton C. G.* //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 790.
27. *Ataya K., Rao L. V., Lawrence E., Kimmel R.* //Biol. Reprod. 1995. Vol. 52. P. 365–372.
28. *Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S. et al.* //Hum. Reprod. 1996. No. 11. P. 1620–1626.
29. *Blumenfeld Z.* Advances in Gynecol. Endocrinol. /Eds. A. R. Genazzani, F. Petraglia, P. G. Artini. 2002. P. 151–167.
30. *Марова Е. И.* // в кн.: Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Матер. научн.–практ. конф. — Актуальные проблемы нейроэндокринологии / М., 2001. С. 17–21.
18. *Kennedy A. et al.* // J. Clin. Endocr. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1293–99.
19. *Zachow R., Magoffin D.* // Endocrinology. 1997. Vol. 138. P. 847–849.
20. *Considene R. et al.* // New Engl. J. Medic. 1995. Vol. 334. P. 292–95.

## 4.4. Синдром гиперпролактинемии

Одной из причин аменореи гипофизарного генеза является повышение образования и выделения Прл. Эту патологию

называют также синдром аменореи-галактореи. Среди всех форм аменореи гиперпролактинемия составляет 15–30 % и почти у 70 % женщин, обращающихся по поводу бесплодия.

Установлено, что синдром гиперпролактинемии (СП) может быть следствием не только нарушения функции пролактотрофов гипофиза, но и ряда эндокринных и неэндокринных заболеваний, а также прием некоторых лекарственных препаратов.

Подробное изучение структуры и функции Прл началось в 70-х годах XX века, когда удалось отделить его от ГР и плацентарного лактогена, сходного с Прл по химической структуре. Описаны три формы Прл в зависимости от молекулярной массы: «малые» молекулы, «большие» и «большие-большие», ассоциированные с антипролактиновыми антителами. Основная форма Прл — малые формы, наиболее активные биологически и обладающие высоким сродством к рецепторам, в отличие от других форм. Ген, кодирующий Прл, расположен на 5-й хромосоме рядом с геном ГР. Действие Прл, как и всех гормонов, осуществляется посредством связывания его специфическими рецепторами. Основная функция Прл у млекопитающих — это лактогенез.

### Регуляция секреции Прл

Прл синтезируется в специфических гипофизарных клетках — пролактотрофах. Установлено, что важными факторами, регулирующими синтез Прл на уровне пролактотрофов, являются ионы кальция ( $Ca^{2+}$ ) и цАМФ.

Синтез и секреция Прл происходят не только в тканях гипофиза. Описана пролактинсекретирующая способность клеток эндометрия и плаценты, эпителиальных клеток тонкой кишки и раковых клеток легких и почек.

Уровень Прл регулируется постоянным тоническим поступлением из гипоталамуса Трл и ПИФ — ДА. Полагают, что Трл является стимулятором секреции Прл.

Секреция Прл в отличие от других гипофизарных гормонов находится под преимущественным ингибирующим контролем гипоталамуса. Установлено, что наиболее важным из эндогенных



пролактинингибирующих субстанций является ДА. Доказательства этого появились после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса, регулирующей секрецию Прл. Дофамин самостоятельно тормозит секрецию Прл. Уменьшение содержания ДА в аркуатных ядрах гипоталамуса приводит к снижению уровня ПИФ и увеличению количества Прл, циркулирующего в организме. Таким образом, Прл не регулируется подобно другим тропным гормонам аденогипофиза.

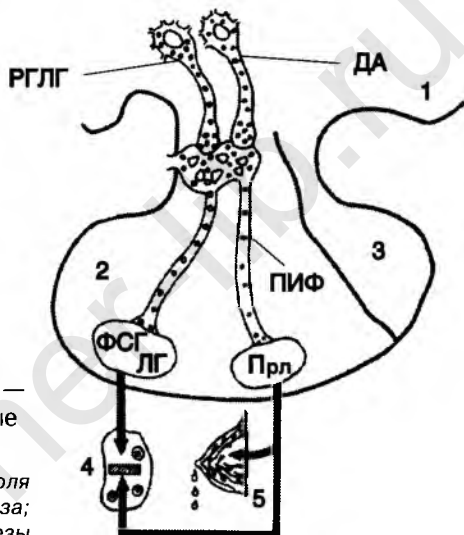
Морфин и эндогенные опиаты — эндорфины и мет-энкефалин — активируют секрецию Прл. В эксперименте на обезьянах показано, что введение морфина или  $\beta$ -эндорфина увеличивает секрецию Прл. Налоксон (специфический антагонист морфина) не только блокирует их эффект, но и снижает базальную концентрацию Прл в крови [1]. Предполагают, что эндорфины не оказывают самостоятельного влияния на секрецию Прл, а изменяют тормозящее действие ДА, так как при блокаде опиатных рецепторов налоксоном вновь проявляется тормозящий эффект ДА [2].

Итак, секреция Прл стимулируется и ингибируется посредством ассоциации и диссоциации ДА из его рецепторов. Стимулирующим влиянием на секрецию Прл обладают тирео-рилизинг-гормон (ТРГ), вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП), ЭФР. Эти факторы, взаимодействуя друг с другом, увеличивают синтез Прл. Глюкокортикоиды ингибируют секрецию Прл.

К важным функциям Прл относится регуляция процессов лактогенеза и участие в эндокринной функции РС (рис. 4.3).

Половые стероиды играют важную роль в физиологической регуляции секреции Прл. Наиболее выраженное влияние оказывают *эстрогены*. Так, в течение беременности на фоне увеличения плацентарных эстрогенов уровень Прл в крови возрастает в 5–20 раз, что коррелирует со значительным повышением массы пролактотрофов в гипофизе. При уменьшении продукции эстрогенов плацентой уровень Прл значительно снижается. Полагают, что первая беременность и роды вызывают в последующем длительную депрессию (не менее 12–13 лет) секреции

Прл [4], так как у рожавших отмечено снижение базального его уровня. Препараты синтетических эстрогенов увеличивают секрецию Прл у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе [5]. По-видимому, эстрогены способны усиливать секрецию Прл, не только стимулируя пролактотрофы в гипофизе, но и блокируя секрецию ДА и его агонистов.



**Рис. 4.3.** Схема

взаимоотношений гипоталамус — гипофиз — яичники — молочные железы:

1 — гипоталамус; 2 — передняя доля гипофиза; 3 — задняя доля гипофиза; 4 — яичник; 5 — молочные железы

Данные о влиянии *андрогенов* на секрецию Прл противоречивы. По-видимому, Тст способен активизировать секрецию Прл, метаболизируясь в эстрогены. Неароматизированные андрогены, в частности ДТ, не влияют на секрецию Прл. В клинической практике нередко встречается нарушение секреции Прл по типу гиперандрогении. Примерно у 30–40 % женщин с СПП повышен уровень ДЭА, ДЭА-С.

Синтез Прл децидуальными клетками вначале стимулируется *прогестероном*, но по мере прогрессирования беременности синтез Прл плодными оболочками не зависит от П и  $E_2$ , но регулируется релаксином, инсулином и ИПФР-II. Прогестерон ингибирует синтез Прл в миометрии [6]. ДА и ТРГ, регулирующие синтез и выделение Прл аденогипофизом, не влияют

на синтез Прл децидуальными клетками и плодовыми оболочками.

Определенную роль в регуляции секреции Прл играет  $\alpha$ -субъединица ФСГ, ЛГ, ТТГ и ХГ, которые синтезируются гипофизом и плацентой. Эта  $\alpha$ -субъединица играет особую роль, влияет синергично с П, вызывая децидуализацию клеток эндометрия при беременности и стимулируя секрецию ими Прл.

Существует предположение о синтезе Прл также нейронами головного мозга, так как после гипофизэктомии Прл определялся в спинномозговой жидкости.

Секреция Прл имеет циркадный характер; наиболее высокий уровень его регистрируется через 2–3 ч после засыпания, наиболее низкий — от 10 до 14 ч дня. Содержание этого гормона имеет тенденцию к повышению в лютеиновой фазе менструального цикла с 14 до 20 ч, и максимум его обнаруживается за день или в день овуляторного пика ЛГ. У женщин в постменопаузальном периоде уровень Прл снижается в ответ на связанную с возрастом гипофункцию яичников [3].

### **Функции пролактина**

Основная функция Прл — подготовка молочной железы к лактации и стимуляции последней.

Полагают, что этот Прл, синтезируемый нейронами головного мозга, выполняет несколько функций [7]: регуляция циклов сна и бодрствования, пищевое поведение, родительские инстинкты, сексуальное поведение; эмоциональное поведение, особенно во время беременности (тревога, беспокойство, лабильность), а также после родов — «оберегающий» стиль поведения.

Прл кожи, синтезируемый фибробластами, может усилить рост волос и регулировать концентрацию соли в потовой и слезной жидкости [5].

Прл играет роль в регуляции иммунитета. В эксперименте показано, что нейтрализация Прл с помощью антисыворотки ведет к снижению лактогенной активности, что сопровождается развитием иммунодефицитных состояний и гибели животных.

Установлено, что тимоциты и лимфоциты синтезируют Прл. Нередко у человека наблюдается гиперпролактинемия при

следующих аутоиммунных заболеваниях: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз.

### Патогенез гиперпролактинемии

В основе патогенеза гиперпролактинемии лежит нарушение тонического дофаминергического ингибирующего контроля секреции Прл. Непрерывная стимуляция секреции Прл приводит сначала к гиперплазии пролактоцитов, а затем и формированию микро- и макроаденом (пролактином) гипофиза.

Различают физиологическую и патологическую гиперпролактинемия. *Физиологическая гиперпролактинемия* наблюдается во время беременности и в период лактации. *Патологическая гиперпролактинемия* развивается в результате функциональных или анатомических нарушений в системе гипоталамус — гипофиз и клинически может проявляться различными нарушениями функции яичников.

*Наиболее частые причины гиперпролактинемии:*

- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы и нарушение синтеза ПИФ (стресс, инфекции, травмы);
- «пустое» турецкое седло (см. разд. 4.3 «Аменорея»);
- пролактиномы (микро- и макроаденомы);
- гормонально-неактивные опухоли гипофиза (интра- и супраселлярные) — краниофарингиомы, менингиомы;
- акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга.

*Редкие причины гиперпролактинемии (эндокринные, неэндокринные и ятрогенные факторы):*

- гиперандрогения — транзиторная гиперпролактинемия;
- гипотиреоз;
- некоторые формы КС, предменструального синдрома (ПМС) и СПКЯ;
- хронический психогенный стресс, тяжелый болевой синдром (эндометриоз);
- почечная недостаточность;

- эктопическая продукция Прл при бронхогенной карциноме, гипернефроме;
- герпес, операции и травмы в области грудной клетки;
- частое выскабливание эндометрия;
- лекарственные препараты (фенотиазины, транквилизаторы, резерпин, эстрогены, высокодозированные контрацептивы, Пг и др.).

Опухоли, воспалительные процессы, артериовенозные аномалии в области гипоталамуса могут нарушать синтез и/или выделение ДА из тубероинфундибулярных нейронов. Повреждение ножки гипофиза опухолью, при травмах, воспалительными процессами нарушает транспорт ДА в гипофиз.

Функциональная форма гиперпролактинемии, не связанная с опухолью гипофиза, в 30 % случаев сопровождается галактореей.

Повышенная секреция Прл, помимо поддержания патологической лактации, нарушает репродуктивную функцию у женщин следующим образом:

- 1) ингибирует синтез и выделение ГнРГ и соответственно ЛГ, ФСГ за счет чувствительности гипоталамуса к эстрогенам;
- 2) тормозит гонадотропинсекретирующую функцию гипофиза, блокируя спонтанный пик секреции ЛГ;
- 3) непосредственное влияние на яичники: недостаточность желтого тела и снижение секреции П. В то же время Прл, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов на уровне яичников, тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез и снижает чувствительность яичников к экзогенным и эндогенным гонадотропинам. Прл при добавлении к культуре гранулезных клеток преовуляторных фолликулов оказывает ингибирующее действие на синтез  $E_2$  и П.

Сообщения о восстановлении овуляции и функции желтого тела (в 75 % циклов) при гиперпролактинемии с помощью ГнРГ, вводимого в импульсном режиме, подтверждают предположение

о том, что ановуляция при гиперпролактинемии вызвана и нарушением секреции ГнРГ [8].

В последнее время выделяют так называемую бессимптомную гиперпролактинемия, при которой повышен уровень биологически активного Прл. Существует также транзиторная, или скрытая (только ночная), гиперпролактинемия, оказывающая отрицательное влияние на функцию желтого тела [9].

Из других эффектов Прл интерес представляет его диабетогенное действие, связанное с непосредственным стимулирующим влиянием Прл на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию периферической ИР, яичниковой гиперандрогении и формированию СПКЯ. Кроме того, Прл способствует деминерализации костной ткани путем подавления секреции кальцитонина, а также снижения синтеза эстрогенов в яичниках. Поэтому у женщин с гиперпролактинемией имеется риск развития обменных нарушений (рис. 4.4).

### **Клиническая картина**

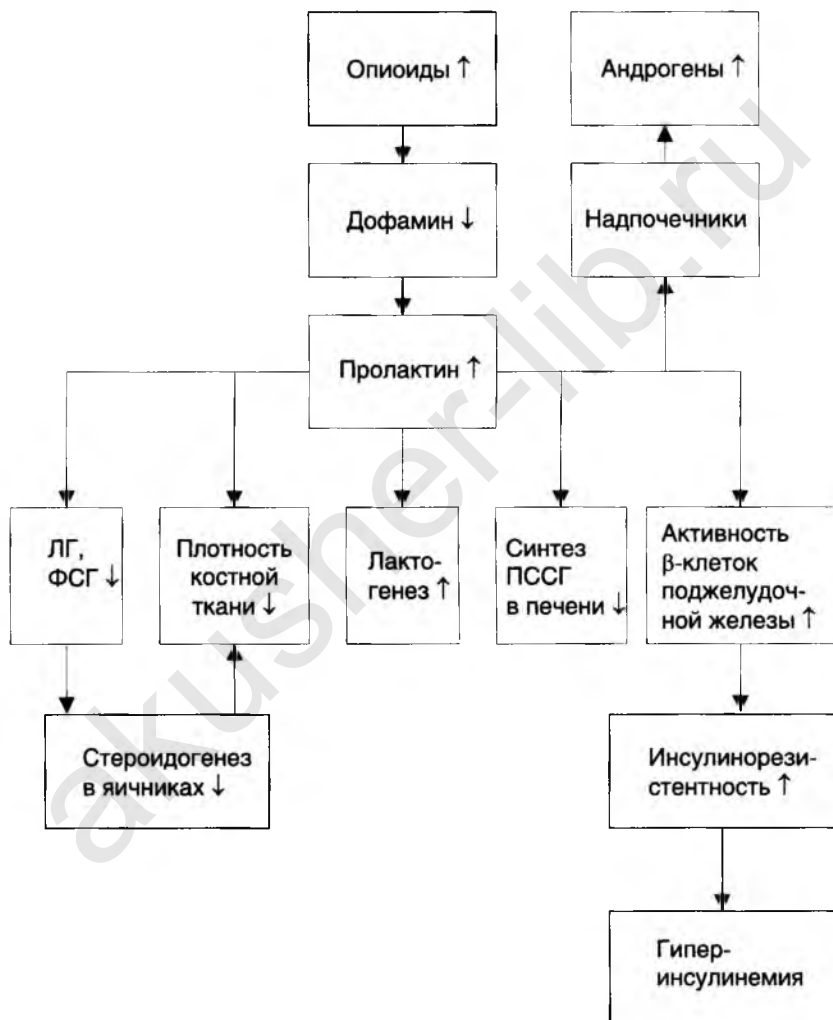
Гиперпролактинемия сопровождается:

- изменением функции яичников — ановуляция или НЛФ;
- нарушением менструального цикла — олиго- или аменорея;
- бесплодием;
- снижением либидо;
- ожирением.

При гиперпролактинемии может наблюдаться галакторея, выраженность которой различна — от единичных капель молозива до струйного отделения молока. Галакторея может наблюдаться на фоне ановуляции, овуляторного цикла и нормопролактинемии.

Существует предположение, что нормопролактиновая галакторея может объясняться высокой биологической активностью эндогенного Прл, но низкой иммунореактивностью, поэтому в периферической крови радиоиммунными методами определяется нормальный уровень Прл. Поэтому отмечается положительный эффект парлодела при ановуляции и нормопролактиновой

галакторее [8, 9]. У женщин с гиперпролактинемией частота поликистозных изменений в яичниках составляет около 12 %, у подавляющего большинства отмечается гипоплазия матки.



**Рис. 4.4.** Схема эндокринных и обменных эффектов гиперпролактинемии

С учетом особенностей клинических проявлений и данных рентгенологического исследования различают следующие формы СГП, галактореи и нарушения менструальной функции:

- 1) галакторея, олиго- или аменорея в сочетании с опухолью гипофиза;
- 2) галакторея, олиго- или аменорея без аденомы гипофиза — так называемая функциональная форма;
- 3) послеродовая галакторея и аменорея, или синдром Киари—Фроммеля;
- 4) галакторея, олигоменорея и признаки первичного гипотиреоза.

При длительной гиперпролактинемии и аменореи отмечается лишь умеренная гиперплазия молочных желез, не характерная для аменореи при эстрогендефицитных состояниях.

В настоящее время выявлены гиперпролактиновые формы ПМС и КС, а также сочетание СПКЯ и СГП [3].

При галакторее-гипотиреозе отмечают слабость, утомляемость, замедление психической реакции, зябкость, запоры, сонливость, сухость кожи, ломкость ногтей. Иногда первым признаком скрытого гипотиреоза может быть спонтанная галакторея. Могут также наблюдаться другие симптомы различной степени выраженности: гирсутизм и/или гипертрихоз, обусловленный гиперпродукцией ДЭА и ДЭА-С надпочечниками. В сетчатой зоне коры надпочечников выявлены рецепторы к Прл.

Может наблюдаться также остеопения и/или остеопороз, нарушение жирового обмена и психовегетативные расстройства, особенно при пролактиномах. При макропролактиномах возможны офтальмологические симптомы в виде сужения полей зрения.

При опухолевом генезе гиперпролактинемии избыточная масса тела выявлена у 52,3 %. Частота дислипидемических состояний составляет 79,5 % [11, 12].

Психовегетативные расстройства — астения, депрессия, нарушение концентрации внимания, тревожные и тревожно-фобические расстройства и др. Полагают, что эти измене-



ния могут быть связаны с дисфункцией нейро-медиаторных систем.

Установлена экспрессия мРНК рецепторов Прл в костной ткани плодов человека (в позвоночнике, ребрах, трубчатых костях) [13], а также выявлены рецепторы к Прл в остеобластах [14].

### Диагностика СГП

- I. Определение уровней Прл, ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$  в крови.
- II. Оценка состояния гипоталамуса и гипофиза:
  - рентгенография черепа и турецкого седла;
  - КТ или МРТ головы, при необходимости — с дополнительным контрастированием;
  - каротидная ангиография;
  - определение цветных полей зрения, оценка состояния глазного дна.
- III. Исключение симптоматических форм гиперпролактинемии:
  - СПКЯ;
  - печеночной и почечной недостаточности;
  - хронического стресса;
  - медикаментозных влияний.
- IV. Уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии:
  - определение уровней гонадотропинов, эстрогенов, ДЭА-С;
  - оценка состояния жирового обмена и МПКТ.

Определение исходного уровня Прл остается важным показателем для распознавания генеза гиперпролактинемии. Овсяникова Т. В. [10] установила, что у 95 % больных с неопухольным генезом гиперпролактинемии уровень Прл не превышает 2000 мМЕ/л. При опухолевом генезе заболевания уровень Прл превышает 3000 мМЕ/л, причем при микроаденоме уровень Прл был меньше, чем при макроаденоме. Уровни ЛГ и ФСГ, как правило, снижены.

Пролактиномы с клиникой галактореи-аменореи составляют 40 % всех опухолей гипофиза. Основную массу пролактином

составляют опухоли менее 1 см в диаметре. Ранними рентгенологическими симптомами развития опухоли гипофиза являются локальный или тотальный остеопороз стенок турецкого седла, неровность участка внутреннего контура его костной стенки при неизменной структуре костей свода черепа.

У больных с опухолями гипофиза размеры турецкого седла при микроаденомах могут не превышать нормальные; при небольших аденомах размеры турецкого седла колеблются в следующих пределах: сагиттальный — 12–15 мм, вертикальный — 10–12 мм; при макроаденомах: сагиттальный размер достигает 15–17 мм, вертикальный — 12–14 мм.

Точность КТ-диагностики, по данным одних авторов, составляет 60–70 %; другие авторы указывают, что у высокоразрешающего аппарата для пролактином  $> 5$  мм эффективность составляет 91–97 %. Точность диагностики при использовании МРТ колеблется в пределах 80–87 %. Использование контрастных веществ повышает точность диагностики микроаденом и «пустого» турецкого седла.

Диагностические проблемы представляют «шепчущие» (гормонально-малоактивные) и «молчащие» (гормонально-неактивные) аденомы, частота которых составляет 25–43 % [15]. Эти нефункционирующие аденомы гипофиза могут секретировать свободные  $\alpha$ -субъединицы гормонов аденогипофиза: ТТГ, ЛГ, ФСГ. Повышенная секреция  $\alpha$ -субъединицы может наблюдаться при низких концентрациях ТТГ, ФСГ и ЛГ и рассматриваться как маркер нефункциональных аденом. Вторым маркером может считаться  $\beta$ -ХГЧ [16].

Романцова Т. И. [17] показала, что при микроаденомах гипофиза, характеризующихся пограничной гиперпролактинемией, в 50 % случаев выявляется гиперсекреция свободной  $\alpha$ -субъединицы ТТГ, ЛГ, ФСГ, в 27,2 % —  $\beta$ -субъединицы ХГЧ.

## Лечение СГП

### *Медикаментозная терапия*

В распоряжении клиницистов имеются 3 поколения медикаментозных средств для лечения гиперпролактинемии:

1. Бромокриптин (парлодел) — полусинтетический эрготсодержащий алкалоид спорыньи.
2. Хинаголид (норпролак) — не эрготпроизводное.
3. Каберголин (достинекс) — синтетический дериват спорыньи, высокоселективный, вазоактивный, пролонгированный ингибитор Прл.

1. С 1970-х годов используются препараты спорыньи, обладающие дофаминергическим действием. Первым был получен и внедрен полусинтетический алкалоид спорыньи — бромокриптин (парлодел).

Бромокриптин является агонистом ДА. Средняя терапевтическая доза препарата колеблется от 2,5 до 15 мг/сут. Он вызывает дистрофические изменения и некроз опухолевых клеток, обеспечивая уменьшение размера макропролактином в 70 % случаев.

Под влиянием бромокриптина при СГП неопухолевого генеза через 3 недели восстанавливается менструальный цикл и овуляция. Беременность наступает через 1–3 мес. от начала лечения у 60–80 % больных. Дозы препарата составляют 5–7,5 мг/сут; в течение беременности женщина должна находиться под наблюдением окулиста и невропатолога. Течение и исход беременности, как правило, благоприятные, дети рождаются здоровыми. Тератогенное влияние препарата не отмечено.

При пролактиномах дозы бромокриптина составляют от 8 до 12–24 мг/сут. Под действием препарата происходит уменьшение размеров пролактином или их полное исчезновение у 60–90 % больных.

Значительная частота (23–30 %) побочных эффектов бромокриптина (симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, ЦНС, гипотония) объясняется тем, что препарат взаимодействует не только с рецепторами ДА, но и с серотониновыми рецепторами. Для снижения побочных эффектов рекомендуется начинать прием бромокриптина с  $1/4$  таблетки, постепенно повышая дозу. У 5–17 % больных отмечается резистентность к бромокриптину. В таких случаях показано применение хинаголида или каберголина.

2. Хинаголид (норпролак) — дофаминомиметик, не эрготп-производное. Обладает более продолжительным действием и в 3,5 раза активнее, чем парлодел. Связывается с рецепторами на лактотрофах, не влияя на другие клетки аденогипофиза. Стартовая доза препарата составляет 0,01–0,025 мг/сут, затем ее постепенно повышают. Терапевтическая доза обычно составляет 0,075–0,150 мг/сут. Пролактинснижающий эффект наблюдается при дозе 0,05 мг/сут; препарат дает меньше побочных реакций, чем бромокриптин; отмечается его эффективность при резистентности к бромокриптину.

Через 6 мес. лечения норпролаком овуляторные циклы восстановились у 63,2 % женщин, частота наступления беременности составила 61,5 % [18]. Уменьшение размеров пролактином отмечено у 58–70 % больных, при этом более чем на 80 % — у 21,7 % пациенток с микропролактиномами и у 25 % больных с макропролактиномами гипофиза [19].

По мнению большинства авторов, суточная доза хинаголида должна составлять 75–300 мкг, иногда — до 600 мкг.

3. Каберголин (достинекс) — синтетическое эрголиновое производное. Стимулирует  $D_2$ -рецепторы ДА, что приводит к снижению секреции Прл. Обладает более высоким (20-кратным) сродством к рецепторам ДА, чем парлодел, и выраженным пролонгированным действием. Стартовая доза препарата составляет 0,25 мг дважды в неделю, затем, через неделю, ее увеличивают до 0,5 мг дважды в неделю; при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1,0 мг дважды в неделю. Уровень Прл нормализуется через 4 нед. лечения у 74–95 % больных. Восстановление менструальных циклов отмечается у 94–100 % больных, наступление беременности — у 75 % из них [20]. Отмечена большая эффективность достинекса, чем норпролака, при лечении пролактином. Уменьшение размеров аденомы более чем на 80 % отмечено у 61 % больных, полное исчезновение опухоли — у 26 % [21].

Поскольку не уточнено влияние каберголина на плод, рекомендуется в период приема препарата (6 мес.) и в течение одного месяца после его отмены использовать барьерную контрацепцию.

Препаратами выбора для лечения бесплодия при гиперпролактинемии следует считать парлодел и норпролак. Целесообразно применение достинекса для лечения бесплодия при резистентности к парлоделу и норпролаку или при их непереносимости. Достинекс является препаратом выбора для лечения гиперпролактинемии, особенно опухолевого генеза.

*Оперативное лечение* пролактином применяется при макроаденомах гипофиза трансфеноидальным доступом.

Основные показания для оперативного лечения:

- неэффективность медикаментозной терапии;
- непереносимость медикаментозной терапии.

Оперативное лечение может привести к серьезным осложнениям:

- гипопитуитаризму (19,4 %);
- несахарному диабету (17,9 %);
- ринорее (истечению мозговой жидкости) (3,9 %);
- повреждению внутренней сонной артерии, слепоте, менингиту (1–2 %).

Оперативное лечение пролактином показано в ограниченном числе случаев.

*Лучевая терапия* пролактином применяется редко. Как и после операции могут наблюдаться осложнения, гипопитуитаризм, несахарный диабет.

В течение 20 лет после лучевой терапии возрастает риск нарушений мозгового кровообращения вне зависимости от возраста пациентов.

Лучевая терапия проводится в следующих случаях:

- при отказе от оперативного лечения;
- при наличии противопоказаний к оперативному лечению;
- при рецидиве заболевания после операции.

Эффективность различных методов лечения больных пролактиномой представлена в табл. 4.2 [22].

Если в качестве критерия эффективности метода лечения принимать нормализацию уровня Прл, то выздоровление после

оперативного вмешательства отмечается у 45,5 % больных с микроаденомами и лишь у 17,4 % — с макроаденомами. Низкие показатели уровня Прл в крови, взятой непосредственно после операции, являются прогностически благоприятным фактором [21].

Таблица 4.2

### Эффективность различных методов лечения больных пролактиномой [Molitch M. E., 1995]

Вид лечения	Эффективность метода лечения	
	Трансфеноидальная аденомэктомия	
	Микроаденомы	Макроаденомы
Нормализация уровня Прл в ранние сроки	71,2 %	31,8 %
Частота рецидивов	17,4 %	18,6 %
Нормализация уровня Прл в отдаленные сроки	58,8 %	25,9 %
Летальность	0,4 %	0,9 %
	Лучевая терапия	
Нормализация уровня Прл	От 20 % до 30 %	
Сроки нормализации уровня Прл	От 5 до 15 лет	
Постлучевой гипопитуитаризм	От 5,5 до 93,3 %	
	Бромокриптин	
Нормализация уровня Прл	От 80 % до 90 %	
Неэффективность	От 5 % до 10 %	
Уменьшение размеров макроаденомы:		
более чем на 50 %	40,2 %	
от 25 до 50 %	28,6 %	
менее чем на 25 %	12,5 %	
Непереносимость препарата	От 20 % до 30 %	

### Методы контрацепции при гиперпролактинемии

Применение КОК нецелесообразно, так как эстрогены повышают уровень Прл. Однако имеются данные литературы, что микродозированные КОК не влияют на уровень Прл.

Целесообразно применение ОК, содержащих чистые гестагены (микролют), а также пролонгированные (депо-провера). При реализованной репродуктивной функции может решаться вопрос о стерилизации. Применение ВМК возможно, однако следует учитывать, что может быть повышение ПрЛ в связи с постоянным раздражением рецепторов эндометрия.

### **Восстановление фертильности**

В тех случаях, когда лечение парлоделом или норпролаком недостаточно эффективно для восстановления овуляторных менструальных циклов (НЛФ, ановуляция), наряду с их использованием назначают кломифен по 50–100 мг с 5-го по 9-й день менструального цикла. В случае отсутствия эффекта применяют парлодел или норпролак в сочетании с кломифеном и ХГ. ХГ вводят в дозе по 10 000 ЕД до достижения фолликулом диаметра  $\approx 20$  мм или по 1500–3000 ЕД на 2–4–6-й день повышения базальной  $T^{\circ}$ .

### **Тактика ведения пациенток с гиперпролактинемией во время беременности и в послеродовом периоде**

При наступлении беременности на фоне приема парлодела или норпролака следует их отменить, но беременность при желании женщины сохраняется. При лечении достинексом показана контрацепция с последующей отменой ее через месяц после отмены терапии достинексом. При наступлении беременности на фоне приема достинекса вопрос о пролонгировании беременности решается совместно с пациенткой. При сохранении беременности обязательно своевременное использование современных методов пренатальной диагностики.

Наступление беременности у пациенток с гиперпролактинемией является показанием для отмены препаратов. Наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза не является показанием к искусственному прерыванию беременности. Тактику ведения больных с микро- и макропролактиномами следует определять совместно с нейрохирургами индивидуально в каждом конкретном случае. В некоторых случаях (при отмеченном росте аденомы, крупных размерах макропролактиномы,

супраселлярной локализации образования и др.) возможно проведение терапии бромкриптином во время беременности. В этом случае пациенткам с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза показано нейроофтальмологическое обследование (определение полей и остроты зрения, осмотр глазного дна) не реже одного раза в 3 мес. МРТ во время беременности не показано.

Пациенткам с различным генезом гиперпролактинемии при угрожающем или начавшемся самопроизвольном выкидыше показана терапия, направленная на пролонгирование беременности.

Роды у пациенток с гиперпролактинемией следует вести через естественные родовые пути. Наличие пролактиномы не является самостоятельным показанием к кесареву сечению. У данной категории больных оно проводится по сочетанным показаниям.

После родов пациентки с гиперпролактинемией должны находиться под наблюдением гинеколога-эндокринолога с обязательным проведением гормонального обследования и МРТ. Наличие гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза не является показанием для подавления лактации, однако сроки грудного вскармливания следует ограничить 6 мес. При наличии микропролактиномы вопрос о подавлении лактации следует решать совместно с нейрохирургами.

**Прогноз** при функциональной гиперпролактинемии, как правило, благоприятный. При пролактиномах показано совместное наблюдение пациентки гинекологом, эндокринологом и нейрохирургом. Тактика ведения подобных больных зависит от величины, локализации опухоли с учетом офтальмологических и неврологических симптомов, а также уровня Прл в крови. Диспансерное наблюдение включает ежегодную КТ, осмотр окулистом и двукратное определение уровня Прл в крови.

### Список литературы

1. *Bole-Feysot C., Coffin V., Ederly V. et al. // Endocr. Rev. 1998. Vol. 19. P. 225.*
2. *Иловайская И. А., Малова Е. И. // Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 29–33.*
3. *Сметник В. П., Ткаченко Н. М., Глезер Г. А. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988. — 310 с.*



4. *Visness C. M., Kennedy K. I., Grass B. A. et al.* // *Obstet. Gynecol.*, 1997. Vol. 89. P. 164.
5. *Labbok M. H., Hight-Laukaran V., Peterson A. E. et al.* // *Contraception*, 1997. Vol. 55. P. 327.
6. *Ben-Jonathan N., Mershon J. L., Allen D. L. et al.* // *Endocr. Rev.*, 1996. Vol. 17. P. 639.
7. *Melmed S.* // *Endocrinologist*. 1997. No. 7. P. 385.
8. *Дзеранова Л. К.* // В кн.: *Нейроэндокринология* /Под ред. Е. И. Маровой. Ярославль: Диа-Пресс, 1999. С. 201-240.
9. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А.* Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение). М.: Медицина, 1985. 253 с.
10. *Овсянникова Т. В.* // Дис ... д-ра. мед. наук. М., 1990.
11. *Сметник В. П., Осипова А. А.* // *Проблемы репродукции*. 2000. № 6. С. 30-36.
12. *Osipova A. A., Smetnik V. P.* // *Gynec. Endocrin.* 2001. Vol. 6. P. 60.
13. *Freemark M., Driscoll P., Maaskant R. et al.* // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 1107.
14. *Goffin V. et al.* // *Genetic Analysis: Biomolecular Engineering*. 1999. Vol. 15. P. 189-201.
15. *Besser M.* // 10-th Internat. Congress of Endocrin. 1996. No. 1 (12). P. 235-248.
16. *Gil-del-Alamo P., Saccamanno R., Lania A.* // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. Vol. 133 (1). P. 33-37.
17. *Романцова Т. И.* // Дис ... д-ра мед. наук. М., 2001. 206 с.
18. *Robertson M. T.* // *Semin. Reprod. Endocrin.* 1992. No. 10. P. 266-281.
19. *Di Sarno A., Landi M., Marzullo P. et al.* // *Clin. Endocrinol.* 2000. Vol. 53. P. 53-70.
20. *Булатов А. А., Киселева А. Г., Горшков Т. В. и др.* // *Вопр. медицинской химии*. 1995. № 5. С. 19-23.
21. *Colaio A., Lombardi G., Landi M. et al.* // *Clin. Endocrin. Metab.* 1997. Vol. 82 (8). P. 27-56.
22. *Molitch M. E.* // In: P. Melmed S. (ed). *The Pituitary*. Cambridge, Blackwell Science. 1995. P. 443-477.

## 4.5. Синдром поликистозных яичников

СПКЯ — патология структуры и функции яичников на фоне гормональных и метаболических нарушений. СПКЯ — одна из наиболее частых причин нарушения менструального цикла

и бесплодия заставляющих молодых женщин обращаться к врачу. Частота СПКЯ составляет около 15 % у женщин репродуктивного возраста, у 73 % — при хронической ановуляции и у 85 % с клиническими проявлениями гиперандрогении, бесплодием и нарушениями цикла [1–5].

СПКЯ давно привлекают внимание клиницистов, число публикаций посвященных этой патологии с середины 20-х годов XX века растет, как снежный ком. И все они начинаются словами: СПКЯ мультифакторная патология патогенез которой остается пока неясным.

#### 4.5.1. Морфологическая и метаболическая характеристики

##### **Макроскопическая характеристика ПКЯ**

Основным макроскопическим признаком ПКЯ является двустороннее увеличение яичников, в 2–6 раз превышающее их нормальные размеры, с наличием множественных кистозно-атрезирующих фолликулов. Поверхность яичников сглажена, следов овуляции нет, капсула плотная, белесоватая, с перламутровым оттенком. На капсуле расположены мелкие древовидно ветвящиеся сосуды. На разрезе определяется резко утолщенная капсула, плотная сероватая строма, в которой, ближе к периферии, расположены мелкие фолликулярные кисточки.

##### **Морфологическая структура ПКЯ**

Структура ПКЯ была первым предметом изучения этой патологии. Ее детали уточнялись с совершенствованием гистологических и гистохимических методов, начиная с первых публикаций Штейна, Левенталя, Лесного С. К. в 1928–1935 гг. Большой вклад внесли исследования Железнова Б. И. [6], сопоставляющие данные гистологического, гормонального и клинического исследований.

*Морфологические критерии СПКЯ:*

- гиперплазия стромы;
- гиперплазия тека клеток фолликулов;

- наличие большого числа малых антральных фолликулов;
- склерозирование капсулы.

#### *Эхоскопические критерии СПКЯ:*

- увеличение яичников  $> 9 \text{ см}^3$ ;
- увеличение площади гиперэхогенной стромы А. Fulghesi и соавт. считают патогномичным для ПКЯ соотношение площади стромы к площади фолликулов  $> 0,34$  [7];
- наличие кистозно-атрезирующихся фолликулов размерами 5–8 мм и числом не менее 10 (критерий Адамса) [8], фолликулярные кисточки при эхоскопии расположены, как правило, в виде ожерелья под капсулой яичника. В последние годы появилось описание ПКЯ при таком же увеличении стромы и размеров яичников, но с диффузным расположением фолликулов [3];
- усиленный кровоток и обильная сосудистая сеть стромы при доплерометрии и цветном картировании [9, 10].

#### *Гормональная характеристика:*

- повышенный уровень ЛГ —  $> 10 \text{ МЕ/л}$ ;
- повышенное соотношение ЛГ/ФСГ —  $> 2,5$ ;
- повышение уровня Тст.

### **Метаболические нарушения**

Сопутствующие ПКЯ метаболические нарушения позволяют называть эту патологию СПКЯ.

*Ожирение* наблюдается у 30–80 % больных, в среднем у 50 % женщин. При ожирении чаще наблюдается так называемый висцеральный тип, при котором жировая ткань располагается в верхней половине живота и на плечевом поясе. Для такого типа ожирения характерно отношение ОТ к ОБ  $> 0,85$  [3, 4].

*ИР* и *ГИ* впервые были отмечены в 1980 г. Burghen J. и соавт. [11] у женщин с СПКЯ и ожирением. Дальнейшие исследования показали, что ИР и ГИ имеются и у женщин с СПКЯ при нормальной массе тела. В настоящее время ИР и ГИ считаются универсальным признаком СПКЯ [12, 13]. В то же время

установлено, что степень ожирения четко коррелирует с ИР и ГИ. Ожирение само по себе увеличивает ИР и ГИ, что приводит к усугублению метаболических нарушений при СПКЯ. Изучение семейного анамнеза больных показало, что у некоторых их родственников, включая братьев, имеется ИР и/или инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНСД), что указывает на генетический дефект при СПКЯ [14].

*Нарушение толерантности к глюкозе* по диабетогенному типу. Установлено, что частота предиабета и легкой формы ИНСД у женщин с СПКЯ и ожирением в возрасте до 30 лет составляет 35 % и соответствует таковой у женщин 45–55 лет с ожирением и нормальными яичниками [7, 18].

*Риск развития ИНСД.* ИР — важный фактор патогенеза ИНСД. Нарушенная толерантность к глюкозе и ИНСД сопровождается усилением секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Пока они способны вырабатывать достаточно инсулина для компенсации ИР и поддерживать ГИ, повышения уровня глюкозы (гипергликемии) в крови не будет. При истощении резервов  $\beta$ -клеток, возникает состояние относительной недостаточности инсулина и повышается уровень глюкозы [19]. При наследственной отягощенности по ИНСД риск его развития при СПКЯ резко возрастает.

*Гиперлипидемия* является следствием ИР и ГИ. Жировая ткань резистентна к инсулину, в ней нарушается процесс окисления липидов. Высвобождающиеся свободные жирные кислоты влияют на синтез липопротеинов в сторону повышения триглицеридов, при этом снижается содержание ЛПВП [3, 15]. Подавление синтеза андрогенов введением препаратов аГнРГ не изменяло ИР и уровень инсулина и не влияло на липидный профиль пациенток с СПКЯ. Следовательно, дислипидемия является следствием ГИ и ИР, а не гиперандрогении [16].

## 4.5.2. Патогенетические механизмы

### **Нарушение синтеза половых гормонов**

В условиях гиперстимуляции ЛГ увеличивается синтез андрогенов в тека клетках яичников. Превращение холестерина,

являющегося материнской субстанцией всех стероидных гормонов, в Тст и  $E_2$  инициируется ЛГ, но происходит под влиянием специфических энзимов. Под их влиянием холестерин превращается в прегненолон → прогестерон → андростендион → тестостерон → эстрадиол. В ПКЯ под влиянием генетически обусловленных нарушений содержания энзимной системы P450 C17 $\alpha$ -гидроксилазы увеличивается синтез андростендиона (слабого андрогена) и Тст. Следующий этап синтеза стероидов — ароматизация — превращение андрогенов в эстрогены уменьшено в результате также генетически обусловленного дефицита энзимной системы P450 ароматазы. Ароматизацию ингибируют также ЭФР и ТФР- $\alpha$ , что способствует увеличению образования Тст и андростендиона [20, 21].

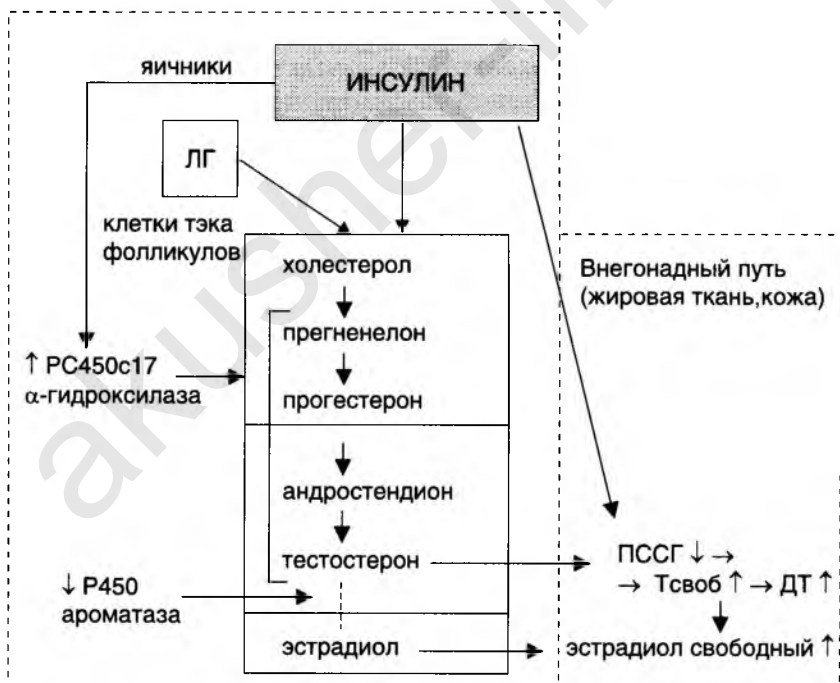


Рис. 4.5. Схема нарушения синтеза половых гормонов

ГИ, а также повышение уровня Тст и понижение уровня  $E_2$  в крови вызывают уменьшение уровня в крови ГСПС, что, в свою очередь, приводит к повышению содержания свободных и, значит, более биологически активных уровней Тст и  $E_2$ .

Синтез андрогенов в яичниках усиливается под влиянием инсулина. Как было отмечено выше, для СПКЯ характерно **повышение уровня инсулина**. Механизм этот достаточно сложен и, как считают большинство исследователей, определяется ИР, обусловленной генетически [22, 23].

Straus J. и соавт. [24] приводят данные о том, что ИР является следствием мутации рецепторов инсулина генетической природы. ИР приводит к развитию компенсаторной ГИ, чаще относительной, выявляемой при проведении глюкозотолерантного теста с одновременным определением инсулина.

Отмечена прямая связь ГИ и степени ожирения. Уровень ГИ при ожирении достоверно выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Установлено, что ожирение усиливает ГИ, но не является ее причиной, поскольку ГИ отмечается и у женщин с нормальной массой тела. Показано также, что ГИ коррелирует с уровнем Тст и объемом яичников [25].

Помимо прямого действия инсулина синтез андрогенов усиливает ИПФР-I, образование которого увеличивается в ответ на ИР [12], а также снижение синтеза белков, связывающих ФР.

Уровень свободного (биологически активного) Тст увеличивается вследствие снижения содержания ГСПС, обусловленного повышением уровня инсулина и снижением уровня  $E_2$  в плазме крови.

Таким образом, гиперандрогения при СПКЯ является результатом воздействия следующих факторов:

- эндокринных: ЛГ и инсулина;
- паракринных: ИПФР-I и интракринных: ЭФР, ТФР- $\alpha$ ;
- генетических — увеличивающих синтез фермента P450 C17 $\alpha$ -гидроксилазы и уменьшающих синтез P450 ароматазы;
- уменьшения концентрации ГСПС.

Дополнительным источником половых стероидов является внегонадный синтез половых гормонов. Местом внегонадного синтеза половых гормонов при СПКЯ является жировая ткань — жировые клетки адипоциты. Свободный, не связанный с ГСПС, Тст плазмы крови в адипоцитах метаболизируется в  $E_2$ , а менее биологически активный слабый андроген андростендион — в эстрон. Этот процесс гонадотропинами не регулируется и носит автономный характер. Превращение андрогенов в эстрогены происходит под влиянием того же фермента Р450 ароматазы, что и в ткани яичников. Синтез  $E_2$  происходит интенсивнее при висцеральном типе ожирения, для которого характерно отношение ОТ/ОБ  $> 0,85$  [4, 3, 26].

В настоящее время принято выделять две формы СПКЯ: с ожирением и без ожирения; границей является ИМТ  $> 25$  и  $< 25$ .

Патогенетические механизмы этих форм представлены на рис. 4.6.

Патогенез развития СПКЯ при наличии ожирения и без ожирения имеет некоторые отличия. В обеих формах процесс индуцирует нарушение цирхоральной секреции ГнРГ гипоталамуса в пубертатном возрасте. Причина этого, возможно, обусловлена генетически, но нельзя исключить и роль инфекционно-токсических факторов. Увеличивающееся, как физиологический процесс, в пубертатном возрасте образование и выделение ГР приводит к увеличению образования и выделения ЛГ. Но формирования цирхорального ритма секреции гонадотропинов, и прежде всего ЛГ, не происходит, выделение последнего остается повышенным.

В пубертатном возрасте отмечается также физиологическое повышение уровня ГР и относительная ГИ, которые стимулируют процессы роста. Эти изменения носят временный характер, но при неблагоприятных условиях могут персистировать и участвовать в формировании СПКЯ. Основной причиной ИР и ГИ принято считать генетически обусловленную мутацию рецепторов инсулина. Поэтому его действие реализуется через рецепторы ИПФР-I. Инсулин и ИПФР-I способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках непосредственно

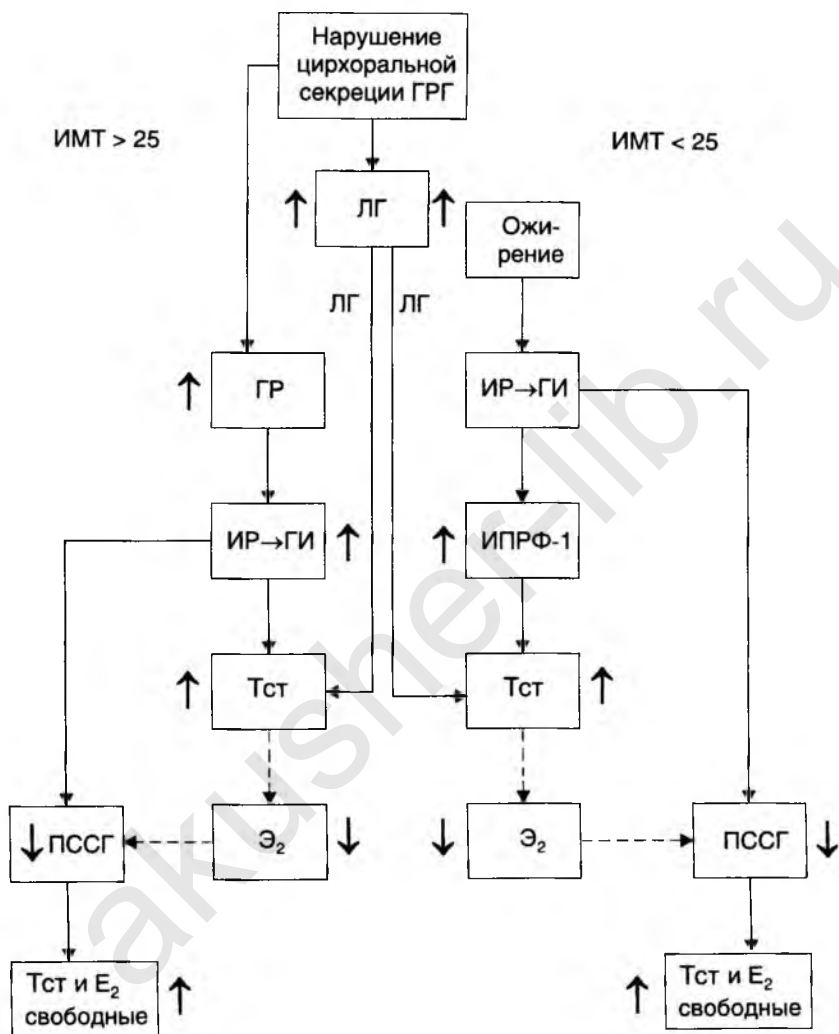


Рис. 4.6. Патогенез СПКЯ

и через влияние на ключевые энзимные системы, участвующие в превращении холестерина в Тст и E<sub>2</sub>.

Повышение уровня свободного биологически активного Тст происходит за счет уменьшения образования его транспортного



белка ГСПС. Его образование в печени уменьшается под влиянием инсулина, а также за счет уменьшения образования  $E_2$  в ПКЯ. Это, в свою очередь, усиливает превращение свободного Тст в  $E_2$ , а андростендиона в эстрон в жировых клетках. Относительная гиперэстрогения без регулирующего влияния П вызывает повышенный риск развития гиперплазии и карциномы эндометрия.

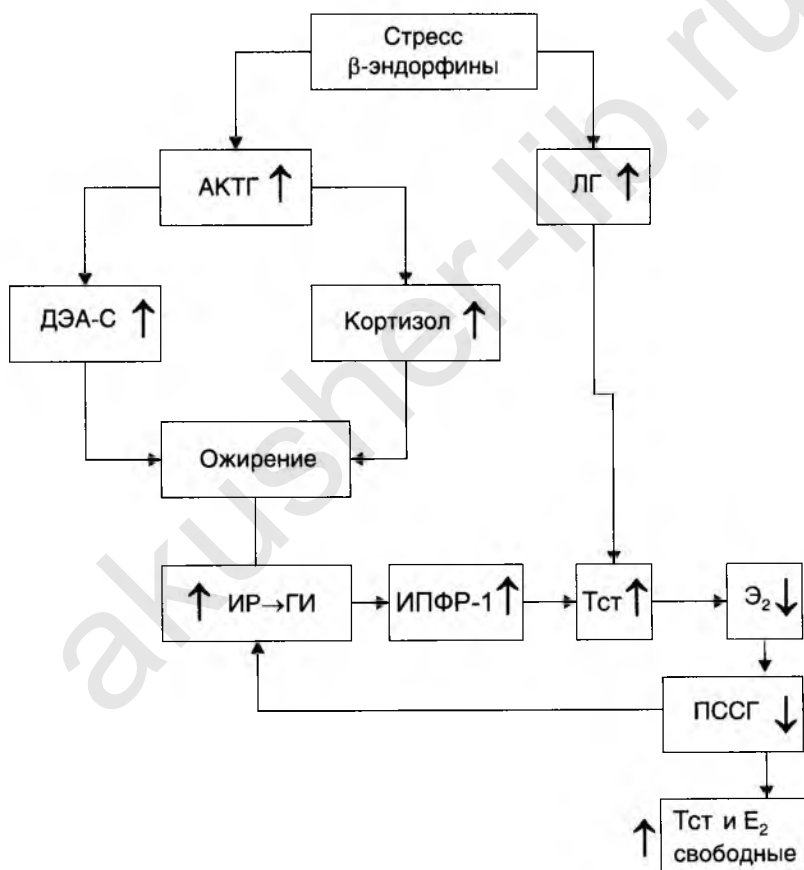
Поскольку обе формы СПКЯ формируются с началом функции яичников и клинически проявляются в пубертатном возрасте, есть основания называть их **первичными ПКЯ**. В отличие от них выделяют еще одну форму СПКЯ, описанную как **нейрообменно-эндокринный синдром** в 1970–1988 гг. в работах отечественных клиницистов Серова В. Н. [32], Рубченко Т. И. [33], Улятовской Л. Н. [34] и др.

Эта патология в отличие от описанной выше формируется после периода нормальной менструальной и генеративной функции. Точкой отсчета являются осложненная беременность, роды, аборт, стрессы, инфекции, интоксикация, в результате которых нарушается передача нервных импульсов в передних и медиобазальных структурах гипоталамуса, что нарушает цирхоральную секрецию ГнРГ. Эта форма характеризуется нарастающим ожирением висцерального типа ( $OT/OB < 0,85$ ), вторичным бесплодием и множественными так называемыми «гипоталамическими» симптомами: головные боли, гипертензия транзиторная, нарушение сна, аппетита, жажда. Эти нарушения, указывающие на «заинтересованность» гипоталамических структур мозга, позволили назвать эту форму СПКЯ как СПКЯ центрального генеза, или **вторичными ПКЯ**. В зарубежной литературе этот синдром в последние годы описывается как **метаболический синдром**. Структура яичников при этом характерна для описанных выше, но размеры яичников и количество стромы увеличиваются с длительностью проявления патологии [33]. Гормональная характеристика отличается увеличением уровня кортизола, а также ДЭА-С и ДЭА (надпочечниковых андрогенов) и их предшественника — 17-ОНП.

Наряду с ожирением, гирсутизмом, у этих женщин часто имеются множественные яркие полосы растяжения на коже

молочных желез, поясницы, живота, которые также связывают с повышением содержания в крови кортизола.

При этой форме СПКЯ гиперинсулинемия связана, очевидно, в первую очередь с ожирением, а не с генетически обусловленным дефектом рецепторов инсулина. Патогенез СПКЯ центрального генеза представлен на рис. 4.7.



**Рис. 4.7.** Патогенез СПКЯ центрального генеза (нейроэндокринного метаболического синдрома)

### 4.5.3. Клиническая картина

Клиническая картина СПКЯ характеризуется нарушениями менструального цикла (редкие месячные), хроническим ановуляторным бесплодием, гирсутизмом, ожирением. Эти симптомы могут встречаться в разных сочетаниях.

**Внешний вид** женщин имеет некоторые особенности. Морфотип всегда женский, что в сочетании с нерезко выраженным гирсутизмом является отличительной чертой женщин с СПКЯ. При избыточной массе тела распределение жировой ткани имеет висцеральный тип с преимущественным отложением жира на плечевом поясе и животе. Молочные железы развиты правильно, без признаков гипоплазии. Увеличение яичников всегда двустороннее. Кроме того, ПКЯ отличаются плотностью при пальпации.

**Нарушение менструального цикла** начинается с менархе, причем следует подчеркнуть, что возраст наступления менархе, как и в популяции, приходится на 12–13 лет. После менархе регулярный цикл не устанавливается, развивается олигоменорея. У 10–17 % девушек и молодых женщин отмечаются циклические маточные кровотечения, причиной которых является длительное монотонное влияние эстрогенов на эндометрий, на фоне сниженной секреции П и отсутствия секреторной трансформации, что приводит к пролиферации и ГЭ.

Гиперплазия эндометрия наблюдается также при отсутствии маточных кровотечений на фоне олиго- и аменореи. Частота гиперпластических процессов эндометрия составляет  $\approx 20\%$ , в т. ч. аденокарциномы — до  $25\%$ . Изучение онкологических аспектов СПКЯ привело к единому мнению, четко сформулированному еще в работах Б. Н. Серова, Я. В. Бохмана и др.: ПКЯ являются фактором риска развития аденокарциномы тела матки [35–38]. Определяющие факторы — длительность заболевания и ожирение. Частота сочетания гиперпластических процессов эндометрия и аденокарциномы определяет активную тактику врача даже при отсутствии жалоб у пациенток. Выявление и лечение женщин с СПКЯ следует считать мерами профилактики рака эндометрия.

**Бесплодие.** Кардинальным признаком СПКЯ является хроническая ановуляция. Многочисленными морфологическими исследованиями ПКЯ установлено наличие в гиперплазированной строме множества малых антральных фолликулов, структура которых не отличается от таковой в нормальных яичниках [28, 29].

Эти фолликулы не «атретичны и не апоптичны, они остановились в развитии» [5]. Нарушено их дальнейшее развитие и селекция доминантного фолликула.

Ключевым моментом индукции овуляции является селекция доминантного фолликула, которая контролируется ФСГ. Известно, что уровень ФСГ при СПКЯ снижен, а овуляцию можно вызвать введением кломифена и препаратов ФСГ. Нарушается также апоптоз в яичниках, что объясняется гиперэкспрессией генов, тормозящих апоптоз, и подавлением гена — p53, стимулирующего запрограммированную гибель клеток. Подавляет апоптоз также ИПФР-1, уровень которого при СПКЯ повышен [30].

Допплерография и цветное картирование выявили специфическую для СПКЯ особенность кровоснабжения, а именно обильную сосудистую сеть с интенсивным кровотоком в строме [9, 10]. После подавления гормональной функции ПКЯ препаратами аГнРГ кровоток резко уменьшался. Повышенное по сравнению со стромой нормальных яичников содержание СЭФР в строме ПКЯ указывает на новообразование (неоангиогенез) сосудов [31].

Известно, что растущий доминантный фолликул кровоснабжается значительно лучше, чем малые антральные фолликулы. Возможно, что равномерное распределение кровотока нарушает селекцию и преимущественное развитие доминантного фолликула.

Таким образом, хроническая ановуляция при СПКЯ является следствием:

- дефицита ФСГ;
- нарушения селекции доминантного фолликула;
- торможением апоптоза и атрезии фолликулов.

Бесплодие всегда имеет первичный характер, поскольку нарушение функции начинается с момента пубертатной активации функции яичников. Первичное бесплодие — кардинальный признак первичных ПКЯ.

**Гирсутизм** — наличие стержневых волос на андроген независимых областях — зависит не от уровня Тст, а от уровня его метаболита — ДТ, обладающего в 3 раза большей биологической активностью. Превращение Тст в ДТ происходит в жировой ткани и коже (волосяные фолликулы) и зависит от наличия рецепторов к энзиму 5 $\alpha$ -редуктазы. Наличие или отсутствие рецепторов к этому энзиму, обусловленные генетически, определяют интенсивность образования ДТ. Это объясняет, почему не у всех женщин с повышением уровня Тст имеется гирсутизм, а также, почему гирсутизм более выражен при ожирении [27].

Гирсутизм обычно нерезко выражен. Стержневые волосы расположены на голенях, задней поверхности бедер, в промежности, реже — на белой линии живота. Оволосение лица обычно ограничивается «усиками» над верхней губой, бакенбардами. Резко выраженный гирсутизм нетипичен для больных первичными ПКЯ, так же как и такие признаки гиперандрогении, как облысение, себорея, множественные аспнае *vulgaris*.

**Ожирение** — как правило, сочетается с ГИ и ИР. Механизмы этих метаболических нарушений описаны выше. При наличии ГИ и ИР клиническая картина характеризуется:

- висцеральным типом ожирения (ОТ/ОБ < 0,85);
- вторичной аменореей;
- нигроидным акантозом (гиперпигментация кожи в области трущихся поверхностей — складки под молочными железами, внутренняя поверхность бедер);
- более выраженным гирсутизмом.

#### 4.5.4. Диагностика и лечение

Основные клинические проявления (бесплодие, нарушение цикла, гирсутизм и ожирение) встречаются при многих эндокринно-обменных нарушениях, но ПКЯ имеют четкую **экскопическую картину**. Эта картина подробно описана Adams J.

(1986), Hamilton-Fairly et al. (1993), Демидовым В. Н. и Зыкиным Б. И. (1990), Зыкиным Б. И. (2000) [9, 10, 39, 40]. Эхоскопическими критериями ПКЯ являются: увеличение размеров яичников (объем  $> 9 \text{ см}^3$ ), наличие 8–10 фолликулярных кисточек диаметром 5–8 мм, увеличение стромальной плотности. Сравнение эхоскопических данных и операционного материала позволило Демидову В. Н. [40] представить данные о размерах ПКЯ (табл. 4.3).

Таблица 4.3

**Эхоскопические размеры ПКЯ**

Исследуемый параметр	СПКЯ	Нормальные яичники
Длина, см	$3,9 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,4$
Толщина, см	$2,6 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,3$
Ширина, см	$3,6 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,5$
Объем, $\text{см}^3$	$> 9$	$< 9$

При УЗИ следует отличать ПКЯ от так называемых мультифолликулярных яичников (МФЯ), которые встречаются в пубертатном периоде, при АГС, при применении низкодозированных гормональных ОК, нейроинфекции, стрессе. МФЯ отличаются прежде всего отсутствием гиперплазированной гиперэхогенной стромы, большими размерами фолликулов, расположенных диффузно в толще яичников. Размеры МФЯ, как правило, меньше, чем ПКЯ [8, 41].

Информативным является лапароскопическое исследование, с помощью которого осматривают яичники. Манипулятор позволяет определить плотность капсулы, а деления, нанесенные на нем, — измерить длину и ширину яичников. При определенных навыках осмотр яичников позволяет составить представление и о толщине капсулы. Типичная картина первичных ПКЯ: сглаженная белесоватая капсула, на поверхности которой видны древовидно ветвящиеся мелкие сосуды; увеличение размеров яичников до 5–6 см в длину и 4 см в ширину. О толщине капсулы можно косвенно судить по отсутствию просвечивающих фолликулярных кисточек.

Данные эхоскопии в сочетании с описанной выше клинической картиной и анамнезом позволяют диагностировать первичные ПКЯ без дополнительных исследований.

**Гормональные исследования.** При наличии таких диагностических процедур, как эхоскопия и лапароскопия, гормональные исследования играют вспомогательную диагностическую роль. Увеличение отношения ЛГ/ФСГ  $> 2,5$  патогномично для СПКЯ. Однократное определение гормонов и их метаболитов в крови и моче малоинформативно, поскольку не указывает на источник андрогенов. Поэтому гормональные исследования необходимо проводить на фоне гормональных проб с дексаметазоном. Для СПКЯ характерно умеренное повышение уровня Тст в крови при содержании 17-ОНП и ДЭА-С в пределах нормы. Уровень 17-КС в моче умеренно повышен. После пробы с дексаметазоном содержание Тст незначительно снижается (не более чем на 20–25 %), уровни 17-ОНП и ДЭА-С остаются почти без изменений. Незначительно снижается и содержание 17-КС в суточной моче.

Для выявления ИР и ГИ используется глюкозотолерантный тест с введением глюкозы. Глюкоза определяется натощак, после нагрузки 75–100 г глюкозы (в зависимости от степени ожирения) через 1, 2 и 3 часа. Одновременно определяется содержание базального и стимулированного глюкозой инсулина. Для ИР и ГИ характерно повышение уровня инсулина после нагрузки даже при нормальном исходном уровне. В настоящее время ограничиваются определением уровня глюкозы в сыровотке натощак и через 2 часа после завтрака.

Как уже указывалось, гормональные исследования в диагностике СПКЯ играют лишь вспомогательную роль. Решающее значение придается эхоскопической картине яичников при соответствующей клинической картине. Тем более что диагностика сокращается до нескольких минут, а это весьма важный фактор как для пациентки, так и для врача.

Однако все методы обследования помогают диагностике только при тщательно собранном анамнезе, оценке морфотипа, характера ожирения и гирсутизма. Именно эти данные определяют выбор методов исследования и, таким образом, успех диагностики СПКЯ.

Диагностика СПКЯ основывается на следующих клинических данных:

- своевременное менархе в 12–13 лет;
- нарушение менструального цикла (чаще олигоменорея с момента менархе);
- гирсутизм с менархе;
- первичное бесплодие;
- ожирение.

**Дифференциальную диагностику** первичных ПКЯ проводят с постпубертатной формой АГС, синдромом Кушинга, алиментарным ожирением, а также с особой патологией яичников, известной под названием **гипертекоза**. Эта патология характеризуется очаговой гиперплазией и лютеинизацией клеток стромы преимущественно в центральных отделах яичников на расстоянии от кистозно-атрезирующихся фолликулов, число которых резко уменьшено по сравнению с другими формами СПКЯ. Оболочка утолщена, на разрезе при осмотре невооруженным глазом в строме яичников хорошо видны островки желто-оранжевого цвета — очаги лютеинизации [6, 43].

Клиническая картина этой патологии характеризуется резко выраженными симптомами гиперандрогении: вирильным гипертрихозом, когда оволосение имеется даже в области грудины и на задней поверхности грудной клетки; вирилизацией наружных половых органов (увеличение головки клитора), стойкой аменореей. Ожирение — частый компонент этой патологии, причем оно носит универсальный характер, часто имеет место нигроидный акантоз. При гормональном обследовании больных с гипертекозом отмечается высокий уровень андрогенов, в основном Тст и андростендиона, при нормальном или даже низком содержании ЛГ и ФСГ в плазме.

По единодушному мнению клиницистов, диагноз гипертекоза устанавливается только при морфологическом исследовании яичников. Терапия кломифеном и другими стимуляторами овуляции неэффективна. Клиновидная резекция редко приводит к восстановлению овуляторного цикла. Тем не менее единственным способом лечения этой патологии



является удаление ткани не менее  $\frac{2}{3}$  яичников. После операции уменьшается гипертрихоз и масса тела, однако овуляции удается добиться очень редко.

**Лечение СПКЯ.** Пациентки с СПКЯ обращаются к врачу, как правило, по поводу бесплодия. Наличие ожирения и гипертрихоза их беспокоит гораздо меньше, так что в число предъявляемых жалоб иногда и не входит.

1. Терапию бесплодия при наличии ожирения (ИМТ > 26) обязательно начинают со **снижения массы тела**. С этой целью назначается редуccionная диета с ограничением углеводов, жиров и количества принимаемой пищи. Диета — **непременный фон медикаментозной терапии ожирения**. Калорийность пищи снижают за счет уменьшения потребления углеводов до 100–150 г и жиров до 40–50 г в сутки (в основном растительного происхождения). Суточное потребление белков можно доводить до 120–150 г, что снижает чувство голода и восполняет потерю белка, расходуемого в процессе неогликогенеза, активированного ГИ.

Первое место в терапии СПКЯ у женщин с ожирением занимает коррекция ИР и ГИ — ключевой патологии в формировании данного заболевания. В последние годы успешно применяется метформин, относящийся к классу бигуанидов. Препарат снижает уровень глюкозы в крови, подавляет неогликогенез в печени и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. В результате применения метформина при СПКЯ отмечено снижение массы тела, нормализация менструального цикла, уменьшение уровня Тст в крови [3, 44–46]. Рекомендуемая доза препарата — по 500 мг 3 раза в сутки в течение 4–6 мес.

Рекомендуется также троглизатон, тоже являющийся антидиабетическим препаратом, снижающим уровень инсулина. Применение троглизатона вызывает снижение уровня ЛГ и Тст [47, 48]. В России опыта применения этого препарата пока нет.

Снижению массы тела и уменьшению гиперандрогении способствует верошпирон — слабый диуретик и слабый антиандроген. Это препарат, требующий очень длительного применения. В последние годы он используется все реже, однако для лечения гирсутизма все еще применяется.

В последние годы появились данные о снижении массы тела под влиянием сибутрамина (меридиа). Препарат относится к регуляторам нейромедиаторного обмена. Меридиа регулирует обмен НА и серотонина в гипоталамических структурах, участвующих в регуляции пищевого поведения, стимулирует термогенез и, соответственно, повышает энергозатраты [49, 50]. Результаты его применения выявили снижение уровня триглицеридов, холестерина и повышение чувствительности к инсулину. Препарат рекомендуется для длительного применения. На фоне снижения массы тела на 15 %, как правило, происходит нормализация менструального цикла и снижение уровня Тст. Однако овуляция и беременность наблюдаются не всегда.

**2. Стимуляция овуляции** — второй этап лечения бесплодия у женщин с ожирением. Еще раз обращаем внимание на то, что начинать лечение бесплодия при СПКЯ с ожирением со стимуляции овуляции, особенно при значительном ожирении (ИМТ > 30), — врачебная ошибка.

Современная клиника накопила большой опыт применения кломифена для стимуляции овуляции, в том числе и при СПКЯ. Применение кломифена более эффективно у молодых женщин и при ИМТ > 30. Препарат назначают в дозе 50 мг с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й день самостоятельного или индуцированного гестагенами менструального цикла.

Некоторые авторы рекомендуют назначать кломифен на срок 5 дней со 2-го дня менструального цикла. Такой ранний прием препарата облегчает селекцию доминантного фолликула, повышая уровень ФСГ [51]. Контролируется действие кломифена УЗ-мониторингом роста фолликула и толщиной М-эха. При отсутствии эффекта (рост доминантного фолликула < 16 мм, толщина М-эха < 8 мм, гипотермичная II фаза) в следующем цикле доза кломифена повышается до 100, затем до 150 мг. Однако последнюю дозу следует считать чрезмерной из-за риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Овуляции удается добиться в 40–80 % случаев, однако частота наступления беременности примерно в 2 раза ниже. Около 20–30 % пациенток с СПКЯ кломифенрезистентны [3, 4, 45, 50]. Wu H. и соавт. считают, что о кломифенрезистентных ПКЯ

можно говорить через 6 мес. неэффективности стимуляции [51]. Мы полагаем, что неэффективность такой стимуляции очевидна уже через 3 мес.

**Стимуляция гонадотропными препаратами.** Используются препараты ФСГ: меногон — человеческий менопаузальный гонадотропин, высокоочищенный препарат, или синтезированный рекомбинантный ФСГ.

Учитывая повышенную чувствительность ПКЯ к стимуляции гонадотропинами, рекомендуется применение уменьшенных доз ФСГ [52]. Начальная доза — 37,5 МЕ вводится на 2-й день от начала менструальной реакции (или менструации) и каждые 7 дней повышается на 37,5 МЕ. Рекомендуемая максимальная доза не выше 225 МЕ. При достижении фолликулом преовуляторных размеров вводится разрешающая доза ХГ, например хумегон 10 000 МЕ, прегнил 5000 МЕ. Такой режим стимуляции позволяет избежать СГЯ. Повышенная чувствительность ПКЯ к стимуляции гонадотропными препаратами и кломифеном, усиливающими выброс ФСГ и ЛГ, объясняется обильным кровоснабжением стромы и высокой проницаемостью сосудов под влиянием повышенного уровня СЭФР.

Еще в 1988 г. Fleming В. и соавт. [53] предложили применять препараты аГнРГ для стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ и высоким уровнем ЛГ. Десенситизация гипофиза под влиянием этих препаратов повышает частоту овуляции после введения препаратов ФСГ. Наконец, к числу методов консервативной стимуляции овуляции относится процедура ЭКО. Согласно сводным данным, опубликованным J. Yarcia и соавт. [54], частота наступления беременности при ЭКО у женщин с СПКЯ составляет 26,5 %.

**3. Хирургическая стимуляция овуляции.** До сих пор самым эффективным методом лечения бесплодия при СПКЯ считается удаление части измененной ткани яичников — так называемая клиновидная резекция или каутеризация яичников с использованием различного вида энергий. Оба эти вмешательства проводятся эндоскопическим доступом.

Эндоскопический доступ заметно снизил частоту спаечного процесса по сравнению с хирургическим вмешательством

путем лапаратомии. Эффективность хирургического метода (независимо от метода — резекция, каутеризация) для обеспечения овуляции колеблется от 64 до 92 %, для наступления беременности — от 55 до 85 % [2–5].

Прогностически обнадеживающим признаком является менструальноподобная реакция, возникающая в течение 3 дней после операции. При отсутствии овуляции в течение 3 мес. после вмешательства рекомендуется стимуляция овуляции кломифеном. Допустима стимуляция кломифеном сразу после операции (в первом же менструальном цикле). Эффективность хирургического метода стимуляции овуляции и фертильности объясняют удалением патологически измененной андрогенсекретирующей ткани, что приводит к нормализации секреции гонадотропинов.

Итак, лечение ановуляторного бесплодия при СПКЯ включает: снижение веса (при ожирении) → стимуляция овуляции кломифеном → стимуляция гонадотропинами → стимуляция сочетанием аГнРГ и гонадотропинов → ЭКО. Место, которое займет в этом ряду ЭКО, зависит в основном от желания пациентки. Место хирургической стимуляции овуляции определяет лечащий врач.

Мы считаем целесообразным начинать лечение бесплодия при СПКЯ с хирургического метода в следующих случаях:

- при сочетании СПКЯ с рецидивирующими ДМК и ГЭ независимо от наличия или отсутствия ожирения;
- у женщин с нормальной массой тела при значительном повышении уровня ЛГ в плазме крови;
- у женщин старше 35 лет даже при наличии ожирения, в этом случае сразу после операции проводят интенсивную терапию ожирения.

Хотя хирургическое лечение бесплодия при СПКЯ достаточно эффективно, имеется ряд факторов, снижающих его результаты. Например, это образование спаек, которое резко снижается при эндоскопическом доступе. Также снижают частоту наступления беременности и регуляции цикла следующие факторы:

- длительность ановуляции и возраст женщины старше 30 лет;
- яичники большого размера с подкапсульным расположением атретических фолликулов вокруг гиперплазированной стромы;
- выраженные ИР и ГИ независимо от массы тела;
- нарушения менструального цикла по типу аменореи.

Удаление части яичниковой ткани не может устранить сложные, генетически обусловленные, нарушения стероидогенеза и ИР. Клиницисты знают, что после хирургического лечения беременность наступает в первые 2 года после операции, а через 5 лет обычно восстанавливается клиническая картина СПКЯ. В редких случаях симптомы гиперандрогении и ановуляции не возвращаются. И в этом еще одна загадка СПКЯ.

**Лечение гирсутизма.** Поскольку гирсутизм определяется гиперандрогенией, для лечения используют препараты, влияющие на метаболизм андрогенов:

- снижающие образование андрогенов;
- подавляющие рецепторы андрогенов;
- подавляющие энзимные системы, участвующие в синтезе андрогенов, в продукции (внегонадной) Тст и превращении его в ДТ.

Продукцию андрогенов подавляют КОК. При этом нельзя рекомендовать контрацептивы, содержащие производные 19-норстероидов, обладающие андрогенной активностью (норэтинодрел, норгестрел, этинодиола диацетат). Рекомендуются гормональные контрацептивы, содержащие ципротерона ацетат, т. е. обладающие антиандрогенным эффектом. По крайней мере, требуется три месяца приема гормональных контрацептивов, чтобы снизить уровень ЛГ, повысить уровень ГСПС и уменьшить образование андрогенов в яичниках [55]. Особенно эффективно применение комбинации ОК, содержащих ципротерона ацетат и ЭЭ (диане) и ципротерона ацетат (андрокур), в дозе 10, 25, 50 мг в течение с 1-го по 10-й день цикла, в следующие 15 дней — только диане. Гирсутизм уменьшается уже

через 3 мес. при таком лечении. Препараты рекомендуется применять в течение 3 лет.

К антиандрогенам, кроме ципротерона ацетата, относится верошпирон (спиронолактон). Препарат блокирует рецепторы Тст и препятствует образованию ДТ, биологически более активного андрогена, а также влияет на энзимные системы, участвующие в синтезе Тст [56].

Подавляет гирсутизм также препарат флутамид, предложенный для лечения рака предстательной железы. Механизм действия этого препарата основан на блокаде рецепторов Тст и незначительном подавлении его синтеза. Доза препарата — 250–500 мг в сутки в течении 6 мес. и более. Клинический эффект отмечается через 3 мес., уровень андрогенов при этом мало снижается.

Финастерид — специфический ингибитор энзима 5 $\alpha$ -редуктазы и, следовательно, подавляет синтез ДТ из Тст. Предложен, так же как и флутамид, для лечения рака предстательной железы.

Подавление синтеза Тст вызывают препараты аГнРГ — золадекс, люкрин-депо, декапептил, бусерелин и др. Препараты вызывают «медикаментозную кастрацию», резкое подавление выделения гонадотропинов гипофизом и — опосредованно — подавление синтеза стероидов в яичниках. На фоне приема этих препаратов может развиваться картина КС — дефицита эстрогенов.

Медикаментозное лечение гирсутизма — процесс длительный, и поэтому многие женщины предпочитают различные виды эпиляции (электрическую, лазерную, химическую, механическую).

**Лечение осложнений СПКЯ.** В случаях, когда пациентка не заинтересована в беременности и наличие гирсутизма и ожирения ее не волнует, следует убедить ее в необходимости снижения массы тела и проведении лечения с целью профилактики и лечения метаболических нарушений (диабета, гипертензии, атеросклероза).

Учитывая риск развития ГЭ, женщинам с СПКЯ, особенно при ожирении, при наличии аменореи рекомендуется

эхоскопический контроль за состоянием эндометрия, а при увеличении к тому же толщины эндометрия более 12 мм — выскабливание под контролем ГС с тщательным гистологическим исследованием.

С целью профилактики ГЭ рекомендуется назначение ОК третьего поколения, в которых гестагенный компонент не обладает андрогенным действием, или проведение циклической (вторая фаза цикла) терапии производными П (дюфастон, МПА). Лечение имеет длительный характер — 6 мес. и более.

В заключение еще раз подчеркнем, что лечение СПКЯ, помимо восстановления фертильности, необходимо для коррекции метаболических нарушений, являющихся фоном развития ИНСД, раннего атеросклероза, гипертензии, а также высокого риска развития гиперплазии и аденокарциномы эндометрия.

### Список литературы

1. Пищулин А. А. и соавт. // Проблемы репродукции. 1999. № 3. С. 6–17.
2. Balen A. Polycystic Ovary Syndrom. ed. Homburg R. London, 2001. P. 19–29.
3. Геворкян М. А. Эндокринно-метаболические и молекулярнобиологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с СПКЯ: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
4. Гаспаров А. С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения женщин репродуктивного возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
5. Homburg R. Polycysti Ovary Sindrom. ed Homburg R. London, 2001. P. 1–11.
6. Железнов Б.И. // Акушерство и гинекология. 1982. № 2. С. 10–16.
7. Fulgeshi A. et al. // Fertility & Sterility. 2001. Vol. 76 (2). P. 326–31.
8. Adams J. et al. // British Medical Journal. 1986. Vol. 293. P. 355–59.
9. Зыкин Б. И., Буланова М. Н. в кн.: Допплерография в гинекологии. М., 2000. С. 99–106.
10. Battaglia C. et al. // Ultrasoind in Obstetrics & Gynecology. 1998. Vol. 11 (5). P. 332–37.
11. Burghen I. et al. // Journal Clinic Endocrinol & Metabolism. 1980. Vol. 50. P. 113–116.

12. *Shohami Z., Weissman A.* // *Fertility & Reprod. Medic.* ed Kempers et al. 1998. P. 263–272.
13. *Nestler J. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1997. Vol. 82. P. 4075–4079.
14. *Norman R. et al.* // *Fertility & Sterility.* 1996. Vol. 66. P. 942–947.
15. *Кононенко И. В. и соавт.* // *Проблемы эндокринологии.* 1999. № 2. С. 36–41.
16. *Wild R. et al.* // *American Journal Obstetrics & Gynecology.* 1992. Vol. 116. P. 1191–1198.
17. *Lanzone A. et al.* *Advances Gynecological Endocrinology* / Ed. Genazzani A. et al. 2002. P. 37–44.
18. *Legro R. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1999. Vol. 84. P. 165–169.
19. *Демидова Н. Ю. и соавт.* *Клиническая эндокринология.* 1998. № 1. С. 3–27.
20. *Agrawal S. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1996. Vol. 81. P. 3686–3691.
21. *Mason H. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1995. Vol. 80. P. 2053–2056.
22. *Franks S.* *Polycystic Ovary. Sindrom.* / Ed. Homburg R. 2001. P. 29–37.
23. *Talbot J. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1996. Vol. 81. P. 1979–1983.
24. *Straus J. et al.* *Advances Gynecological Endocrinology* / Ed. Genazzani A. et al 2001. P. 25–33.
25. *Balen A. et al.* // *Human Reproduction.* 1995. No. 10. P. 2107–2111.
26. *Pasquali R. et al.* // *Contraception, Fertility & Sterility.* 1998. 26. 5. P. 372–375.
27. *Hershlag A., Peterson C.* *Novak's Gynecology.* 1996 ed. 12. Ч. 5. Гл. 25. С. 833–885.
28. *Almahbobi J. et al.* // *Clinical Endocrinology.* 1996. Vol. 44. P. 571–580.
29. *Erikson J.* *Polycystic. Ovary Syndrom.* Cambridge, 1992. P. 111–128.
30. *Jiudice L.* *Polycystic. Ovary Syndrom* / Ed. Hamburg R. 2001. P. 79–92.
31. *Agrawal R. et al.* // *Human Reproduction.* 2000. No. 3. P. 112–115.
32. *Серов В. Н.* *Послеродовые нейроэндокринные заболевания.* М., 1978.
33. *Рубченко Т. И.* *Функциональное состояние яичников и выбор тактики ведения больных нейроэндокринным синдромом: Дисс. ... канд. мед. Наук. М., 1988.*
34. *Улятовская Л. Н.* *Лечение больных послеродовым ожирением: Дисс. ... канд. мед. М., 1986.*



35. Серов В. Н. и соавт. // Акушерство и гинекология. 1989. № 2. С. 10–13.
36. Серов В. Н. и соавт. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М., 1995.
37. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М., 1989.
38. Бохман Я. В. и соавт. // Проблемы репродукции. 1995. № 5. С. 42–48.
39. Hamilton-Fairby D. // Ann. Voiology Reprod. Med. 1993. P. 71–80.
40. Демидов В. Н., Зыкин Б. И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М., 1990.
41. Зыкин Б. И. и соавт. Клиническое руководство по УЗ диагностике / Под ред. Митькова В. В. и Медведева М. В. 1997. С. 132–174.
42. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Клиническая трансвагинальная эхография. М., 1997. С. 29–35.
43. Селезнева Н. Д., Железнов Б. И. Доброкачественные опухоли яичников. М., 1982. С. 146–190.
44. Мишнева Н. Г. и соавт. // Проблемы репродукции. 2001. № 3. С. 8–11.
45. Овсянникова Т. В. и соавт. // Проблемы репродукции. 1999. № 2. С. 34–38.
46. La Marca et al. // Fertility & Sterility. 1999. Vol. 72. P. 985–989.
47. Dunaif A. et al. // Journal Clinic Endocrinol & Metabolism. 1996. Vol. 81. P. 3299–3306.
48. Hasegawa J. et al. // Fertility & Sterility. 1999. 71. 2. P. 332–37.
49. Тхостова Э. Б. Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2001. 3. 18. С. 51–55.
50. Бутрова С. А. Клиническая фармакология и терапия. 2001. С. 271–274.
51. Wu H. et al. // Fertility & Sterility. 1989. Vol. 52. P. 564–568.
52. Tarlakis B., Bili H. Advances Gynecological Endocrinology / Ed Genazzani A. et al. 2001. P. 79–83.
53. Fleming R. et al. // American Journal Obstetrics & Gynecology. 1988. Vol. 159. P. 376–381.
54. Garcia-Velasco J. et al. Advances Gynecological Endocrinology / Ed Genazzani A. et al. 2001. P. 170–180
55. Prelevic Y. et al. Ann. N-Y Acad. Sei. 1993. 687. P. 255–262.
56. Lobo R. // Clinical Obstetrics & Gynecology. 1985. Vol. 13.3. P. 633–47.

## 4.6. Врожденная дисфункция коры надпочечников

В специальной литературе, рассматривающей проблему бесплодия в сочетании с гиперандрогенией, подавляющее большинство работ посвящено СПКЯ. Интерес к этой патологии понятен, однако клинический опыт показал, что очень часто надпочечниковая гиперандрогения не диагностируется, пациентки с этой патологией длительно лечатся по поводу диагноза СПКЯ; более того, нередко им производится резекция яичников, которая, естественно, не дает желаемого эффекта (наступления беременности).

**Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)** — вариант одной из форм АГС, т. е. нарушения синтеза стероидов коры надпочечников, в результате которого в ней повышается синтез андрогенов (рис. 4.8). Причиной гиперпродукции андрогенов является дефицит энзимной системы P-450 C21-гидроксилазы. Ген, экспрессирующий эту систему, локализуется в коротком плече 6-й аутосомы. Мутация этого гена обуславливает уменьшение образования P-450 C21-гидроксилазы и приводит к накоплению предшественника андрогенов — 17-ОНП, который превращается в андростендион → ДЭА и Тст [1, 2, 3].

Дефицит энзимной системы наследуется рецессивно, и клинические симптомы гиперандрогении манифестируют у 25 % потомства, если мутантный ген имеется у обоих родителей. В 50 % случаев дети являются носителями мутантного гена [1].

Клинические проявления и носительство мутантного гена чаще встречаются у женщин Испании, Италии, Израиля [4].

Клинические проявления АГС зависят от степени дефицита энзимной системы и периода жизни, в котором увеличивается синтез андрогенов. В случаях **классического АГС**, называемого **простой вирилизирующей формой АГС**, гиперандрогения начинается во внутриутробном периоде на 11–12-й неделе с началом гормональной функции коры надпочечников. В физиологических условиях кора надпочечников играет важную роль в функционировании фетоплацентарного комплекса. В так называемой фетальной зоне коры надпочечников, которая

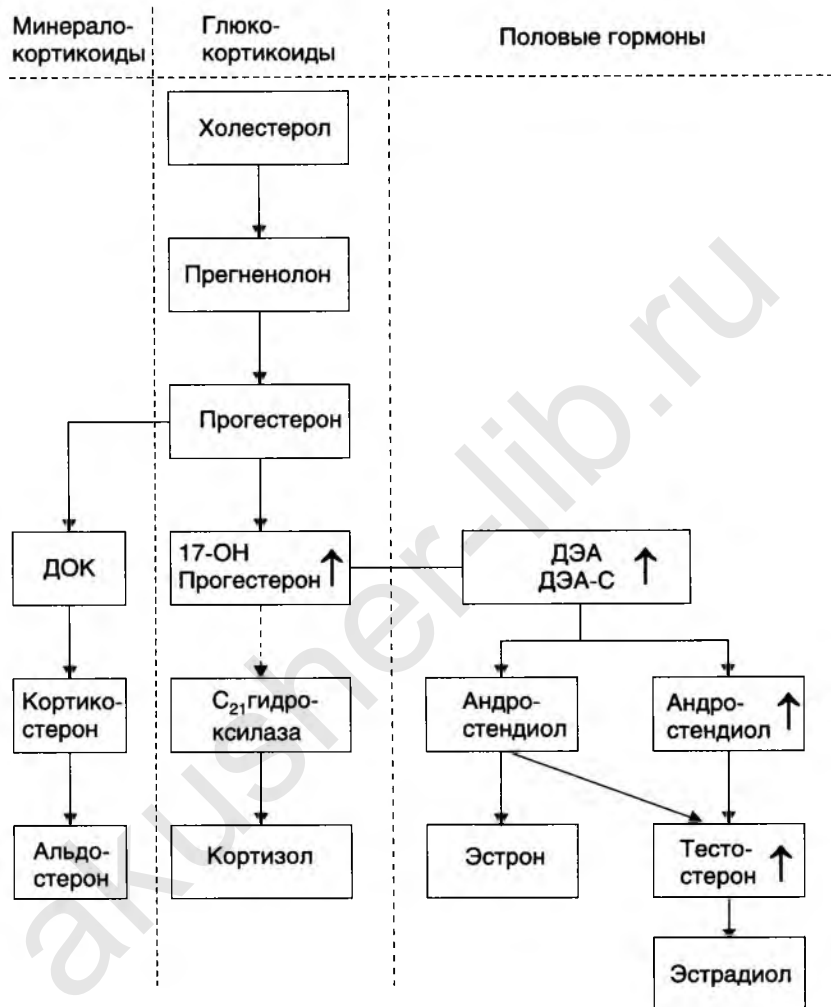


Рис. 4.8. Стероидогенез в надпочечниках при АГС

после рождения ребенка превращается в сетчатую, вместо синтеза андрогенов происходит образование ДЭА-С, до 90 % которого в плаценте превращается в эстриол — главный гормональный протектор беременности [5, 6].

Madden J. и соавт. [7] еще в 1978 г. показали, что кора надпочечников плода секретирует ДЭА-С в 10 раз больше, чем надпочечники матери.

В норме сразу после рождения ребенка фетальная зона коры надпочечников подвергается инволюции. При АГС она остается гиперплазированной, чем и обусловлено второе название АГС — **врожденная гиперплазия коры надпочечников**. Гиперандрогения, начавшаяся внутриутробно на 11–12-й неделе беременности, вызывает вирилизацию наружных половых органов плода женского пола: penisобразное развитие клитора, неразделение уrogenитального синуса (нижней трети влагалища и уретры), слияние нижней трети больших срамных губ. При рождении ребенка может быть даже неправильно установлен его пол, если перечисленные нарушения оценивались как гипоспадия и крипторхизм мальчиков. Гиперандрогения, продолжающаяся в раннем детском возрасте, вызывает быстрый рост и развитие мышечной ткани, раннее половое оволосение, которое к 10–12 годам приобретает характер вирильного гипертрихоза. В яичниках нарушается фолликулогенез, отсутствует овуляция, менархе не наступает, развивается аменорея. Такие дети являются пациентами педиатров, ибо клиническая симптоматика еще в раннем детском возрасте заставляет их родителей обращаться к врачу. Частота этой патологии составляет 1 на 1500 родов. В 1960–1980 гг. АГС не только был подробно описан, но и была разработана тактика его лечения, что позволяло своевременно произвести хирургическую коррекцию наружных половых органов у ребенка и направить его дальнейшее развитие по женскому типу. Эта патология является *гетеросексуальной формой ППП* [8–10].

Гораздо чаще встречается так называемая **не классическая, мягкая или поздняя форма АГС**, которую удачно назвали ВДКН. При этой форме дефект синтеза стероидов в коре надпочечников манифестирует в более позднем возрасте, в периоде адренархе (в пубертатном возрасте), или даже во втором десятилетии жизни после родов, аборт, т. е. в периоды физиологического усиления гормональной функции коры надпочечников. Возможно, проявление надпочечниковой гиперандрогении

в пубертатном возрасте обусловлено увеличением секреции инсулина, которое является физиологической реакцией в этот период жизни, так же как увеличение секреции гонадотропинов и ГР. Увеличение секреции инсулина, как и в патогенезе яичниковой гиперандрогении (при ПКЯ), повышает образование Р-450 С17-гидроксилазы — ферментной системы, активирующей синтез андрогенов из предшественников — 17-ОНП [11, 12, 13].

При ВДКН нарушается только синтез андрогенов, а секреция жизненно важных глюко- и минералокортикоидов (кортизола, дезоксикортикостерона, альдостерона) остается в норме. Это указывает на существование еще не изученных механизмов регуляции функции надпочечников, кроме АКТГ [3, 14, 15].

Примерно у 25 % женщин, обратившихся к врачу по поводу гирсутизма, бесплодия, невынашивания ранних сроков, нарушений менструального цикла, имелся ВДКН.

### **Клиническая картина**

**Пубертатная форма ВДКН.** Избыточное образование андрогенов начинается с наступлением периода адренархе и совпадает с физиологической активацией гормональной функции надпочечников. Весьма характерным для таких девочек является быстрый рост, превышающий обычный «скачок роста», в связи с чем они обычно выше своих сверстниц. В их телосложении также проявляется влияние андрогенов: широкие плечи, суженный таз, отсутствие жировых отложений на бедрах и ягодицах, несколько гипопластичные молочные железы. Все это придает облику девушек так называемый спортивный тип. Кстати, они охотно занимаются спортом. Избыток андрогенов, обладающих анаболическим действием, хорошее развитие мускулатуры позволяют им добиваться успехов в тех видах спорта, которые требуют физической силы и выносливости (волейбол, гребля, велоспорт).

Постоянным симптомом является гирсутизм, обычно выраженный не очень сильно: единичные стержневые волосы над верхней губой, щеках (бакенбарды), на околососковых полях; отмечается оволосение белой линии живота, промежности,

бедер, голеней. Проявлением гиперандрогении служат множественные угри, пористая жирная кожа лица и спины. Нередко отмечается умеренная гипоплазия малых и больших половых губ, несколько увеличенное расстояние от основания клитора до наружного отверстия уретры, умеренно выраженная гипоплазия матки.

Менархе у большинства наступает в 14–16 лет, менструации носят нерегулярный характер и имеют тенденцию к задержкам. Характер менструального цикла и гирсутизм четко коррелируют с гиперандрогенией: чем выше уровень андрогенов, тем реже менструации (вплоть до аменореи), более выражены гирсутизм и гипоплазия молочных желез.

**Постпубертатная форма.** Молодые женщины, живущие половой жизнью, обращаются к врачу по поводу нерегулярных скудных менструаций, отсутствия беременности, гирсутизма. Нередко у них отмечаются самопроизвольные прерывания беременности в ранние сроки (5–10 нед.).

При тщательно собранном анамнезе удается выяснить, что у таких пациенток вскоре после менархе были задержки менструации, а половое оволосение сразу приобрело избыточный характер. Эти симптомы указывают на начало гиперандрогении еще в пубертатном возрасте.

Избыточное выделение андрогенов тормозит выделение гонадотропинов и нарушает циклические процессы в яичниках. При этом возможны различные степени нарушения функции яичников:

- подавляется рост и созревание фолликулов на ранних стадиях фолликулогенеза;
- тормозится рост, созревание фолликулов и яйцеклетки, неспособной овулировать, что проявляется ановуляцией;
- овуляция происходит, но развившееся желтое тело неполноценно; несмотря на регулярные менструации, имеется недостаточность лютеиновой фазы цикла. Для всех этих вариантов гипофункции яичников характерно бесплодие;
- беременность возможна, но обычно прерывается самопроизвольно на ранних стадиях, до образования плаценты.

И хотя наступает овуляция, происходит зачатие и nidация оплодотворенной яйцеклетки, но, поскольку желтое тело беременности неполноценно в условиях гиперандрогении, беременность прерывается. Этому также способствует склерозирование сосудов эндо- и миометрия и хориона, наблюдающееся при данной патологии. В эндометрии возникают разрывы сосудов с кровоизлияниями в децидуальную оболочку. Образуются гематомы, и происходит отслойка хориальной ткани. Частота невынашивания беременности достигает 26 %, примерно в 17 % наблюдений происходит гибель зародыша и прекращение развития беременности.

### Диагностика

Диагностика представляет известные трудности. Важную роль играет анамнез. При его сборе необходимо выяснить наличие гирсутизма, нарушений менструального цикла у сестер, матерей, родственниц по материнской и отцовской линии. Наличие этих симптомов характерно для ВДКН в отличие от других форм вирилизации у женщин. Характерны также раннее появление и быстрое развитие чрезмерного полового оволосения, задержка менархе, нерегулярные менструальные циклы с тенденцией к задержкам.

Патогномоничными являются особенности телосложения (широкие плечи, суженный таз), гирсутизм, наличие угревой сыпи, умеренная гипоплазия молочных желез. В отличие от других эндокринных нарушений, сопровождающихся гирсутизмом, не характерно повышение массы тела, подкожный жировой слой, как правило, развит довольно слабо.

В диагностике ВДКН важная роль принадлежит **гормональным исследованиям**. До настоящего времени диагностическую ценность сохраняет определение 17-КС — метаболитов андрогенов в моче до и после приема глюкокортикоидных препаратов (проба с дексаметазоном). Более точные данные получают при определении ДЭА-С, Тст и 17-ОНП до и после указанной пробы. Снижение содержания 17-КС в моче и Тст, 17-ОНП и ДЭА-С в крови после применения препаратов, тормозящих

выделение АКТГ, указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Важную диагностическую роль играет проба с препаратами АКТГ (синактен депо). Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с СПКЯ.

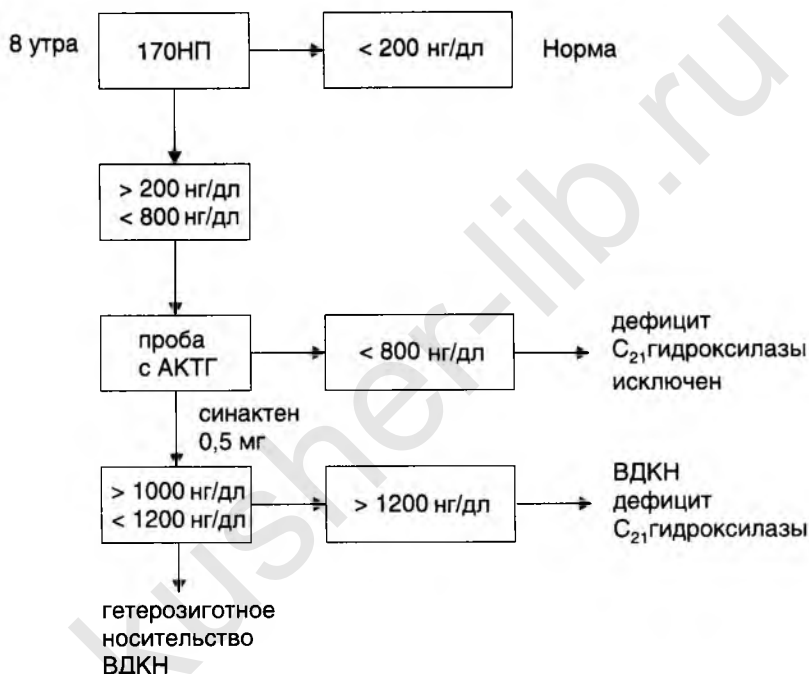
Важное диагностическое значение имеет УЗ-картина яичников, подробно описанная в разделе, посвященном СПКЯ. Поскольку при ВДКН имеет место ановуляция, эхоскопически отмечают фолликулы различной степени зрелости, не достигающие овуляторных размеров — так называемые МФЯ. И самое главное, объем яичников при ВДКН не превышает 9 см<sup>3</sup>, т. е. яичники достигают размеров, характерных для СПКЯ, и не имеют выраженной гиперэхогенной стромы, площадь которой превышает площадь фолликулов [17]. Для ВДКН характерна также базальная Т° с удлиненной первой фазой и резко укороченной второй — гипертермической — фазой, чаще отмечают монофазную базальную Т°.

Сложности в диагностике ВДКН возникают в тех случаях, когда имеется *сочетанная форма гиперандрогении ВДКН и ПКЯ*. Такое сочетание встречается у женщин с гирсутизмом, редкими месячными и бесплодием достаточно часто — по данным ряда авторов, в 30–40 % случаев [18, 19, 20, 21]. Исчерпывающего объяснения этому пока еще нет. Однако можно предположить, что имеет место не только врожденный дефицит энзима Р-450 С21-гидроксилазы в надпочечниках, но и избыточное образование энзима Р-450 С17-гидроксилазы в яичниках, также врожденного характера. Возможно, надпочечниковая гиперандрогения вызывает нарушение фолликулогенеза и развитие фолликулов останавливается на стадии малых антральных, тека клетки которых секреторируют андрогены [20–22].

В синтезе стероидов яичников энзимная система Р-450 С21-гидроксилаза не участвует, поскольку в яичниках не экспрессируется ген, активирующий этот энзим [1]. Следовательно, определить источник гиперандрогении (яичники или надпочечники) можно, используя пробу с препаратом АКТГ. После внутривенного введения препарата АКТГ (синактен депо) через 8–9 час в крови увеличивается содержание 17-ОНП —



предшественника андрогенов, на уровне которого в надпочечниках проявляется дефицит Р-450 С-21 гидроксилазы (рис. 4.9). С помощью этой пробы Дзенис И. Г. [23] выявила дефект синтеза стероидов в надпочечниках не только при ВДКН, но и у носителей дефектного гена, не имевших клинических проявлений гиперандрогении.



**Рис. 4.9.** Гормональная диагностика ВДКН (модификация схемы Speroff L. et al. [26])

Такие же результаты получили и Овсянникова Т. Р. с соавт. [24] и другие авторы, показавшие, что концентрация 17-ОНП после стимуляции АКТГ при ВДКН, манифестировавшей после пубертата, увеличивается в 5 раз и превышает 1000 нг/дл при нормальном содержании 17-ОНП до 200 нг/дл [2, 25, 26].

Дифференциальную диагностику проводят с вирилизующими опухолями надпочечников. Основным отличием опухоли

является внезапно начавшаяся и быстро прогрессирующая вирилизация: аменорея, атрофия молочных желез, увеличение клитора, нарастающий вирильный гипертрихоз, нередко с одновременным облысением головы.

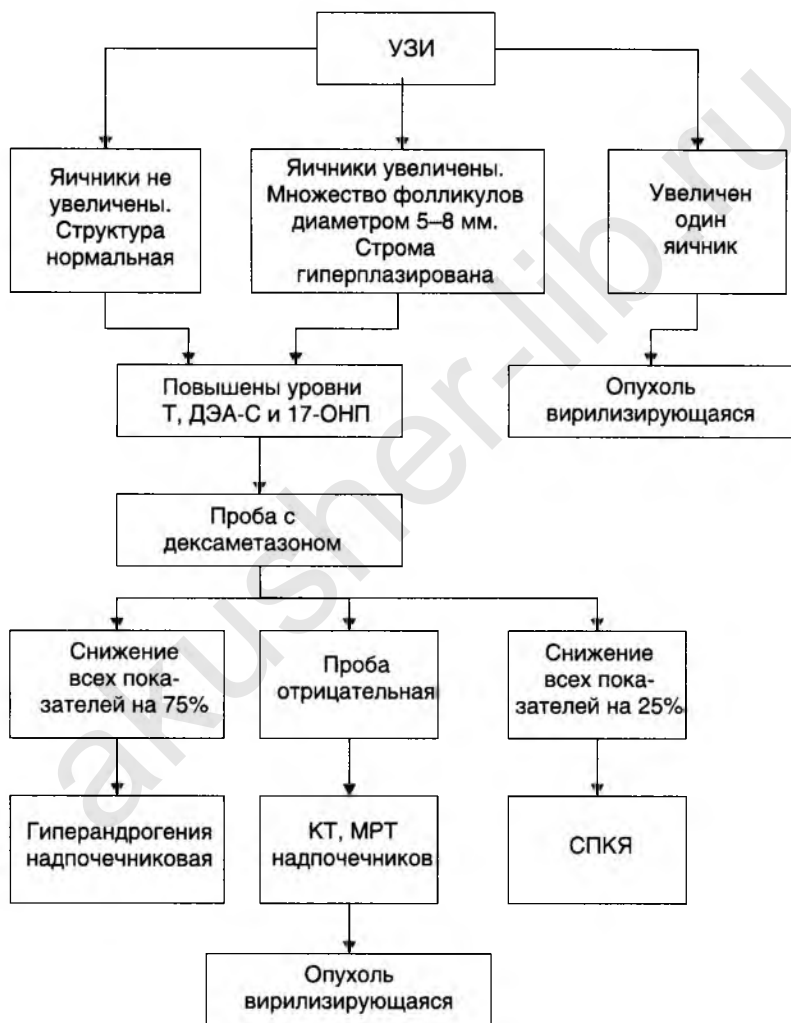


Рис. 4.10. Диагностика гиперандрогении

Наличие опухоли надпочечников подтверждают данные гормональных исследований: выделение 17-КС с мочой и резко повышенное содержание ДЭА ДЭА-С, Тст, 17-ОНП в крови, которое не снижается после приема дексаметазона, что свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью.

Подтверждает наличие опухоли надпочечников эхоскопия; успешно используются КТ и МРТ, позволяющие выявить опухоли весьма малых размеров (диаметром до 1 см).

Дифференциальная диагностика с вирилизующими опухолями яичников облегчается данными гинекологического исследования (обнаружение одностороннего увеличения яичников) и подтверждается УЗ-исследованием или диагностической лапароскопией.

Вирилизующие опухоли надпочечников чаще имеют доброкачественный характер. Вирилизующие опухоли яичников по своему происхождению относятся к опухолям из стромы половых тяжей (андробластомам) и происходят из элементов мужской части эмбриональной гонады (клетки Сертоли и Лейдига); малигнизация их и характер течения имеют четкую положительную корреляцию со степенью дифференцировки клеточных элементов опухоли [16].

Дифференциально-диагностические признаки ВДКН и СПКЯ представлены в табл. 4.4.

Таблица 4.4

**Дифференциально-диагностические признаки ВДКН и СПКЯ**

Показатели	ВДКН	СПКЯ
Тст	Повышен	Повышен
ДЭА, ДЭА-С	Повышены	В норме или повышены
17-ОНП	Повышен	В норме
ЛГ/ФСГ	< 2	> 2,5
Проба с дексаметазоном (снижение показателей)	на 75 %	на 25 %
Проба с синактеном	Повышение уровня 17-ОНП	Уровень 17-ОНП не изменяется

Таблица 4.4 (окончание)

Показатели	ВДКН	СПКЯ
Базальная T°	НЛФ	Монофазная
Степень выраженности гирсутизма	+++	++
ИМТ	< 25 кг/м <sup>2</sup>	> 25 кг/м <sup>2</sup>
Морфотип	Интерсексуальный	Женский
Генеративная функция	Бесплодие, невынашивание в I триместре	Первичное бесплодие
Менструальный цикл	Неустойчивый, с тенденцией к олигоменорее	Олиго-, аменорея, ДМК
Яичники (УЗИ)	Фолликулы различной стадии зрелости. Объем < 9 см <sup>3</sup>	Увеличены за счет стромы, фолликулы диаметром до 5–8 мм. Объем > 9 см <sup>3</sup>

Итак, диагностика ВДКН основана на следующих признаках:

- указание на наличие гирсутизма и невынашивание ранних сроков у сестер и родственниц по материнской и отцовской линии;
- позднее менархе (15–16 лет);
- гирсутизм и нерегулярные менструации с периода менархе;
- повышенное содержание Тст, ДЭА-С, ДЭА и 17-ОНП в крови и уменьшение его до нормы после приема дексаметазона;
- повышение уровня 17-ОНП после пробы с синактеном депо (препарат АКТТ).

**Лечение.** Для коррекции нарушений гормональной функции коры надпочечников используют глюкокортикоидные препараты. В 1950 г. Wilkins L. [8] предложил применять кортизол для лечения АГС, и с этого времени принцип лечения — подавление выделения АКТГ передней долей гипофиза препаратами глюкокортикоидного ряда — не менялся. В настоящее время чаще всего применяют дексаметазон. Дозу препарата определяют под

контролем содержания Тст, ДЭА-С и 17-ОНП в крови, уровень которых на фоне приема дексаметазона не должен превышать также измерение базальной  $T^{\circ}$  и изменение характера менструального цикла. Укорочение интервалов между менструациями, появление двухфазной температуры служат достоверными признаками эффективности лечения.

При отсутствии полноценной второй фазы менструального цикла кроме глюкокортикоидных препаратов назначают еще кломифен по общепринятой схеме — 50 мг в сутки с 5-го по 9-й или с 3-го по 7-й дни цикла. Иногда дозу препарата увеличивают до 100 мг в сутки.

На фоне такого, сочетанного, лечения у женщин часто наступает беременность. При этом терапию глюкокортикоидными препаратами прерывать не следует во избежание самопроизвольного выкидыша или прекращения развития оплодотворенной яйцеклетки. Вопрос о длительности гормональной терапии во время беременности и целесообразности ее сочетания с другими препаратами решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Для стимуляции овуляции можно использовать гонадотропные препараты ФСГ и ЛГ по обычной схеме, но на фоне приема глюкокортикоидов.

Для уменьшения гирсутизма чаще всего применяют ОК, содержащие эстрогены и гестагены. Под влиянием  $E_2$ , содержащегося в препаратах, свободный Тст переходит в связанные с белком формы, так как эстрогены повышают содержание в крови ГСПС. Уровень свободного Тст снижается, и уменьшается гирсутизм.

При сочетании ВДКН и СПКЯ, которое встречается не так редко, основную сложность для практического врача представляет лечение бесплодия, т. е. стимуляция овуляции.

Медикаментозная стимуляция овуляции кломифеном при ВДКН эффективна только на фоне приема глюкокортикоидов, т. е. при подавлении синтеза андрогенов надпочечников. Однако ПКЯ часто кломифенрезистентны, а применение гонадотропинов чревато развитием СГЯ [27]. В возрасте старше 30 лет,

при неэффективном лечении бесплодия в течение более 3 лет, при характерной УЗ-картине ПКЯ (объем яичников  $> 9 \text{ см}^3$ , увеличение площади стромы, наличие фолликулов диаметром 5–8 мм с подкапсульным расположением (чаще, чем с диффузным)) тактика врача должна быть активной. Целесообразно хирургическое вмешательство (резекция, каутеризация яичников эндоскопическим путем) и сразу после операции следует начинать прием глюкокортикоидов (дексаметазон, преднизолон, метипред в дозе, контролируемой уровнем андрогенов в плазме, УЗ-картиной, М-эхо и диаметром фолликулов).

Применение гормональных контрацептивов у женщин с ВДКН не должно быть длительным. Антигонадотропный эффект препаратов подавляет образование гонадотропинов в передней доле гипофиза, что нежелательно при данной патологии, при которой функция яичников угнетена.

Выбор лечебного препарата у больных с ВДКН определяется целью терапии: стимуляция овуляции, подавление гирсутизма, нормализация менструального цикла.

По нашему мнению, ВДКН далеко не всегда нуждается в лечении. Как правило, ВДКН не сопровождается метаболическими нарушениями и ГЭ, присущими СПКЯ. Поэтому, если пациентка не делает проблемы из гирсутизма и нерегулярных месячных с интервалом 30–40 дней и особенно если у нее были благополучно закончившиеся беременности, а в новой беременности она не заинтересована, терапия глюкокортикоидными препаратами не показана.

### Список литературы

1. *Speroff L. et al.* // *Gynecological Endocrinology & Infertil.* ed 5. — 1994. No. 2. P. 3–16.
2. *Hershlag A., Peterson A.* // *Novak's Gynecol.* ed 12. — 1996. Vol. 25. P. 849–852.
3. *Tempon A.* *Advances Gynecological Endocrinology* / Ed. Genazzani A. et al. 2001. P. 13–20.
4. *New M.* // *American Journal Med.* 1995. Vol. 98. P. 2–8.
5. *Siiteri P., Mc. Donald P.* // *Journal Clinic. Endocrinol. & Metabolism.* 1966. Vol. 26. P. 751–755.

6. *Voutilainen R. et al.* // *Journal Clinic. Endocrinol. & Metabolism.* 1991. Vol. 72. P. 761–765.
7. *Madden J. et al.* // *American Journal Obstetrics & Gynecology.* 1978. Vol. 132. P. 392–396.
8. Уилкинс Л. Диагностика и лечение эндокринных нарушений в детском и юношеском возрасте / Пер. с англ. 1963. С. 247–280.
9. Тумилович Л. Г. Преждевременное половое созревание девочек. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1972.
10. Жуковский М. А. Детская эндокринология. М., 1982. Т. 6. С. 190–215.
11. *Mesiano S. et al.* // *Clinic. Endocr.* 1997. Vol. 46. P. 131–135.
12. *Escolar-Morreale H. et al.* // *Fertility & Sterility.* 1998. Vol. 70. P. 1090–1100.
13. *Nieschlog E. et al.* // *Journal Endocrinology.* 1973. Vol. 57. P. 123–134.
14. *Genazzani A. et al.* // *Journal Steroid. Biochem.* 1979. Vol. 11. P. 571–577.
15. *Briges N. et al.* // *Journal Clinic. Endocrinol. & Metabolism.* 1998. Vol. 83. P. 3750–3753.
16. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников. М., 1961. Гл. 6. С. 210–260.
17. Жаркин Н. А., Кузьмин С. А. // Проблемы репродукции. 2001. № 6. С. 27–31.
18. Овсянникова Т. В. и соавт. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма. 2000. № 2. С. 42–44.
19. Пищулин А. А. и соавт. Современные концепции эндокринологии. М., 1999. С. 8–12.
20. *Avivi J.* // *Fertility & Sterility.* 1996. Vol. 664. P. 557–562.
21. *Rosenfeld R.* Polyc. Ovar. Syndrom / Ed. R. Homburg. 2001. P. 51–60.
22. *Ehrmann D. et al.* // *Endocrinol. Rev.* 1995. Vol. 16. P. 322–353.
23. Дзенис И. Р. и соавт. // Проблемы репродукции. 1997. № 3. С. 18–22.
24. Овсянникова Т. В. и соавт. // Проблемы репродукции. 2001. № 1. С. 30–35.
25. *Miller W. C.* // *Endocrinol & Metabolism.* 1994. Vol. 78. P. 241–246.
26. *Speroff L. et al.* *Gynecol. Endocrin Intertility* ed 6. — 1999. II. 13. 538.
27. *Asch R. et al.* // *Serono fertility series.* 1997. No. 1. P. 35–50.

# Гормонально-зависимые нарушения функции репродуктивных органов

## 5.1. Гиперплазия эндометрия

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — избыточная пролиферация эпителия и, в меньшей степени, стромы — частая патология, требующая пристального внимания, поскольку может явиться фоном для развития аденокарциномы. Эволюция гиперплазии в аденокарциному процесс необязательный, но возможный при наличии соответствующих факторов риска.

Вопросы гистологической классификации ГЭ долго обсуждались в отечественной литературе и за рубежом. По классификации Международного Общества Гинекологов и Патологов ВОЗ 1994 г. ГЭ делится на 2 вида: без атипии и с атипией. Б. И. Железнов [1] выделяет:

- гиперплазию железистую (ЖГ);
- гиперплазию железисто-кистозную (ЖКГ);
- гиперплазию атипическую (ГА); синонимы: аденоматоз, аденоматозная гиперплазия.

ЖГ и ЖКГ, по существу, качественно однозначные процессы, но выраженные в разной степени. Различие между ними заключается в наличии кистозно расширенных желез при ЖКГ и отсутствии кист при ЖГ. Расширение просвета желез (без образования кист) наблюдается и при ЖГ эндометрия. Поэтому считают, что принципиальной разницы между указанными видами гиперплазии нет.



Для стромальной гиперплазии характерны крупные, иногда полиморфные, ядра клеток стромы. При базальной гиперплазии происходит утолщение базального слоя слизистой оболочки за счет пролиферации желез, расположенных в компактном слое эндометрия [1, 2].

ГА (аденоматоз) характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез по сравнению с другими видами гиперплазии. Б. И. Железнов [1] выделяет нерезкую и выраженную формы ГА эндометрия.

При нерезкой форме аденоматоза крупные и мелкие железы отделены друг от друга сравнительно тонкими прослойками стромы, цилиндрический эпителий желез многоядерный, нередко образует выросты в просвет желез, ядра кое-где увеличены. При выраженной форме аденоматоза обильно разросшиеся железы тесно соприкасаются друг с другом, местами строма между ними практически отсутствует, в многорядном эпителии желез отмечается полиморфизм, в крупных ядрах эпителия нередко обнаруживаются мелкие ядрышки.

По мнению большинства авторов, ЖГ и ЖКГ не являются предраковыми процессами. К предраку эндометрия относят ГА (аденоматоз) эндометрия (диффузная и очаговая формы). Особую онкологическую настороженность вызывает атипия с интенсивной пролиферацией железистого эпителия, а также ГА в базальном слое эндометрия.

Савельева Г. М. и Серов В. Н. [18] считают, что классификация предраковых гиперпластических процессов должна быть основана на учете не только морфологических данных, но и на результатах клинических наблюдений, эндокринологических, биохимических, цитологических исследований. По предлагаемой названными авторами клинико-морфологической классификации предраком эндометрия являются:

- 1) ГА в любом возрасте;
- 2) ЖГ в сочетании с гипоталамическими и метаболическими нарушениями в любом возрасте;
- 3) рецидивирующая ЖГ эндометрия, особенно в перименопаузальном и постменопаузальном периодах.

По возможности перехода в аденокарциному Бохман Я. В. [4] считает ЖКГ фоновым процессом, ГА — предраковым. Анализируя сводные данные, автор указывает, что в 40 % случаев на фоне ГА в течение от 1 года до 13 лет развивается аденокарцинома. Еще в 1983 г. Дильман В. М. [5] отмечал, что ГЭ значительно чаще встречается у женщин с ожирением, диабетом и гипертонией. Это было в дальнейшем подтверждено Бохманом Я. В. [4], который в «Руководстве по онкогинекологии» выделяет патогенетический вариант ГЭ у женщин с ожирением, диабетом и гиперпластическими процессами в яичниках.

Частота ГЭ, по данным разных авторов, колеблется в больших пределах — 6–40 % и нарастает с возрастом. Риск развития аденокарциномы при ГЭ без атипии составляет 4 %, на фоне ГА — от 14–30 % [6, 7].

Мнение клиницистов и гистологов сформулировал Бохман В. Я. [4]: «Гиперплазия эндометрия требует выявления и безотлагательного лечения».

**Патогенез.** В патогенезе ГЭ издавна ведущую роль придают эстрогенам. Известно, что применение препаратов, содержащих только эстрогены, повышает риск развития ГЭ, в том числе и ГА, в 4–14 раз [8]. Эти данные навеки поселили страх перед эстрогенами в душах и врачей, и пациентов.

Поскольку значительного повышения уровня эстрогенов при гиперплазии, как правило, не находили, предполагалось, что важную роль играет относительная гиперэстрогения (на фоне выраженного дефицита П), а также длительность действия эстрогенов, а не величина их концентрации в крови.

Эндометрий является наиболее чувствительной к половым гормонам тканью-мишенью. Наши прежние представления о росте эндометрия и его дифференцировке, которые ограничивались тем, что эстрогены вызывают пролиферацию, а П — секреторную трансформацию, теперь значительно усложнились. Для их понимания требуется знание молекулярной биологии и генетики. Гинекологам мало известны эти дисциплины, но некоторые основные их положения необходимо знать для понимания патогенеза гиперплазии и канцерогенеза, которые можно рассматривать как этапы патологического процесса.

Все клетки организма находятся в одной из следующих стадий:

- 1) стадии завершённой дифференцировки,
- 2) стадии покоя,
- 3) стадии деления.

В цикл развития (клеточное деление) дифференцированные клетки вступить не могут — их развитие завершено. В цикл развития вступают клетки, находящиеся в стадии покоя.

Фазы клеточного цикла схематически представлены на рис. 5.1 [9].

Клеточный цикл включает 4 фазы. В первой —  $G_1$ -фазе — в клетке под влиянием индуцирующего действия внешних импульсов (эстрогены, ФР) синтезируются ферменты и регуляторные белки, необходимые для

синтеза ДНК. Такая клетка, обладающая высокой биосинтетической активностью, вступает во вторую, S-фазу — фазу интенсивного синтеза ДНК, уровень которой в течение этой фазы удваивается. В третьей фазе —  $G_2$ -фазе — в клетке происходит синтез РНК и специфических белков. Эта фаза характеризуется взрывом биосинтетической активности клетки, обеспечивающей ее деление. В течение этой фазы возможны нарушения репликации ДНК, и этот дефект может явиться причиной формирования патологического клона клеток и увеличения частоты развития злокачественных новообразований [9, 10].

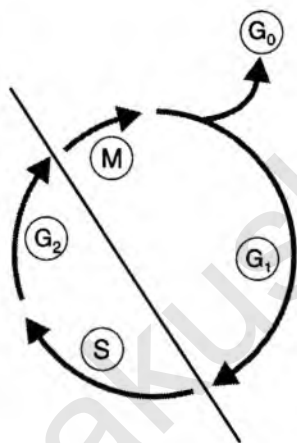


Рис. 5.1. Клеточный цикл

В четвертой фазе — M-фазе митоза — из каждой клетки образуются две дочерние клетки с диплоидным набором хромосом. Закончившая клеточный цикл клетка либо переходит в фазу  $G_0$  покоя, чтобы через неопределенное время вновь включиться в клеточный цикл, либо подвергается апоптозу.

В клеточном цикле есть две ограничительные точки (restriction point): граница между  $G_1/S$ , где клетка вступает в пролиферацию, и граница между  $G_2/M$ , где еще возможна коррекция нарушений ДНК [11].

Процесс образования новых клеток уравнивается процессом генетически запрограммированной гибели клеток — апоптозом. Эти два процесса в конечном итоге определяют темп и интенсивность пролиферации клеток и, очевидно, лежат в основе патогенеза гиперплазии и канцерогенеза.

*Механизм клеточного деления*, в том числе в эндометрии, регулируется (индуцируется, стимулируется, ингибируется) весьма сложным процессом, в котором участвуют половые гормоны, ФР и другие специфические пептиды, действие которых определяется экспрессией определенных генов. Влияют на эти процессы и такие экзогенные факторы, как радиация, цитотоксические препараты, некоторые вирусы, действие которых реализуется при участии компонентов иммунной защиты.

*Индукторами деления клеток* являются эстрогены, сигнал которых передается ФР. Факторы роста стимулируют синтез ДНК в фазу S и деление клеток в фазу M. Наиболее изучены ФР — стимулирующие пролиферативные процессы: ИПФР-I и его рецепторы, ЭФР и ТФР- $\alpha$ . Есть данные, что эстрогены в тканях-мишенях (строме яичников, клетках тека и гранулеза фолликулов) стимулируют образование ФР; тормозит процессы деления клеток ТФР- $\beta$  [11, 12].

Важную роль играют специфические гены — онкогены и гены-супрессоры. Первые стимулируют внутриклеточные сигналы пролиферации. Идентифицировано около 50 онкогенов. Вторые — гены-супрессоры — тормозят сигналы клеточной пролиферации. К ним относится ген p53, индуцирующий апоптоз и этим ускоряющий гибель клеток.

*Апоптоз* необходим для поддержания клеточного состава тканей, органов и частичного уничтожения клеток, прошедших клеточный цикл [13]. Апоптоз ингибируют эстрогены, андрогены, ФСГ, ИПФР-I, ЭФР, ТФР, некоторые аденовирусы и вирус герпеса. Индуцируют апоптоз ТФР- $\beta$ , Т-лимфоциты [14]. Апоптоз — процесс физиологический. Генетически

запрограммированная гибель клеток отличается от некроза — процесса патологического, происходящего при повреждении клеток. В процессе апоптоза клетка сморщивается, ядро распадается и подвергается фагоцитозу макрофагами. При этом воспалительной реакции в окружении, как при некрозе, не наблюдается. Апоптоз регулируется генами, основным из которых считается р53 — ген-супрессор. При мутации этого гена функция его как индуктора апоптоза теряется, апоптоз тормозится, что способствует длительной жизни клеток и канцерогенезу. Мутантный ген становится онкогеном.

Согласно современным представлениям, рак — это некоординированная клеточная пролиферация. Раковые клетки не только не отвечают на сигнал прекращения пролиферации, но и не распознают сигнал апоптоза.

Иммунная система защищает «хозяина» распознавая и уничтожая мутантные клетки, в том числе и гиперплазированного эндометрия. Выполняют эту задачу макрофаги, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты. Макрофаги и естественные киллеры элиминируют мутантные и пораженные вирусом клетки; В-лимфоциты участвуют в образовании специфических антител, в реакциях гуморального иммунитета, Т-лимфоциты — в реакциях клеточного иммунитета, распознавая специфические антигены. Кроме того, к иммунной системе принадлежат цитокины — группа белков, участвующих в продукции антител, усилении роста и созревания клеток. Источником их являются Т- и В-клетки, моноциты, макрофаги. Известно, что эстрогены оказывают иммуносупрессивное действие. Исследования, проведенные в этом направлении, выявили данные о снижении клеточного и гуморального иммунитета при ГЭ [15].

На основании приведенных данных патогенетические механизмы ГЭ (избыточной пролиферации эпителия и стромы эндометрия) можно схематично и упрощенно представить следующим образом: эстрогены — триггер сигнала клеточного деления, который передается и усиливается специфическими внутриклеточными передатчиками (ФР) и цитокинами; затем включаются специфические гены — онкогены, стимулирующие деление клеток, и гены-супрессоры, тормозящие этот процесс.

Избыток вновь образованных клеток уничтожается в процессе апоптоза и частично клетками иммунной защиты.

Поломка этих механизмов на каждом этапе клеточного деления может привести к избыточной пролиферации клеток-мутантов, неспособных распознать сигналы клеточного деления и апоптоза.

Нарушают нормальное течение сложного развития клеточного цикла давно известные клиницистам факторы риска, объединяемые в так называемый метаболический синдром. Клиническими проявлениями его являются:

- ановуляторное бесплодие;
- диабет и нарушение толерантности к глюкозе (предиабет);
- ожирение.

Морфологи отметили характерные для метаболического синдрома гистологические изменения в яичниках: поликистозные изменения, гиперпластические процессы в строме и тека ткани фолликулов, текоматоз и очаговую стромальную гиперплазию, а также фолликулярные кисты [16, 17, 18].

Биохимическими маркерами факторов риска являются:

- гиперинсулинемия, нарушение резистентности к инсулину;
- гиперэстрогения как следствие внегонадного синтеза эстрогенов в жировых клетках;
- гиперлипидемия.

**Клиническая картина.** Для клинической картины ГЭ характерны так называемые дисфункциональные (ановуляторные) маточные кровотечения, возникающие, как правило, после задержки менструации. Кровотечение обычно бывает продолжительным, с умеренной кровопотерей, или обильным, профузным. Интенсивный характер кровотечения нередко наблюдается при ановуляторных циклах в периоде полового созревания (ювенильные маточные кровотечения), но может быть также у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

При гиперпластических процессах эндометрия иногда появляются межменструальные кровянистые выделения. У некоторых больных гиперпластические процессы протекают с мало выраженными симптомами или бессимптомно. Гиперпластические процессы обычно сопровождаются бесплодием, основными причинами которого являются ановуляция и СПКЯ.

ГЭ часто сопровождается описанным выше метаболическим синдромом у женщин с избыточным весом при наличии специфического ожирения, при котором отношение ОТ/ОБ  $> 0,85$ .

**Диагностика.** «Гиперплазия эндометрия» — диагноз гистологический. Это следует напомнить специалистам по УЗ-диагностике, которые нередко ставят этот диагноз. Данные эхоскопии, безусловно, очень ценны, но УЗИ является только скринингом, настораживающим клинициста и требующим гистологического подтверждения.

Распознавание гиперпластических процессов имеет важное значение для выбора метода лечения и профилактики рака эндометрия. С целью диагностики широко используют **диагностическое выскабливание** слизистой оболочки тела матки и последующее **гистологическое исследование** полученного материала. Выскабливание эндометрия рекомендуется производить накануне ожидаемой менструации или в самом начале появления кровянистых выделений. При этом необходимо удалить всю слизистую оболочку, включая область дна матки и маточных трубных углов, где нередко располагаются очаги аденоматоза и полипы. С этой целью выскабливание эндометрия производят под контролем ГС.

Гистологическое исследование является достоверным методом диагностики гиперпластических процессов и определения характера данной патологии (ЖКГ, ГА — аденоматоз диффузный, очаговый; полипы — железистый, аденоматозный, фиброзный).

Для контроля лечения, а также в порядке скринингового обследования женщин можно использовать биопсию эндометрия с помощью пайпеля. Как было отмечено ранее, этот метод хорошо зарекомендовал себя. Тем не менее мы рекомендуем

использовать его только в целях отбора больных для более детального исследования.

Присущими ГЭ эхоскопическими признаками являются: неоднородность структуры эндометрия, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений в виде мелких кисточек и эхопозитивных образований различной величины [19, 20]. О гиперплазии можно говорить при толщине эндометрия  $> 15 \pm 0,4$  мм, аденокарциному следует заподозрить при толщине эндометрия  $20,1 \pm 0,4$  мм. При ГС складки секреторного эндометрия могут создавать впечатление гиперплазии и даже полипоза. Несомненную ценность в диагностике ГЭ представляет доплерография. В нормальной эндометрии кровотока очень медленный и, как правило, не регистрируется при цветном доплеровском картировании. При ГЭ интенсивность кровотока значительно усиливается, так же как индекс резистентности. Эти показатели достигают максимума при аденокарциноме эндометрия [21, 22].

**Лечение ГЭ.** Лечение гиперпластических процессов эндометрия проводится с учетом: возраста больной, структуры эндометрия, клинических проявлений, противопоказаний к тому или иному методу лечения, переносимости лечебных препаратов, сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, наличия метаболического синдрома.

### **I. Гормональная терапия**

При назначении гормонотерапии требуется соблюдение определенных условий и строгий учет противопоказаний. Основой гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия являются:

- 1) местное действие, направленное на торможение и подавление процессов пролиферации эндометрия, приводящее к атрофическим изменениям в нем, имеющим, однако, обратимый характер;
- 2) центральное действие — подавление выделения гонадотропных гормонов гипофиза, приводящее к торможению стероидогенеза в яичниках. Процесс этот в репродуктивном возрасте также имеет обратимый характер.



Исходя из этих положений, при лечении ГЭ применяются эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, производные андрогенов; препараты аГнРГ, вызывающие так называемую селективную гипофизэктомия или медикаментозную кастрацию.

Современная фармацевтическая промышленность разрабатывает и предоставляет гинекологам все больше и больше гормонально-активных препаратов, обладающих эстроген-прогестагенными, андрогенными свойствами, а также свойствами их антагонистов; гонадотропных и антигонадотропных препаратов, действующих на уровне их рецепторов в гипоталамусе и гипофизе. Число этих препаратов непрерывно возрастает. Поэтому в разделе, посвященном лечению ГЭ, целесообразнее называть препараты по их классу и механизму действия на ткани-мишени: эстроген-гестагенные, гонадотропные, агонисты (аГнРГ) и антагонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (антГнРГ). Однако перечисления наиболее употребляемых препаратов избежать не удастся. Современные гестагены, такие как МПА и 17-ОПК, обладают сильным антипролиферативным действием. При длительном применении в больших дозах они вызывают атрофические изменения в эндометрии. Это позволяет использовать их при аденокарциноме, даже в метастатическом варианте. Атрофические изменения в гиперплазированной эндометрии проходят через стадию децидуализации. Это следует помнить при контрольных соскобах и оценке гистоструктуры эндометрия.

При лечении гестагенами нельзя забывать об их нежелательном побочном действии — клинических проявлениях относительной гиперандрогении (у производных 19-норстероидов): акне, гипертрихозе, сальной коже. Естественно, нужно помнить и о возможных более серьезных осложнениях: задержке жидкости, гипертензии, гипергликемии, гиперлипидемии, проявляющихся в виде метаболического синдрома. Препараты аГнРГ, как пролонгированные, так и краткого действия (бусерелина ацетат и др.), выключая гормональную функцию яичников, вызывают типичную картину КС. Устранить эти симптомы помогает так называемая add-терапия —

добавление препаратов, содержащих  $E_2$  или эстриол. При этом не следует забывать о роли эстрогенов в развитии ГЭ!

## II. Методы консервативной хирургии

Удаление эндометрия, включая его базальный слой, специально сконструированными резектоскопами с применением электрической и лазерной энергии, — абляция (резекция) эндометрия. По отзывам многих клиницистов, этот метод, к сожалению, не дает гарантии удаления всего эндометрия и его базального слоя, что чревато рецидивами ГЭ, особенно ГА. Поэтому эту процедуру рекомендуется проводить после 3 мес. применения пролонгированных аГнРГ или даназола. При ГА резекция (абляция) эндометрия не рекомендуется. Наиболее часто этот метод применяют при ДМК на фоне ЖКГ у женщин перименопаузального возраста.

## III. Хирургическое лечение

Удаление матки вместе с яичниками или без яичников. Хирургическое лечение используют у женщин перименопаузального возраста, особенно при сочетании ГЭ с миомой, аденомиозом на фоне ДМК. Вопрос о целесообразности удаления яичников встает при операции у женщин в возрасте после 45 лет. Аргументом в пользу хирургической активности, наряду с быстрым решением проблемы, служит и то, что отпадает необходимость длительного лечения и что после удаления матки вместе с яичниками исчезает возможный источник самых распространенных злокачественных новообразований у женщины и снижается риск развития рака молочной железы.

Решать вопрос об удалении яичников следует, учитывая наличие в них гиперпластических процессов. На частоту этих процессов у женщин с ГЭ, особенно с ГА, указывали Чернуха Г. Е. [15], Мамаева Г. М. [16], Железнов Б. И. [17]. Эти авторы отмечали сочетание ГА с гипертекозом, текоматозом, гиперплазией стромы в яичниках. Большое число современных препаратов для ЗГТ и, следовательно, возможность устранения последствий дефицита эстрогенов позволяет предпочесть хирургический метод лечения у женщин перименопаузального возраста и при наличии ГА.

## Терапия различных гистологических форм ГЭ. Лечение ЖКГ

А. В пубертатном возрасте при ДМК и женщинам до 35 лет рекомендуются препараты, содержащие эстрогены и гестагены, т. е. типа КОК. Предпочтительны однофазные КОК, содержащие эстрогены в дозе не менее 30 мкг, а из гестагенов — производные П. Терапия проводится в течение 3–6 мес. в циклическом режиме. КОК такого состава оказывают постоянное (а не циклическое, как трехфазные КОК) действие на уровень гонадотропинов, незначительно его снижая (тормозя овуляторный пик), и на эндометрий, препятствуя его пролиферации.

Б. В позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте рекомендуется терапия гестагенами, производными П и 19-норстероидов.

Препараты назначают во второй фазе цикла с 14-го по 26-й день от начала месячных, после выскабливания или индуцированного цикла. Наиболее употребительны утрожестан, дюфастон, примолют, МПА (по 10 мг в таблетках), 17-ОПК по 125–250 мг внутримышечно 2 раза в неделю во второй фазе цикла. Длительность лечения 3–6 мес. При рецидивирующей ЖКГ в перименопаузе назначают производное андрогенов — даназол или 19-норстероидов — гестринон в непрерывном режиме по 200–400 мг ежедневно и 2,5 мг 2 раза в неделю соответственно в течение 3–6 мес.

В. Резекция (абляция) эндометрия рекомендуется только при отсутствии ГА, желательна после 3 мес. приема даназола или аГнРГ.

Г. При сочетании рецидивирующей ЖКГ с миомой матки размерами более 8 нед. беременности и аденомиозом 2–3-й степени рекомендуется удаление матки и тщательная ревизия яичников.

**Лечение атипической ГЭ.** Для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста оптимальной является терапия аГнРГ в течение 6 мес. Пролонгированные препараты — раз в 28 дней, короткого действия (бусерелина ацетат) — ежедневно в течение 6 мес. При невозможности применения препаратов из-за высокой их стоимости можно использовать МПА по

100 мг или 17-ОПК по 500 мг 3 раза в неделю в непрерывном режиме в течение 3 мес. с последующим выскабливанием эндометрия и гистологическим исследованием полученного материала. После гистологического анализа терапию продолжают еще 3 мес. при той же дозе препаратов или уменьшают дозу в 2 раза, оставляя прежний режим введения. Через 6 мес. от начала лечения повторяют выскабливание эндометрия. В процессе лечения ежемесячно контролируется толщина М-эха, которая в норме должна быть не более 5 мм.

При сочетании ГА с миомой и/или аденомиозом рекомендуется оперативное лечение с тщательной ревизией яичников.

При сопутствующем ожирении, гипертонической болезни, диабете или нарушении толерантности к глюкозе терапия должна быть радикальной независимо от наличия или отсутствия миомы или аденомиоза.

Еще раз подчеркнем, что резекция (абляция) эндометрия при ГА не показана, поскольку рецидив весьма возможен, а оценить состояние эндометрия после подобных вмешательств очень трудно.

При отказе от операции из-за наличия строгих противопоказаний возможна терапия агНРГ или гестагенами в течение 6 мес. в непрерывном режиме, используя 17-ОПК, МПА (см. выше).

При гормональной терапии ГЭ и ГА обязательным является УЗ-контроль за величиной и структурой М-эха. УЗИ проводится не реже 1 раза в месяц. Контрольное выскабливание эндометрия при рецидивирующей ЖКГ и ГА обязательно через 3 и 6 мес. Необходимо также тщательное УЗИ (желательно доплерометрия) яичников для выявления гиперпластических процессов.

Кроме того, динамическое наблюдение проводится за АД, состоянием молочных желез (УЗИ, маммография 1 раз в 6 мес. и 12 мес., контролируется в динамике липидный спектр крови (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и гликемическая кривая после нагрузки глюкозой по весу женщины.

**ГЭ в постменопаузе.** В периоде постменопаузы ГЭ наблюдается редко. Клиническим ее проявлением являются кровянистые выделения, как правило весьма умеренные. Причиной их

возникновения чаще всего являются гормонально-активные структуры в яичниках (текоматоз, очаговая стромальная гиперплазия). До начала терапии проводят тщательное исследование пациентки для выявления яичниковой патологии и оперативного лечения. При отсутствии опухолей яичников может быть рекомендовано лечение 17-ОПК по 125 мг 2 раза в неделю в течение 6–8 мес. с последующим исследованием эндометрия (биопсия эндометрия и гистологическое исследование).

При **атипической гиперплазии** показано хирургическое лечение; если имеются противопоказания к операции, допустимо длительное применение 17-ОПК (по 500–250 мг 3 раза в неделю в течение 6–12 мес.) или МПА (250 мг 3–2 раза в неделю в непрерывном режиме в течение 6–12 мес.).

Понятно, что препараты аГнРГ в постменопаузе не могут быть эффективными, поскольку патология развивается на фоне дефицита эстрогенов. В случаях гормонально-активных образований (гиперпластические процессы) в яичниках, синтез эстрогенов имеет автономный характер и гонадотропинами не регулируется.

**Возможные перспективы лечения ГЭ.** В последние годы интенсивно изучается новый класс препаратов, называемых СЭРМ. Механизм их действия блокада или активация РЭ в тканях-мишенях, причем в разных тканях они действуют как активаторы или блокаторы, т. е. в одних тканях действуют как эстрогены, в других — как антиэстрогены. Первым таким препаратом был тамоксифен. Он блокировал действие эстрогенов в тканях молочной железы и успешно применяется в лечении злокачественных образований в ней. Однако пролиферативные процессы в эндометрии тамоксифен не подавляет. Есть данные о развитии аденокарциномы эндометрия у женщин, принимавших тамоксифен при раке молочной железы [23, 24].

Ко второму поколению СЭРМ относится ралоксифен. Препарат пока нашел применение у женщин в постменопаузе. Доказано, что в костной ткани он препятствует развитию остеопороза, купирует заболевания сердечно-сосудистой системы, снижает уровень ЛПНП, т. е. обладает эстрогеноподобным действием, а в эндометрии проявляет себя как антиэстроген,

препятствуя пролиферации и вызывая атрофические изменения [25].

Можно надеяться, что препараты с избирательным антиэстрогенным действием на эндометрий найдут место в лечении гиперпластических процессов.

## 5.2. Полипы эндометрия

Полипы эндометрия представляют собой очаговую ГЭ; часто они возникают из гиперплазированного базального слоя эндометрия. Принято выделять следующие формы полипов эндометрия:

*репродукт биф.*

- 1) железистые, происходящие из базального слоя, состоят из стромы и желез, просвет которых может быть расширен (железисто-кистозный полип);
- 2) железисто-фиброзные полипы, состоящие из соединительнотканной стромы и ограниченного количества желез;
- 3) фиброзные полипы — соединительнотканное образование, которые нередко коллагенизированы; желез или очень мало, или они вообще отсутствуют.

У женщин репродуктивного возраста полипы обычно имеют железистое строение.

При интенсивной пролиферации желез полипы приобретают характер аденоматозных. В полипах иногда возникают расстройства кровообращения, кровоизлияния, некротические и воспалительные процессы. Фиброзные полипы встречаются значительно реже, преимущественно у женщин пожилого возраста.

Термин «полипоз эндометрия» считается некорректным. При ЖГ, характеризующейся образованием полиповидных складок, правильнее использовать термин «полиповидная железистая гиперплазия» [1, 4]. Вопрос о малигнизации полипов эндометрия однозначно не решен. Железистые и железисто-фиброзные полипы редко подвергаются озлокачанию, но могут служить благоприятным фоном для развития рака эндометрия [3, 4].

**Патогенез.** Большинство клиницистов и исследователей склоняются к тому, что в патогенезе полипов эндометрия ведущую роль играют те же факторы, что и при ГЭ, т. е. нарушения гормональной функции яичников, протекающие по типу избыточного образования эстрогенов и недостаточности гестагенов.

Бохман Я. В. [4] выделяет два клинических варианта полипов эндометрия: первый — развитие полипов на фоне диффузной ГЭ, часто у женщин с обменно-эндокринными заболеваниями, сопровождающимися ожирением, гипергликемией, гипертензией; второй — развитие полипов как очаговых пролиферативных изменений на фоне неизмененного, функционирующего эндометрия, при этом у женщин обменных и эндокринных нарушений не наблюдается. Полипы первого типа, как правило, железистые и железисто-кистозные, второго типа — железисто-фиброзные, а еще чаще фиброзные; последние наблюдаются у женщин более старшей возрастной группы. Полипы первого типа чаще подвергаются малигнизации, что соответствует большей частоте аденокарцином эндометрия у женщин с обменно-эндокринными заболеваниями и ГЭ.

Для клиницистов представляют интерес так называемые рецидивирующие полипы эндометрия. С внедрением контрольной ГС после выскабливания и удаления полипов сложилось убеждение, что «рецидивом» могут быть неудаленные части полипов.

**Клиническая картина** полипов эндометрия отличается разнообразием и зависит от возраста женщины, гормональной и репродуктивной функции яичников, наличия сопутствующей патологии (миомы матки, аденомиоз, воспалительные заболевания придатков матки), которая, как правило, оказывает существенное влияние на клиническую характеристику.

Самым частым и почти постоянным симптомом полипов эндометрия являются нарушения менструального цикла. При полипах на фоне нормально функционирующего эндометрия у женщин репродуктивного возраста отмечаются скудные межменструальные и предменструальные сукровичные выделения при сохраненном менструальном цикле, а также увеличение менструальной кровопотери.

У женщин репродуктивного возраста железисто-фиброзные и фиброзные полипы могут явиться причиной меноррагий. При ановуляторных циклах и наличии полипов железистого строения на фоне гиперпластических процессов эндометрия отмечаются метроррагии, причиной которых являются, скорее, не полипы, а дистрофические, некротические изменения в эндометрии и гормональные нарушения. Подобные клинические проявления более характерны для женщин пременопаузального возраста (после 45 лет).

У женщин старшей возрастной группы (в постменопаузе) чаще наблюдаются фиброзные полипы, клиническим проявлением которых чаще всего бывают однократные умеренные кровянистые выделения из половых путей. Нередко таких больных беспокоят бели и боль, что наблюдается при больших (более 2 см в длину) полипах. Боль носит схваткообразный характер и является следствием «рождения» полипа или некробиотических изменений в нем.

**Диагностика.** При подозрении на полипы эндометрия с диагностической целью используются эхоскопия, ГС, гистерография. Данные *эхоскопии* совпадают с результатами гистологического исследования в 80 % наблюдений [19]. Для эхоскопической картины полипов эндометрия, особенно расположенных в истмических отделах, характерно расширение полости, наличие четких границ между выявляемым образованием и стенками матки, возникновение вокруг него эхонегативного ободка. Особенно четко на эхограмме определяются железисто-фиброзные и фиброзные полипы размером до 2,5 см. Внутренняя структура их однородна, позади них определяется акустическая тень [20].

Наиболее информативным методом является *гистероскопия*, которая позволяет не только диагностировать полипы эндометрия с высокой степенью точности, но и прицельно их удалять, контролировать ложе полипа после его удаления. При ГС полипы имеют продолговатую или округлую форму, бледно-розовую, желтоватую или темно-багровую (нарушение кровообращения) окраску. Полипы бывают единичными или множественными, нередко располагаются в области дна или трубных



углов матки и, в отличие от неподвижных миоматозных узлов, колеблются в струе промывной жидкости.

*Гистерография* не является надежным методом выявления полипов, особенно небольших размеров, свободно перемещающихся в полости матки. При тугом заполнении контрастным веществом полости матки полипы обволакиваются им и становятся невидимыми на гистерограмме. Крупные полипы выявляются в виде овальных или продолговатых дефектов наполнения в расширенной полости матки. Дифференцировать их от субмукозных миоматозных узлов иногда трудно.

**Лечение.** Общепринятым является удаление полипа с последующим выскабливанием слизистой оболочки тела матки под контролем ГС. Некоторые авторы, считающие полипы гормонально независимыми образованиями, не рекомендуют проводить гормональную терапию после удаления полипов. С такой точкой зрения нельзя согласиться. Тактику ведения больных после удаления полипа определяют его строение, характер эндометрия и наличие обменно-эндокринных заболеваний у женщин. Гормональной терапии не подлежат больные с фиброзными полипами. Можно воздержаться от гормональной терапии после удаления железисто-фиброзного полипа у женщин с регулярным менструальным циклом, если гистологическое строение удаленного эндометрия соответствует фазе менструального цикла, при отсутствии ожирения, гипертензии и диабета (метаболического синдрома).

Женщинам репродуктивного и, особенно, перименопаузального возраста, у которых выявлены железистые и/или железисто-фиброзные полипы на фоне гиперпластических процессов эндометрия, показано удаление полипа с последующей гормональной терапией. При аденоматозных полипах у женщин перименопаузального возраста с обменно-эндокринными нарушениями альтернативой является удаление матки с тщательной ревизией яичников (гиперплазия тека-ткани, наличие гормонально-активных опухолей). Аденоматозные полипы у женщин в постменопаузе являются показанием к удалению матки вместе с придатками.

Таким образом, гормональная терапия показана женщинам репродуктивного и перименопаузального возраста, у которых наряду с железистыми и железисто-фиброзными полипами обнаруживаются гиперпластические процессы эндометрия. Принципы этой терапии, ее длительность и дозы препаратов те же, что и при гиперпластических процессах эндометрия.

## Список литературы

1. Железнов Б. И. // Тр. VI съезда акушеров и гинекологов РСФСР. 1977. С. 188–196.
2. Kurman R., Norris H. Blaustein's pathology femalgenital Tract / Ed. Kuperman R. 1995. P. 411–437.
3. Бохман Я. В. // Проблемы репродукции. 1995. № 3. С. 42–47.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М., 1989. С. 275–290.
5. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. М., 1983.
6. Baker T. Handboon Gynecology & Oncology ed Piver. 1995. P. 133–140.
7. Sherman A. et al. // Amtrican Journal Obstetrics & Gynecology. 1979. Vol. 135. P. 947–953.
8. Barker V. et al. Novak's Gynecology. 1996. ed 12. II. IV. P. 123–143.
9. Kraemer K. et al. // Journal Invest. Dermatology. 1994. Suppl. 5. Vol. 103. P. 96–101.
10. Reddy J. // Journal Cell Biology. 1994. Vol. 54. P. 379–386.
11. Huet-Hung-Son J. et al. // Medical Endocrinology. 1999. 4. 5. P. 10–30.
12. Аббасова С. Г., Кушлинский Н. Е. // Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 1999. Вып. 27. № 3. С. 375–378.
13. Tompson C. Science. 1995. 5203. P. 1456–1462.
14. Голоухов Г. Н. и соавт. // Акушерство и гинекология. 1998. № 3. С. 66–70.
15. Чернуха Г. Е. Аденоматозная гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
16. Мамаева Г. М. // Акушерство и гинекология. 1986. № 7. С. 42–44.
17. Железнов Б. И. и соавт. // Акушерство и гинекология. 1994. № 2. С. 35–40.
18. Савельева Г. М., Серов В. Н. Предрак эндометрия. М., 1980.
19. Демидов В. Н., Гус А. П. в кн.: Клиническое руководство по УЗ-диагностике // Под ред. Митькова В. В. и Медведева М. В. 1997. 3. С. 190–231.
20. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Клиническая трансвагинальная эхография. М., 1997. С. 50–72.

21. Зыкин Б. И., Медведев М. В. Допплерометрия в гинекологии. М., 2000. № 5. С. 69–80.
22. Kiriyaq A., Kupresic S. Textbook on Color Doppler in Gynecology. 1999.
23. Smigel K. // Journal National Canc. Investigation. 1998. Vol. 90. P. 403–408.
24. Hillard P. Novak's Gynecologie ed 12. 1996. IV. 13. 351.
25. Boss S. et al. // American Obstetrics & Gynecology. 1997. Vol. 177. P. 1458–1464.
26. Mousgrove E. et al. // Mol. Cell. Biology. 1993. Vol. 13. P. 3577–3587.

### 5.3. Миома матки, неоперативное лечение

Миома матки — самая частая доброкачественная опухоль у женщин. Частота ее после 35 лет достигает 35–45 %. Увеличение частоты миомы в последние годы вряд ли отражает истинную картину. Несомненно, речь идет о совершенствовании диагностики, а именно внедрении эхоскопии, которая стала рутинным методом исследования женщин, обратившихся к врачу (и необязательно к гинекологу). Эхоскопия позволяет выявить миомы очень малых размеров (3–4 мм в диаметре), не увеличивающих размеры матки и не определяемые при бимануальном исследовании. Еще более точная диагностика миомы возможна при использовании КТ и МРТ.

В последние годы активно разрабатывается техника операций эндоскопическим доступом при миомах.

В то же время возможны и такие клинические ситуации, при которых оперативное вмешательство противопоказано из-за тяжести экстрагенитальной патологии или, что также возможно, при категорическом отказе пациентки от операции.

В настоящем разделе обсуждаются вопросы патогенеза и неоперативного лечения миомы матки.

**Патогенез.** Согласно современным представлениям, миома является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения. Опухоль растет как генетически аномальный клон клеток, происходящих из одной первичной клетки, которая в результате произошедшей в ней мутации приобрела

способность нерегулируемого роста. Факторы, запускающие этот механизм, точно не установлены. Полагают, что первично трансформированная мутантная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что обуславливает и различный темп роста миоматозных узлов.

Описаны два типа клеток — предполагаемых предшественников миомы: недифференцированные клетки мезенхимы и гладкомышечные клетки (ГМК) миометрия. Недифференцированные клетки мезенхимы, которые в матке пролиферируют и дифференцируются в гладкомышечные, проходят длительный период дифференцировки — с 12-й до 31-й недели антенатальной жизни. В отличие от мезенхимальных, период дифференцировки ГМК эндодермального происхождения (например, мочевого пузыря, пищеварительного тракта) завершается уже к 14-й неделе беременности [4]. Таким образом, постепенная и медленная дифференцировка ГМК плода делает эти клетки более уязвимыми для воздействия половых стероидов, ФР, цитокинов и других факторов со стороны матери. Именно в этих клетках может произойти неопластическая трансформация. Эти трансформированные клетки, являющиеся предшественниками миомы матки, после менархе находятся под постоянным воздействием яичниковых гормонов.

Согласно одной из гипотез, возникновение миомы матки напоминает реакцию клеток на неблагоприятное воздействие [5]. Так, в течение лютеиновой фазы каждого менструального цикла в ГМК отмечается максимум митозов, что способствует увеличению пролиферативной активности перед наступлением предполагаемой беременности. Во время менструации и в фолликулиновую фазу резко снижается пролиферативная активность ГМК.

Полагают, что сокращение миометрия, обеспечивающее прекращение менструальных кровотечений, возможно, способствует ишемии и гипоксии ГМК. Именно в этих клетках могут происходить соматические мутации во время повторяющихся менструальных циклов в условиях отсутствия или редких беременностей. ГМК отвечают на ишемию усилением клеточной

пролиферации и продукцией внеклеточного матрикса, при которых ФР и цитокины (ТФР- $\beta$  и гепаринсвязывающие факторы и др.) играют важную роль. Таким образом, миома может развиваться из одной клетки гладкомышечных элементов миометрия путем мутаций и взаимодействий половых стероидов, ФР и цитокинов во время повторяющихся менструальных циклов [2].

Принято считать, что основную роль в развитии миомы играют изменения эндокринного статуса и гормональной чувствительности ткани опухоли, процесс неоплазии и цитогенетические нарушения.

Традиционно основную роль в патогенезе миомы матки отводят *половым гормонам*. В последние годы много сторонников приобрела прогестероновая теория [3], согласно которой П играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с  $E_2$  является «физиологическим» регулятором данного процесса. Прогестерон оказывает двойное воздействие на рост миомы:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через РП.

Стероидные гормоны активизируют синтез собственных белков клетки, что может проявляться в виде клеточной пролиферации, секреции специфических веществ, в том числе и рецепторов. Биохимические и молекулярные исследования показали, что ткань миомы имеет достоверно более высокое число РЭ и РП по сравнению с неизмененным миометрием [7].

При миоме матки действие эстрогенов и П (как и в неизмененном миометрии) опосредовано ФР и цитокинами — биологически активными соединениями, которые за счет аутокринно-паракринного влияния изменяют пролиферативную активность ГМК. Модуляторами клеточного роста, обладающими выраженными митогенными свойствами на миометрий и на ткань миоматозных узлов, являются следующие ФР: инсулиноподобные, семейство эпидермальных, сосудисто-эндотелиальные

и трансформирующие. Эффекты, осуществляемые ФР, разнообразны и определяются концентрацией и длительностью воздействия, особенностями экспрессии специфических рецепторов в клетках-мишенях, наличием ингибиторов и конкурирующих веществ.

В патогенезе миомы важную роль играет *неоангиогенез*, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Опухоли диаметром 1–2 мм получают все необходимое посредством диффузии, однако их дальнейший рост зависит от кровоснабжения, в основе которого лежит новообразование сосудов. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неоангиогенез факторы, которые обуславливают вращание сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение. Прекращение по тем или иным причинам вращания сосудов в опухоль может на время остановить ее рост. Регуляция неоваскуляризации представляет собой процесс тонкого взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах РС женщины являются СЭФР, ТФР, основной ФРФ, адренотомедуллин [19]. Все эти ФР обладают митогенным эффектом на эндотелиоциты и ГМК, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность ГМК и стимулируя ангиогенез [9, 10]. Экспрессия СЭФР регулируется непосредственно эстрогенами и прогестероном. СЭФР стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов, увеличивает проницаемость капилляров для ФР, белков и других питательных веществ плазмы [11, 12, 14]. Экспрессия адренотомедулина — пептида, вовлеченного в ангиогенез, регулицию клеточного роста, дифференциацию и вазодилатацию ГМК, коррелирует с плотностью сосудов и индексом пролиферации эндотелиальных клеток в миомах, что свидетельствует о высокой васкуляризации миоматозных узлов (14).

В развитии миомы матки важную роль играет нарушение *апоптоза*. В ткани миомы выявлено повышение экспрессии bcl-2 — фактора торможения апоптоза. Установлено стимулирующее влияние П и ингибирующее воздействие  $E_2$  на экспрессию bcl-2 в миоматозных узлах [8]. Таким образом, значительная

экспрессия bcl-2 в клетках миомы по сравнению с нормальным миометрием может быть одним из молекулярных механизмов, способствующих усиленному росту опухоли, вследствие торможения апоптоза.

В последние годы внимание многих ученых привлечено к определению роли *цитогенетических нарушений* в развитии миомы матки. Так, у приблизительно 40 % женщин с миомой матки выявлены аномальные кариотипы, идентифицировано и показано участие двух генов (12q15 и 6p21), которые экспрессируются преимущественно в период эмбрионального развития. Возможно участие этих генов в клеточной дифференцировке, процессах пролиферации и неопластической трансформации миом матки [6].

Все изложенное выше позволяет дать обоснование неоперативного лечения миомы матки, базирующееся на концепции о роли эндокринных и паракринных факторов в развитии данной патологии.

**Диагностика.** Основными инструментальными методами диагностики миомы матки являются УЗИ, КТ и МРТ. Последние два метода используются реже в связи с необходимостью дорогостоящего оборудования. В последние два десятилетия ГС и лапароскопия обеспечили новый метод диагностики и лечения миомы матки. Информативным методом распознавания субмукозной и интерстициальной с центрипетальным ростом миомы матки является ГС (точность достигает 99,2 %). Достоинство метода — возможность одновременной биопсии эндометрия с целью диагностики сопутствующих гиперпластических процессов. Лапароскопия используется преимущественно при необходимости дифференциальной диагностики миомы и опухоли яичника, а также для распознавания вторичных изменений в миоматозных узлах, являющихся противопоказанием к консервативной терапии.

**Тактика ведения больных.** Существует оперативное, неоперативное и комбинированное лечение миом.

### **I. Показания к оперативному лечению**

- 1) величина миомы матки, увеличивающая размеры последних более 12-недельной беременности;

- 2) субмукозное расположение, а также интерстициальные узлы с центрипетальным ростом;
- 3) сочетание миомы матки с опухолями яичников;
- 4) быстрый рост;
- 5) мено- и метроррагии, вызывающие анемию.

Миомэктомия показана женщинам репродуктивного возраста при сочетании миомы с невынашиванием и/или бесплодием.

## **II. Неоперативное лечение**

*Цель* — торможение роста опухоли, уменьшение ее размеров и предотвращение развития в ней вторичных изменений. Миомы матки размерами, соответствующими менее 8-недельной беременности, не имеющие клинических проявлений (кровотечения, нарушение функции соседних органов, боли), у женщин пременопаузального возраста в лечении не нуждаются. Неоперативное лечение показано только в репродуктивном возрасте и часто как этап предоперационной подготовки к миомэктомии — комбинированное лечение.

*Показания к неоперативному лечению:*

- 1) величина опухоли менее 12-недельной беременности;
- 2) интерстициальное и субсерозное (на широком основании) расположение узла (узлов);
- 3) отсутствие мено- и метроррагий и выраженного болевого синдрома;
- 4) сопутствующие экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к хирургическому вмешательству.

Традиционно консервативное лечение основывалось на временном угнетении функции яичников, т. е. воспроизведении медикаментозной менопаузы и/или индукции гипоэстрогении. На протяжении довольно длительного времени использовались *гестагены*: норколут, премолют-нор, дюфастон и др. Однако лечение этими препаратами было малоэффективно. Более того, ни в одном из исследований ни разу не было зафиксировано существенного преимущества использования только гестагенов [22, 23]. Основываясь на прогестероновой гипотезе развития миомы матки, малоэффективность лечения производными



П вполне объяснима. Правда, в конкретных клинических ситуациях подобный метод в качестве одного из вариантов гормонального воздействия вполне может быть использован. Так, женщинам репродуктивного возраста с размерами опухоли до 8-недельной беременности при сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия данные препараты можно назначать в циклическом режиме (с 11-го по 25-й день дюфастон по 10–20 мг в сутки или с 16-го по 25-й день норколут по 0,5 мг в сутки) прерывистыми 6-месячными курсами. Женщинам пременопаузального возраста целесообразней назначить гестагены в непрерывном режиме — с 5-го по 25-й день цикла в той же дозировке (длительность курса — 6–8 мес.). Применение данной группы препаратов оправданно именно при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, так как П и его производные подавляют митотическую активность в эндометрии; напротив, в узлах миомы эти препараты могут индуцировать пролиферацию. При этом лечении обычно достигается более четкое отграничение узлов от окружающих тканей (что существенно облегчает выделение узлов при последующей миомэктомии, если она необходима) и нормализация состояния эндометрия.

В последние годы стали более популярны *производные андрогенов*: даназол и гестринон. Еще раз напомним механизм действия этих препаратов.

*Даназол* высокоактивен по отношению к рецепторам Тст и действует как агонист, имеет умеренное сродство к РП и действует на них и как агонист, и как антагонист [24]. Также он уменьшает выделение ГнРГ, снижая частоту пульсирующих выбросов, и ингибирует ряд ферментов, подавляя синтез стероидных гормонов яичников. Даназол связывается с ГСПС, способствуя повышению его свободного, несвязанного Тст. Даназол применяется в течение 6–8 мес. в суточной дозе 400–600 мг в непрерывном режиме. После 1–2 мес. лечения, как правило, наступает аменорея. После прекращения лечения менструальный цикл восстанавливается через 28–35 дней. На фоне даназола может отмечаться андрогенный эффект (гирсутизм).

*Гестринон* (неместран) относится к группе антигестагенов, является производным 19-нортестостерона и обладает не только антипрогестагенными, но проандрогенными, антигонадотропными, а значит, и антиэстрогенными свойствами. Гестринон подавляет предовуляторные пики ЛГ и ФСГ, в результате чего уровень  $E_2$  снижается на 50 % от исходного, а П — примерно на 70 %. Гестринон оказывает прямое антипрогестероновое действие за счет связывания РП и тем самым подавляет пролиферацию эндометрия и, очевидно, миоматозных узлов. Гестринон назначается в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6–8 мес. Препараты вызывают значительное уменьшение размеров миомы матки, сокращение продолжительности менструальной кровопотери и оказывают благоприятное воздействие на состояние эндометрия. Однако у женщин репродуктивного возраста после отмены препарата возможно возобновление роста опухоли. У женщин перименопаузального возраста рецидивов роста миомы не наблюдается. Поэтому данные препараты рекомендуются в качестве предоперационной подготовки для облегчения миомэктомии у женщин репродуктивного возраста, а в перименопаузальном возрасте — в качестве самостоятельного вида лечения.

Перспективным считается применение антипрогестагена — *мифепристона* [18]. Мифепристон (RU486) — это синтетический стероид, обладающий одновременно антипрогестероновой и антиглюкокортикоидной активностью. Механизм, благодаря которому мифепристон уменьшает размеры миомы, до сих пор неизвестен. Все же можно предполагать, что мифепристон эффективен при прогестеронзависимых миомах. При приеме мифепристона по 50 мг ежедневно на протяжении 3 мес. отмечено уменьшение размера матки на 49 %. У пациенток, как правило, развивается аменорея. Уровни РП при применении этого препарата понижаются как в миометрии, так и в узлах лейомиомы. Мифепристон достаточно хорошо переносится больными, имеет редкие и слабо выраженные побочные эффекты («приливы» средней степени выраженности). Изменений минерального вещества костной ткани позвоночника и бедра после 3 мес. лечения (по 50 мг ежедневно) не происходит. Терапия

низкими дозами (по 50 мг и ниже ежедневно) длится не более 6 мес. и возможно ее повторение при рецидивах миомы. Таким образом, итоги клинических испытаний антипрогестагенов многообещающие.

Значительным достижением фармакотерапии последних двух десятилетий является применение *аналогов ГнРГ*. Впервые сообщил об успешном лечении лейомиомы матки агонистами гонадолиберина Filicori M. D. И соавт. в 1983 г. [25]. При непрерывном применении этих препаратов развивается гипостроения, коррелирующая с уменьшением размеров матки и узлов опухоли (в среднем на 52,6 %). Подавление гонадотропной функции гипофиза, помимо снижения уровня  $E_2$ , вызывает блокаду продукции П, что играет важную роль в механизме действия аГнРГ. Эти препараты уменьшают продукцию ИПФР-I и ЭФР, являющихся медиаторами  $E_2$  и П. Стойкая аменорея, индуцированная аГнРГ, приводит к повышению уровня гемоглобина, гематокрита, концентрации сывороточного железа, к возрастанию плотности стенок микрососудов, что очень важно при анемии.

В настоящее время синтезировано более 2000 аГнРГ и более 12 их имеется в продаже. Непрерывное введение этих препаратов характеризуется двухфазностью действия:

- Первая фаза — непродолжительная стимуляция функции гипофиза (так называемый «эффект вспышки») — характеризуется быстрым подъемом выделения ГнРГ и, соответственно, образованием  $E_2$  в яичниках в течение 7–10 дней. Обычно эта фаза не имеет клинических последствий. После чего, вследствие блокады рецепторов ГнРГ, выделение гонадотропинов и  $E_2$  снижается до базального уровня (и ниже). В ответ на падение уровня  $E_2$ , как правило, появляются кровяные менструальноподобные выделения, самостоятельно заканчивающиеся в течение 3–7 дней. Это «кровотечение» знаменует собой конец первой фазы [15].
- Вторая фаза — так называемая медикаментозная кастрация — блокада гонадотропной функции гипофиза и, соответственно,  $E_2$  яичников. Понятно, что данное состояние

вызывает «климактерические» эстрогендефицитные эффекты: потливость, сухость во влагалище, головную боль, депрессию. При длительном лечении (более 6 мес.) снижается плотность костной ткани, особенно у женщин пременопаузального возраста. Прекращение терапии ведет к восстановлению менструального цикла примерно через 60–90 дней. К сожалению, у женщин репродуктивного возраста наблюдаются рецидивы роста миомы, поэтому в этом возрасте целесообразно использовать данные препараты только в качестве предоперационной подготовки.

Существует три способа введения препаратов: интраназальный (бусерелина ацетат — 0,2% раствор, 300 мг в день), подкожный (декапептил 0,1 мг ежедневно) и внутримышечный (золадекс, диферелин, депо-декапептил, люкрин-депо). Именно депонированные формы обладают способностью выделять аГнРГ в течение 6–7 недель. Терапия начинается на 2–4-й день менструального цикла.

В 1993 г. впервые был опубликован обзор применения новой группы препаратов — *антГнРГ* [16]. Фармакологическое действие данных препаратов отличается от действия аГнРГ тем, что на клеточной мембране гонадотропных клеток гипofиза происходит классическая конкурентная блокада рецепторов эндогенных гонадотропинов — без фазы непродолжительной стимуляции. В течение нескольких часов происходит подавление секреции гонадотропных гормонов.

Преимуществом данного вида терапии является сокращение сроков лечения, так как максимальное уменьшение размеров узлов опухоли происходит уже на 14–28-й день, а также более быстрое восстановление функции яичников после прекращения лечения [17].

К препаратам антГнРГ относится *цетрореликс*. Стартовая доза — 60 мг, вводится на 2-й день менструального цикла, вторая инъекция — 30–60 мг — на 21–28-й день цикла (под контролем уровня  $E_2$  и УЗИ в динамике). Таким образом, антГнРГ могут быть превосходным средством консервативного лечения миомы матки, так что дальнейшее фармакологическое

совершенствование данной группы препаратов будет способствовать повышению эффективности лечения.

При лечении бесплодия и невынашивания беременности, обусловленного миомой, применение аналогов ГнРГ способствует быстрому уменьшению миомы, уменьшению кровоснабжения узлов и тем самым облегчает проведение миомэктомии.

Возможно, перспективными окажутся препараты, ингибирующие ФР, влияющие на апоптоз и продукцию межклеточного вещества ГМК, а также на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. К ингибиторам ангиогенных ФР относится RG 13577 — производное гепарина, обладающее антипролиферативным эффектом на ГМК сосудов. Этот препарат препятствует связыванию ФРФ с его рецептором и угнетает синтез ДНК в культуре ГМК миомы [19]. К этой же группе препаратов относится и  $\alpha$ -интерферон, который в значительной степени ингибирует стимулированную ФР пролиферацию нормальных клеток и клеток миомы. Применение  $\alpha$ -интерферона у 20 пациенток способствовало уменьшению объема лейомиомы уже после первой недели приема препарата [20].

Многообещающим направлением в лечении миомы является использование *антифибротической терапии*. Основанием для использования этой терапии является тот факт, что миомы содержат большое количество внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена, протеогликана, и фибронектин и имеют повышенный уровень экспрессии мРНК коллагена типов I и III. Препарат пирфенидон (антифиброзный препарат, который применялся для лечения пациентов с фиброзом легких) ингибирует клеточную пролиферацию, вызванную основным ФРФ, тромбоцитарным фактором и ТФР- $\beta$ , и, таким образом, обладает выраженным дозозависимым антипролиферативным эффектом на ГМК миом и миометрия, угнетая продукцию коллагенов в ГМК [19].

Новым негормональным методом лечения лейомиомы матки является *эмболизация маточных артерий*, впервые примененная во Франции в 1991 г. Процедура включает прокол, катеризацию бедренной артерии и последующую эмболизацию под рентгенологическим контролем с использованием поливинилового

спирта и/или пены Gelfoam. Эмболизация приводит к уменьшению кровоснабжения и частичному некрозу миоматозных узлов. Отмечается достаточно высокая эффективность данной процедуры: через 3 мес. размеры узлов уменьшались на 40,4 %, к 6-му месяцу наблюдений — от 63–70 % [21], что клинически характеризовалось уменьшением кровопотери, боли, давления на соседние органы.

В заключение следует отметить, что медикаментозная терапия тормозит рост и уменьшает размеры миомы, но, к сожалению, после прекращения лечения, как правило, наблюдаются рецидивы ее роста. Поэтому у женщин репродуктивного возраста консервативная терапия обычно применяется как этап предоперационной подготовки, облегчающей хирургическое вмешательство и уменьшающей его объем. Большой оптимизм внушает неоперативное лечение в перименопаузальном возрасте, в результате которого возникает менопауза.

Таким образом, достижения фундаментальных наук позволили расширить наши представления о механизмах развития лейомиомы матки и способствовали появлению новых перспективных направлений лечебного воздействия, основанного на блокаде гонадотропной функции гипофиза и «выключении» функции яичников, а также торможении действия специфических ФР и цитокинов, которые регулируют пролиферацию, неоангиогенез и стимулируют апоптоз.

## Список литературы

1. Вихляева Е. М. // Вопросы онкологии. 2001. — 47 ( 2-3).
2. *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. Edited by I. A. Brosens, B. Lunenfeld and J. Donnez. 1999. 158 p.
3. Rein M.S. // Environ. Health. Peaspect. -2000.-108, Suppl 5. P. 791–793.
4. Fujii S. et al. //In: Motta P.M., ed. *Ultrastructure of Smooth Muscle: Electron Microscopy in Biology and Medicine*, Series in Current Topics of Ultrastructural Research. The Hague: Martinus Nijhoff. 1990. P. 197-220.
5. Stewart E. A, Nowak R. A. // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92. P. 624–627.
6. Fuhrmann U. et al. // In. P. *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. Edited by I. A. Brosens, B. Lunenfeld and J. Donnez. 1999. Pl. 61–82.

7. *Vicille B. et al.* // *Human Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 815–822.
8. *Matsuo H. et al.* // *Oncology* 1999. Vol. 57. Suppl. 2. P. 49–58.
9. *Mangrulkar R. S., Ono M. et al.* // *Biol Reprod.* 1995. Vol. 53. P. 636–646.
10. *Dixon D., He., Haseman J. K.* // *Environ Health Perspect.* 2000. Vol. 108(S5). P. 795–802.
11. *Dvorak H. F., Brown L. F. et al.* // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 146. 1029–1039.
12. *Ferrara N.* // *Curr. Top. Microbiol.* 1999. Vol. 237. P. 1–30.
13. *Donnez J et al.* // *Gynecol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 6.
14. *Hague S. et al.* // *Clin. Cancer Res.* 2000 Jul. Vol. 6(7). P. 2808.
15. *Speroff L.* *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Fifth Edition. 1994. P. 130–134.
16. *Kettel L. M., Murphy A. A., Morales A. J. et al.* // *Fertil. Steril.* 1993. Vol. 60. P. 642–645.
17. *Felderbaum R. E., Reissmann T. et al.* // *Assist Reprod Genet.* 1996. Vol. 13. P. 216–222.
18. *Damodar K. Mahajan, Ph.D. Steve N., London M.D.* // *Fertility and Sterility.* 1997. P. 967–976.
19. *Nowak R. A.* // *Clinical obstetrics and gynecology.* 2001. Vol. 44. No. 2. P. 327–334.
20. *Ali A. F., Fateen B., Ezzet A. et al.* // *Obstet Gynecol.* 2000. Vol. 95 (Suppl. 1). P. 6.
21. *Ravina J. H. et al.* // *Bull. Acad. Nat. Med.* 1997. Vol. 181. P. 233–246.
22. *Shimomura et al.* // *JCEM.* 1998. Vol. 83. P. 2191.
23. *Harrison-Woolrych M., Robinson R.* // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. P. 191–192.
24. *Barbieri R. L.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162. P. 565–567.
25. *Filicori M. D., Hall D. A. et al.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983. Vol. 147. P. 726–727.

## 5.4. Мастопатия

Молочные железы являются частью РС женщины, ткани молочных желез — мишенями для стероидных гормонов яичников и Прл.

По определению ВОЗ, мастопатия — «фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с ненормальным

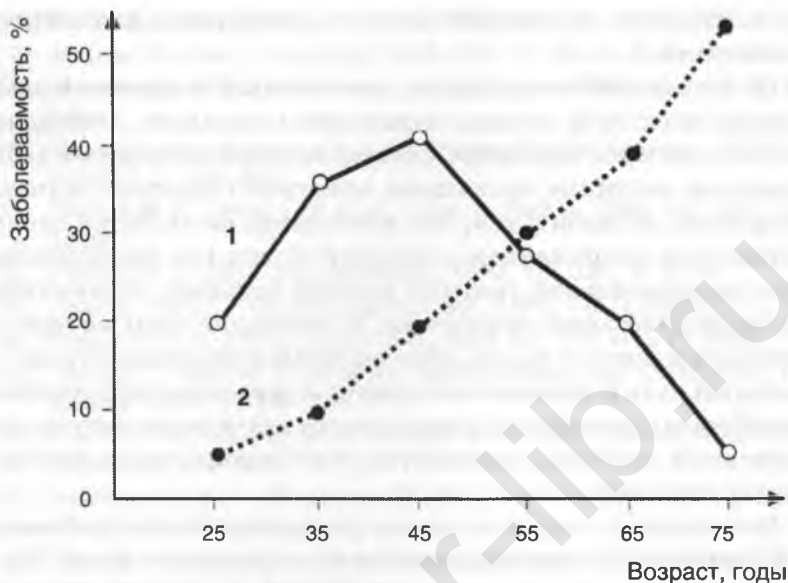
соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов».

По сложившейся традиции диагностикой и терапией заболеваний молочной железы занимаются онкологи. Очевидно, поэтому основное внимание уделялось злокачественным заболеваниям, которым посвящена поистине огромная научная литература. В связи с тем, что мастопатия не является злокачественным заболеванием, онкологи до сих пор придерживаются выжидательной тактики ведения больных, ограничиваясь периодическими осмотрами. В последние годы интерес к мастопатии заметно вырос, ибо снижение заболеваемости ею — реальный путь к уменьшению частоты рака молочной железы. Разработаны и внедрены новые инструментальные методы верификации диагноза, проводятся углубленные морфологические исследования.

Мастопатия — одно из самых распространенных заболеваний у женщин: в популяции ее частота составляет 30–40 %, а среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 60 %. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в пременопаузальном возрасте. При графическом изображении частота заболеваемости мастопатией представляет собой картину, обратную частоте рака молочной железы (рис. 5.2).

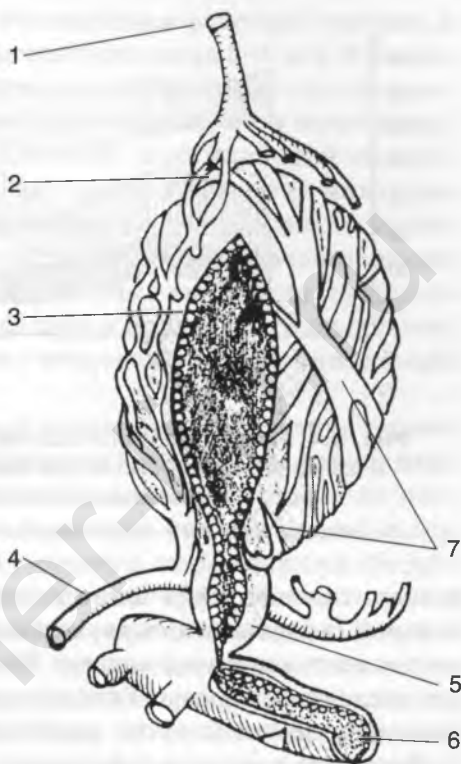
**Строение молочной железы.** Структурно-функциональной единицей молочной железы является альвеола. В 1972 г. Rahn J. предложил термин «мастоин», по аналогии со структурно-функциональными единицами других органов, например почек — «нефрон». Пузырек альвеолы выстлан одним слоем железистых клеток — лактоцитов, верхушки которых обращены в полость альвеолы. В основании альвеолы расположены миоэпителиальные клетки, обладающие способностью сокращаться, регулировать объем альвеол и выбрасывать через проток скапливающийся в них секрет. Альвеолы окружены тонкой базальной мембраной, в которой проходят тесно прилегающие к лактоцитам кровеносные капилляры и нервные окончания. Протоки альвеолы выстланы однослойным эпителием, сходным по строению с железистыми клетками альвеол.





**Рис. 5.2.** Динамика частоты мастопатии и рака молочной железы в различные возрастные периоды:  
1 — мастопатия; 2 — рак молочной железы

Во время лактации железистые клетки альвеол гиперплазируются и продуцируют молоко. 150–200 альвеол объединяются в дольку с внутридольковым протоком из слившихся альвеолярных протоков (рис. 5.3). Вокруг долек расположена междольковая соединительная ткань. 30–80 долек объединяются в долю молочной железы, внутридольковые протоки — в долевые, выстланные двухрядным эпителием. Молочные железы состоят из 15–20 долей с выводными протоками. Эти протоки выстланы двухслойным цилиндрическим эпителием и окружены ГМК. Протоки открываются на соске, рецепторы кожи которого сходны с таковыми в коже наружных половых органов. Базальная мембрана альвеол переходит в интерстициальную ткань; между долями и дольками железы располагается соединительная ткань, составляющая каркас железы. В молочной железе имеется также жировая ткань. Соотношение между



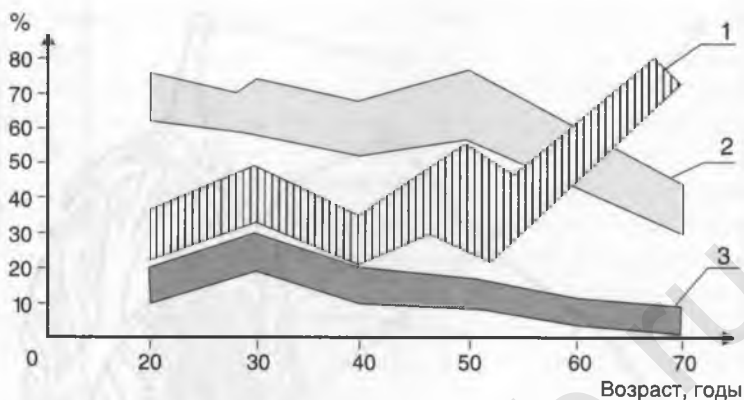
**Рис. 5.3.** Функциональная единица молочной железы, достигшей полного развития:

1 – дольковая артерия; 2 – альвеолярные капилляры; 3 – секреторный эпителий альвеол; 4 – дольковая вена; 5 – междольковый молочный ход; 6 – конечный молочный ход; 7 – миоэпителиальные клетки

паренхимой (железистая ткань), соединительной и жировой тканью определяет форму и размеры молочной железы в зависимости от физиологического состояния РС (рис. 5.4).

Таким образом, молочная железа состоит из паренхимы — железистой ткани с проходящими в ней протоками различного калибра; стромы — соединительной ткани, разделяющей железу на доли и дольки; жировой ткани, в которую погружена паренхима и строма железы.

**Онтогенез молочной железы.** Закладка молочной железы происходит на 10-й неделе внутриутробной жизни. У плода мужского пола с началом гормональной функции эмбриональных тестикул развитие молочной железы тормозится. В периоде новорожденности в первые 3–5 дней жизни происходит



**Рис. 5.4.** Процентное соотношение жировой, соединительной и железистой ткани молочных желез в разные возрастные периоды жизни женщины:

1 — жировая ткань; 2 — соединительная ткань; 3 — железистая ткань

незначительное увеличение молочных желез за счет гормональной стимуляции циркулирующими в крови материнскими плацентарными гормонами. Иногда даже отмечается секреция молочной железы. Гиперплазия паренхиматозной ткани железы проходит к концу первой недели жизни.

В детстве до начала пубертатного периода происходит очень незначительный рост молочных протоков в длину, который не изменяет величины молочной железы. В пубертатном периоде под влиянием увеличения образования эстрогенов начинается быстрое развитие молочных желез: рост и разветвление молочных протоков, увеличение паренхимы железы, развитие лактоцитов, увеличение числа долек. Более всего увеличивается интерстициальная ткань, которая к концу пубертатного периода составляет 90 % объема всей железы. К концу периода полового созревания масса железы составляет 150–200 г.

Во время беременности молочная железа достигает полной морфологической зрелости. Размеры ее увеличиваются за счет роста железистой ткани, масса достигает 800–900 г. Увеличивается число альвеол, долек, протоков; в альвеолярном эпителии начинается секреция.

После родов происходит интенсивная секреция молока, и железы еще более увеличиваются (иногда до 3–5 кг). В лактирующей железе секреторной активностью (образование молока) обладают не только лактоциты альвеол, но и миелоциты, окружающие альвеолу, и эпителий, выстилающий внутридольковые протоки. В протоках долей образуются молочные синусы — полости для депонирования молока. Синусы имеют циркулярные гладкомышечные волокна. По окончании лактации в железе происходят инволютивные изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также в замещении соединительной ткани жировой.

Возрастные инволютивные изменения в структуре молочных желез также характеризуются замещением паренхимы жировой тканью. Эти процессы усиливаются после 40 лет. В постменопаузе железа почти лишена железистых структур и состоит из жировой ткани с нерезко выраженными фиброзированными соединительнотканными прослойками.

**Регуляция развития и функция молочной железы.** Регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным контролем. Основная роль в нем принадлежит эстрогенам, П, Прл и ингибину. В первой фазе пубертатного периода, до менархе, на развитие молочных желез влияют эстрогены, во второй — эстрогены и П. Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани, П — за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Основная роль Прл — стимуляция секреции молока лактоцитами; под влиянием Прл увеличивается число РЭ в молочной железе. В регуляции развития молочной железы участвует и ГР, сходный по физиологическому действию с Прл [1].

Во время беременности интенсивный рост и развитие желез происходят под влиянием возрастающего количества плацентарных эстрогенов, П и ХГ, а также Прл гипофиза. ХГ, образующийся клетками трофобласта, активизирует синтез ингибина, подавляющего пролиферативную активность клеток эпителия альвеол молочных желез и способствует процессу

апоптоза. Известно, что у рожавших и, особенно, у много рожавших рак молочных желез встречается гораздо реже. Беременность (закончившуюся родами) рассматривают как фактор, снижающий риск развития злокачественных опухолей.

В процессе развития молочных желез в них формируется четыре типа долек, отличающихся числом протоков [2a].

1-й тип — наименее дифференцированные, имеющие до 10 протоков;

2-й тип — образующиеся из 1-го типа и имеющие до 47 протоков;

3-й тип — образующиеся из 2-го типа под влиянием гормональной стимуляции во время беременности, число протоков в них достигает 80;

4-й тип — характерные для лактации и не обнаруженные у небеременных женщин, число протоков до 120. Дольки 4-го типа по окончании лактации регрессируют в 3-1-й тип. Таким образом полного развития и дифференцировки структура молочных желез достигает только после лактации. У небеременных, нерожавших и нелактировавших женщин в молочных железах определяются дольки 2-го и 1-го типов, т. е. не полностью дифференцированные и, следовательно, потенциально способные к пролиферативному росту (гиперплазия, атипия, карцинома). Междольковая строма у нерожавших женщин представлена рыхлой соединительной тканью, у рожавших — строма гиалинизирована.

После родов происходит выключение гормонального влияния фетоплацентарного комплекса в основном за счет уменьшения уровня П, повышается образование и выделение Прл и его секреторная активность. Прл стимулирует образование белковых компонентов молока, активируя ферменты углеводного обмена, а также стимулирует синтез лактозы — основного углеводного компонента молока. Таким образом, Прл, являясь интенсивным стимулятором лактации, влияет также на содержание в нем белков, жиров и углеводов [1].

После родов, во время кормления ребенка, мощным стимулятором секреции Прл и окситоцина, необходимых для выделения молока, является акт сосания. После прекращения

лактации в молочной железе происходят инволютивные процессы.

Таким образом, гормональному влиянию подвергается паренхима, на которую вне беременности непосредственно действуют эстрогены, П, Прл и ГР, а во время беременности — ХГ, ингибин, плацентарные эстрогены, П и Прл. Очевидно, опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные, глюкокортикоидные гормоны и инсулин. В меньшей степени гормональному воздействию подвержена строма, в которой возможна гиперплазия под влиянием эстрогенов.

**Формы мастопатии.** Заболевания молочной железы вне беременности, объединяемые общим термином «мастопатия», называют еще «дисгормональными дисплазиями». Этот термин, не отличающийся точностью, в какой-то степени отражает патогенез и отчасти морфологические изменения. Существует большое число классификаций дисгормональных дисплазий, каждая из которых более или менее полно отражает прогрессивные (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивные (атрофия, фиброз, кистообразование) изменения.

Для клинической практики удобна классификация фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), выделяющая диффузные и узловые формы изменений в железах, которые находят отображение на рентгенограммах при УЗ-сканировании и морфологическом исследовании.

Клиническая классификация ФКМ [Рожкова Н. И. и соавт., 1993]:

#### **I. Диффузная ФКМ:**

- 1) с преобладанием железистого компонента;
- 2) с преобладанием кистозного компонента;
- 3) с преобладанием фиброзного компонента;
- 4) смешанная форма.

#### **II. Узловая ФКМ**

Диффузная и узловая ФКМ могут иметь как пролиферирующую, так и непролиферирующую форму. При пролиферации в эпителии, выстилающем молочные ходы, развиваются

интрадуктальные папилломы; в эпителии, выстилающем стенки кист, — цистаденопапилломы. При этом возможно развитие атипических и злокачественных изменений в пролиферирующем эпителии. Риск развития рака возрастает при этом в 25–30 раз [2].

Zera R. и соавт. [3] употребляет термин «непролиферативные» и «пролиферативные фиброкистозные изменения» и выделяет среди пролиферативных еще ГА. Эта терминология употребляема скорее для гистологических исследований.

**ФКМ с преобладанием железистого компонента (аденоз).** Морфологически эта форма ФКМ характеризуется высокодифференцированной, неосумкованной гиперплазией долек желез. Клинически проявляется болезненностью, нагрубанием и диффузным уплотнением всей железы или ее участка. Границы уплотнений плавно переходят в окружающие ткани. Болезненность и нагрубание усиливаются в предменструальном периоде. Аденоз наблюдается у молодых девушек в конце периода полового созревания, а также у женщин в начальных сроках беременности как преходящее состояние. При рентгенологическом исследовании отмечаются множественные тени неправильной формы с нечеткими границами, которые соответствуют участкам гиперплазированных долек и долей. Иногда при обширном процессе тени захватывают всю железу.

**ФКМ с преобладанием кистозного компонента.** Характерно наличие множественных кистозных образований эластической консистенции, довольно хорошо отграниченных от окружающей ткани железы. Как и для других форм ФКМ, характерным клиническим признаком является болезненность, усиливающаяся перед менструациями. Кистообразование характерно для женщин в возрасте после 50 лет [5]. В пременопаузальном возрасте кисты обнаруживаются у 25 % женщин с ФКМ, в постменопаузальном — у 60 %. Морфологическая картина этой формы ФКМ характеризуется наличием множественных кист, образующихся из атрофированных долек и расширенных протоков железы. Характерны также фиброзные изменения интерстициальной ткани. Однако в кистах возможно возникновение пролиферативных процессов в эпителии,

выстилающем стенку кисты, с образованием папиллярных образований. Рентгенологически ФКМ с преобладанием кистозного компонента характеризуется крупнопетлистым рисунком, на котором определяются множественные просветления диаметром от 0,3 до 6 см с четкими контурами. Цвет и консистенция кистозного содержимого различны. Жидкость частично резорбируется гистиоцитами. Кальцинация, как и кровянистое содержимое, считается патогномичным признаком злокачественного процесса [6, 7].

**ФКМ с преобладанием фиброзного компонента.** Для этой формы характерны фиброзные изменения междольковой соединительной ткани, пролиферация внутрипротоковой ткани с сужением просвета протока железы вплоть до полной его облитерации. Клиническая картина характеризуется болезненностью, при пальпации железы определяются уплотненные, тяжистые участки. Фиброзные процессы преобладают у женщин более старшего, пременопаузального возраста. Рентгенологическая картина этой формы ФКМ представляет собой пласты плотных гомогенных участков с выраженной тяжистостью. Рентгенограммы имеют вид «матового стекла» [4].

Все три диффузные формы ФКМ в чистом виде встречаются редко. Значительно чаще в клинической практике приходится иметь дело со *смешанной формой мастопатии*, при которой выражены все три перечисленные выше морфологические изменения: гиперплазия долек, склероз внутридольковой и междольковой соединительной ткани и атрофия альвеол с расширением протоков и превращением их в кистозные образования.

**Узловая ФКМ** характеризуется изменениями, описанными выше, но имеющими локальный характер в виде единичных или нескольких узлов. При пальпации определяются отдельные уплотнения без четких границ, не спаянные с кожей, увеличивающиеся накануне и уменьшающиеся после окончания менструаций. При этой форме ФКМ болезненность наиболее выражена и боль иррадирует в плечо, лопатку. Иногда увеличиваются подмышечные лимфатические узлы.

Кроме того, выделяют особую форму циклической мастопатии — **мастодинию, или масталгию** — циклическое нагрубание



железы в предменструальном цикле, обусловленное венозным застоем и отечностью стромы; в предменструальном периоде молочная железа увеличивается в объеме более чем на 15 %.

**Патогенез.** С 60-х годов XX века решающая роль в развитии мастопатии отводилась нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков и пролиферацию соединительной ткани железы, а также многочисленными клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с ДМК, ановуляторным бесплодием, миомами матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, т. е. с патологией, для которой характерна гиперэстрогения, даже относительная. Вместе с тем мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией, и даже с явными клиническими проявлениями гиперандрогении (АГС, болезнь Иценко—Кушинга) [8]. Очевидно, как и для многих тканей-мишеней половых гормонов, решающую роль играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы [9].

Изучение механизма действия половых стероидов показало, что ключевым моментом активации биологического действия гормонов является образование комплекса: свободная молекула гормона (не связанная с ГСПС) и его рецептора. Следовательно, от числа рецепторов и их качества (возможны мутации) зависит реакция ткани-мишени.

Установлено, что ткань молочной железы является не только мишенью, но и местом синтеза эстрогенов. Наличие фермента ароматазы, превращающей андростендион (слабый андроген) в эстрон и Тст в  $E_2$ , было установлено еще в 80-х годах. Такой процесс происходит в здоровой ткани; в раковой же ткани усиливается действие энзимной системы сульфатазы, превращающей  $E_2$  в эстрон. Этот путь синтеза становится основным и увеличивается по сравнению с метаболизмом в ткани здоровой железы в 50–500 раз [10]. Как и в других тканях-мишенях (например, в эндометрии), медиаторами действия эстрогенов являются ФР:

- стимулируют действие — ЭФР, ТФР- $\alpha$  и ИПФР-I;
- ингибирует — ТФР- $\beta$ , участвует в апоптозе, процесс которого эстрогены ингибируют.

В молочной железе эстрогены стимулируют рост и пролиферацию эпителия протоков. В то же время доказано, что  $E_2$  не является истинным карциногеном для тканей молочной железы, но способствует и ускоряет рост опухолевых клеток [11, 12].

Действие П не так однозначно. Хорошо известно, что в предменструальном периоде во II фазу овуляторного цикла отмечается болезненное нагрубание и увеличение размеров (по сравнению с I фазой цикла) молочных желез. Это происходит на фоне значительного увеличения П в момент расцвета желтого тела. Установлено также, что число РП одинаково высоко в I и II фазу цикла, в то время как число рецепторов  $E_2$  во II фазу цикла уменьшается [13]. У женщин с регулярным овуляторным циклом максимум пролиферации (митозов) эпителиальных клеток молочной железы отмечен во II фазу цикла [14]. Все эти данные свидетельствуют о том, что П стимулирует пролиферацию альвеолярных клеток молочной железы. Но крайне важен тот факт, что по мере снижения уровня половых гормонов в предменструальные дни отмечается максимум апоптоза в молочной железе.

В то же время опубликованы данные о тормозящем влиянии экзогенного П на пролиферацию клеток молочной железы. Например, местное чрескожное действие геля, содержащего П, состоит в снижении пролиферации в клетках и в стихании клинических симптомов (боли, нагрубание, уплотнение) [15]. На торможение пролиферации оказывает влияние длительность воздействия препаратов П [16].

Различия в действии П можно попытаться объяснить разным содержанием РП А и Б. Так, А-рецепторы могут ингибировать Б-рецепторы, играющие более активную роль в образовании гормонально-активного комплекса.

Возможно, антипролиферативное действие П объясняется его способностью усиливать апоптоз, снижая экспрессию гена, тормозящего апоптоз [17]. О положительном действии П свидетельствует такой, никем не оспариваемый, факт, что

беременность уменьшает риск развития рака, т. е. способствует дифференцировке клеток молочной железы.

Роль Прл в развитии мастопатии не уточнена. Есть, однако, клинические наблюдения, что при гиперпролактинемии мастопатия, как правило, не отмечается. В то же время известно, что у женщин репродуктивного возраста при мастопатии незначительно повышен уровень Прл. У этих женщин весьма эффективна терапия парлоделом в предменструальном периоде и во II фазе цикла [18].

Патогенетическое значение Прл в развитии мастопатии не уточнено. Возможно, играет роль увеличение числа рецепторов  $E_2$  под влиянием Прл.

Есть данные о роли Пг в возникновении мастопатии, особенно предменструального отека молочной железы. Под влиянием избытка Пг изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в ткани железы. Показано, что уровень  $PgE_2$  в крови у больных мастопатией в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин [7].

Многочисленные исследования гормонального статуса у женщин при мастопатии не выявили четких его нарушений. В исследовании Самойловой Т. Е. [8] было показано, что гормональный статус при мастопатии определялся характером эндокринных нарушений. Например, у женщин с аменореей, обусловленной гипофункцией яичников отмечено снижение  $E_2$  и П, при СПКЯ — повышение уровня Тст. При нейроэндокринном синдроме отмечают незначительную гиперпролактинемию и незначительно повышенный уровень кортизола. При нормальном менструальном цикле и мастопатии достоверных изменений в уровнях половых гормонов и гинадотропинов выявлено не было. Не было выявлено гормональных отклонений и в более поздних исследованиях [19].

Резюмируя изложенные выше данные о возможной причине развития мастопатии, следует признать, что четких представлений до настоящего времени нет. Признавая пролиферативный эффект  $E_2$  и тормозящий пролиферацию и увеличивающий дифференцировку клеток эффект П, можно предположить, что

отклонение этих механизмов в сторону усиления пролиферативных процессов является следствием изменения внутриклеточных механизмов и, возможно, состояния специфических генов, экспрессирующих и подавляющих эти процессы.

Если в патогенезе рака молочной железы прослеживается зависимость от частоты беременности и родов, то для мастопатии эта закономерность не так четко выражена. Тем не менее беременность, а особенно лактация, завершающая этап структурного развития молочной железы, снижают «пролиферативный потенциал» ткани и частоту мастопатии, причем эта информация остается в ткани молочной железы пожизненно.

**Клиническая картина.** Мастопатия, как уже было отмечено, широко распространенное заболевание. Основной контингент составляют женщины репродуктивного возраста, причем подавляющее большинство из них страдают различными гинекологическими заболеваниями. Чаще всего среди гинекологической патологии наблюдаются ПМС, ДМК, эндокринное (ановуляторное или вследствие недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла) бесплодие, миомы матки, эндометриоз.

Основной жалобой больных мастопатией является боль, как правило усиливающаяся в предменструальном периоде, иногда начиная со второй половины менструального цикла. Женщины отмечают также болезненные участки уплотнения в ткани молочных желез. Боль может иметь локальный характер и иррадиировать в руку или лопатку.

Выделяют *три клинические фазы мастопатии*:

*Первая фаза* — возраст 20–30 лет; менструальный цикл регулярный, но часто укорочен до 21–24 дней; за неделю до менструаций появляется нагрубание, болезненность молочных желез, ткань уплотняется и становится чувствительной при пальпации.

*Вторая фаза* — возраст 30–40 лет; боль в молочных железах носит постоянный характер и длится 2–3 нед. до менструаций; в железе пальпируются отдельные болезненные уплотненные дольки с кистозными включениями.

*Третья фаза* — старше 40–45 лет; боль в молочных железах менее интенсивная и непостоянная; пальпируются

множественные кистозные образования, некоторые достигают 1–3 см в диаметре, содержат коричневатозеленый секрет, появляющийся из соска при надавливании на околососковое поле.

При том, что боль является основным симптомом мастопатии, 10–15 % женщин не испытывают болевых ощущений, хотя при осмотре и пальпации у них выявляются те же изменения, что и у женщин, испытывающих сильную боль. Возможно, это связано с разным порогом болевой чувствительности, обусловленным уровнем эндорфинов в ЦНС. Возникновение боли объясняется сдавливанием нервных окончаний отечной соединительной тканью, кистозными образованиями и вовлечением их в склерозированные ткани. Примерно 10 % женщин отмечают увеличение лимфатических узлов в подмышечной области и их чувствительность при пальпации.

**Диагноз** мастопатии ставят на основании клинической картины, пальпации молочных желез и подтверждают результатами специальных методов исследования.

Важное диагностическое значение имеет пальпация молочных желез в положении стоя и лежа с последовательным исследованием всех квадрантов железы. Обязательно производят сдавливание околососкового поля для уточнения наличия отделяемого из соска. Пальпацию у женщин с регулярным циклом следует проводить в I фазу цикла (5–7-й день).

Среди специальных исследований широко применяются **рентгенологические, ультразвуковые и морфологические** методы исследования.

**Маммографию** производят в I фазу (на 5–7-й день) менструального цикла в двух проекциях на специальных рентгеновских аппаратах с использованием специально сконструированных усиливающих экранов, минимизирующих лучевую нагрузку.

При необходимости используют прицельную рентгенографию или рентгенографию с искусственным контрастированием протоков либо пневмоцистографией. Рентгенологическое исследование позволяет выявить макрокальцинаты (более 5 мм в диаметре), характерные для кистозных изменений и

расширения протоков, и микрокальцинаты (менее 5 мм в диаметре). Это имеет большое диагностическое значение, так как у 10–30 % женщин с микрокальцинатами при более тщательном исследовании выявляется рак молочной железы.

Поскольку частота рака молочной железы не снижается, согласно решению ВОЗ маммография в возрасте от 40 до 50 лет проводится один раз в 2 года, при отягощенном личном и семейном анамнезе — ежегодно. После 50 лет маммография проводится ежегодно.

УЗИ проводят также в I фазу менструального цикла. Vorherr H. [5] указывает, что УЗИ имеет преимущество перед рентгенологическим в выявлении макрокистозных образований, точность диагностики которых составляет 100 %.

За рубежом при анализе рентгенограмм оценивают плотность изображения согласно классификации Wolfe J. [20]. Автор выделяет четыре степени плотности: I — наименьшая, соответствует жировой ткани; II и III — при уплотнениях, занимающих площадь соответственно  $> 25\%$  и  $< 25\%$ ; IV — самая интенсивная, соответствует гиперплазированной соединительной ткани.

Первые данные об использовании УЗ-доплерометрии молочных желез показали высокую ценность метода в выявлении самых начальных (не пальпируемых) стадий рака. Степень васкуляризации является основным диагностическим критерием злокачественного процесса. Исследование проводится после введения специального контрастного вещества [21].

Применяют также **пункционную биопсию** с последующим цитологическим исследованием аспирата. Дифференциальная диагностика направлена прежде всего на выявление предзлокачественных и злокачественных процессов молочных желез. Точность диагноза рака молочной железы при пункционной биопсии колеблется от 90 до 100 %. Пункционную биопсию выполняют специалисты — онкологи и цитологи, от квалификации которых зависит точность диагноза.

**Консервативная терапия.** Консервативной терапии подлежат больные ФКМ с преобладанием железистого, фиброзного компонента и со смешанной формой. При мастопатии с

преобладанием кистозного компонента после проведения пункционной биопсии и убедительных доказательств отсутствия пролиферативных изменений в эпителиальных структурах можно проводить консервативное лечение, но только под наблюдением онколога.

### 1. Негормональные методы

Используются при нерезко выраженной диффузной мастопатии. До настоящего времени используют 0,25% раствор йодида калия по 1–2 чайной ложке 2–3 раза в день длительное время (в течение 6–12 мес.) с перерывами на время месячных.

Механизм действия препарата традиционно объясняют подавлением функции яичников, но вряд ли такое объяснение правильно. Скорее механизм благоприятного действия препаратов йода заключается в подавлении выделения тиреоидных гормонов, повышающих чувствительность ткани молочной железы к эстрогенам.

Несмотря на то, что убедительных данных о роли метилксантинов в развитии мастопатии не получено, женщинам, страдающим ФКМ, особенно во время лечения, рекомендуется воздержаться от крепкого кофе, чая и шоколада.

Рекомендуется также витаминотерапия: витамины E, A, B<sub>1</sub> и B<sub>6</sub>.

Среди витаминов наиболее благоприятное действие при мастопатии оказывает витамин E — α-токоферола ацетат. Используется его свойство как антиоксиданта. Кроме того, витамин E участвует в процессах клеточного метаболизма, оказывает регулирующее действие на липидный обмен, снижая уровень ЛПНП и повышая уровень ЛПВП. В связи с этим его следует назначать при приеме эстроген-гестагенных препаратов. Витамин E принимают по 300–400 мг/сут в течение 2 мес.; после 2-месячного перерыва курс лечения повторяют. Препарат, благодаря его антисклеротическому действию, особенно показан женщинам старше 45 лет.

Витамины A, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> также рекомендуется принимать в течение длительного времени.

Вполне удовлетворительные результаты получены при использовании растительного препарата мастодиона. Его

основным действующим компонентом является Argus castus (прутняк). Препарат оказывает дофаминергическое действие, снижая секрецию Прл. Доза — 30 капель 2 раза в день в течение не менее 3 мес. Препарат более эффективен при циклической мастопатии (масталгии). По данным Летыгина В. П. [2], на большом клиническом материале эффективность мастодинона составила 79 %, йодида калия — 63 %; при кистозной мастопатии эффективность препарата в 2–3 раза ниже.

Довольно эффективна пищевая добавка «кламин», получаемая из дальневосточных водорослей.

## **2. Гормональная терапия**

С момента широкого использования гормональной контрацепции за рубежом (начало 1960-х годов) в печати широко обсуждается вопрос о влиянии эстроген-гестагенных препаратов на молочные железы. В США было проведено большое эпидемиологическое многоцентровое исследование (около 5000 здоровых женщин и 5000 — со злокачественными заболеваниями молочных желез). Установлено, что при длительном применении ОК даже у женщин с неблагоприятным фоном (нерожавшие, наличие доброкачественных опухолей молочных желез в анамнезе) риск развития рака молочных желез не выше, чем у женщин, не принимавших ОК [22].

На основании результатов многочисленных исследований установлено, что применение ОК снижает частоту рака молочной железы и развитие мастопатии. Отмечено также, что среди женщин, применяющих гормональную контрацепцию, мало больных с ФКМ.

Женщинам репродуктивного возраста из ОК рекомендуются однофазные препараты третьего поколения (низко- и микродозированные), содержащие ЭЭ < 30 мкг и прогестагены третьего поколения — производные левоноргестрела: гестоден, норгестимат и дезогестрел.

В более позднем возрасте и в период перименопаузы рекомендуется прием даназола в дозе 100–400 мг в день в течение 3 мес. и более. Препарат эффективен при смешанной форме ФКМ (при отсутствии кист размером более 1 см в диаметре). При этом неизбежны нарушения цикла и кожные проявления



гиперандрогении (акне, гирсутизм, сальная кожа). Можно использовать прогестагены — производные норстероидов во II фазе цикла в дозе 5–10 мг в день с 16-го по 26-й день цикла в течение 3–6 мес. При приеме норстероидов необходимо контролировать АД и липидный профиль.

Женщинам репродуктивного возраста, особенно при циклической мастопатии (масталгии), рекомендуется парлодел в дозе 1,25–2,5 мг во II фазу цикла в течение 3–4 мес. Парлодел подавляет секрецию Прл — агониста ДА — основным регулятором синтеза Прл в гипофизе. При выраженной циклическости мастопатии (ухудшении состояния в предменструальном периоде) препараты назначают по 2,5–5 мг во II фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в течение 4–6 циклов. Механизм действия препарата не совсем ясен. Хорошо известно, что беременность и лактация, т. е. состояния, которым свойственна гиперпролактинемия, являются протекторами мастопатии и новообразований молочной железы. И, тем не менее, парлодел оказывает благоприятное действие при мастопатии даже при нормальном содержании иммунореактивного Прл [18, 23], ведь может быть повышен биологически активный Прл.

Из «чистых» гестагенов хорошие результаты получены при чрескожном применении прогестогеля (II на гелиевой основе). По данным Тихомирова А. Л. и Лубина Л. М. [24], через 3 мес. применения препарата у 90 % женщин отмечено уменьшение болей, у 20–40 % — уменьшение размеров и участков диффузных уплотнений — у 35–40 %.

В развитии отека, венозного стаза в молочных железах при мастопатии и, особенно, мастодинии определенную роль играют Пг. Это дает основание использовать тормозящие синтез Пг нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для лечения мастопатии. Препараты принимают во II фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в следующих дозах: индометацин — по 25 мг 3 раза в день; бруфен — по 0,2 г 3 раза в день; ацетилсалициловая кислота — по 0,5 г 3 раза в день. Все препараты противопоказаны при язвенной болезни и тяжелых гастритах.

При мастопатии в возрасте перименопаузы и постменопаузы из комбинированных гормональных препаратов, по последним данным, весьма эффективен тиболон (ливиал) — синтетический стероид, обладающий тканеспецифическим эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием. Изучение его действия в эксперименте (крысы) показало, что ливиал действует и усиливает апоптоз в культуре клеток экспериментального рака молочных желез [25] путем тормозящего влияния на активность ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов.

При использовании тиболона следует учитывать его противопоказания: гипертензия, выраженное ожирение, диабет второго типа.

При тяжелых формах мастопатии даже при узловатых формах используют (после консультации с онкологами) антиэстроген тамоксифен — препарат первого поколения СЭРМ. Он обладает свойством блокировать РЭ — на этом основано его антиэстрогенное действие. Причем это действие выражено именно в ткани молочных желез. В эндометрии антиэстрогенный эффект выражен слабо, и в нем возможно даже развитие пролиферативных процессов. Поэтому требуется тщательный гистологический и УЗ-контроль за состоянием эндометрия при назначении тамоксифена при мастопатии. Тамоксифен применяют при раке молочной железы, причем отмечают регрессию процесса даже при диссеминированных формах.

При лечении мастопатии тамоксифен назначают в дозе 10 мг в день в течение 3–6 мес. Следует помнить, что механизм действия тамоксифена сходен с таковым кломифена и через 2 нед. приема отмечается снижение выделения и содержания гонадотропинов в крови. Несомненно, большое будущее в лечении ФКМ будет принадлежать последним поколениям СЭРМ, которые обладают антиэстрогенным действием как на молочную железу, так и на эндометрий.

Современные женщины перименопаузального возраста все чаще используют ЗГТ — препараты, состоящие из  $E_2$  и гестагенов. Нередко у этих женщин имеется мастопатия различной степени выраженности. Напомним, что перед назначением ЗГТ

**обязательна** маммография, которую в последующем необходимо проводить ежегодно.

**Профилактикой** мастопатии являются беременность и лактация. Установлено, что у женщин, длительно применяющих КОК, мастопатия встречается достоверно реже, чем у женщин, не применяющих этот вид контрацепции. Это позволяет рассматривать применение эстроген-гестагенных контрацептивов как профилактику развития мастопатии.

Необходимо помнить, что женщины с ФКМ являются группой риска по развитию рака молочной железы. Поэтому гинекологический осмотр таких пациенток обязательно должен включать осмотр и пальпацию молочных желез. Клиническими проявлениями, указывающими на наличие гиперплазии (атипии) эпителия молочных ходов и/или кист, служат выделения из соска с примесью крови. Окончательный диагноз, назначение специальных методов исследования и их оценка, уточнение формы мастопатии — задачи онкологов. Но это ни в коем случае не избавляет гинеколога от необходимости осматривать молочные железы каждой гинекологической больной, независимо от того, с какими жалобами она обратилась.

Последовательность обследования больных мастопатией и выбор метода лечения представлены на рис. 5.5.

Отметим, что Speroff L. и соавт. [26] не считают фиброзно-кистозные изменения в молочных железах заболеванием, а полагают их следствием обструкции молочных протоков фиброзной тканью. В результате в них скапливается секрет эпителия альвеол и протоков молочных желез, и возникают кистозные изменения. Накопление секрета объясняют циклической гормональной секрецией яичников. Многие авторы полагают, и это подтверждено обширным статистическим материалом, что мастопатия не повышает риск развития рака молочных желез. Однако в тех случаях, когда при мастопатии имеет место пролиферация эпителия, выстилающего протоки, риск развития рака возрастает в 1,6 раза, а при наличии атипических изменений в эпителии — в 5,3 раза. В тех же случаях, когда имеется наследственная отягощенность, риск развития рака возрастает в 11 раз [26, 27]. Эти данные заставляют нас относиться к



Рис. 5.5. Обследование и выбор тактики лечения больных фиброзно-кистозной мастопатией

мастопатии по-прежнему настороженно, проводить профилактические осмотры и обследования в маммологических центрах и диспансерах.

### Список литературы

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея — аменорея. М., 1985.
2. Летагин В. И. Русский медицинский журнал. 2000. 8. 11. С. 468–472.
- 2a. Russo J. Environ Health. Perspective. 1996. Vol. 109. P. 938–69.
3. Zera R. et al. Surgery. 2001. Vol. 130(4). P. 732–737.
4. Бурдина Л. М. и соавт. // Акушерство и гинекология. 1987. № 5. С. 51–53.
5. Vorher H. J. // American Journal Obstetrics & Gynecology. 1986. Vol. 154. No. 1. P. 164–179.
6. Hammed H., Fentiman J. // International Journal Clinical Bacteriology. 2001. Vol. 55(7). P. 461–464.
7. Drukker B. // International Journal Fertility Women med. 1997. Vol. 42(5). P. 278–287.
8. Самойлова Т. Е. Роль функционального состояния репродуктивной системы у больных мастопатией для выбора лечебной тактики: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
9. Boyd M. et al. Breast Cancers Research Tread. 1996. Vol. 37(3). P. 243–51.
10. Pasqualini J. et al. // Journal Gynecology & Endocrinology. 1996. Vol. 11. Suppl. 1. P. 69–75.
11. Jackisch C., Schneider H. Menopausal Review. 1997. II. P. 26–34.
12. Wren B. // Ballieres Clinical Endocrinol. & Metabolism. 1993. Vol. 7(1). P. 225–242.
13. Soderquist Y. et al. // American Journal Obstetrics & Gynecology. 1997. Vol. 176. P. 123–128.
14. Yraham J., Clarke C. // Endocrinol. Rev. 1997. Vol. 18. P. 502–519.
15. Chang K. et al. // Fertility & Sterility. 1995. Vol. 63. P. 785–791.
16. Fiodat J. et al. // Fertility & Sterility. 1998. Vol. 69. P. 963–969.
17. Compel A. et al. // Maturitas. 2000. Vol. 35. Suppl. 1. P. 343–345.
18. Стуруа Н. Т. // Проблемы эндокринологии. 1982. № 4. С. 21–24.
19. Бубликов И. Д. // Вопросы онкологии. 2000. Вып. 46(2). С. 172–174.
20. Wolfe J. // American Journal Renten. 1976. 3Vol. 7. P. 2486–2492.
21. Moen W. et al. // Radiology. 2000. Vol. 21. 17(1). P. 240–246.
22. Webster L. // Reprod Medic. 1986. Vol. 31. Suppl. 6. P. 540–545.

23. Manvais-Jarvais P. et al. // Endocrin. Basic. Clinic. Aspects. 1986. No. 9. P. 152–67.
24. Тихомиров А. Л., Дубнин Д. М. Русский медицинский журнал. 2000. № 8. 18(119). С. 768–771.
25. Compel A. Organon's magasin on women Health. 1999. Special issue on Livial. P. 27–30.
26. Speroff L. et al. Clinical Gynecology, Endocrinology & Infertility. Ed VI, 1999. Гл. 16. 616 p.
27. London S. et al. // J.A.M.A., 1992. Vol. 267. P. 941–5.

## 5.5. Эндометриоз

### 5.5.1. Общие вопросы

Определение эндометриоза как «наличие функционально активных структур эндометрия (желез и стромы) за пределами полости матки» не отвечает критерию болезни. Правильнее определять эндометриоз как «заболевание, характеризующееся *присутствием* эктопического эндометрия в сочетании с признаками клеточной активности в местах поражения, и разрастание его, приводящее к образованию спаек и/или нарушению физиологических процессов» [1].

Эндометриозу посвящены исследования видных отечественных ученых, внесших значительный вклад в изучение клиники, патогенеза, лечения и, особенно, морфологии за период 1970–2000 гг. [2–5].

Частота эндометриоза достигает 10 % среди заболеваний РС женщины и 50 % у женщин, обследующихся по поводу бесплодия. Частота выявления эндометриоза безусловно связана с совершенствованием методов обследования и, прежде всего, с внедрением лапароскопии в клиническую практику. Отметим, что в основном увеличилась частота так называемых малых форм — единичных эндометриоидных гетеротопий на брюшине малого таза — диагноз, который ставится только при лапароскопии. Однако может наблюдаться и тяжелый болевой синдром. С учетом этих малых форм частота эндометриоза у бесплодных женщин достигает 80 % [6, 6а].

В соответствии с локализацией процесса выделяют:

*I. Наружный эндометриоз.*

1. **Внутрибрюшинный** — поражает брюшину, покрывающую матку, трубы, позадиматочное пространство, мочевого пузырь, поверхность яичников, и проникает в их ткань, разрушая ее и образуя кистозные полости, наполненные кровью.
2. **Внебрюшинный** — поражает влагалище, наружные половые органы, влагалищную часть шейки матки и ретроцервикальную область.

*II. Внутренний эндометриоз (аденомиоз)* — внедрение эндометриоидных элементов в толщу миометрия. При этом выделяют диффузную форму с проникновением на разную глубину — вплоть до брюшины, покрывающей матку, и узловую, с образованием полостей, наполненных кровью, в толще миометрия с гиперплазией и гипертрофией окружающих их мышечных волокон.

В зарубежной литературе нередко выделяют три формы эндометриоза: перитонеальную, яичниковую и эндометриоз ретровагинальной перегородки [7].

Edwards R. и соавт. [8] и Koninck P. и соавт. [9] выделяют инфильтрирующую форму эндометриоза ретровагинальной перегородки, который называют глубоким «активно протекающим» процессом. Глубина проникновения эндометриоза при этом более 5 мм.

*III. Эндометриоз экстрагенитальной локализации* — поражает мочевой пузырь, кишечник, операционные рубцы на передней брюшной стенке, почки, легкие, конъюнктиву глаза, бронхи, гортань и пр.

### **Морфологическая структура эндометриоза**

Макроскопически эндометриоз имеет вид мелких изолированных или сливающихся с окружающими тканями очагов (гнезд, узлов) округлой, удлиненной или неправильной формы, полости которых содержат темную густоватую или стекловидную жидкость.

Эндометриоз может иметь форму образований, состоящих из множества мелких кистозных полостей (ячеистое строение), или приобрести характер кисты (например, эндометриоидная киста яичника).

Микроскопически определяются все детали строения и функциональные особенности эндометриоидных гетеротопий. Главную их особенность составляют эпителий и цитогенная строма, идентичные эндометрию. Эпителий однослойный, цилиндрический, поверхность некоторых эндометриоидных гетеротопий в предменструальном периоде становятся извитыми, однако секреторная деятельность их незначительна или отсутствует, количество гликогена в железистом эпителии весьма ограничено. Цитогенная строма в очагах эндометриоза выражена в разной степени, может быть значительно или слабо развитой. Строма внедряется между мышечными или другими тканями пораженного органа, прокладывая путь для внедрения железистых элементов.

Исследование ультраструктуры очагов эндометриоза выявило некоторые различия в их строении, касающиеся, прежде всего, степени дифференцировки эпителия желез и стромы. В высокодифференцированных очагах эндометриоза Железнов Б. И. [2] отметил изменения, коррелирующие с фазой менструального цикла. В малодифференцированных очагах он выявил наличие кистозных желез, выстланных кубическим или низким цилиндрическим эпителием, структура которого в течение цикла не изменялась. Весьма важный вывод сделан автором при повторной биопсии остаточных очагов эндометриоза после гормонотерапии: терапия оказалась эффективной только при высокодифференцированной ткани эндометриоидных гетеротопий.

Во время менструации в очагах эндометриоидных гетеротопий происходит десквамация и распад эпителия, кровоизлияние в замкнутые полости. Форменные элементы излившейся крови подвергаются распаду с образованием гемосидерина, который придает содержимому полостей темный цвет (дегтя, шоколада). Содержимое полостей резорбируется (частично или полностью) гистиоцитами, но в следующем цикле вновь образуется.



В постменопаузальном возрасте эндометриоз подвергается регрессу, наблюдается также уменьшение циклических изменений в эндометриоидных гетеротопиях во время лактации; во время беременности возможны децидуальные изменения в строме.

Для эндометриоза характерно развитие спаечного процесса, иногда массивного. Это расценивается как реакция брюшины на травматизацию и как асептический воспалительный процесс в ответ на кровь из эндометриоидных гетеротопий. Бесплодие, сопровождающее эндометриоз, в значительной степени является следствием этого спаечного процесса, нарушающего топографию яичников, маточных труб и матки.

До настоящего времени обсуждаются три теории происхождения эндометриоза:

1. *Теория эмбрионального происхождения*, выдвинутая в конце прошлого столетия, находит сторонников и в настоящее время. Согласно этой теории, эндометриоидные гетеротопии возникают из остатков парамезонефальных (мюллеровых) протоков или зародышевого материала, из которого образуются половые органы, в том числе и ткань эндометрия.

Nisolle M., Donne J. [10] считают, что аденомиоз развивается из эмбриональных остатков парамезонефральных ходов и является особой формой заболевания.

В пользу этой теории свидетельствуют данные о развитии эндометриоза у детей и подростков, а также сочетание данного патологического процесса с пороками развития половых органов.

2. *Метапластическая теория* в качестве источника эпителиального компонента эндометриоза предполагает мезотелий брюшины, подвергающийся метаплазии. Полагают, что источником эндометриоза являются элементы эмбрионального целомического эпителия, который располагается между зрелыми клетками мезотелия.

В обзоре, посвященном эндометриозу, Busacca M. и соавт. [11] указывают, что клетки стромы *эндометрия* имеют ультраструктурное сходство с миофибробластами; пролиферация и гиперплазия гладкомышечных элементов при аденомиозе

предшествуют росту эндометриальных клеток. Это подтверждает метапластическую теорию происхождения эндометриоза. Автор полагает, что аденомиоз — это особая форма заболевания.

3. *Имплантационная теория* признается большинством клиницистов и исследователей и подтверждается многочисленными экспериментами. Согласно этой теории, причиной эндометриоза является имплантация на брюшину и органы таза элементов эндометрия, попадающих через маточные трубы в полость малого таза во время месячных.

Эндометриальные клетки из менструальной крови женщин удалось культивировать и имплантировать на брюшину экспериментальным животным. В обзоре Thomas E. [6a] приведены данные об имплантации эндометрия в послеоперационные рубцы женщин-добровольцев. Гистоструктура этих гетеротопий представляла собой неизменный эндометрий, идентичный выстилающему полость матки. Попадание в полость таза эндометрия во время месячных — факт общепризнанный — само по себе ни патологией, ни причиной эндометриоза не является. Причина имплантации и пролиферации клеток эндометрия на брюшине и органах малого таза являлась предметом исследований многие годы. Но только развитие методов молекулярной биологии, изучение механизмов ауто- и паракринного влияния на пролиферативные процессы позволили внести ясность в патогенетические механизмы развития эндометриоза.

### 5.5.2. Патогенетические механизмы

Имплантации и пролиферации клеток эндометрия, попадающих в полость малого таза с током крови через маточные трубы во время менструации, способствуют следующие механизмы:

- 1) *Подавление иммунносупрессии*, способствующей отторжению чужеродной ткани. Иммунносупрессией обладают ТФР- $\beta$ , ПгЕ<sub>2</sub> и некоторые интерлейкины (ИЛ-8), уровень которых в перитонеальной жидкости и в ткани эндометриоидных гетеротопий повышен, что свидетельствует

о подавлении клеточного иммунитета [12]. Об этом же свидетельствует уменьшение активности клеток-киллеров [13].

- 2) Прикрепление эндометриальных клеток к поврежденной брюшине и последующее их внедрение (имплантация) возможны при усилении процессов адгезии. Клеточная адгезия — склеивание клеток друг с другом и с клеточным матриксом. Этот процесс регулируется особыми молекулами — кадгеринами, интегринами. В очагах эндометриоза доказана экспрессия молекул клеточной адгезии, что облегчает прикрепление и имплантацию эндометриальных клеток и микроповреждений брюшины [14, 15].
- 3) Известно, что брюшина не имеет собственных сосудов, а пролиферация без кровоснабжения невозможна. Необходимым условием пролиферации имплантированных клеток эндометрия является неоангиогенез — новообразование сосудов. Важную, даже ведущую роль в этом процессе играет СЭФР, стимулирующий неоангиогенез и повышенную проницаемость сосудистой стенки [16]. Участвует в процессе неоангиогенеза и ИЛ-8, стимулирующий развитие эндотелиальных клеток сосудов. Shifren J. и соавт. [17], Jwabe T. и соавт. [18] установили прямую зависимость уровня СЭФР и ИЛ-8 в перитонеальной жидкости в зависимости от степени распространенности эндометриоза.
- 4) В последние годы появились данные, свидетельствующие об уменьшении апоптоза в ткани эндометриоидных гетеротопий, т. е. об их большей жизнеспособности, чем ткани эндометрия, выстилающего полость матки [19, 20].
- 5) Arvanitis D. и соавт. [21] сообщили о наличии у женщин гена предрасположенности к эндометриозу. Возможно, наличие этого гена и определяет включение сложных механизмов жизнеспособности гетеротопического эндометрия и/или метаплазии элементов мезотелия. Исследования в этом направлении продолжаются.

В 1960–1970 гг. число исследований, посвященных изучению гормональной функции яичников при эндометриозе, исчислялось сотнями. Не получено данных об изменении гормональной секреции яичников и гонадотропной функции гипофиза. Нет точных данных об изменении числа РЭ в тканях эндометриоидных гетеротопий. Есть данные как об уменьшении, так и о повышении их числа [19, 22].

Можно полагать, что эстрогены участвуют в процессе пролиферации клеток в очагах эндометриоза на более поздних этапах: после адгезии, имплантации, при образовании сосудов, как завершающего этапа роста клеток эндометрия.

### 5.5.3. Клиническая картина

В значительной мере клиническая картина зависит от локализации процесса, длительности его течения, сопутствующих заболеваний, психоэмоциональной характеристики больной (степень переносимости болей, отношение к возникающим нарушениям репродуктивной функции и др.). При наличии особенностей симптоматики эндометриоза разных локализаций существуют следующие клинические проявления, общие для всех видов данного заболевания:

1. Характерно длительное, нередко прогрессирующее течение. Самопроизвольный регресс возможен в постменопаузальном периоде.
2. Наиболее постоянным симптомом являются боли, появляющиеся или резко усиливающиеся в предменструальные дни и во время менструации; при длительном и тяжелом течении эндометриоза болевые ощущения беспокоят и после окончания менструации. Боли не типичны для эндометриоза влагалищной части шейки матки, иногда они не выражены при малых очагах эндометриоза брюшины малого таза.
3. Наблюдается некоторое увеличение размеров пораженного органа (матки, яичников) или экстрагенитальных очагов эндометриоза накануне и во время менструации.

4. Характерны нарушения менструального цикла, выражающиеся чаще всего в альгоменорее. Наблюдаются и другие расстройства — меноррагии, особенно при аденомиозе, пред- и постменструальные кровяные выделения, нарушение ритма менструаций и др.
5. Бесплодие — частый спутник эндометриоза. Причины этой патологии различны, но основная из них — спаечный процесс в малом тазу (периоофорит, нарушение проходимости маточных труб и др.). Бесплодие при эндометриозе объясняют также фагоцитозом сперматозоидов макрофагами. Эндометриоз сопровождается асептическим воспалением брюшины. Оно проявляется увеличением объема перитонеальной жидкости, числа макрофагов и продуктов их секреции (Пг, цитокинов и ФР), а также снижением активности клеток-киллеров и функции лимфоцитов [23]. Следствием воспаления является развитие спаечного процесса, чаще всего локализующегося вокруг яичников. Определенную роль в бесплодии при эндометриозе играют Пг, секреция которых в тазовой брюшине возрастает. Повышение уровня Пг способствует нарушению функции желтого тела (лютеолиз), увеличивает сократительную функцию маточных труб и матки [24, 25].

Harlow С. и соавт. [24] показали, что эндометриоз нарушает созревание ооцитов, в результате чего снижается их способность к зачатию. При проведении ЭКО у женщин, больных эндометриозом, отмечены нарушения процесса дробления оплодотворенных ооцитов и снижение фертильности [25].

#### **Классификации наружного эндометриоза по степени распространенности**

Наиболее употребляемой является классификация, предложенная А. Acosta и соавт. (1973) на основании данных лапароскопии.

*«Малые» формы:*

- 1) единичные гетеротопии на тазовой брюшине;
- 2) единичные гетеротопии на яичниках без наличия спаечных и рубцовых процессов.

*Средней тяжести:*

- 1) гетеротопии на поверхности одного или обоих яичников с образованием мелких кист;
- 2) наличие перивариального или перитубарного спаечного процесса нерезко выраженного;
- 3) гетеротопии на брюшине прямокишечно-маточного пространства с рубцеванием и смещением матки, но без вовлечения в процесс толстого кишечника.

*Тяжелая форма:*

- 1) эндометриоз одного или обоих яичников с образованием кист диаметром более 2 см;
- 2) поражение яичников с выраженным перивариальным и/или перитубарным процессом;
- 3) поражение маточных труб с деформацией, рубцеванием, нарушениями проходимости;
- 4) поражение тазовой брюшины с облитерацией прямокишечно-маточного пространства;
- 5) поражение крестцово-маточных связок и брюшины прямокишечного пространства с его облитерацией;
- 6) вовлечение в процесс мочевыводящих путей и/или кишечника.

Эта классификация впоследствии была переработана, но представленный вариант более детальный и клинически оправданный.

Используется также классификация Американского общества фертильности (1985), оценивающая распространение и инвазивность эндометриоза в баллах на основании данных лапароскопии.

Наряду с симптомами, присущими генитальному эндометриозу разных локализаций, каждая форма заболевания имеет более или менее выраженные особенности клинических проявлений.

**Эндометриоз влагалища** нередко сочетается с пороками развития матки и эндометриозом шейки матки. Эндометриозидные гетеротопии в этой области имеют вид синюшных округлых или

неправильной формы очагов («глазки»), из которых во время менструации выделяется кровь. Выделение крови может быть также при введении влагалищных зеркал и манипуляциях, сопряженных с нарушением целостности эпителия.

Таблица 5.1

### Классификация Американского общества фертильности, [1985 г]

Эндометриоз			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина	поверхностный		1	2	4
	глубокий		2	4	6
Яичники	правый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
Облитерация позадматочного пространства			частичная		полная
			4		40
Спайки			<1/3 запаяно	1/3–2/3 запаяно	>2/3 запаяно
Яичники	правый	нежные	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	нежные	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	правая	нежные	1	2	4
		плотные	4*	8*	16*
	левая	нежные	1	2	4
		плотные	4*	8*	16*

\* Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы следует оценивать «16».

Стадия I — (1–5) баллов,

Стадия II — (6–15),

Стадия III — (16–40),

Стадия IV — (> 40) баллов.

Всего баллов:

**Эндометриоз влагалищной части шейки матки** наблюдается нередко, особенно в последние годы. По-видимому, имеет значение широкое применение диатермокоагуляции псевдоэрозий, при которой происходит имплантация в области образовавшейся раневой поверхности частиц эндометрия, отторгающихся во время менструации. Такой механизм возникновения эндометриоза шейки матки возможен при диатермокоагуляции, произведенной в I фазе менструального цикла, когда струп отпадает и гранулирующая раневая поверхность обнажается ко времени менструации. Эндометриоз шейки матки может возникнуть по причине травм после аборт, патологических родов, диагностического выскабливания.

Очаги эндометриоза на влагалищной части шейки матки имеют небольшую величину (2–5 мм в диаметре), красноватый цвет, выделяющийся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки. В лютеиновой фазе цикла, особенно в дни, предшествующие менструации, очаги эндометриоза приобретают сине-багровую окраску, размер их немного увеличивается. Эндометриозидные гетеротопии располагаются не только на влагалищной части шейки матки, но нередко и в дистальном отделе слизистой оболочки цервикального канала, что поддерживает наличие пред- и постменструальных кровянистых выделений, являющихся одним из важных симптомов эндометриоза шейки матки. При локализации в области слизистой оболочки канала шейки матки очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа.

Эндометриоз может иметь вид псевдоэрозий с наличием желез, заполненных геморрагическим содержимым, и хронического эндоцервицита. Болевые ощущения для данной локализации эндометриоза не характерны.

**Эндометриоз маточных труб** обычно наблюдается в сочетании с аналогичным заболеванием матки и яичников; изолированное поражение маточных труб — явление редкое. Эндометриозидные гетеротопии локализуются преимущественно в серозном или субсерозном слое трубы, размер их обычно невелик; относятся к «малым» формам эндометриоза. Нередко эндометриозидные гетеротопии имеют вид узелков, располагающихся чаще в истмической части маточной трубы. Наблюдаются



случаи поражения эндометриозом интрамуральной части трубы, возникающие обычно при эндометриозе матки. Клиническая картина эндометриоза маточных труб соответствует клинике эндометриоза матки или яичника, при сочетании с которыми наблюдается поражение маточной трубы.

**Эндометриоз яичников** бывает в виде очагов эндометриоидной ткани в корковом слое или на поверхности яичников и эндометриоидных кист. Очаговые эндометриодные гетеротопии имеют типичное строение: среди цитогенной стромы располагаются железы типа эндометрия, выстланные цилиндрическим эпителием. В этих очагах встречаются кровоизлияния, могут возникнуть микроскопические кисты. Мелкие эндометриоидные очаги относятся к «малым» формам эндометриоза яичников, распознавание которых затруднительно в связи с недостаточностью характерных признаков. К числу основных проявлений относится бесплодие. Из небольших очагов эндометриоза, вследствие их роста, скопления крови, истончения и разрушения перегородок между отдельными очагами, содержащими разложившуюся кровь, образуются кисты.

**Эндометриоидные кисты яичников**, так же как и мелкие гетеротопии, могут быть процессом односторонним или двусторонним. Кисты имеют различную величину (от 0,5 до 10 см в диаметре). Более крупные кисты наблюдаются редко.

Для эндометриоидных кист характерны спайки с окружающими тканями, плотная капсула, геморрагическое содержимое, имеющее цвет дегтя или шоколада («шоколадные» и «дегтярные» кисты). В процессе накопления содержимого возможно образование микроперфораций стенки кисты, что влечет за собой резкое обострение болевого синдрома и последующее образование плотных сращений с окружающими органами.

Клиническая картина разнообразна, симптомы заболевания и степень их выраженности зависят от распространенности процесса и сочетания его с эндометриозом других локализаций.

*Различают четыре степени распространения эндометриоза яичников:*

I — мелкие, точечные очаги эндометриоза на поверхности яичников и на брюшине маточно-прямокишечного углубления;

II — односторонняя эндометриоидная киста диаметром не более 5–6 см, мелкие очаги эндометриоза на брюшине малого таза, спаечный процесс в области придатков;

III — эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр более 5–6 см), очаги эндометриоза на серозном покрове матки, маточных труб, брюшине малого таза, выраженный спаечный процесс;

IV — двусторонние кисты больших размеров с переходом процесса на соседние органы.

Основные клинические проявления — бесплодие и боль различной интенсивности. Боль постоянная, усиливается накануне и во время менструации, иррадирует в области поясницы, крестца, прямой кишки. Резкое усиление боли, нередко сопровождающееся рвотой, резкой болезненностью и напряжением мышц живота, наблюдается при микроперфорации стенки кисты и излитии части содержимого в брюшную полость. Образующийся спаечный процесс в малом тазу способствует появлению дизурических и гастроинтестинальных (запоры, вздутие живота и др.) расстройств.

При гинекологическом исследовании в области придатков матки определяется болезненное, малоподвижное или неподвижное, спаянное с маткой образование, имеющее тугоэластическую консистенцию. При сращении с окружающими органами размеры и консистенция кисты становятся недостаточно отчетливыми.

По данным литературы, эндометриоидные гетеротопии яичников могут быть источником развития аденокантом и аденокарцином [2, 3, 5, 26]. Частота возникновения аденокарцином остается спорной, однако полагают, что это явление редкое и истинный источник рака при этом заболевании выяснить затруднительно [27].

**Эндометриоз брюшины маточно-прямокишечного углубления, крестцово-маточных связок и ректовагинальной перегородки.** Как указывалось выше, некоторые клиницисты выделяют эндометриоз ректовагинальной перегородки как самостоятельную форму. Она отличается наличием мышечных элементов и глубиной проникновения — так называемая

инфильтративная форма, распространяющаяся на прямую кишку. При такой локализации болевой синдром резко выражен и усиливается даже при простом физическом усилии. Трудности встречаются при хирургическом лечении. Изолированное поражение брюшины маточно-прямокишечного углубления и крестцово-маточных связок наблюдается у женщин, страдающих бесплодием. Распознаванию способствует лапароскопия, при которой видны синюшные очаги («глазки») на брюшине указанных областей малого таза.

*Принято выделять четыре степени распространенности процесса:*

I — эндометриoidные очаги в пределах ректовагинальной клетчатки;

II — эндометриoidная ткань захватывает шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист;

III — процесс распространяется на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки;

IV — процесс распространяется на слизистую оболочку прямой кишки, облитерирует прямокишечно-маточное пространство с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

При гинекологическом исследовании позади верхнего отдела шейки матки и перешейка определяются плотные мелкобугристые неподвижные узлы, резко болезненные при пальпации. Они небольшой величины, нередко удается определить их увеличение перед менструацией. Основным симптом — ноющая боль, резко усиливающаяся до и во время менструации и при половых контактах. Боль иррадирует во влагалище, в область крестца, прямой кишки. При прорастании стенки прямой кишки боль усиливается, во время дефекации появляется кровь.

**«Малые» формы** генитального эндометриоза в последние годы привлекают внимание многих клиницистов. К «малым» формам относятся мелкие единичные эндометриoidные гетеротопии в области брюшины маточно-прямокишечного углубления, брюшины крестцово-маточных связок, на поверхности яичников. «Малым» формам эндометриоза сопутствует

бесплодие, редко — болевые ощущения; нарушений менструального цикла, как правило, не отмечается. «Малые» формы эндометриоза были описаны после внедрения в практику лапароскопии. Следует отметить, что «малые» формы были самой частой находкой у женщин с так называемым бесплодием неясного генеза [3, 4, 28].

**Адемиоз** (эндометриоз тела матки) встречается у женщин в позднем репродуктивном возрасте. Возникновению его способствуют (наряду с другими причинами) аборт, диагностические выскабливания матки и другие внутриматочные вмешательства.

При выскабливании нарушаются соединительнотканная основа базального слоя эндометрия и прилегающие мышечные элементы (защитная зона). Жизнеспособные клетки эндометрия проникают в миометрий и приживаются в нем.

Внутренний эндометриоз тела матки чаще имеет характер диффузного процесса, реже наблюдаются очаговая и узловая формы. Узловая форма характеризуется локальным разрастанием эндометриоидной ткани, которое при пальпации напоминает узел миомы.

По глубине проникновения в миометрий различают *четыре степени распространения диффузной формы эндометриоза матки*:

- I — прорастание эндометриоза на небольшую глубину;
- II — распространение процесса до середины толщи миометрия;
- III — вовлечение в патологический процесс всей стенки матки;
- IV — вовлечение в процесс париетальной брюшины и соседних органов.

При II–IV степенях распространения эндометриоза наблюдается гиперплазия мышечных волокон, что способствует увеличению матки (ее величина зависит от числа и размера кистозных полостей эндометриоидной ткани и выраженности гиперплазии мышечных элементов). Нередко наблюдается ГЭ, а также сочетание эндометриоза с миомой.

Интенсивность боли при данной локализации эндометриоза обусловлена распространением процесса; болевые ощущения особенно сильно выражены при вовлечении в процесс всей стенки матки вплоть до серозного покрова. Матка резко болезненна при пальпации, особенно при III–IV степенях распространения и поражения эндометриозом истмической части тела матки.

Для внутреннего эндометриоза характерны расстройства менструального цикла: гиперполименорея, метроррагия, кровянистые выделения в пред- и постменструальном периоде; в связи с указанными нарушениями нередко развивается анемия. Многие больные предъявляют жалобы на боль, ощущение тяжести внизу живота и дизурические явления перед наступлением менструации.

Отметим, что диффузный аденомиоз I степени распространения очень редко имеет клинические проявления.

#### 5.5.4. Диагностика

Распознавание эндометриоза основано на учете и анализе данных анамнеза, общепринятых методов объективного и результатах специальных методов исследования. С внедрением эндоскопических методов исследования диагностика эндометриоза значительно улучшилась.

Из данных **опроса** пациентки диагностическое значение имеют:

- а) указания на возникновение заболевания после патологических (оперативных) родов, искусственных и самопроизвольных абортов (закончившихся выскабливанием матки), консервативной миомэктомии, диагностических выскабливаний эндометрия, других внутриматочных вмешательств или диатермокоагуляции шейки матки;
- б) характер болевого синдрома, усиление его перед и во время менструации;
- в) безуспешное длительное лечение воспалительных заболеваний внутренних половых органов;

- г) возникновение усиливающегося циклического болевого синдрома у девочек-подростков и девушек, возникшего после начала менструаций;
- д) нарушения менструального цикла типа метроррагии, пред- и постменструальных кровяных выделений;
- е) бесплодие в сочетании с болевым синдромом, имеющим циклический характер.

Из данных объективного исследования известную информативную ценность имеет увеличение матки и ее придатков, пораженных эндометриозом, перед и во время менструации. Однако этот признак не является постоянным (например, при I степени распространения внутреннего эндометриоза тела матки заметного увеличения последней не происходит), и оценка его нередко носит субъективный характер. Заметное увеличение матки и яичника наблюдается при выраженном поражении этих органов эндометриозом. Распознавание эндометриоза влагалищной части шейки матки и стенок влагалища облегчается при исследовании с использованием кольпоскопа.

**Специальные методы.** Эндометриоз шейки матки распознается без затруднений, однако необходимо помнить о внешнем сходстве эндометриоидных гетеротопий с очагами расширенных сосудов под истонченной слизистой оболочкой шейки, которые иногда появляются после диатермокоагуляции псевдоэрозии. Следует иметь в виду некоторые черты сходства эндометриоидных гетеротопий с эритроплакией. Поэтому диагноз эндометриоза желательно подтвердить кольпоскопией, прицельной биопсией с последующим гистологическим исследованием биоптата.

*Диагноз внутреннего эндометриоза* тела матки (аденомиоза) устанавливается на основании характерных клинических признаков — увеличение и болезненность матки в предменструальном периоде. Матка, как правило, имеет шарообразную форму и отклонена кзади, нередко фиксирована в заднем своде. Внедрение в практическую медицину УЗ-диагностики с применением влагалищных датчиков сыграло важную роль в диагностике аденомиоза; этот метод занял лидирующее место

в диагностике внутреннего эндометриоза и должен рассматриваться как скрининг при обследовании женщин с жалобами на альгодисменорею, меноррагии или межменструальные кровотечения. Эхоскопическая картина диффузной формы аденомиоза следующая: ячеистое строение миометрия, в котором обнаруживают точечные или мелкокистозные структуры; граница слизистой оболочки и мышечного слоя матки имеет не ровный, а извилистый характер; толщина стенок матки неодинакова. Эхоскопическая картина узловой формы аденомиоза характеризуется, наряду с ячеистой структурой миометрия, наличием в нем узлов неоднородного строения, вокруг которых, в отличие от миом, отсутствует капсула.

Распространенным диагностическим методом исследования является **гистеросальпингография**, которая позволяет поставить правильный диагноз в 33–80 % случаев. ГСГ выполняют не позднее 5–7-го дня менструального цикла, чтобы тонкая слизистая оболочка начала стадии пролиферации не мешала проникновению контрастного вещества в эндометриодные очаги, сообщающиеся с полостью матки. При внутреннем эндометриозе тела матки контрастное вещество располагается за пределами контура полости матки, при этом тени гетеротопий имеют вид канальцев, лакун, дивертикулов.

На рентгенограммах при распространенном процессе видно увеличение размеров матки; неровность контура указывает на сочетание эндометриоза с миомой матки или на узловатую форму заболевания. ГСГ позволяет выявить степень распространения внутреннего эндометриоза тела матки.

**Гистероскопия** является информативным методом диагностики диффузной формы аденомиоза. ГС производится на 5–6-й день менструального цикла, а при его нарушениях — после диагностического выскабливания. Контрольная ГС особенно показана при гиперплазии слизистой оболочки матки, препятствующей выявлению эндометриодных гетеротопий. Правильно проведенная ГС позволяет детально рассмотреть внутреннюю поверхность матки, устья маточных труб и эндометриодные ходы, открывающиеся в полость матки и имеющие

вид темно-красных точечных отверстий на фоне бледно-розовой слизистой оболочки.

*Диагностике эндометриоза яичников*, особенно эндометриоидных кист, помогают данные опроса пациентки (прогрессирующая альгоменорея, нарушение функций соседних органов, безуспешность проводившегося противовоспалительного лечения и др.). При гинекологическом исследовании в области придатков матки определяется опухолевидное болезненное малоподвижное образование, нередко спаянное с маткой и другими органами.

В диагностике эндометриоидных кист большую помощь оказывает **эхоскопия**. При исследовании кисты чаще имеют вид однокамерных образований, характерны для них размытые внутренние контуры и наличие эхопозитивных включений, которые представляют собой свертки крови и нити фибрина. При динамическом исследовании для эндометриоидных кист характерна меняющаяся их величина — перед месячными они больше, чем после менструального кровотечения.

Наиболее существенное диагностическое значение имеет **лапароскопия**. При этом методе исследования эндометриоидные кисты имеют вид опухолевидных образований, покрытых белесоватой или синеватой оболочкой, сквозь которую просвечивают участки темно-синего или сине-багрового цвета. Эндометриоидная киста обычно спаяна с задней поверхностью матки, серозным покровом прямой кишки, маточными трубами.

Иногда эндометриоидная киста яичника диагностируется во время хирургических операций, показаниями к которым считают опухоли или тубоовариальные опухолевидные образования, возникшие на почве воспалительных процессов.

*Эндометриоз* позадиматочного пространства и ректовагинальной клетчатки распознается на основе данных опроса, жалоб (усиливающиеся «циклические» боли, болезненность акта дефекации, диспареуния и др.) и бимануального гинекологического исследования, при котором определяются плотные бугристые узелки (единичный узел) неправильной формы, располагающиеся на задней стенке надвлагалищной части



шейки матки. Узелки легко определяются через задний свод влагалища. Эхоскопическая картина ретроцервикального эндометриоза менее информативна, изменения обнаруживаются при значительной распространенности процесса: позади шейки матки определяются небольшие образования средней эхогенности с неровными контурами, в ретроцервикальном пространстве накануне месячных — незначительное скопление жидкости. Эндометриоз может быть диффузным, распространяющимся на крестцово-маточные связки, располагаться вблизи стенки прямой кишки или прорасти ее. Возможно прорастание стенки влагалища.

При расположении очагов эндометриоза в непосредственной близости к прямой или толстой кишке рекомендуется производить ректороманоскопию, чтобы исключить прорастание эндометриоидной ткани в указанные отделы кишечника. Ректороманоскопию следует проводить накануне или во время менструации, когда эндометриоидные гетеротопии определяются более отчетливо.

*Диагностика «малых» форм* основывается преимущественно на данных лапароскопии. Показанием к ее проведению служат бесплодие неясной этиологии, неэффективная терапия хронических аднекситов. Лапароскопию применяют у девочек-подростков при прогрессирующей альгоменорее, причина которой не связана с другими морфофункциональными изменениями внутренних половых органов [29].

«Малые» формы эндометриоза при лапароскопии имеют вид мелких красноватых, белесоватых, синюшных (черничных) очажков, располагающихся на брюшине малого таза, на поверхности яичников, крестцово-маточных связок и др. Эндометриоидные гетеротопии, как правило, единичные, чаще всего локализируются в области крестцово-маточных связок — 72 %, часто поражаются: брюшина прямокишечно-маточного пространства — 56 %, задняя поверхность широких связок — 41 %, поверхность яичников — 22 %; реже всего эндометриоидные гетеротопии во время лапароскопии обнаруживаются в области пузырно-маточной складки — 11 % [28].

По лапароскопической картине выделяют три типа эндометриоидных гетеротопий на брюшине, различающиеся по цвету, гистоструктуре и клинической активности [7].

1-й тип — очаги белесоватой окраски, по структуре сходные с эпителием и стромой аутопического эндометрия. Характерны отсутствие гиперплазии, низкий митотический индекс, малая васкуляризация; течение латентное, клиническая симптоматика, как правило, отсутствует.

2-й тип — красные очаги. Характерно наличие участков эндометрия с выраженной васкуляризацией, морфологически ткань гетеротопий сходна с пролиферативным эндометрием; число митозов увеличено.

3-й тип — гетеротопии черничной окраски. Характерно наличие воспалительной реакции, которая нарушает васкуляризацию и приводит к повреждению эндометриальных структур; пролиферативная активность не отмечается, митозы не встречаются. Черничный цвет обусловлен распадом кровяных элементов [7].

Второй тип свидетельствует об активной фазе процесса. Третий тип считают исходом второго. Единичные очаги эндометриоза могут быть обнаружены при лапароскопии, проводимой по различным показаниям. Убедительно показано, что эндометриоидные элементы присутствуют в полости малого таза примерно у 90 % женщин репродуктивного возраста. Даже в тех случаях, когда они прикреплены к брюшине и имеют при лапароскопии красный или черничный цвет, т. е. находятся в активной фазе, клинических проявлений может не быть, и даже роль их в бесплодии сомнительна [6, 6а]. Возникает вопрос, являются ли подобные, «малые» формы, заболеванием или их следует расценивать как физиологическое явление [30, 31, 32].

Thomas E. [6, 6а] называет подобный эндометриоз асимптомным и считает, что терапия в подобных случаях не показана. Однако можем ли мы быть уверены в том, что эта бессимптомная форма не активизируется и «спящие» эндометриоидные элементы не начнут активный процесс имплантации и пролиферации? Поэтому показано удаление (коагуляция, вапоризация)

эндоскопическим доступом этих гетеротопий у женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия.

В середине 1990-х годов появилась серия работ о диагностическом значении **определения СА-125** в плазме крови при эндометриозе. СА-125 карциноэмбриональный антиген — маркер эпителиальных опухолей яичников; было установлено значительное повышение уровня СА-125 в плазме крови при эпителиальных раках. В диагностике эндометриоза значение этого онкомаркера не столь велико, хотя и доказано его повышение при распространенной тяжелой форме заболевания [4, 32, 33].

Определенную диагностическую ценность имеет определение СА-125 как показателя эффективности лечения. Показано, что после терапии аГнРГ — гестригноном, даназолом — уровень этого онкомаркера снижался. Интересно отметить, что при лечении МПА, даже клинически эффективным, уровень СА-125 не изменялся, как и при контроле с плацебо. Повышение уровня СА-125 после его снижения в результате эффективного (клинически) лечения указывает на рецидив эндометриоза [4].

В заключение раздела о диагностике эндометриоза следует сказать, что диагноз эндометриоза шейки матки, позадиматочного пространства, кисты яичников и аденомиоза опытный врач может с большой долей уверенности установить на основании данных анамнеза, клиники и бимануального исследования. Подтверждают этот диагноз дополнительные методы исследования. Золотым стандартом является лапароскопия, которая в большом проценте случаев является и лечебной процедурой, и конкурировать с ней не может ни КТ ни МРТ. Показанием для лапароскопии являются — альгодисменорея, бесплодие (необъяснимое), опухолевидное образования и неподдающиеся лечению воспалительные процессы в области придатков.

### 5.5.5. Лечение

Лечение эндометриоза преследует две цели:

- 1) восстановление фертильности (терапия бесплодия);
- 2) ограничение прогрессирования заболевания и облегчение симптомов (боли, нарушения цикла).

Бесплодие волнует женщин в возрасте до 40 лет гораздо больше, чем остальные клинические проявления эндометриоза. Основной причиной бесплодия при эндометриозе является трубно-перитонеальный фактор. Ановуляция или НЛФ при эндометриозе наблюдается не чаще, чем при отсутствии этого заболевания. Однако качество ооцитов снижается при длительно существующем распространенном эндометриозе (III–IV степени) [38].

Существует большое количество литературы по вопросу лечения бесплодия, причем мнения авторов значительно расходятся, и в основном по вопросу, какой метод следует предпочесть: хирургический или консервативный с применением препаратов аГнРГ? В последние годы все чаще проводится ЭКО при бесплодии эндометриоидного генеза.

Сформулируем современные представления о терапии бесплодия, при условии, что эффективным считается лечение только после наступления беременности:

- 1) При «малой» форме в отсутствие спаек можно ограничиться лазерной вапоризацией очагов эндометриоза (второй этап — медикаментозная терапия — не обязателен).
- 2) Хирургическое лечение обязательно при наличии эндометриоидных кист яичников.
- 3) При наличии распространенного эндометриоза (средняя III или тяжелая IV степень) первым этапом является хирургическое лечение, вторым — медикаментозное с использованием препаратов аГнРГ в течение 3–6 мес.
- 4) Предоперационное консервативное лечение в течение 3–6 мес. препаратами аГнРГ облегчает хирургическое вмешательство, но, по мнению некоторых авторов, на результаты лечения не влияет.
- 5) У женщин в возрасте старше 35 лет после названных процедур ждать самостоятельного наступления беременности (при проходимых маточных трубах) следует не более 6 мес., после чего рекомендуется ЭКО. ЭКО рекомендуется также в более молодом возрасте сразу после лапароскопического лечения распространенного эндометриоза.

Barri P. [34] отмечает, что ЭКО при эндометриозе оказывается даже более успешным (по числу беременностей), чем при других причинах бесплодия [35]. По данным Pouly J., число родов после ЭКО составляет 27,2 %, причем частота их при ПЭ составляет 36,1 % [37]. При этом результат ЭКО не зависит от степени распространенности эндометриоза и продолжительности бесплодия. Перед проведением процедуры ЭКО до начала стимуляции суперовуляции обязательно назначение препаратов аГнРГ. Применение ингибитора фермента Р450 ароматазы (анастрозола), т. е. подавление образования  $E_2$  на последнем этапе синтеза  $E_2$  из Тст во время десенситизации гипофиза (введении препаратов аГнРГ), улучшает результаты ЭКО при распространенном эндометриозе [37, 38].

### **Ограничение прогрессирования заболевания**

Мы сознательно употребляем такое осторожное определение, поскольку современные методы лечения эндометриоза не дают гарантии его излечения. Рецидив в репродуктивном возрасте почти всегда наступает. Правда, после интенсивной терапии процесс менее агрессивен. Это касается и болевого симптома, и интенсивности распространения процесса. В репродуктивном возрасте очень эффективным лечением заболевания является беременность, выключаящая на 9 месяцев и еще на срок не менее 3 месяцев лактации циклическую функцию яичников и менструальные кровотечения с реальной возможностью заброса крови в полость таза и имплантации на брюшину эндометриальной ткани.

Терапия зависит от распространенности процесса и тяжести болевых симптомов. При наружном эндометриозе III–IV степени распространения и выраженных болях проводится:

**А. Комбинированная терапия: первый этап** — препараты аГнРГ, пролонгированные или короткого действия, в течение 3–6 мес., второй этап — удаление эндоскопическим путем (вапоризация) эндометриоидных гетеротопий. Такая последовательность облегчает второй этап лечения.

**Б. Консервативная терапия:** используется при отказе пациентки от операции и состоит только в применении препаратов аГнРГ (наиболее эффективных в лечении эндометриоза в настоящее время) в течение 6–8 мес.

Препараты, применяемые в лечении эндометриоза, представлены в сводной таблице, где также указаны их дозы и побочное действие (табл. 5.2).

Таблица 5.2

### Консервативная терапия эндометриоза

Препарат	Механизм действия	Доза и режим	Побочное действие
КОК (однофазные)	Торможение пролиферации эндометрия и овуляторного пика гонадотропинов	6–9 мес. непрерывно	Прибавка веса, гиперкоагуляция, задержка жидкости
Производные норстероидов	Торможение пролиферации, децидуализация и атрофия эндометрия, торможение выделения гонадотропинов	8 мес. непрерывно; 3 мес. во II фазу цикла	Гиперлипидемия, прибавка веса, нагрубание молочных желез, мажущие кровянистые выделения из влагалища
Пролонгированные МПА (Депо-провера)		150 мг 1 раз в 2–3 мес., 6–9 мес.	
Производные андрогенов:			
даназол	Блокада гонадотропинов, атрофические изменения эндометрия	600–800 мг/сут 3–6 мес.	Гирсутизм, сальная кожа, прибавка веса, гиперлипидемия,
гестринон		по 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес.	гипертензия
аГнРГ пролонгированные: золадекс, декапептил, диферелин, люкрин депо и т. д.	Блокада гонадотропной секреции гипофиза, «медикаментозная гонадэктомия»	Иньекции 1 раз в 28 дней, всего 6 раз	«Приливы», потливость, атрофический кольпит, климактерические симптомы, снижение минеральной плотности костей

Таблица 5.2 (окончание)

Препарат	Механизм действия	Доза и режим	Побочное действие
аГнРГ короткого действия: трипторелин,		Ежедневно 0,1 мг 6 мес. п/к интраназально 3 раза в день	Те же
бусерелина ацетат (спрей)		в течение 4–6 мес.	

Появились сообщения о применении мифепристона — антагониста П — в течение 3 мес. по 50 мг в день. Препарат, как и гестагены, вызывает атрофию в эндометриоидных гетеротопиях через секреторные и децидуальные изменения.

В самое последнее время появились сообщения о применении анастрозола — препарата, блокирующего превращение Тст в  $E_2$ , т. е. последний этап синтеза эстрогенов. Понятно, что снижение образования  $E_2$  будет способствовать торможению пролиферации и препятствовать распространению эндометриоидных гетеротопий.

Как было отмечено, длительное применение наиболее эффективных препаратов аГнРГ вызывает нежелательные и тягостные побочные эффекты — развитие климактерической симптоматики. Для их профилактики и терапии предложена так называемая «возвратная» терапия (add-back-терапия). Используется ЗГТ — в непрерывном режиме. Это позволяет проводить профилактику остеопении и остеопороза. Существуют различные сроки начала «возвратной» терапии — от 2 недель до 2–3 мес. после первой инъекции аГнРГ. Продолжительность «возвратной» терапии соответствует периоду лечения аГнРГ.

Добавление монофазной комбинированной ЗГТ способствует:

- снижению потерь МПКТ;
- улучшению вазомоторных симптомов;
- сохранению эффективности терапии аГнРГ.

Используются следующие препараты:

- клиогест (2 мг  $E_2$  + 1 мг НЭТА (норэтистерона ацетат));
- ливиал (2,5 мг/день);
- премелла (0,3 или 0,625 мг  $E_2$  + 5 мг МПА/день);
- индивина (1–2 мг  $E_2$  + 2,5–5 мг МПА);
- $E_2$ -гель или пластырь + 5 мг дюфастона или 100 мг микронизированного П (утрожестан) в непрерывном режиме.

### **Лечение аденомиоза (внутреннего эндометриоза)**

В последние годы частота диагностики аденомиоза значительно возросла. Это обусловлено широким внедрением УЗИ в гинекологическую практику. Диагноз аденомиоза нередко ставят после УЗИ на основании «ячеистой структуры миометрия» и «нечеткой границы между эндо- и миометрием». При этом не учитывается клиническая симптоматика: боли, нарушения менструального цикла, меноррагия, увеличение размеров матки перед месячными. При отсутствии названных симптомов речь идет, как правило, об аденомиозе I–II степени распространения, который лечения, особенно в перименопаузальном возрасте, не требует.

При III–IV степени распространения консервативная терапия проводится так же, как и при наружном эндометриозе. Самыми эффективными являются препараты аГнРГ.

Хирургическое лечение показано в следующих случаях:

- 1) при аденомиозе узловой формы;
- 2) при сочетании аденомиоза, миомы и маточных кровотечений;
- 3) при сочетании аденомиоза и миомы размерами более 8 нед. беременности;
- 4) при сочетании аденомиоза и опухоли яичников.

Терапия эндометриоза любой локализации в возрасте перименопаузы наиболее эффективна. Цель терапии — менопауза, которая избавит женщину от распространения и рецидива заболевания.



\* \* \*

За весь длительный период изучения эндометриоза с 20-х годов XX века терапия, в сущности, претерпела мало изменений. Первыми методами лечения, естественно, были хирургические — удаление пораженных тканей и органов. Трансформировался за последние годы только доступ — лапаротомию заменила лапароскопия, а скальпель — лазерная или электроэнергия (начиная с 70-х годов). С появлением гормональных препаратов — начало 50-х годов — в клинике использовались препараты андрогенов, гестагенов, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, аГнРГ, а в последнее время — анастрозол (блокатор энзимной системы на пути синтеза  $E_2$ ). Принцип действия названных препаратов — подавление менструальной функции и гормональной секреции яичников и местное действие на эндометриоидную ткань, вызывающее ее атрофию (отметим, что это действие распространяется и на эутопический эндометрий). Как видим, принцип лечения существенных изменений не претерпел, однако, бурное развитие фармакотерапии, появление новых препаратов повысило эффективность консервативной терапии, а применение ЭКО дало возможность беременности женщинам, больным эндометриозом.

## Список литературы

1. *Anderbert A.* Endometriosis a discussion document / Human Reproduction. 1992. Vol. 7. P. 432–35.
2. *Железнов Б. И., Стрижаков А. Н.* Генитальный эндометриоз. М., 1985.
3. *Стрижаков А. Н., Давыдов А. И.* Эндометриоз: клинические и терапевтические аспекты. М., 1996.
4. *Адомян А. В., Кулаков В. Н.* Эндометриозы. М., 1998.
5. *Баскаков В. П.* Клиника и лечение эндометриоза. 1990.
6. *Thomas E.* Endometriosis 1995. Confusion or sense / Int. Journal Obstetrics & Gynecology. 1995. Vol. 48. P. 149–153.
- 6а. *Thomas E.* К проблеме бессимптомно протекающего эндометриоза / Кн. Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М., 1997. С. 113–124.
7. *Nisolle M., Donnez J.* Advances Gynecological Endocrinology / Ed. Genazzani A. et al. 2001. P. 113–120.

8. *Edwards R. et al.* Эндометриоз / Международный конгресс по эндометриозу. М., 1996. С. 76–83.
9. *Koninck P., Martin D.* // *Fertility & Sterility*. 1992. Vol. 58. P. 924–928.
10. *Donne J. et al.* // *Human Reproduction*. 1995. No. 2. P. 630–635.
11. *Busacca M. et al.* *Advances Gynecological Endocrinology* / Ed. Genazzani A. et al. 2001. P. 107–113.
12. *Somigliana E. et al.* // *Human Reproduction*. Update. 1999. No. 5. P. 40–51.
13. *Semino C. et al.* // *Fertility & Sterility*. 1995. Vol. 64. P. 909–918.
14. *Van der Linden P. et al.* // *Fertility & Sterility*. 1994. Vol. 61. P. 85–90.
15. *Chartman D., Zhebella E.* // *Fertility & Sterility*. 1986. Vol. 46. P. 711–714.
16. *Smith S.* // *Human Reproduction*. Update. 1998. No. 4. P. 509–519.
17. *Shifren J. et al.* // *Journal Clinic. Endocrinol. & Metabolism*. 1996. Vol. 81. P. 3112–3118.
18. *Jwabe T. et al.* // *Fertility & Sterility*. 1998. Vol. 69. P. 924–930.
19. *Jones R. et al.* // *Human Reproduction*. 1998. No. 13. P. 3496–3502.
20. *Gebel H. et al.* // *Fertility & Sterility*. 1998. Vol. 69. P. 1042–1047.
21. *Arvanitis D. et al.* // *Fertility & Sterility*. 2001. Vol. 76. 6. P. 1202–1206.
22. *Berquist J.* // *Human Reproduction*. 1995. No. 10. P. 446–452.
23. *Ho H. et al.* // *American Journal Reproductive Immun.* 1997. Vol. 38. P. 400–412.
24. *Harlow C. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism*. 1996. Vol. 81. P. 426–429.
25. *Ryan J., Taylor R.* // *Obstetrics & Gynecology Survey*. 1997. Vol. 82. P. 365–371.
26. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М., 1989. С. 387–411.
27. *D'Hooghe Th., Hill H. Novak's Gynecology* ed 12. 1996. S. 5, Ch. 26. P. 887–1002.
28. Пшеничникова Т. Я. Бесплодие в браке. М., 1991. С. 206–228.
29. Аветисова К. Р. Дис. ... д-ра мед. наук. /Альгоменорея у девушек. — М., 1990. С. 142–169.
30. *Brossens J.* // *Human Reproduction*. 1994. No. 9. P. 2209–2211.
31. *Evers J.* // *Human Reproduction*. 1994. No. 9. P. 2206–2209.
32. *Moен M.* // *Human Reproduction*. 1995. No. 10. P. 8–12.
33. Яроцкая Е. Л. и соавт. в кн.: Международный конгресс по эндометриозу. 1996, 22–26/IV. С. 178–180.

34. *Barri P. et al.* Advances Gynecological Endocrinology. / Ed. Genazzani A. et al. 2001. P. 127–131.
35. *Pouly J. et al.* в кн.: Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М., 1997. С. 73–95.
36. *Краснопольская К. В., Калугина А. С.* // Проблемы репродукции. 2001. № 6. С. 42–46.
37. *Bulum S. et al.* // Trends Endocrinol & Metabolism. 2000. No. 11. P. 22–27.
38. *Смольникова В. Ю.* ЭКО и ПЭ в лечении бесплодия, обусловленного генетальным эндометриозом: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.

# Циклические синдромы

## 6.1. Предменструальный синдром

ПМС — это симптомокомплекс, возникающий в предменструальном периоде и характеризующийся соматическими, нейропсихическими, вегето-сосудистыми и обменно-эндокринными симптомами. Эти симптомы особенно выражены за 2-10 дней до менструации, исчезают или уменьшаются с началом менструации. Тяжесть проявления и вариабельность ПМС колеблется в широких пределах. Описано более 100–150 различных симптомов, появляющихся в предменструальные дни.

Кроме термина «предменструальный синдром» существуют и другие — «синдром предменструального напряжения», «предменструальная болезнь», «циклический синдром».

Частота ПМС колеблется от 5 до 40 % [1]. Установлено ее увеличение с возрастом. При проведении эпидемиологических проспективных контролируемых исследований не удалось подтвердить мнение многих клиницистов о связи между ПМС и послеродовой депрессией, непереносимостью КОК, самопроизвольными выкидышами, поздними токсикозами беременности [2].

**Патогенез.** Еще в 1931 г. Frank R. T. сформулировал концепцию, согласно которой ПМС развивается в результате изменения секреции половых стероидов яичниками [3]. За истекшие 72 года число гипотез о патогенезе ПМС увеличилось, однако причина его так и не установлена.

*Дефицит прогестерона  
объясняет нестабильность менструального цикла*

Сам факт манифестации симптомов в предменструальном периоде как бы указывал на возможную роль яичниковых гормонов в возникновении ПМС. Понятно, что гипотеза, которую предложил R. T. Frank, была первой и наиболее распространенной. Сам автор назвал этот симптомокомплекс «синдромом предменструального напряжения» и полагал, что его развитие объясняется дефицитом П. На роль половых гормонов указывали следующие факты: до менархе, в постменопаузе, после овариэктомии этот симптомокомплекс не наблюдается, но бывает после удаления матки без придатков.

Однако многочисленными исследованиями было показано, что нарушений уровня  $E_2$ , П, ЛГ и ФСГ в течение менструального цикла у женщин, страдающих ПМС, не выявлено. Более того, доказано, что ПМС наблюдается только при овуляторных циклах.

В последние годы, когда был установлен факт секреции стероидных гормонов в тканях мозга, было начато изучение роли нейростероидов в передаче нервных импульсов, появилась возможность выяснить их роль в развитии ПМС и предложить их в качестве гипотез патогенеза.

Установлено, что прегненолон, П и их сульфатные метаболиты синтезируются в тканях мозга. Метаболиты П способны связывать рецепторы гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК) — основного «тормозного медиатора» мозга [4]. Причем у них активность тормозящего действия во много раз выше, чем у барбитуратов — веществ, входящих в состав многих снотворных.

Действие метаболитов П на передачу нервных импульсов определяется их взаимодействием с рецепторами ГАМК, т. е. они могут обладать агонистическим эффектом и быть ответственными за эмоциональные, поведенческие и психические нарушения в предменструальном периоде.

Таким образом, роль П и его метаболитов в ЦНС требует дальнейшего изучения для понимания их роли в физиологических и патологических процессах, а также для возможного использования их с лечебной целью.

В течение нормального овуляторного менструального цикла уровни  $E_2$  и П колеблются в значительных пределах. Эти

колебания примерно одинаковы для женщин репродуктивного возраста. Но реакции на них в структурах коры и подкорки, ответственных за психические, эмоциональные, вегетативно-сосудистые реакции, могут быть разными. Подобно тому, как реакция на боль зависит от болевого порога, так и начало пубертата и климакса зависят от чувствительности ядер переднего гипоталамуса, секретирующих ГнРГ. Эта реакция на колебания уровня половых гормонов, возможно, зависит от генетических факторов, возможно — от приобретенной неполноценности подкорковых структур (инфекции, интоксикации и т. д.) в антенатальном или раннем детском периоде. Это предположение основано на том, что из лекарственной терапии весьма эффективны препараты, подавляющие циклические колебания уровня гормонов — однофазные контрацептивы, аГнРГ и др., а также антидепрессанты, которые тормозят возбудимость нервных структур.

### **Психосоциальные аспекты ПМС**

Известно, что у жительниц городов, особенно мегаполисов, ПМС встречается чаще, чем у сельских жительниц. Это позволяет учитывать стрессы городской жизни в генезе ПМС. Известно также, что в конфликтных семьях частота ПМС выше. Женщины определенного психического склада (возбудимые, раздражительные, астенизированные, чрезмерно следящие за своим здоровьем) воспринимают менструации как явление негативное и поэтому заранее уверены в ухудшении самочувствия.

Изучено влияние ожидания менструации на психологические и психосоматические симптомы. Установлено, что если одной группе женщин раздать анкеты с просьбой отметить изменения их настроения в предменструальные дни, а второй группе предложено не акцентировать внимание именно на предменструальных днях, то частота сообщений о негативных психологических и психосоматических симптомах достоверно выше в первой группе. Таким образом, женщины первой группы находились под влиянием «факта» о связи предменструальных дней с негативными психическими и эмоциональными симптомами.

Исходя из этого, некоторые исследователи утверждают, что ПМС является вариантом психического заболевания, которое проявляется в предменструальные дни. Вполне возможно, что взаимодействие яичниковых гормонов с нейротрансмиттерами, нейроэндокринными факторами, биоритмами влияет на настроение, привычки и мышление. Кроме того, культурные и социальные факторы также важны и могут влиять на реакцию индивидуума на эти биологические изменения.

Существует точка зрения, что каждый второй случай ПМС наследуется. Изучение близнецов показало, что стабильны во времени и, в основном, наследуются такие проявления ПМС, как депрессия и тревога. Также установлено, что дочери матерей с ПМС чаще отмечали у себя ПМС, чем дочери матерей без ПМС [4]. Возможно, играл роль биологический, психологический и познавательный опыт дочерей с детства и наблюдение за здоровьем матерей.

**Клинические проявления ПМС** характеризуются большим разнообразием. В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделены четыре основные клинические формы ПМС: психовегетативная, отечная, цефалгическая, «кризовая» [5]. Хотя выделение этих форм в определенной степени условно, все же в клинической практике это имеет значение как для краткой характеристики особенностей проявления ПМС, так и для терапевтической коррекции выявленных нарушений (табл. 6.1).

Таблица 6.1

### Основные клинические формы и симптомы ПМС [Сметник В. П., Комарова Ю. А., 1988]

I. Психовегетативная	II. Отечная
– раздражительность	– отечность лица, голеней, пальцев рук
– депрессия	– вздутие живота
– плаксивость	– зуд кожи
– обидчивость	– увеличение веса на 4–8 кг
– агрессивность	– нагрубание и болезненность молочных желез
– онемение рук	– увеличение размера ( $\geq 2$ ) обуви
– сонливость	– локальные отеки (например, отеки передней
– забывчивость	брюшной стенки или стоп, коленей)

Таблица 6.1 (окончание)

III. Цефалгическая	IV. «Кризовая» — синдром панических атак
<ul style="list-style-type: none"> <li>– головные боли по типу мигрени</li> <li>– головные боли напряжения (экстракраниальные)</li> <li>– сосудистые головные боли (интракраниальные)</li> <li>– сочетанные формы головных болей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– повышение АД</li> <li>– чувство сдавления за грудиной</li> <li>– онемение и похолодание конечностей</li> <li>– учащение сердцебиения при неизменной ЭКГ</li> <li>– озноб</li> <li>– учащение мочеиспускания с окончанием приступа атак</li> </ul>

В зависимости от числа симптомов, длительности и интенсивности их проявления различают легкую и тяжелую формы ПМС. К легкой форме ПМС относят появление 3–4 симптомов заболевания за 2–10 дней до начала менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов; к тяжелой форме — появление 5–12 симптомов за 3–14 дней до менструации, причем 2–5 из них (или все) резко выражены.

Выделяют три стадии ПМС: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

**При компенсированной стадии** симптомы болезни с годами не прогрессируют, появляются во II фазе менструального цикла и с наступлением менструации прекращаются.

**При субкомпенсированной стадии** тяжесть заболевания с годами усугубляется, симптомы ПМС исчезают только с прекращением менструации.

**При декомпенсированной стадии** симптомы ПМС продолжаются в течение нескольких дней после прекращения менструации, причем «светлые» промежутки между прекращением и появлением симптомов постепенно сокращаются.

**Психовегетативная форма** ПМС характеризуется преобладанием таких симптомов, как раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, сонливость, агрессивность. Среди частых, не менее выраженных, жалоб следует отметить повышенную чувствительность к звукам и запахам, онемение рук, метеоризм. Если у молодых женщин при ПМС преобладает депрессия, то в переходном возрасте превалирует агрессивность.

В клинической картине **отечных форм** ПМС преобладают и резко выражены нагрубание и болезненность молочных желез,



отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, раздражительность, слабость, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам, потливость. У подавляющего числа больных с ПМС во II фазу менструального цикла отмечается задержка жидкости — до 500–700 мл. У 20 % женщин, несмотря на отечность лица, вздутие живота, диурез остается положительным.

Следует отметить, что большинство женщин первоначально обращаются к терапевту или невропатологу, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. И только при отсутствии эффекта от назначаемой терапии и при установлении связи появления симптомов заболевания с предменструальными днями женщины обращаются к гинекологу.

В клинической картине у больных с **цефалгической формой** ПМС преобладают головная боль, раздражительность, тошнота и рвота, головокружение. Более чем у трети больных с цефалгической формой ПМС отмечаются депрессия, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе.

Согласно Международной классификации, разработанной Международным Обществом по головным болям, выделяют несколько типов головных болей: мигрени, головные боли напряжения и др. На протяжении жизни обследуемые нами женщины обращались к специалистам, которые отвергли у них органическую причину возникновения головных болей. При анализе анкетного материала, согласно критериям диагностики, у части пациенток выявлены головные боли по типу мигреней. Этих женщин беспокоили приступообразные боли пульсирующего характера, локализующиеся преимущественно в одной половине головы, в глазнично-лобно-височной области, периодически повторяющиеся и сопровождающиеся тошнотой, рвотой, а также свето- и шумобоязнью; этот тип головных болей имел место у пациенток с юности.

Другой тип головных болей, выявляемый у обследуемых женщин, характеризовался как головные боли напряжения. Они представляют собой диффузные боли «всей» головы, сжимающего, давящего характера, которые иногда создают ощущение надетой на голову каски или сдавливающего обруча. Эта

боль чаще была двусторонней и длилась несколько дней, т. е. носила хронический характер. Боли были неострые и не лишали больных трудоспособности.

Третий тип головных болей, отмечаемый у обследуемых больных, носил приступообразный, пульсирующий, распирающий характер во всей голове или в области затылка, сопровождался покраснением или отеком лица, нередко сочетался с подъемом АД и относился к сосудистым, немигренозным головным болям.

У некоторых больных отмечались головные боли смешанного характера. Сочетались головные боли напряжения и сосудистые или головные боли напряжения и мигренозные.

При изучении наследственных факторов заболевания выявлено, что у родителей трети пациентов отмечалась мигрень и гипертоническая болезнь. Как показал анализ экстрагенитальных заболеваний, у больных с цефалгической формой ПМС довольно часто отмечаются мигрень и заболевания желудочно-кишечно-печеночного комплекса, травмы черепа.

При «кризовой» форме ПМС в клинической картине преобладают симптомы «панических атак». Они начинаются с повышения АД, чувства сдавления за грудиной, появления страха смерти, сопровождаются похолоданием и онемением конечностей, сердцебиением при неизменной ЭКГ. Довольно часто «панические атаки» заканчиваются обильным мочеотделением. Следует отметить, что у некоторых женщин даже незначительные подъемы систолического давления (на 10–20 мм рт. ст. от исходных цифр) провоцируют криз. Панические атаки возникают обычно вечером или ночью. Они могут быть спровоцированы инфекционным заболеванием, усталостью, стрессами. В межкризовый период нередко беспокоят головные боли, раздражительность, подъем АД. «Кризисы», как правило, наблюдаются у женщин при нелеченной психовегетативной, отечной или цефалгической формах ПМС.

У 57 % больных этой группы родители страдали гипертонической болезнью. У подавляющего большинства больных «кризовой» формой ПМС отмечены заболевания почек, желудочно-кишечно-печеночного комплекса и артериальная гипертензия.

Особенно тяжело и часто эта форма протекает у женщин переходного возраста. Как правило, у 30 % больных «панические атаки» начинаются после стрессовых ситуаций.

Ю. А. Комарова (1987) установила частоту и тяжесть основных клинических форм ПМС в различные возрастные периоды. Наибольшая частота и тяжесть «кризовой» и цефалгической форм ПМС наблюдается в пременопаузальном периоде жизни женщины; в 16–19 лет и в 25–34 года отмечена наибольшая частота психовегетативной формы ПМС, а в 20–24 года — отечной [6].

Рентгенография костей свода черепа и турецкого седла выявила выраженные их рентгенологические изменения: сочетание усиления сосудистого рисунка и гиперостоз или обызвествление шишковидной железы; большая частота их (75 %) отмечена у женщин с цефалгической формой ПМС.

Как известно, обызвествление твердой мозговой оболочки и образование гиперостоза лобной кости имеют практическое значение для уточнения этиологии нарушений менструального цикла. Установлено, что гиперостоз (утолщение костей черепа) является тканевым процессом и не связан с общими изменениями обмена кальция в организме. Имеется определенная корреляция между локализацией участков обызвествления твердой мозговой оболочки и клиникой неврологических проявлений.

Нейрофизиологические исследования, проведенные в динамике менструального цикла, позволяют объективно оценить функциональное состояние ЦНС, уточнить уровни поражения головного мозга в зависимости от тяжести ПМС и возраста больных.

Сопоставление данных ЭЭГ у больных с психовегетативной формой ПМС с учетом гормональных показателей позволяет считать, что эти изменения отражают функциональные сдвиги преимущественно в диэнцефально-лимбических структурах.

У больных с отечной формой ПМС независимо от возраста показатели ЭЭГ свидетельствуют о некотором усилении активирующих влияний на кору больших полушарий неспецифических структур ствола мозга, особенно выраженных во II фазу менструального цикла.

Характер ЭЭГ при цефалгической форме ПМС является следствием блокирования активирующих систем ствола мозга и усиления деятельности таламокортикальных синхронизирующих систем при снижении кортикофугальных влияний. Возникает диссоциация ретикулоталамокортикального взаимодействия. Во II фазе менструального цикла у женщин с ПМС возрастает амплитуда  $\alpha$ -ритма, увеличивается количество билатеральной медленной активности. На фоне гипервентиляции она приобретает пароксизмальный характер. У больных этой же группы в возрасте 45–50 лет в обеих фазах менструального цикла нарастают диффузные изменения электрической активности мозга по типу десинхронизации корковой ритмики.

У больных с кризовой формой ПМС изменения ЭЭГ расцениваются как показатели дисфункции верхнестволовых и диэнцефальных образований. У больных старшей возрастной группы с данной формой ПМС отмечается снижение выраженности  $\alpha$ -ритма, его редукция. Во II фазе менструального цикла усиливается десинхронизация фоновой активности, вспышки пароксизмальной активности не появляются ни на ритмическую фотостимуляцию, ни на фоне гипервентиляции.

Таким образом, изучение характера электрической активности мозга у больных с ПМС позволило выявить поражения ЦНС на разных уровнях ствола мозга. При этом у больных старшей возрастной группы при всех формах ПМС отмечается более выраженное активирующее влияние ретикулярной формации на верхние отделы мозга.

Наряду с изложенными вариантами клинической картины ПМС существуют и другие описания ПМС. Это понятно, так как отсутствуют специфические симптомы ПМС. Главное в клинической картине ПМС — это ее цикличность. Так, Кеуе W. R. [7] выделяет три основные группы симптомов:

**I. Физические** (нагрубание молочных желез, утомляемость, боли в суставах, головные боли, отечность);

**II. Эмоциональные** (депрессия, раздражительность, тревога, эмоциональная лабильность, враждебность и др.);

**III. Поведенческие** (изменение поведения, в том числе и пищевого — желание употреблять много углеводов; снижение

социальной активности, изоляция, эпизоды беспричинного плача и пр.).

При ПМС проявляются межличностные проблемы: увеличивается частота конфликтных ситуаций в семье, на работе, с друзьями. Нередко снижается самооценка, самоуважение, повышается обидчивость, учащаются разводы, случаи потери работы, аварии при вождении транспорта.

#### **Атипичные формы ПМС:**

- **гипертермическая форма ПМС** — характеризуется циклическим повышением температуры тела до 37,2–37,5–38 °С в лютеиновую фазу цикла и снижением ее с началом менструации; изменения в показателях крови, характерные для воспаления, отсутствуют;
- **офтальмоплегическая форма мигрени** — характеризуется циклическим «гемипарезом» в лютеиновую фазу цикла, односторонним закрытием глаза. В нашей практике встречалось две подобные пациентки, которые ежемесячно госпитализировались в неврологические стационары с подозрением на тромбы или спазм сосудов мозга;
- **гиперсомническая форма** — характеризуется циклическим летаргическим сном в лютеиновую фазу цикла;
- **циклические аллергические реакции** вплоть до отека Квинке;
- язвенный гингивит и стоматит;
- циклическая **бронхиальная астма**;
- циклическая **неукротимая рвота**, циклический **иридоциклит**;
- **«менструальная мигрень»** — характеризуется приступами мигрени лишь в менструальные дни. Улучшение обычно отмечается с наступлением беременности, или при «выключении» менструации с помощью аГнРГ.

**Циклическая бронхиальная астма** — около 30–40 % женщин с бронхиальной астмой отмечают резкое ухудшение состояния в пред- и менструальные дни. Механизмы развития неизвестны, но все же можно предположить роль нарушения синтеза и метаболизма Пг, изменений в иммунной системе или

прямого эффекта сниженных уровней  $E_2$  и П на ГМК бронхиального дерева. Тем более что недавно показан лечебный эффект эстрогенов на функцию легких при эстрогендефицитных состояниях, так как обнаружены  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы в дыхательных путях [8].

**Диагностика.** Существует два основных диагностических критерия ПМС. Первый, представленный Американской Ассоциацией психиатров, состоит из критериев, по которым данный синдром определяется как LPDD (luteal phase dysphoric disorder — дисфорическое расстройство лютеиновой фазы). Эти критерии следующие:

I. Симптомы временно зависят от менструального цикла, начинаясь во время последней недели лютеиновой фазы и прекращаясь после начала месячных.

Диагноз требует наличия, по крайней мере, 5 следующих симптомов при обязательном включении одного из первых четырех:

1. Аффективная лабильность, характеризуется внезапной печалью, слезливостью, раздражительностью или злостью.
2. Постоянные и выраженные злость и раздражительность.
3. Выраженная тревога или напряжение.
4. Резко сниженное настроение, чувства, повышена безнадёжность.
5. Пониженный интерес к обычной деятельности.
6. Легкая утомляемость или значительный дефицит энергии.
7. Субъективное ощущение трудности сосредоточения.
8. Заметное изменение аппетита, переедание.
9. Гиперсомния (патологическая сонливость) или инсомния.
10. Соматические симптомы, такие как болезненность молочных желез, головные боли, отеки, суставная или мышечная боль, увеличение массы тела.

Выраженность симптомов мешает работе, обычной деятельности или взаимоотношениям.

Симптомы не могут являться обострением другого психиатрического расстройства.

II. Согласно установкам Американского Национального института психического здоровья, для диагноза ПМС требуется подтверждение ухудшения тяжести симптомов в течение 5 дней перед месячными примерно на 30 % по сравнению с 5 днями последующих месячных.

В целом диагностика включает регистрацию симптомов обязательно циклического характера, которые предпочтительнее всего отмечать в календаре менструального цикла. Также важен тщательный сбор анамнеза, особенно связанный с характером изменений настроения и жизненными стрессами, данные соматического и психиатрического обследования, соответствующие лабораторные данные и дифференциальный диагноз.

В одном из проведенных исследований было выяснено (на основании опросника), что в течение 5 лет женщины искали помощи в среднем у трех врачей [9]. По мнению женщин, врачи недостаточно информированы о диагностике и лечении ПМС. Только 23 % врачей использовали построение диаграммы симптомов, являющееся единственным способом для подтверждения диагноза ПМС. Кроме того, лишь 26 % врачей назначили успешное лечение. 76 % женщин поставили себе диагноз сами на основании собственных предположений, впоследствии подтвержденных врачами. 81 % женщин получили информацию о ПМС из немедицинских источников. Многие врачи просто не верят в существование ПМС, хотя имеются диагностические критерии, клинические характеристики и подходы к лечению ПМС [10].

Около 50 % женщин считают врачей не очень компетентными в вопросе лечения ПМС, так как при обращении к ним за помощью пациенткам зачастую не назначалась эффективная терапия, а следовательно, и не достигался желаемый результат. Лечение, обычно рекомендуемое врачами, включает в себя: диету с пониженным содержанием соли, жиров, кофеина и сахара; физкультуру; снижение стресса в ответ на сложные жизненные ситуации.

Показано ведение «дневника» с ежедневным отражением в нем симптомов заболевания в течение 2–3 циклов. При

психовегетативной форме ПМС необходима консультация невропатолога и/или психиатра. Из дополнительных методов исследования назначают краниографию и ЭЭГ. При отечной форме ПМС следует измерять диурез и количество выпитой жидкости в течение 3–4 дней в обе фазы цикла. В норме выделяется на 300–400 мл жидкости больше, чем потребляется. При болях и нагрубании молочных желез показано проведение маммографии в I фазу менструального цикла (до 8-го дня). Исследуют также выделительную функцию почек, определяют показатели остаточного азота, креатинина и др.

При цефалгической форме ПМС показаны ЭЭГ, РЭГ, оценка состояния глазного дна и периферических полей зрения; рентгенография черепа турецкого седла и шейного отдела позвоночника; МРТ, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) по показаниям; рекомендуется консультация невропатолога, окулиста, определение уровня Прл в сыворотке в обе фазы цикла.

При «кризисной» форме ПМС показано измерение диуреза и количества выпитой жидкости, АД, определение уровня Прл в сыворотке в обе фазы цикла. В целях дифференциальной диагностики с феохромоцитомой необходимо определить содержание катехоламинов в крови или моче, УЗИ или ЯМР надпочечников. Проводят также ЭЭГ, РЭГ, исследование полей зрения, глазного дна, ЯМР мозга. Эти больные нуждаются в обследовании у терапевтов и невропатологов.

Следует учитывать, что в предменструальные дни ухудшается течение большинства имеющихся хронических заболеваний, что нередко ошибочно расценивается как ПМС. В таких случаях показана диагностика *ex juvantibus* путем назначения лечения, как при ПМС.

**Лечение** больных с ПМС следует начинать с психотерапии. Необходим совет о режиме труда и отдыха, соблюдении диеты, особенно во II фазу цикла, с ограничением потребления кофе, чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров, молока.

Терапия ПМС включает также психотропные средства, препараты половых гормонов, препараты, направленные на торможение овуляции, и др.



*Психотерапия* включает доверительную беседу пациентки с врачом, которому она доверяет и который объяснит ей сущность происходящих в организме циклических изменений, исключит необоснованные страхи и даст надежду на излечение. Усиление самоконтроля пациентки составляет часть терапевтического процесса. Таким образом, пациентке дается шанс взять на себя ответственность за собственное здоровье.

Данное лечение напоминает воздействие плацебо. Механизмы плацебо-ответа состоят из пробуждения надежды, комфорта, уверенности, принятия более активной, нежели пассивной, роли в управлении заболеванием и переосмысления значения болезни, т. е. создания контроля над собственной личностью. Плацебо-ответ представляет попытку организма на подсознательном уровне настроиться на самоизлечение. Дело в том, что плацебо-ответ может быть базой для любого положительного эффекта. Таким образом, он является психосоциальным субъективным компонентом медицины, который делает плацебо-процесс законной частью каждого взаимодействия между пациентом и врачом.

Вышеизложенный вид лечения, пожалуй, является основным. Познавательная терапия как метод психологического лечения ПМС (неуправляемых эмоций и соматических симптомов) достаточно эффективна и приводит к ремиссии психологических, соматических симптомов. Позитивная перестройка женщины в течение как минимум 4 менструальных циклов приводит к уменьшению депрессии.

*Изменение стиля жизни:* диета, включающая витамин В<sub>6</sub>, магний (магне В<sub>6</sub>). Установлено, что под влиянием магния уменьшаются симптомы депрессии, гидратации и повышается диурез.

Показано также соблюдение диеты, особенно во II фазу цикла, с ограничением потребления кофе, поваренной соли, жидкости, животных жиров. Необходимо соблюдение режима труда и отдыха, физкультура, общий массаж или воротниковой зоны, а также бальнеотерапия.

*Лекарственная терапия* включает психотропные средства, препараты половых гормонов, блокаторов овуляции, антиэстрогенов.

## 1. Психотропные средства

- *анксиолитические* (противотревожные) средства — седуксен, феназепам, клоназепам, рудотель; *гидроксизин*
- *антидепрессанты*: ципраamil, коаксил, гелариум и др.
  - ципраamil — селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Доза его зависит от фазы менструального цикла: в I фазу — 10 мг/сут, во II фазу — 20 мг/сут в течение всего цикла или только во II фазу цикла. Назначается в течение 2–3 циклов. Отмечен положительный эффект у 80 % пациенток с ПМС.
  - коаксил — стимулятор обратного захвата серотонина. Доза — по 1 таблетке (12,5 мг) 2–3 раза в день в течение 2–3 мес.
  - гелариум — препараты из цветов зверобоя продырявленного по 1 таблетке 3 раза в день.
  - дисменорм — гомеопатическое средство, нормализует психоэмоциональный фон и общий тонус организма.

## 2. Препараты половых гормонов

- прогестагены  
Назначение прогестагенов (П, дюфастона, МПА) остается в схемах лечения ПМС, особенно во II фазу цикла, особенно при выраженной гипофункции желтого тела (НЛФ). Также имеются указания на положительный эффект МПА (депо-провера) в дозе 150 мг каждые 3 мес.
- эстрогены назначаются при гипоплазии матки, половом инфантилизме. Можно использовать двух- или трехфазную ЗГТ, применяемую в климактерии.

## 3. Блокаторы овуляции

- КОК  
Предпочтение отдается монофазным КОК. Цель лечения — блокада овуляции и исключение циклических колебаний уровней половых гормонов.
- даназол назначается по 200 мг в течение 3 мес. при ПМС, особенно при тяжелой масталгии.
- аГнРГ

С 1990 г. накапливается опыт лечения тяжелых форм ПМС агонистами ГнРГ. Первый курс лечения обычно назначается в течение 3 мес. Лечение аГнРГ направлено на торможение овуляции и функции яичников, что способствует возникновению гипогонадотропной аменореи и исчезновению симптомов ПМС.

#### 4. Антиэстрогены

Имеются сообщения о применении *тамоксифена* в дозе 10 мг/сут с 5-го по 24-й день цикла, особенно при циклической масталгии. Лечение даназолом и тамоксифеном назначается на срок 3–6 мес.

#### 5. Другие методы лечения

- *Антипростагландиновые средства* (напросин, индометацин, диклофенак).
- При циклической гиперпролактинемии — *агонисты ДА* (парлодел, достинекс). Эти препараты назначаются во II фазу цикла (с 14–16-го дня цикла) до начала менструации.
- *Мастодинон* по 25 кап. 2 раза в день или по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес.
- *Антигистаминные препараты*. При выраженных аллергических реакциях показано применение тавегила, диазолина, а также тералена.
- *Дегидратационная терапия*. При выраженных циклических отеках целесообразно назначать спиронолактон по 100 мг с 14-го дня цикла в течение 3–6 мес.
- *Ременс* (негормональное средство, в состав которого входит 5 натуральных компонентов).

Считаем необходимым обсудить данные литературы о случаях проведения овариэктомии в случае с тяжелым ПМС [11, 12], не поддающимся консервативной терапии. Не имея личного опыта, все же полагаем, что в тяжелых исключительных случаях возможна овариэктомия у женщин старше 35 лет, реализовавших репродуктивную функцию, с последующим назначением монотерапии эстрогенами, как ЗГТ.

**Прогноз** чаще благоприятный. В крайне редких тяжелых случаях прогноз сложный, лечение может быть оперативным.

## Список литературы

1. *Ramcharan S., Love E. J., Fick G. H. et al.* Year book of Obstet. & Gynecol. 1993. P. 530–531.
2. *Ugarriza D. N., Klinger S., Obrien S.* // Nurse Pract., 1998. Vol. 23 (9): P. 40, 45, 49–52.
3. *Frank R. T.* // Archives of Neurology and Psychiatry. 1931. Vol. 36. P. 1053–1057.
4. *Kendler K. S., Karkowski L. M., Corey L. A. et al.* // Am. J. Psychiatry. 1998. Vol. 155 (9). P. 1234–1240.
5. *Сметник В. П., Комарова Ю. А.* // Акушерство и гинекология. 1988. № 3. С. 35–38.
6. *Комарова Ю. А.* // Дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 185 с.
7. *Keye W. R.* // In: Estrogens and Progestogens, ed. Fraser I. S., Jansen R. P. S., Lobo R. A., Whitehead M. I. 1998. P. 387–403.
8. *Chandler M. H. H., Schultheisz S., Phillips B. A., Muse K. N.* // Pharmacotherapy. 1997. Vol. 17. P. 224.
9. *Kraemer G. R., Kraemer R. R.* // J. Women Health. 1998. Vol. 7 (7). P. 893–907.
10. *Trott A., Trott E.* // Del. Med. J. 1996. Vol. 68 (7). P. 357–363.
11. *Casson P., Hahn P. M., van Vung D. A., Reid R. L.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 162. P. 99–105.
12. *Casper R. F., Hearn H. T.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. Vol. 162. P. 105–109.

## 6.2. Дисменорея

**Дисменорея (альгодисменорея)** — нарушения менструального цикла, выражающиеся в схваткообразных, реже — ноющих болях внизу живота, в области крестца, поясницы во время менструации и сопровождающиеся тошнотой, рвотой, диареей, мигреноподобными головными болями.

Дисменорея относится к числу наиболее распространенной гинекологической патологии. Болезненные менструации наблюдаются у 31–52 % женщин в возрасте 14–44 лет, причем примерно у 10 % из них боли настолько интенсивны, что женщины становятся нетрудоспособны. Ежемесячные боли, их ожидание не может не сказаться на общем самочувствии, эмоциональной, психической сфере женщин и нарушает

внутрисемейные отношения. Поэтому дисменорею рассматривают не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

Дисменорею принято разделять на *первичную*, или функциональную, не связанную с анатомическими изменениями внутренних органов, и *вторичную*, обусловленную патологическими процессами в органах малого таза. Вторичная дисменорея является симптомом ряда заболеваний, чаще всего эндометриоза, пороков развития внутренних половых органов, сопровождающихся нарушением оттока менструальной крови, а также хронических воспалительных заболеваний [1].

### 6.2.1. Первичная, или функциональная, дисменорея

**Этиология и патогенез.** До настоящего времени этиология не установлена. Это заболевание мультифакторное. Описана связь заболевания с тяжелым физическим трудом, спортивными нагрузками, семейным положением (чаще болеют одинокие женщины).

Отмечается роль наследственности в развитии дисменореи, так как у 30 % пациенток матери и сестры страдали болезненными менструациями [2].

При молекулярно-биологических исследованиях выявлена роль полиморфизма цитохрома P450 2D6 и глутатион-S-трансферазы M<sub>1</sub> (GST M<sub>1</sub>) в формировании устойчивого синдрома дисменореи [3].

Немало сторонников имеет теория усиления сокращений миометрия, способствующих повышению внутриматочного давления и развитию спастической боли [1].

Дисменорею рассматривают также как болевой синдром, в основе которого лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, приводящее к гиперпродукции Пг [4].

Поскольку боли четко связаны с менструацией, а именно с кратким предменструальным периодом (1–2 дня) и с первым днем месячных, и прекращаются уже в конце первого дня, а иногда и вообще с началом кровотечения, возникло предположение, что в патогенезе альгодисменореи ведущую роль играют

яичниковые гормоны, а именно гиперэстрогения, недостаточность желтого тела или ановуляция и сопровождающая их гипопрогестеронемия. Однако доказать нарушения уровня  $E_2$  и П при дисменорее не удалось. Гормональные соотношения не отличались от таковых при овуляторном нормальном цикле и безболезненных месячных.

Не было получено убедительных данных о влиянии половых гормонов на синтез других веществ, влияющих на сократительную активность миометрия, — вазопрессина и окситоцина.

В патогенезе дисменореи основная роль принадлежит спастическим сокращениям миометрия, причиной которых являются нарушения образования и выделения Пг, вазопрессина, окситоцина и половых гормонов.

При дисменорее отмечается гиперактивность мышц матки, что доказано регистрацией внутриматочного давления. Установлена высокая амплитуда мышечных сокращений и увеличение их частоты. Периоды сокращений иногда сменяются периодами полного расслабления мышц, либо обнаруживается повышенный базальный тонус мышц или их хаотические сокращения.

Параллельно с повышенной сократительной мышечной активностью маточный кровоток снижен, особенно в эндометрии. Установленные несовпадения между пиком сокращения и максимальной болью явились основанием для предположения о том, что более важны не сами мышечные сокращения, а ишемия при сокращении мышц.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что основную роль в патогенезе альгодисменореи, в возникновении спастических сокращений миометрия играет особый класс биологически активных веществ — Пг.

Простагландины — производные полиненасыщенных жирных кислот. Основным предшественником Пг является арахидоновая кислота, из которой, под влиянием энзима циклооксигеназы (ЦОГ), образуются Пг, метаболизирующиеся в простагклины и тромбоксаны. Пг образуются в клетках эндометрия, эндотелии сосудов матки, гранулезных клетках фолликулов, в

миометрии и в мышечных волокнах маточных труб. Действие Пг осуществляется интракринно (т. е. на те же клетки, в которых они образуются) и паракринно — через рецепторы близко расположенных клеток тканей-мишеней. Пг быстро инактивируются в кровяном русле, запас Пг в организме отсутствует. Эстрогены стимулируют синтез Пг. Влияние П на синтез Пг сложнее. Синтез Пг тормозится, но деградация Пг замедляется. Поэтому содержание Пг в секреторном эндометрии примерно в 5 раз выше, чем в пролиферативном [5].

Одному из Пг (к настоящему времени описано более 30 их видов) — ПгF<sub>2</sub>α и тромбоксану A<sub>2</sub> отводится основная роль в патогенезе альгодисменореи. В физиологической концентрации ПгF<sub>2</sub>α вызывает сокращения миометрия во время менструального кровотечения, в избыточном количестве ПгF<sub>2</sub>α способствует спастическим сокращениям миометрия и сосудов матки. Установлено, что при этом наблюдается нарушение архитектоники мышечных волокон. В месте их соприкосновения образуются щели и лакуны, что вызывает нарушение сократительной деятельности — сокращения приобретают спастический характер.

Пг могут действовать и как гормоны, т. е. вызывать эндокринное влияние, с током крови достигая сосуды и гладкую мускулатуру разных органов, вызывая в них спастические сокращения (спастические головные боли — мигрень, диарею, тошноту, рвоту и т. д.). Это подтверждено опытом акушерской практики, так как к числу побочных эффектов простагландиновых препаратов, применяемых для родовозбуждения, относятся именно эти симптомы.

На основании изучения синтеза метаболизма простагландинов Chandhuri G. предложил следующую гипотезу для объяснения причин дисменореи. За 48–72 часа до начала менструального кровотечения, в самом конце лютеиновой фазы цикла, происходит резкое падение уровня П. Это падение является пусковым механизмом для усиленного распада арахидоновой кислоты — материнской субстанции всех Пг и тромбоксанов. Синтез Пг повышается, следствием чего становится усиление судорожной готовности миометрия. Гипотеза убедительная.

Непонятно лишь одно: этот процесс имеет место у всех женщин с овуляторными циклами, но дисменореей страдают далеко не все.

Итак, в течение длительного времени основная роль в патогенезе дисменореи отводилась продуктам циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты —  $\text{ПгF}_2\alpha$  и тромбоксану  $\text{A}_2$ , гиперпродукция которых способствует развитию спастических сокращений миометрия, ишемии и, как следствие, схваткообразным болям в менструальные дни [6].

В последние годы появились убедительные доказательства того, что помимо ЦОГ существенный вклад в сократительную активность миометрия и развитие болевого синдрома может вносить другой фермент — *липоксигеназа*, служащий источником образования новой группы биологически активных веществ с еще более мощными констрикторными свойствами — это лейкотриены  $\text{B}_4$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{D}_4$ ,  $\text{E}_4$  [7] (рис. 6.1).

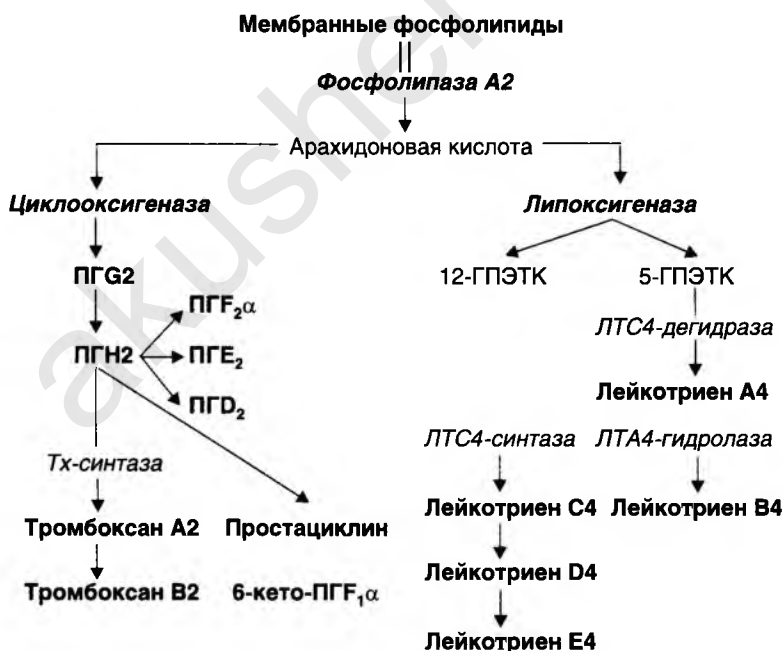


Рис. 6.1. Схема метаболизма арахидоновой кислоты



В настоящее время выделено два патогенетических варианта первичной дисменореи:

I — преобладание циклооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты;

II — преобладание липоксигеназных продуктов — лейкотриенов.

Психологические факторы также играют важную роль в патогенезе и постоянстве болевого синдрома. Пациенты с дисменореей часто имеют психологические особенности, включая депрессию в анамнезе.

Клинические проявления боли определяются особенностями личности, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных факторов и прошлым болевым опытом пациента. Следовательно, важное значение имеет восприятие боли, или так называемый «болевого порог», определяющий реакцию на боль и ее восприятие.

В головном мозге имеются обширные поля рецепторов боли, основные из которых локализируются в таламусе. Тазовые и чревные нервы, в составе которых идут афферентные волокна от шейки и тела матки, имеют представительства в таламусе. Афферентная импульсация по спиноталамическому тракту и ганглиобульбарному пути достигает таламуса и воспринимается как боль. По современным представлениям, интенсивность боли обусловлена нейротрансмиттерами — эндогенными опиатами ( $\beta$ -эндорфинами), блокирующими болевые рецепторы в тканях ЦНС. Болевой порог, т. е. восприятие боли, в значительной степени определяется синтезом эндогенных опиатов.

**Клиническая картина.** Первичная дисменорея встречается, как правило, у девушек и молодых женщин. Боли появляются через 1–1,5 года после менархе, т. е. по времени совпадают с установлением овуляторных циклов. Боли начинаются в первый день цикла или за несколько часов до менструации, имеют схваткообразный характер, локализируются внизу живота и нередко иррадиируют в поясничную область, внутреннюю поверхность бедер. Помимо болей дисменорея нередко сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, слабостью, мигреноподобной

головной болью. Подобные симптомы длятся от нескольких часов до одного дня и более.

Клиницистами отмечено, что первичной дисменореей чаще страдают женщины определенного конституционального и психического склада, а именно астенического телосложения с пониженной массой тела, легко возбудимые, эмоционально лабильные, склонные к обморокам. У них часто отмечается вегето-сосудистая дистония и/или астеноневротический синдром. Менструальный цикл у этих женщин сохранен, каждую менструацию они ждут со страхом, заранее готовясь к болезненным ощущениям; нередко у них наблюдается ПМС, что иногда препятствует постановке правильного диагноза и назначению адекватной патогенетической терапии.

При гинекологическом исследовании патологические изменения внутренних половых органов не выявляются. Иногда у больных отмечается умеренная гипоплазия матки, остроугольная *anteflexio* или *retroflexio* матки, однако это необязательные и непостоянные признаки.

Известно, что первичная дисменорея наблюдается при овуляторных циклах. Можно привести убедительный пример, подтверждающий это положение: девушки, страдающие ЮК (т. е. ановуляторной дисфункцией яичников), никогда не отмечают болей во время кровотечения.

По интенсивности боли различают легкую, умеренную и тяжелую дисменорею. В 1982 г. шведскими учеными Andersch В. и Milson I. [8] предложена оценка тяжести дисменореи с учетом выраженности болевого синдрома и вегетативных симптомов, а также нарушения трудоспособности и эффективности терапии (см. табл. 6.2).

Диагноз первичной дисменореи основывается на следующих признаках:

- 1) молодой возраст больных (16–25 лет), появление альгодисменореи через 1,5–2 года после менархе;
- 2) наличие сопутствующих вегето-сосудистых симптомов, сопровождающих альгодисменорею: тошнота, рвота, диарея, потливость, головная боль, обмороки;

- 3) отсутствие анатомических изменений при гинекологическом исследовании;
- 4) характерные конституциональные особенности: астеническое телосложение, тенденция к снижению массы тела.

Таблица 6.2

**Оценка степени тяжести дисменореи  
[Andersch В. и Milson I., 1982]**

Степень	Нарушение трудоспособности	Наличие системных симптомов	Прием анальгетиков
I — менструальные боли слабо выражены, очень редко нарушают повседневную активность, иногда требуя приема анальгетиков	Отмечается редко	Отсутствуют	Требуется редко
II — менструации умеренно болезненные, повседневная активность нарушена, но анальгетики эффективно купируют боль, позволяя обычно продолжать профессиональную занятость, не пропускать учебные занятия	Умеренное	Единичные	Требуется постоянно
III — выраженная менструальная боль, резкое нарушение повседневной активности, вегетососудистые симптомы: головная боль, слабость, тошнота, рвота, диарея и др.; низкий эффект анальгетиков	Выраженное снижение или полная потеря трудоспособности	Возникают часто	Требуется, но малоэффективен

**Лечение.** Как указывалось ранее, нередко больные с первичной дисменореей представляют собой определенный конституциональный тип с повышенной нервной возбудимостью и пониженным порогом болевой чувствительности. Учитывая конституциональные особенности девушек, необходимо организовать им четкий режим труда и отдыха, занятий, не обременять их дополнительными нагрузками во II фазе цикла и во время менструаций. Среди таких девушек следует широко пропагандировать виды спорта, способствующие гармоничному физическому развитию — лыжи, коньки, бег, плавание.

Необходимо также своевременно лечить часто имеющиеся у этого контингента больных дискинезию желчевыводящих путей, холецистит, колит, гастрит, предпочитая диетический, а не лекарственный метод. Прием многочисленных медикаментозных средств у подобных больных чреват развитием невротических и даже ипохондрических реакций.

*Психотерапия* крайне важна в комплексном лечении дисменореи. Цель ее — снятие страхов ожидания очередной менструации, так как постепенно развивается так называемый «синдром ожидания».

Мы считаем целесообразным начинать медикаментозное лечение с *НПВС*, которые являются препаратами первого выбора в лечении пациенток с дисменореей. Кроме того, учитывая особенности психосоматического статуса пациенток, полагаем, что эффективность должна быть достигнута с началом лечения. Возможны два варианта терапии НПВС: лечебный и профилактический.

*Лечебный* вариант характеризуется началом терапии с момента появления симптомов, *профилактический* — начало терапии за несколько дней до предполагаемой менструации. При дисменорее легкой и средней (умеренной) степени тяжести предпочтительно использование лечебного варианта, при тяжелой — профилактического.

В табл. 6.3 представлены химические и фармакологические классы некоторых НПВС. Поскольку существуют два типа циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), то принято выделять неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Таблица 6.3

## Некоторые химические и фармакологические классы НПВС

Химический класс		Фармакологический класс	
Препараты	Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Салицилаты	Аспирин (высокие дозы)	Аспирин (низкие дозы)	—

Таблица 6.3 (окончание)

Химический класс		Фармакологический класс	
Препараты	Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Ариацетиловые и пропионовые кислоты	Индометацин, напроксен, ибупрофен, кетопрофен	Индпрофен	–
Фенаматы и диклофенак	Мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, меклофенамат, диклофенак	–	–
Энолкарбоксамиды	Пироксикам, теноксикам, лорноксикам	–	Мелоксикам

В России накопился значительный опыт по применению НПВС, особенно неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2: аспирин, индометацин, напроксен, ибупрофен, кетопрофен, диклофенак, пироксикам и др. (орально, подкожно или в виде ректальных свечей). Поскольку не всегда достигается лечебный эффект и могут отмечаться отрицательные воздействия на ЖКТ и нефротоксическое влияние, то актуальным является применение:

- селективных ингибиторов ЦОГ-2 — мелоксикама (мова-лиса): при умеренной дисменорее — 7,5 мг/сут, при тяжелой — 15 мг/сут;
- средств, воздействующих на второй фермент, участвующий в обмене арахидоновой кислоты — липоксигеназу, и блокирующих лейкотриеновые рецепторы:
  - монтелукаст (сингуляр) — ингибитор синтеза лейкотриена  $D_4$ , по 20–40 мг/сут;
  - зафирлукаст (аколат) — ингибитор синтеза лейкотриенов  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ , по 20–30 мг/сут (табл. 6.4).

Таблица 6.4

**Перечень препаратов (не НПВС) для лечения дисменореи**

<b>Международное наименование препарата</b>	<b>Торговое наименование препарата</b>	<b>Лекарственная форма, доза</b>
Мелоксикам	Мовалис («Boehringer Ingelheim», Германия)	Таблетки, 7,5 мг
Зафирлукаст	Аколат («Astra Zeneca», Великобритания)	Таблетки, 20 мг
Монтелукаст	Сингуляр («Merck Sharp & Dohme Idea», Швейцария)	Таблетки, 10 мг

Убедительно показана высокая терапевтическая эффективность мовалиса при дисменорее и менее выраженные побочные влияния, чем на фоне стандартных НПВС [9, 10].

При тяжелой дисменорее и низкой эффективности НПВС или антагонистов лейкотриенов целесообразно применять комбинированную терапию мовалисом (15 мг/сут) и аколлатом (до 60 мг/сут). При менструальной мигрени с целью профилактики мигренозных атак рекомендуется прием аколлата (до 60 мг/сут) в профилактическом режиме [11].

**Гормонотерапия**

Полагают, что прогестагены снижают внутриматочный синтез Пг, а также снимают активизирующее влияние сниженного уровня П перед менструацией.

**Прогестагены:**

- во II фазу цикла следует отдавать предпочтение микро-низированному П (утрожестану) — по 300 мг/сут или дидрогестерону — по 10–20 мг/сут в течение 3–6 месяцев; препараты назначаются с 14-го дня цикла в течение 14 дней;
- пролонгированные инъекционные депо-прогестагены (МПА — депо-провера по 150 мг каждые 3 мес.);
- непрерывные внутриматочные прогестагены — ВМС с левоноргестрелом (Мирена);
- КОК в течение 3–6 мес.

Положительный эффект КОК можно объяснить следующим образом:

- подавление циклических изменений в эндометрии препятствует синтезу Пг в нем;
- торможение овуляторного выброса гонадотропинов подавляет колебания уровня эстрогенов и П и их уровень приобретает относительно монотонный характер. Триггерное действие резкого снижения уровня П накануне месячных, стимулирующее образование Пг, нивелируется. Наиболее эффективны однофазные КОК.

### **Иглорефлексотерапия (ИРТ)**

Доказан положительный эффект ИРТ при дисменорее. Процедуры проводят сначала в течение всего менструального цикла (1 курс), затем только во второй фазе (2–3 курса). Избирают общие транквилизирующие точки  $E_{36}$ ,  $RP_6$ ,  $MC_6$ ,  $G_{14}$  и местные  $I_4$ ,  $P_{12}$ ,  $P_{13}$ ,  $P_{14}$ ,  $P_{15}$ ; используют второй тормозной метод. Отзывы специалистов о применении этого метода положительные. Пожалуй, именно применение ИРТ дает наиболее успешные результаты при этой гинекологической патологии.

### **Физиотерапия**

Включает следующие процедуры: гальванизация «воротниковой» зоны, эндоназальная гальванизация, бальнеотерапия, синусоидальные модулированные токи и пр.

### **Витаминотерапия**

Особенно витамин Е (токоферола ацетат), обладающий антиоксидантным и «прогестероноподобным» эффектом — доза 300–400 мг/сут. Витамины группы В (барокка, мильгама, нейромультивит).

### **Психотропные средства**

- препараты, снимающие тревогу (седуксен, феназепам, клоназепам, рудотель);
- антидепрессанты (коаксил, гелариум).

**Прогноз** при первичной дисменорее, как правило, благоприятный.

### 6.2.2. Вторичная дисменорея

Вторичная дисменорея наиболее часто является симптомом многих патологических состояний, которые чаще диагностируются без затруднений. К ним относятся:

- эндометриоз гениталий;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- овариальные кисты;
- полипы эндометрия;
- спаечный процесс в малом тазу;
- субмукозная миома матки;
- синдром Алена—Мастерса;
- ВМК;
- варикозное расширение вен малого таза;
- врожденные пороки мюллерова протока;
- стриктура или стеноз цервикального канала.

Наиболее частой причиной возникновения вторичной дисменореи являются наружный и внутренний эндометриоз тела матки (аденомиоз).

Дисменорея является постоянным, а иногда и основным симптомом эндометриоза различных локализаций (см. гл. 5, разд. 5.5.). В настоящем разделе мы остановимся на **клинических различиях проявлений первичной альгодисменореи и дисменореи, обусловленной эндометриозом:**

- При эндометриозе, как правило, женщины постоянно отмечают ноющие боли внизу живота, которые усиливаются во время менструации. При первичной дисменорее боли возникают за несколько часов и в первые часы менструации. При эндометриозе боли длятся в течение первых 2–3 дней менструации, в то время как при первичной дисменорее боли, как правило, стихают в первые 1–2 ч после начала менструальных выделений.
- При наружном эндометриозе боли носят ноющий характер, в отличие от схваткообразных при первичной



дисменорее; почти всегда иррадируют в область крестца и прямой кишки, на что постоянно указывают женщины. Боли не сопровождаются «вегетативной бурей» (рвота, тошнота, потливость, диарея, мигрени). Для эндометриоза, особенно внутреннего (аденомиоза), характерны небольшой подъем температуры во время менструации, ускорение СОЭ. При гинекологическом исследовании у женщин с эндометриозом обнаруживаются определенные изменения в зависимости от локализации и распространения эндометриоидных гетеротопий. Известно, что наиболее частой локализацией наружного эндометриоза является область крестцово-маточных связок и позадิมаточного пространства. При гинекологическом исследовании женщин с альгодисменореей необходимо производить тщательную пальпацию области заднего свода и выявлять шероховатость, утолщения крестцово-маточных связок, болезненность при смещении матки, что позволяет внимательному врачу без каких-либо дополнительных методов исследования поставить диагноз эндометриоза крестцово-маточных связок и/или брюшины позадиматочного пространства, а также ретроцервикальной формы его.

- Болезненность, увеличение, неподвижность придатков и особенно изменение их размеров — увеличение перед и во время менструации и уменьшение после нее — являются постоянным признаком эндометриоза придатков.
- Для внутреннего эндометриоза тела матки (аденомиоза) характерны, помимо болезненных менструаций, меноррагии, нередко сопровождающиеся анемизацией, а также значительное увеличение размеров матки во время менструации и их уменьшение по ее окончании. Для аденомиоза характерно изменение формы и положения матки: тело матки приобретает шаровидную форму при диффузной форме аденомиоза и неправильную — при узловатой. Кроме того, матка, как правило, отклонена кзади и при выведении ее женщины отмечают болезненность, однако чаще сместить матку в правильное положение не удается.

- Возраст больных имеет определенное значение для правильной постановки диагноза при болезненных менструациях. Как указывалось, первичная альгодисменорея наблюдается обычно у молодых женщин и девушек, в то время как вторичная альгодисменорея, причиной которой является эндометриоз, чаще бывает у женщин третьего-четвертого десятилетия жизни.
- В анамнезе женщин со вторичной дисменореей, обусловленной эндометриозом, как правило, имеются аборты, роды, хирургические вмешательства на шейке матки, операции на матке и ее придатках.
- Если распространенные формы эндометриоза не представляют особых трудностей для диагноза, то так называемые «малые» формы диагностировать можно только при лапароскопическом исследовании. Эта форма эндометриоза имеет весьма скудную клиническую симптоматику. Боли во время менструации у женщин с «малыми» формами эндометриоза нерезко выражены, так что нередко пациентки не придают им особого значения. Особенно часто эта форма эндометриоза стала диагностироваться в последние годы при обследовании бесплодных женщин. Однако при тщательном опросе выясняется, что даже при «малых» формах эндометриоза боли во время менструации отмечают до 65 % женщин. Патогномоничным признаком для эндометриоза является также диспареуния.
- Альгодисменорея встречается также у женщин с пороками развития матки, затрудняющими отток менструальной крови, и у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями придатков матки.

Болезненные менструации, сопровождающиеся резкими схваткообразными болями, наблюдаются у женщин при субмукозной миоме. Боли возникают при так называемых рождающихся миоматозных узлах, когда узел достигает внутреннего зева и сокращениями матки выталкивается через цервикальный канал. Диагноз ставят при гинекологическом исследовании.

В век широкого распространения ВМК не следует забывать и об альгодисменорее у женщин — носительниц ВМК. Доказано, что у этих женщин концентрация Пг в эндометрии значительно повышена и четко коррелирует с содержанием макрофагов в эндометрии при нахождении ВМК в матке. Отмечено также, что при ВМК, содержащих П (например, прогестасерт), альгодисменорея не наблюдается. Объясняется это уменьшением сократительной активности матки под влиянием гормона желтого тела.

Причиной болей во время менструации могут быть разрывы заднего листка широкой связки матки (синдром Алена—Мастерса) и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки, в собственной связке яичников. Разрывы в области заднего листка широкой связки возникают при травматических родах: крупный плод, стремительные роды, наложение акушерских щипцов и т. д. Возникновение данной патологии возможно и при грубом расширении цервикального канала во время выполнения искусственного аборта. Лечение данной патологии — хирургическое (ушивание разрыва листка широкой связки). Причины варикозного расширения тазовых вен, нередко выраженного, мало изучены. Полагают, что причиной могут быть воспалительные или спаечные процессы и беременность, нарушающие кровообращение в органах малого таза. Возможно, что этот процесс носит системный характер, так как у женщин с расширением вен малого таза нередко имеется расширение геморроидальных вен и вен нижних конечностей. Лечение этой патологии находится в стадии разработки.

Редкой причиной вторичной дисменореи являются пороки развития с односторонним нарушением оттока менструальной крови: добавочный замкнутый рог матки, добавочное замкнутое влагалище и т. д. Характерными симптомами дисменореи при пороках развития являются нарастание болезненности менструаций с момента менархе и молодой возраст больных.

Лечение пороков развития матки и влагалища — оперативное. Следует напомнить, что наличие пороков развития матки и

влагалища чревато ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость и развитием эндометриоза. Поэтому пациенткам с альгодисменореей, возникающей с менархе и носящей прогрессирующий характер, показано своевременное обследование, выявление порока и оперативное лечение.

**Диагноз.** В диагностике вторичной дисменореи важная роль принадлежит инструментальным методам исследования. УЗИ позволяет диагностировать наличие таких факторов, способствующих развитию альгодисменореи, как аденомиоз, особенно его узловые формы, имеющие четкую эхоскопическую картину, а также пороки развития матки и влагалища.

При ГС выявляется внутриматочная патология: внутренний эндометриоз тела матки, небольшие миоматозные узлы и т. д.

Лапароскопия, проводимая в предменструальном периоде, позволяет выявлять «малые» формы наружного эндометриоза. Кроме того, только с помощью лапароскопии можно установить такие источники тазовых болей, как варикозное расширение вен органов малого таза и разрывы листков широких связок. Эта патология до внедрения лапароскопии вообще не диагностировалась.

Правильно собранный анамнез и сведения об истории развития заболевания играют важнейшую роль в диагностике дисменореи, выявлении причин болезненных менструаций.

**Лечение** проводится с учетом причины вторичной дисменореи.

**Прогноз** вторичной дисменореи зависит от прогноза основной ее причины.

## Список литературы

1. Аветисова Л. Р., Волков Н. И., Пшеничникова Т. Я. // Акушерство и гинекология. 1987. № 3. С. 19–23.
2. Прилепская В. Н., Межевитинова Е. А. // Рус. мед. журнал. 1999. № 3. С. 130–131.
3. Wu D., Wang X., Chen D. et al. // Epidemiology. 2000. Vol. 11 (6). P. 648–650.
4. Iglesias E. A., Coupey S. M. // Adolesc. Med. 1999. Vol. 10 (2). P. 255–273.

5. *Deligeoroglou E.* // Ann. NY Acad. of Sci. 2000. Vol. 900. P. 237–244.
6. *Coco A. S.* // Am. Fam. Physician. 1999. Vol. 60 (2). P. 489–496.
7. *Abu J. I., Konje J. C.* // Hum. Reprod. Update. 2000. Vol. 6 (2). P. 2000–2005.
8. *Andersch B., Milsom I.* // Am. Journ. Obstet. Gynecol., 1982. Vol. 144. P. 655.
9. *Кулаков В. И., Кучукова М. Ю.* // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 41–45.
10. *Кулаков В. И., Кучукова М. Ю.* // Акушерство и гинекология. 2001. № 6. С. 46–48.
11. *Кучукова М. Ю.* Роль эйкозаноидов в патогенезе и лечении дисменореи: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

# Бесплодие женщин

### 7.1. Общие вопросы

Бесплодие — неспособность зрелого организма к зачатию. Бесплодный брак — это отсутствие беременности после 12 мес. регулярной половой жизни без предохранения. Частота бесплодного брака, по данным разных авторов, колеблется от 10–15 до 18–20 %.

Различают первичное и вторичное женское бесплодие. Первичное бесплодие — это бесплодие женщин, живущих регулярной половой жизнью без предохранения и не имевших ни одной беременности; вторичное — беременность в прошлом наступала, но после этого отсутствует в течение 12 мес. регулярной половой жизни без предохранения.

Плодовитость женщин меняется с возрастом. Пик частоты наступления беременности приходится на 18–30 лет, и после 35 лет частота беременности интенсивно снижается к 45 годам. Снижение плодовитости происходит не только и не столько за счет уменьшения числа ооцитов (яйцеклеток), сколько вследствие нарушения процесса их созревания и овуляции. Причиной этого является повышение уровня ФСГ, ответственного за фолликулогенез и селекцию доминантного фолликула. В процедуре ЭКО принят так называемый тест на резервные возможности яичника: определение уровня ФСГ на 3-й день цикла. При показателях уровня ФСГ менее 15 МЕ/л прогноз ЭКО благоприятный, при уровне более 15 МЕ/л — неблагоприятный [1]. Имеет значение и возрастное ухудшение качества ооцитов.

Доказательством этого считают тот факт, что частота беременности у пациенток в возрасте старше 45 лет после донации ооцитов от молодых женщин такая же, как у молодых женщин. Следовательно, снижение частоты беременности после ЭКО в позднем репродуктивном возрасте обусловлено ухудшением качества ооцитов [2, 3].

В структуре бесплодия в браке частота мужского и женского факторов примерно одинакова и составляет 40 %; в 15 % случаев причина бесплодия обусловлена обоими партнерами, до 10 % она остается неустановленной.

Бесплодие мужчин — предмет исследования специалистов-андрологов. Но гинекологам следует знать показатели фертильной спермы (табл. 7.1), чтобы правильно оценить причину бесплодия в браке.

Таблица 7.1

### Нормативные показатели фертильной спермы

Концентрация	$\geq 20,0 \times 10^6$ мл
Подвижность	$\geq 25$ % категории «а» или $\geq 50$ % категории «а + б»
Морфология	30 % нормальных форм
Жизнеспособность	$\geq 50$ % живых сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
MAR-тест	$\geq 50$ % подвижных сперматозоидов, покрытых антителами
Объем	$\geq 2$ мл
pH	7,2–7,8
Вид и вязкость	Нормальные
Разжижение	$< 60$ мин
Лейкоциты	$< 1,0 \times 10^6$ мл
Флора	Отсутствует или $< 10^3$ КОЕ/мл

Терминология, принятая при оценке анализа спермы:

- нормоспермия — нормальные показатели;
- олигозооспермия — концентрация сперматозоидов  $< 20,0 \times 10^6$  мл;

- тератозооспермия — сперматозоидов с нормальной морфологией < 30 % при нормальных показателях числа и подвижных форм;
- астенозооспермия — подвижность < 25 % категории «а» или < 50 % категории «а + б» при нормальных показателях числа и морфологических форм;
- олигоастенозооспермия — сочетание 3 вариантов патозооспермии;
- азооспермия — сперматозоидов в сперме нет;
- аспермия — нет эякулята.

По данным Научного центра Акушерства, Гинекологии и Перинатологии РАМН (Москва), основными причинами мужского бесплодия являются: инфекция гениталий — 11 %; варикоцеле — 1 %; иммунологическая причина — 22 %. Идиопатическая астено-, олиго-, тератозооспермия в совокупности составляют 15,2 % [4].

В женском бесплодии, кроме первичного и вторичного, выделяют еще абсолютное бесплодие, когда возможность беременности исключена по причине отсутствия матки, яичников или аномалий развития половых органов.

Принято различать следующие причины женского бесплодия:

1. Эндокринное (расстройство овуляции) — 40 %
2. Трубно-перитонеальные факторы — 30 %
3. Различные гинекологические заболевания — 15–25 %
4. Иммунологические причины — 3 %
5. Необъяснимое бесплодие, причины которого современными методами исследования обосновать не удается — 2–3 %

## 7.2. Эндокринное бесплодие

Ановуляция часто сопровождается такие заболевания эндокринных желез, как гипотиреоз, синдром и/или болезнь Кушинга, инсулинозависимый диабет. Но страдающие этими заболеваниями — это пациенты общих эндокринологов, пациентов



которых вопросы бесплодия, как правило, интересуют мало, учитывая тяжесть основного заболевания. При перечисленных патологических состояниях имеются явные клинические проявления ановуляции: нарушения менструального цикла по типу олиго-, опсо-, аменореи и/или гирсутизма, ожирения. Выявить ановуляцию при данной патологии трудности не представляет, она, можно сказать, запрограммирована в патогенезе заболевания.

Эндокринное (ановуляторное) бесплодие является постоянным симптомом эндокринной патологии, такой как ВДКН, СПКЯ, СГП, ДМК. Эта патология описана в соответствующих разделах настоящего руководства, где также приведены методы ее лечения и вызванной ею ановуляции.

Причиной могут быть нарушения ритма и выделения гонадотропных рилизинг-гормонов и/или гонадотропинов, при этом единственным ее клиническим проявлением является бесплодие.

Диагноз подобной ановуляции устанавливают на основании:

- 1 монофазной базальной  $T^{\circ}$ ;
- отсутствия доминантного фолликула диаметром 18–20 мм на 12–14-й день цикла (УЗИ);
- монотонно низкого уровня П без увеличения его в 5–7 раз на 16–22-й день цикла.

Терапия ановуляторного бесплодия (после исключения других форм) состоит в стимуляции овуляции.

К эндокринному бесплодию относятся также своеобразные формы дисфункции яичников:

- недостаточность желтого тела или недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ);
- синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ).

Причины НЛФ, обусловленные недостаточной секрецией П желтым телом, неясны. Полагают, что играет роль снижение чувствительности к ЛГ за счет уменьшения числа рецепторов ЛГ на мембране клеток гранулезы желтого тела [3, 5].

Возможны также следующие причины:

- вялотекущий хронический воспалительный процесс;
- лютеолитическое действие Прл, уровень которого повышается во II фазе цикла;
- гиперандрогения надпочечникового генеза;
- недиагностированная легкая форма гипотиреоза с повышением уровня ТТГ — агониста Прл;
- снижение синтеза Пг, играющих важную роль в разрыве стенки фолликула [6].

Диагностика НЛФ сложна, гормональные исследования малоубедительны, так как уровень прогестерона во II фазе цикла и в норме колеблется в значительных пределах (10–60 н/моль). Доказательством считается неполноценная фаза секреции в конце II фазы цикла, но для этого необходима инвазивная процедура — взятие биоптата в трех предменструальных периодах. Ценную информацию дает характер базальной Т°. Для НЛФ характерны укорочение II фазы цикла до 6–8 дней и ступенеобразный подъем ее после овуляции.

**Синдром ЛНФ** — нарушение теоретически возможное, но малодоступное для диагностики.

**Диагностика ЛНФ** основана на данных Лапароскопии — отсутствие стигмы на поверхности яичника (следа лопнувшего фолликула), если Лапароскопия произведена вскоре после овуляции, о чем судят по пику ЛГ в крови. Но, как справедливо замечает Speroff L., поверхность яичника могла уже эпителизироваться [6]. Другим диагностическим признаком считают отсутствие УЗ-признаков овуляции в середине цикла и продолжающееся, хотя и незначительное, увеличение размеров фолликула с УЗ-признаками желтого тела. Поскольку среди причин женского бесплодия есть так называемое «необъяснимое», то создается впечатление, что ЛНФ — попытка его объяснить.

#### **Лечение ановуляторного бесплодия**

В настоящее время в клинической практике широко применяются *методы медикаментозной стимуляции овуляции*. Для этой цели, как правило, используются кломифен и препараты гонадотропных гормонов, приготовленные из мочи беременных

и постменопаузальных женщин, а в последние годы — синтезированные с применением генной инженерии.

Для стимуляции овуляции давно и успешно применяется кломифен — антиэстрогенный препарат, обладающий способностью связывать рецепторы  $E_2$  во всех органах-мишенях РС, в том числе и в преоптической области гипоталамуса — месте синтеза ГнРГ. Кломифен блокирует рецепторы  $E_2$ , не оказывая специфического эстрогенного действия. Падение уровня  $E_2$  в гипоталамусе вызывает увеличение секреции и выделения ГнРГ, который стимулирует выделение гонадотропинов гипофизом и, в первую очередь, ФСГ. ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов и синтез  $E_2$  в гранулезных клетках.

Кломифен назначают по обычной схеме: с 5-го по 9-й день цикла (некоторые рекомендуют с 3-го по 7-й) в дозе 50 мг. Контролируется действие препарата УЗ-исследованием яичников, регистрирующим рост фолликула. Учитывая антиэстрогенный эффект кломифена, рекомендуется на 10–12-й день цикла определять длину натяжения цервикальной слизи или регистрировать феномен «зрачка». При наличии «сухой» шейки назначают эстрогенные препараты (прогинова, эстрофем) в небольших дозах с 10-го по 12-й день цикла (по 2 мг).

Действие кломифена контролируется УЗИ; желателно с 10-го дня цикла измерять диаметр доминантного фолликула. Измеряется также базальная  $T^\circ$ . Частота УЗИ регулируется индивидуально, но обязательно УЗИ на 13–14-й день. Преовуляторный фолликул имеет размеры 18–20 мм.

О произошедшей овуляции судят по исчезновению фолликула с эхограммы, наличию небольшого количества жидкости в заднем своде, снижению базальной  $T^\circ$  с последующим резким подъемом не менее чем на 0,6  $^\circ C$ . Желтое тело иногда визуализировать не удается, об овуляции свидетельствует изменение в размерах М-эха: в перiovуляторном периоде толщина его 8–10 мм, во II фазе на 22–24-й день — 12–14 мм, часто со специфическими мелкокистозными включениями. При отсутствии доказательств овуляции доза кломифена может быть увеличена в следующих циклах до 100 и 150 мг.

При отсутствии эффекта стимуляции кломифеном в течение 3 циклов рекомендуется применение препаратов гонадотропных гормонов. В настоящее время в качестве ЛГ-подобного препарата применяют хорагон, профази, прегнил (ХГ), приготовляемые из мочи беременных женщин, а также препараты, содержащие ФСГ (метродин, пурегон), и препараты, содержащие ЛГ + ФСГ (меногон, пергонал, нео-пергонал). Последние по времени препараты, приготовленные с применением генной инженерии — пурегон (Organon), гонал-ф (Secono), — имеют высокую степень очистки и не содержат примеси ЛГ, так называемые, рекомбинантные ФСГ.

Препараты гонадотропинов, содержащие ЛГ + ФСГ или только ФСГ, в дозе 75 ед. вводят со 2-го дня цикла через день под УЗ-контролем размеров фолликула. При размерах 18–20 мм вводят овуляторную дозу препарата ХГ. Поскольку синтез П в желтом теле после стимуляции овуляции может быть снижен [7], во II фазе с 16-го дня можно назначить препараты желтого тела дюфастон или утрожестан по 100 или 200 мг соответственно в течение 10 дней.

Усиливают стимуляцию кломифеном препаратами гонадотропинов в следующем режиме: препараты ЛГ + ФСГ или ФСГ — по 75 ед. со 2-го по 7-й день цикла; кломифен — с 5-го до 9-й день цикла в дозе 50 мг; овуляторная доза препарата ХГ вводится по достижении фолликулом преовуляторных размеров [8].

### **Лечение НЛФ**

Поскольку имеется снижение секреции П неполноценным желтым телом, во II фазе цикла рекомендуются препараты желтого тела — утрожестан, дюфастон; при их отсутствии можно использовать в/м вводимый П по 10 мг или 17-ОПК в дозе 125 мг. Утрожестан и дюфастон вводят соответственно по 100 и 10 мг с 16-го по 26-й день цикла, П — в те же дни цикла, 17-ОПК — на 16-й и 22-й день по 125 мг.

При диагностированной НЛФ и ЛНФ можно провести стимуляцию овуляции.

В яичнике здоровой женщины репродуктивного возраста в течение цикла созревает один фолликул. В предложенных схемах стимуляции возможно созревание нескольких фолликулов

и, следовательно, многоплодная беременность. Чрезмерной стимуляции при названных дозах не бывает. Однако при индивидуальной гиперчувствительности к стимуляции возможно развитие так называемой гиперстимуляции яичников в нерезко выраженной форме. Поэтому УЗ-контроль при стимуляции овуляции необходим как для регистрации роста фолликула, так и для выявления гиперреакции на стимуляцию (см. разд. 7.7. «Синдром гиперстимуляции яичников»).

В разделах, посвященных эндокринным нарушениям функции яичников, приведены методы лечения таких нарушений, как СПКЯ, ВДКН и СГП. В сущности, их терапия также направлена на лечение бесплодия, точнее — на стимуляцию овуляции. Однако эффект достигается не всегда. В подобных случаях к основной терапии присоединяют стимуляцию овуляции по одной из приведенных выше схем.

### 7.3. Трубно-перитонеальное бесплодие

Компонентами трубно-перитонеального бесплодия являются:

1. **Функциональные нарушения** проходимости маточных труб (без анатомических изменений) — вследствие нарушения синтеза половых гормонов в яичниках и/или надпочечниках и нарушения синтеза Пг. Результатом являются нарушения сократительной активности мышечного слоя труб, что препятствует нормальному продвижению яйцеклетки и сперматозоидов в полость малого таза и оплодотворенной яйцеклетки (точнее, начальным стадиям развивающегося эмбриона) в обратном направлении — в полость матки.
2. **Анатомические нарушения** проходимости маточных труб — вследствие воспалительных процессов в придатках, спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах малого таза и/или аппендикулярном отростке и, как следствие, наружного эндометриоза.
3. **Перитонеальные факторы** — наличие спаечного процесса в брюшине малого таза. S. Hulkas (1978) предложил

классификацию, основанную на Лапароскопической картине степени вовлечения придатков в спаечный процесс. При I и II степени спайки пленчатые, легко разрываемые; сращения вокруг труб и яичников. При III и IV степени спайки плотные, снабжены сосудами, трудно разделяемы; в спаечный процесс вовлечены матка и кишечник. Отметим, что спаечный процесс в малом тазу имеет прямую связь с числом так называемых лечебных гидротубаций.

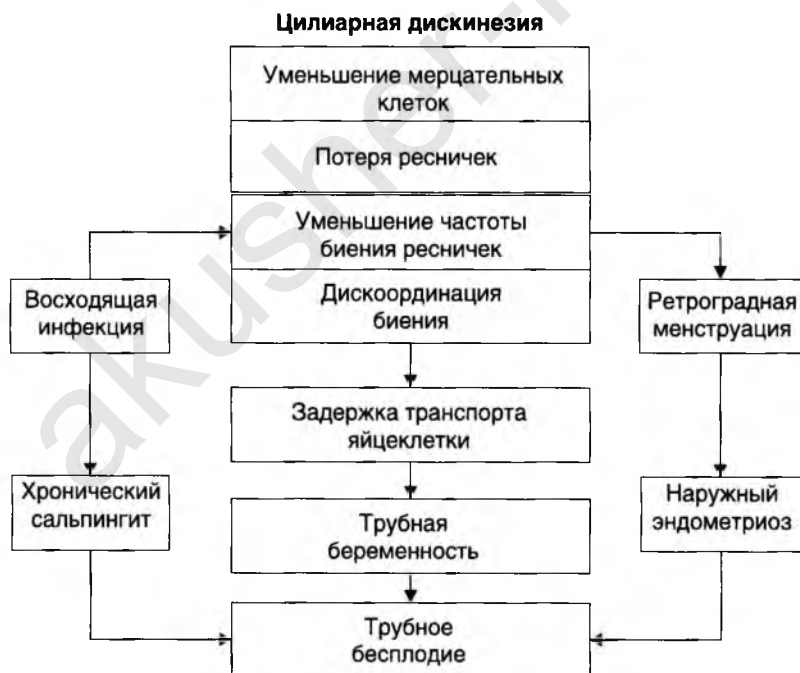
Как правило, перитонеальная форма сочетается с трубной, поэтому правильнее говорить о трубно-перитонеальном бесплодии.

**В функциональной активности труб** очень важную роль играет эпителий внутренней поверхности труб, система его ворсинок — цилиарная система.

Внутренняя поверхность труб выстлана эпителием, содержащим мерцательные и секреторные клетки, которые под действием половых гормонов трансформируются друг в друга и подвергаются апоптозу. Секреторные клетки вырабатывают слизь, Пг, ФР, гликопротеины [9]. Мерцательные клетки заканчиваются ресничками, обращенными в просвет трубы, регулирующими ток жидкости, благодаря которому и происходит транспорт яйцеклетки и/или эмбриона [10]. Помимо тока жидкости, переносу яйцеклетки и эмбриона способствуют мышечные сокращения труб — их перистальтика. Концентрация ресничек наибольшая в ампулярной части труб. Это способствует захвату и удержанию яйцеклетки фимбриями в ампулярной части труб в течение около 12 час, в это время происходит оплодотворение. Оплодотворенная яйцеклетка, начавшая деление, продвигается по трубе в полость матки в течение 4 дней и имплантируется в эндометрий. На скорость движения эмбриона влияет частота движения «биения» ресничек. Если на пути движения оплодотворенной яйцеклетки попадается участок неподвижных или несогласованно движущихся ресничек, эмбрион останавливается и, если не подвергается аутолизу, внедряется в стенку трубы, формируя трубную беременность. В эпителии маточных труб в фолликулярную фазу

интенсивно идет процесс образования мерцательных клеток, в лютеиновую фазу — секреторных [11]. На движение ресничек эстрогены практически не влияют, П подавляет скорость их «биения». Регулируют движение ресничек также паракринные факторы — ИПФР-I, ТФР- $\alpha$  [12]. Повреждает эпителий маточных труб инфекция, а именно гонококки, хламидии, микоплазмы. Снижают активность движения ресничек гормональные препараты, содержащие П. Этим отчасти объясняется контрацептивное действие Псодержащих контрацептивов.

Поражения аппарата ресничек (гибель мерцательных клеток, снижение или прекращение «биения» ресничек, потеря ресничек) могут явиться причиной нарушения транспорта яйцеклетки до и после оплодотворения, т. е. причиной бесплодия. Белобородов С. М. [13] предлагает схему участия дискинезии клеток эндосальпинкса в патогенезе трубного бесплодия (рис. 7.1).



**Рис. 7.1.** Цилиарная дискинезия (по С. М. Белобородову [13])

Нарушение двигательной активности ресничек и мышечных элементов маточных труб имеет место при наличии психогенных факторов, гормональных нарушениях, сопровождающихся гипоэстрогенией и гиперандрогенией, при приеме гормональных и нестероидных противовоспалительных (антипростагландиновых) препаратов, а также при воспалительных процессах в малом тазу.

Органические поражения вследствие оперативных вмешательств на матке, трубах, яичниках, кишечнике (осложненная апендэктомия) могут вызвать анатомическую непроходимость труб и спаечный перивариальный процесс. Как правило, трубная и перитонеальные формы наблюдаются вместе и объединяются в трубно-перитонеальную форму бесплодия.

**Диагностика трубно-перитонеального бесплодия.** Прежде всего, имеет значение анамнез: указания на хронические воспалительные заболевания половых органов, особенности течения послеабортных, послеродовых, послеоперационных периодов; наличие синдрома тазовых болей, боли при половом сношении, альгодисменорея; частота половых сношений, смена партнеров, воспалительные заболевания у партнеров, характер болей.

Среди методов специального исследования применяют ГСГ, эхогистероскопию и Лапароскопию.

*ГСГ* является одним из основных методов диагностики при подозрении на непроходимость маточных труб; ГСГ может дать относительную информацию и о спаечном процессе в малом тазу. Предпочтение отдают проведению ГСГ водными растворами и в I фазу менструального цикла. Во II фазу цикла иногда выраженные секреторные изменения в эндометрии могут явиться препятствием для прохождения контрастного вещества. Временная блокада прохождения контраста в интерстициальной части маточной трубы может быть вызвана слизистой пробкой, сгустком фибрина, аллергическим отеком слизистой оболочки. Однако при ГСГ могут наблюдаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Этому может способствовать спазм труб или значительное расширение их в ампулярном отделе.



*Эхогистероскопия* имеет ряд преимуществ перед ГСГ (см. «Методы исследования»).

Наиболее информативным диагностическим методом является *лапароскопия*, которая позволяет выявлять ложноположительные и ложноотрицательные результаты ГСГ, а также она может быть продолжена в хирургическое вмешательство (разделение спаек, пластические операции на трубах). Лапароскопия позволяет определить степень распространенности спаечного процесса [15].

**Лечение трубно-перитонеального бесплодия.** В последние годы тактика ведения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием заметно изменилась. отошли в прошлое лечебные гидротубации, эффективность которых, кстати, всегда была сомнительна. Более осторожным стало отношение к пластическим операциям на трубах.

Реконструктивно-пластические операции, производимые с применением микрохирургической техники, требуют высокого профессионализма и дают результат только при спаечном процессе I—II степени распространения. В случае нарушения реснитчатого аппарата маточных труб даже восстановление проходимости последних эффекта не дает.

Период ожидания естественной фертильности после реконструктивно-пластических операций не должен превышать одного года. Более длительное ожидание нецелесообразно, поскольку отсутствие беременности свидетельствует о повторном нарушении проходимости маточных труб и возобновившемся спаечном процессе [14–16].

В настоящее время, когда в арсенал лечения бесплодия вошло и укрепило свои позиции ЭКО, отношение к консервативно-пластическим операциям на трубах пересмотрено. Показания к подобным операциям должны учитывать наличие альтернативного и достаточно эффективного метода лечения — ЭКО.

#### **Противопоказания к операции на трубах:**

- спаечный процесс III–IV степени распространения;
- возраст женщины старше 35 лет;

- длительность бесплодия (длительность предшествующего лечения) более 2 лет;
- операции на маточных трубах в анамнезе.

Разумеется, учитывается состояние здоровья женщины, отсутствие у нее соматических заболеваний, препятствующих оперативному лечению.

Хирургические вмешательства на трубах проводятся по определенным показаниям перед началом программы ЭКО. Кулаков В. И. и Волков Н. И. [17] считают необходимым удаление сактосальпинкса, рассматривая его как обязательный этап перед ЭКО. Это эндоскопическое вмешательство, по мнению авторов, крайне необходимо по следующим причинам:

- сактосальпинкс является фактором риска возникновения или обострения инфекционно-воспалительного процесса и внематочной беременности;
- содержимое сактокальпинкса обладает эмбриотоксическими свойствами.

Таким образом, выбор метода лечения трубно-перитонеального бесплодия определяется лапароскопией, дающей точное представление о характере и распространенности спаечного процесса и состоянии труб. Эта информация позволяет принять решение о тактике ведения пациентки, например:

- провести оперативное вмешательство (пластика труб, рассечение спаек, удаление сактосальпинкса);
- при наличии распространенного спаечного процесса — избрать метод ЭКО.

## 7.4. Другие формы бесплодия

В настоящем руководстве описан ряд заболеваний, частым симптомом которых является бесплодие. Поэтому считаем необходимым остановиться в данном разделе лишь на некоторых патологических состояниях, при которых наблюдаются нарушения анатомо-функционального состояния эндометрия и бесплодие.

У подавляющего числа больных с бесплодием, наружным эндометриозом и воспалительным процессом в придатках матки методом иммунофлуоресценции в биоптатах эндометрия найдены адсорбированные на ткани эндометрия антитела. Более того, при бесплодии и наружном эндометриозе антиэндометриальные антитела обнаруживают и в сыворотке крови. Видимо, это играет немаловажную роль в развитии бесплодия и повышении частоты спонтанных аборт. Сопоставление содержания уровня  $E_2$  и состояния эстроген-рецепторной системы эндометрия в норме и у женщин с бесплодием, наружным эндометриозом или миомой матки показало, что при одинаковом уровне  $E_2$  в плазме крови количество ядерных эстрогенных рецепторов при патологических состояниях было достоверно ниже, чем у здоровых женщин. Выявленные нарушения внутриматочных регуляторных процессов в эндометрии могут быть причиной нарушения функции РС.

Важную роль в процессе имплантации играет состояние эндометрия. К органическим нарушениям эндометрия относятся начальные формы аденомиоза, подслизистые миомы матки, полипы и ГЭ, воспалительные процессы различной этиологии — ХЭ (см. «Хронический эндометрит»).

ХЭ обычно протекает бессимптомно и не нарушает гормональную функцию яичников, характер менструаций также изменяется мало. Процесс зачатия при ХЭ не нарушен, однако атрофические изменения желез эндометрия, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами препятствуют nidации оплодотворенной яйцеклетки.

### **Маточная форма бесплодия**

Причинами этой формы бесплодия могут быть повторные диагностические выскабливания слизистой оболочки матки, послеродовые и послеоперационные осложнения, воздействие химических прижигающих веществ; эндометриты различной этиологии. Эта форма бесплодия сопровождается вторичной аменореей.

Диагноз устанавливают на основании следующих данных:

- 1) субъективные ощущения циклических изменений в организме при сохраненной функции яичников;
- 2) обследование по тестам функциональной диагностики и определение уровней  $E_2$  и П указывают на сохраненную гормональную функцию яичников;
- 3) гормональные пробы с П, комбинированными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом режиме отрицательные;
- 4) при УЗИ слизистая оболочка матки истончена, при гистерографии выявляются внутриматочные синехии.

Ch. March (1983) на основании гистероскопической картины предложил классификацию внутриматочных синехий, являющихся причиной аменореи и бесплодия. Автор выделяет три степени тяжести процесса. *Тяжелая форма*: синехии занимают более четверти полости матки, дно матки и трубные углы облитерированы. *Форма средней тяжести*: синехии занимают менее четверти полости матки, дно матки облитерировано частично, трубные углы полностью облитерированы. *Легкая форма*: синехии тонкие, нитеобразные, занимают менее четверти полости матки, трубные углы свободные или облитерированы частично.

**Лечение.** Разрушение синехий под контролем ГС, сразу же после окончания очередной менструации с назначением циклической гормонотерапии на 2–3 менструальных цикла. После отмены гормонотерапии проводится контрольная ГСГ.

В последние годы (после разделения синехий) отказались от введения ВМК, которые сами по себе могут поддерживать вялотекущий эндометрит и способствовать образованию синехий.

При эндометрите туберкулезной этиологии показано наблюдение и лечение в противотуберкулезном диспансере.

Восстановление фертильности возможно при использовании «суррогатной» матки, яйцеклетки пациентки и спермы мужа.

**Прогноз** при маточной форме аменореи довольно сложный и зависит от степени и глубины поражения базального слоя эндометрия.

## Иммунологические факторы бесплодия

Частота бесплодия, обусловленного иммунологическими факторами, составляет около 3 %. Это бесплодие вызвано образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин, причем у последних значительно реже. Известно примерно 40 антигенов эякулята мужчин, к которым образуются антитела. Основными реакциями антиспермального иммунитета являются образование тканевых гуморальных антител и фагоцитоз сперматозоидов. Чаще всего и наиболее активно происходит образование антител в шейке матки, реже — в эндометрии и трубах. Шейка матки является основным звеном так называемого локального иммунитета. В ней образуются иммуноглобулины IgA, а кроме того, иммуноглобулины классов IgA, IgJ, IgM абсорбируются из плазмы. Установлено, что концентрация иммуноглобулинов в шейке матки меняется в течение менструального цикла, уменьшаясь в период овуляции. Антитела к антиспермальным антигенам обладают преципитирующими, агглютинирующими, иммуномобилизующими свойствами. Диагностика иммунного фактора бесплодия основана на результатах посткоитального теста.

Наиболее часто для лечения этой формы бесплодия используется внутриматочное осеменение. Эффективность метода — до 30 %. Применяют механический метод контрацепции в течение не менее 6 мес., исключая контакт с половыми органами женщины (презерватив). Эффективность метода — до 60 %. Применение глюкокортикоидных препаратов для торможения антителообразования распространения не получило в связи с нежелательными реакциями организма. Эффективность этого вида терапии — до 20 %. Рекомендуется также применение антибиотиков, поскольку скрыто протекающая инфекция способствует образованию антиспермальных антител.

**Шеечный фактор** играет важную роль в транспорте сперматозоидов. Цервикальная слизь представляет собой вязкоэластичный полужидкий гель, состоящий из матрицы нерастворимого гликопротеина (муцина) и воды, содержащей растворимые

компоненты. Под влиянием стероидов матрица слизи подвергается структурным изменениям, вызывающим, в свою очередь, изменения ее реологических свойств. Цервикальная слизь предотвращает проникновение в матку различных микроорганизмов и жидкостей; сперматозоиды способны мигрировать через слизь в полость матки, в основном, только в середине менструального цикла. В другие периоды цикла реологические свойства слизи таковы, что миграция сперматозоидов затруднена или невозможна. Структурная особенность гликопротеинов слизи, по крайней мере отчасти, определяет возможность миграции сперматозоидов или ее подавление.

В день овуляции средний диаметр межструктурных каналов слизи в норме составляет 3,21 мкм, при бесплодии — 1,4 мкм; средний диаметр головки сперматозоида 2,5–3 мкм. Размер межструктурных каналов зависит от толщины нитей, которая при бесплодии значительно увеличена. Возможно, это связано с увеличением концентрации в слизи белка плазмы крови, обладающего адгезивными свойствами. При бесплодии нарушена и геометрия слизи: чаще встречается перекрест нитей слизи. Выявленные изменения объясняют степень гидратации, так как содержание воды увеличивается в фазу овуляции до 98 % против 92–94 % в другие фазы менструального цикла. Следовательно, изменение структуры слизи может быть причиной развития цервикального фактора бесплодия.

**Причины нарушений** структуры шейной слизи: воспалительные изменения; гормональные нарушения, особенно выраженная гипоэстрогения; наличие антител к сперматозоидам; анатомические изменения шейки матки (врожденные или приобретенные — после абортов, родов, операций).

**Лечение.** Противовоспалительное; нормализация функций яичников; барьерная терапия при наличии антител к сперматозоидам предполагает использование презерватива в течение 6 мес. и внутриматочную инсеминацию. При анатомических изменениях показаны реконструктивно-пластические операции на шейке матки.

**Психологические факторы бесплодия.** У подавляющего большинства женщин с бесплодием выявляются различные

нарушения психоэмоциональной сферы: чувство неполноценности, одиночества, истерические состояния в период очередной менструации. Комплекс этих симптомов составляет «синдром ожидания беременности». Нередко беременность наступает в тот момент, когда женщина решает для себя вопрос о прекращении лечения.

Показано наблюдение этой группы женщин у психотерапевта, невропатолога, психоневролога.

## 7.5. Обследование бесплодных женщин

**Анамнез.** Задачи анамнеза — установить:

- 1) число и исходы предыдущих беременностей: самопроизвольные и искусственные аборты (в том числе криминальные), внематочные беременности, пузырный занос, число живых детей, послеродовые и послеабортные осложнения;
- 2) продолжительность первичного или вторичного бесплодия;
- 3) используемые методы контрацепции и продолжительность их применения после последней беременности или при первичном бесплодии;
- 4) системные заболевания: диабет, туберкулез, заболевания щитовидной железы, коры надпочечников и др.;
- 5) медикаментозное лечение, которое может оказать кратковременное или длительное отрицательное воздействие на процессы овуляции; цитотоксические препараты и рентгенотерапия органов брюшной полости; психофармакологические средства, такие как транквилизаторы;
- 6) операции, которые могли способствовать возникновению бесплодия: аппендэктомия, клиновидная резекция яичников, операции на матке и другие операции (по поводу язвенных колитов или пересадка почки и пр.); течение послеоперационного периода;
- 7) воспалительные процессы в органах малого таза и заболевания, передающиеся половым путем; тип возбудителя; продолжительность и характер терапии;

- 8) наличие выделений из молочных желез, связь их с лактацией, продолжительность;
- 9) злоупотребление алкоголем, прием токсических средств, курение и пр.;
- 10) наследственные заболевания с учетом родственников первой и второй степени родства;
- 11) менструальный и овуляторный анамнез (возраст, менархе, олигоменорея, аменорея I или II); полименорея, нерегулярные менструации, дисменорея;
- 12) половая функция, болезненность при половом сношении (диспареуния);
- 13) данные осмотра: прибавка массы тела после замужества, стрессовые ситуации, перемена климата и пр.
- 14) длина и масса тела; индекс массы тела; наличие галактореи, развитие молочных желез. Оволосение и характер его распределения; состояние кожи (сухая, жирная *acnae vulgaris*, стрии).

**Систематизация проведения методов обследования женщин с бесплодием.** Поскольку 40 % бесплодных браков — результат мужского бесплодия, обследование женщин начинают только после определения фертильности спермы мужа или партнера. Воспалительные процессы влагалища и шейки матки до начала обследования должны быть излечены. С момента острого воспалительного процесса или обострения хронического процесса внутренних половых органов должно пройти не менее 4–6 мес.

У женщин с **регулярным циклом** длительные (до 3 мес.) измерения ректальной температуры для определения овуляции можно заменить:

- эхоскопическим исследованием в середине цикла для определения наличия и величины доминантного фолликула и размеров М-эха;
- определением уровня П в плазме в середине II фазы цикла (20–22-й день);
- определением толщины эндометрия при эхоскопии (М-эхо) в середине цикла и за 2–4 дня до менструации.



Вряд ли целесообразно двух- или трехкратное определение гонадотропинов и половых стероидов в течение цикла. При регулярных менструациях колебания уровня гормонов будут укладываться в пределы нормы и, следовательно, никакой полезной информации не несут. Исключение составляет определение П, о чем сказано выше.

- ГСГ и эхогистероскопию рекомендуется проводить на 6–7-й день от начала месячных.
- Посткоитальный тест — определение числа сперматозоидов в шеечной слизи, взятой через 2,5–3 часа после коитуса, — за 1–2 дня до овуляции после 3–4 дней воздержания.

Оценки результатов исследования:

- отрицательный — сперматозоидов в слизи нет;
- слабоположительный — 2–6 сперматозоидов;
- положительный — более 7 сперматозоидов.

При отрицательном тесте показаны дополнительные исследования для определения антиспермальных антител.

Биопсию эндометрия в предменструальном периоде рекомендуется проводить по строгим показаниям, особенно у нерожавших женщин.

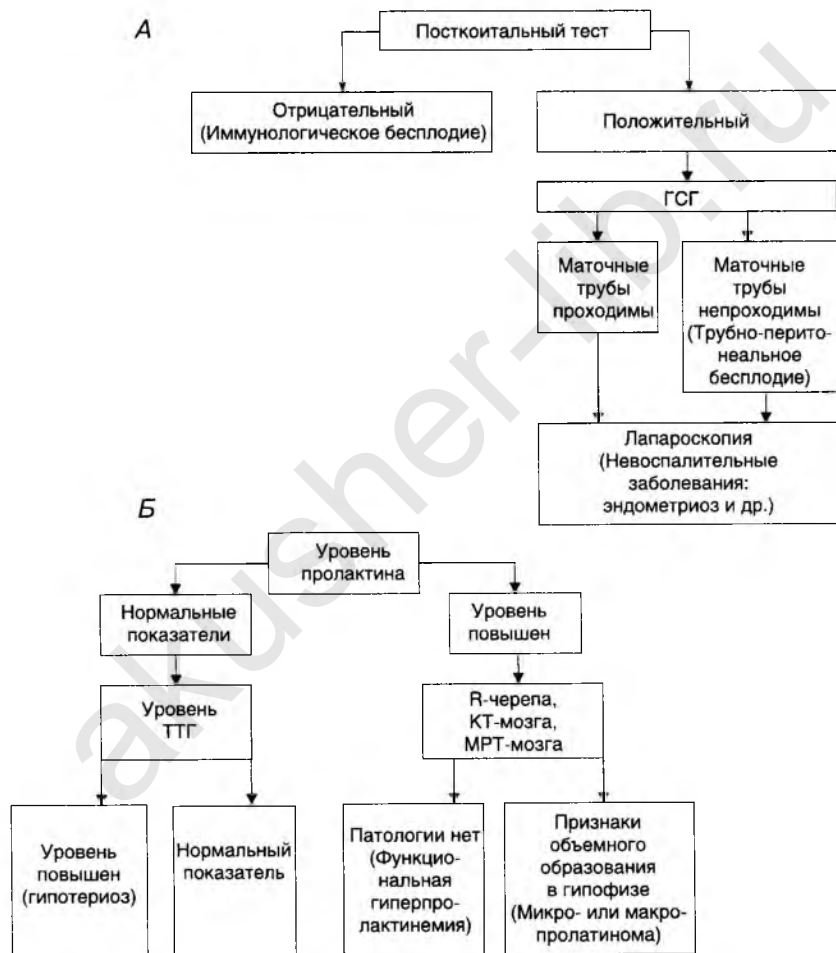
Для диагностики ХЭ и забора материала для микробиологического исследования биопсия эндометрия проводится в первые 8–10 дней цикла.

Обследование бесплодных женщин не может быть универсальным. Наиболее информативные методы должны быть избраны соответственно клинической картине и зависеть от наличия или отсутствия клинических проявлений эндокринопатий: вирилизации, ожирения, лактореи.

На основании клинической симптоматики для выбора наиболее информативных методов обследования целесообразно выделить 3 группы:

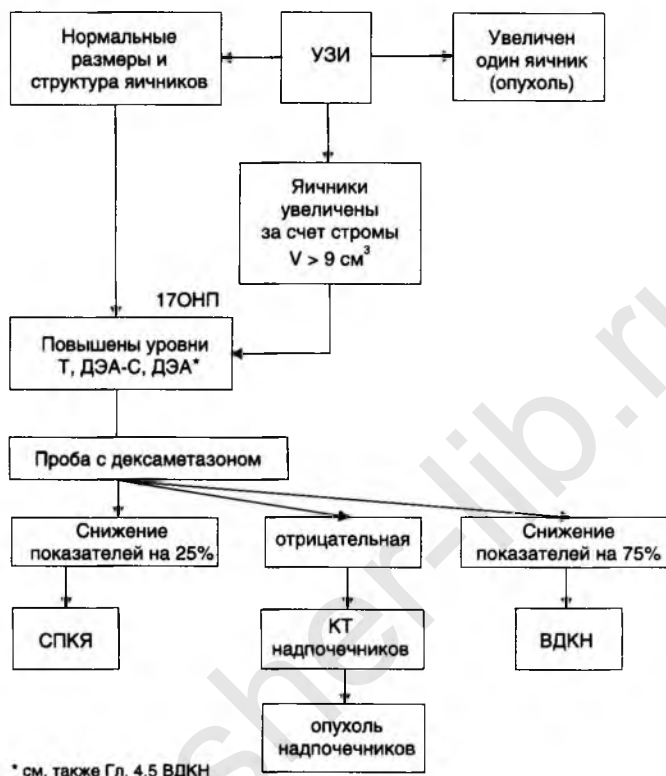
1. Пациентки с регулярным циклом и отсутствием эндокринопатий.

2. Пациентки с нерегулярным циклом (олиго-, аменорея) и отсутствием эндокринопатий (гирсутизм, вирилизация, ожирение).
3. Пациентки с нерегулярным циклом (олиго-, аменорея) и наличием эндокринопатий.



**Рис. 7.2.** Обследование бесплодных женщин:

*А* — с регулярным циклом и отсутствием эндокринопатий; *Б* — с нерегулярным циклом и отсутствием эндокринопатий



**Рис. 7.2 В.** Обследование бесплодных женщин с нерегулярным циклом и наличием эндокринопатий

**Клиническая картина** показывает, что в *первой группе* бесплодие (чаще вторичное) является следствием воспалительных процессов или заболеваний невоспалительной этиологии. В *второй группе* — бесплодие, как правило, обусловлено ановуляцией различного генеза. В *третьей группе* при нарушенном цикле и наличии эндокринопатий ановуляция обусловлена чаще всего нарушениями гормональной функции яичников и/или надпочечников, щитовидной железы.

Порядок обследования и выбор методов исследования каждой из трех групп представлены на рис. 7.2, А–В.

## 7.6. Вспомогательные репродуктивные технологии

ВРТ — манипуляции с зародышевым материалом, используемым для преодоления бесплодия. Термин «преодоление» использован намеренно, поскольку бесплодие является не болезнью, а только ее следствием.

К ВРТ относятся:

- Инсеминация спермой мужа (ИСМ), инсеминация спермой донора (ИСД).
- ЭКО или *in vitro fertilization (IVF)* и ПЭ в матку.
- Перенос ооцитов и сперматозоидов в маточные трубы — *Gamete intrafallopian transfer (GIFT)*.
- Перенос оплодотворенных яйцеклеток в маточные трубы — *Zygot intrafallopian transfer (ZIFT)*.
- Перенос ооцитов и сперматозоидов в полость малого таза.
- Получение сперматозоидов путем аспирации из яичника, придатков яичка.
- Оплодотворение яйцеклетки посредством:
  - введения сперматозоидов в зону пеллюцида яйцеклетки,
  - интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов — *Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)*.

Из перечисленных методов чаще всего используют ИСМ, ИСД и ЭКО + ПЭ.

С некоторым допущением к ВРТ можно отнести стимуляцию овуляции и суперовуляции, ибо эта манипуляция состоит в медикаментозном воздействии на фолликул, содержащий женскую половую клетку — ооцит.

### 7.6.1. Искусственная инсеминация

ИСМ и ИСД существуют в медицинской практике более 200 лет. За это время в проведение данных манипуляций внесено мало изменений. Вводят не только нативную, но и криоконсервированную сперму, а также перед введением спермы проводят стимуляцию овуляции в I фазу менструального цикла.

Криоконсервация позволяет хранить сперму неопределенно долгое время и употреблять ее в тех случаях, когда мужчина, подвергшийся операции, травме, облучению, действию цитостатиков по разным показаниям, потерял способность к спермообразованию. Сперма хранится в атмосфере жидкого азота при  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  (азот является лучшей средой для хранения спермы).

### **Показания к ИСМ:**

- *у мужчин:* гипоспадия уретры, импотенция, отсутствие эякуляции, олигоспермия с сохраненной нормальной подвижностью сперматозоидов и при отсутствии их морфологических изменений. В последнем случае образцы спермы центрифугируют и обогащенную сперматозоидами фракцию затем используют для инсеминации. Можно накапливать концентраты нескольких эякулятов.
- *у женщин:* анатомо-физиологические, иммунологические, воспалительные изменения шейки матки, так называемый цервикальный антагонизм. Сперма вводится в матку.

В последние годы показания к ИСМ у женщин несколько расширены. Так, инсеминацию проводят при бесплодии неясного генеза, нарушении овуляции, наружном эндометриозе при отсутствии спаечного процесса в малом тазу, при нарушениях овуляции. Последнее показание обусловлено тем, что при ИСМ и ИСД обязательным этапом является стимуляция овуляции. Время диктует свои законы, поэтому в последние годы появилось такое показание, как отсутствие полового партнера у женщины.

В зависимости от способа введения спермы различают влагалищный, внутришеечный и внутриматочные пути. Влагалищный путь наиболее прост, но редко применяется, поскольку влагалищная среда (рН, бактерии и пр.) неблагоприятно влияет на сперму и снижает шансы на наступление беременности. При внутришеечном введении возможен иммунологический конфликт — образование антиспермальных антител в шейечной слизи. Чаще всего используется введение спермы в матку, для чего применяются специальные катетеры.

### Показания к ИСД

Абсолютным показанием является азооспермия мужа.

Относительные показания:

- олиго- и олигоастеноспермия с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, не поддающимися лечению;
- несовместимость супругов по резус-фактору;
- заболевания мужа, передающиеся потомству.

Противопоказаниями к искусственной инсеминации являются заболевания женщины, при которых беременность и роды представляют опасность для ее жизни и здоровья.

Перед проведением ИСД и ИСМ требуется тщательное обследование пациентки для выявления и лечения инфекционных заболеваний влагалища, шейки, матки, эрозии шейки матки. Необходимо убедиться в проходимости маточных труб или хотя бы одной из них. Это устанавливают при ГСГ и Эхо-ГСГ на 5–7-й день цикла. Об отсутствии спаечного процесса заключение делается на основании данных ГСГ и Эхо-ГСГ или Лапароскопии.

При регулярном менструальном цикле гормональные исследования и измерение базальной  $T^{\circ}$  в течение 2–3 циклов можно заменить УЗИ размеров фолликулов и М-эха на 12–14-й день цикла, когда можно убедиться в наличии преовуляторного фолликула (диаметр 18–20 мм, ширина М-эха 10–12 мм). Из гормональных исследований у женщин с регулярным циклом при отсутствии гирсутизма можно ограничиться определением П в плазме крови на 20–22-й день цикла и Прл в эти же дни.

**Подбор донора.** При подборе донора необходимо соблюдение следующих условий: донор должен быть моложе 36 лет, физически и психически здоров, не иметь наследственных заболеваний или нарушений развития, у его родственников-мужчин первой степени родства не должно быть в анамнезе более одного случая мертворождения, неонатальной смертности, а у женщин — более трех спонтанных аборт. Наряду с определением резус-фактора, групповой принадлежности крови, реакции Вассермана и ВИЧ, соответствующими исследованиями на выявление хламидий и вируса простого герпеса (ВПГ), генетическими

и наследственными данными при подборе доноров учитывают фенотипические характеристики — телосложение, цвет волос, глаз, рост.

Поскольку применяется в основном метод внутриматочного введения спермы, проведение теста на пенетрацию сперматозоидов цервикальной слизи неоправданно — сперма минует шейку и вводится непосредственно в матку.

Первым этапом является стимуляция овуляции (суперовуляции) независимо от наличия овуляторных циклов. Стимуляция проводится по обычной схеме, используются кломифен, гонадотропные препараты или их сочетания. Понятно, что для женщины с овуляторными циклами дозы препаратов должны быть подобраны индивидуально — под контролем УЗ-мониторинга.

При стимуляции овуляции только кломифеном в дозе 50 или 100 мг в день с 5-го по 9-й день цикла следует учитывать его антиэстрогенное действие на шеечную слизь и эндометрий, поскольку, хотя оно и нерезко выражено, но, тем не менее, может препятствовать имплантации.

В перивуляторные дни можно использовать эстрогенные препараты (прогинова, эстрофем, микрофоллин) с 10-го по 12-й день цикла в дозах по 2 мг прогинова и эстрофема или 0,005 мг микрофоллина (ЭЭ). Если пациентка чувствительна к кломифену, можно гонадотропные препараты дополнительно не вводить во избежание развития СГЯ. О чувствительности к кломифену можно судить проанализировав историю лечения пациентки, поскольку ИСМ или ИСД почти всегда предшествуют довольно длительные попытки преодоления бесплодия, в которых наверняка были эпизоды применения кломифена.

Гонадотропные препараты (хумегон, пергонал, меногон и др.) назначают со 2-го дня цикла и вводят ежедневно или через день в зависимости от УЗ-картины роста фолликула. По достижении преовуляторного размера 18–20 мм в диаметре вводят овуляторную дозу ХГ-препарата (прегнил, профази, хорагон) в дозе 10 000 ед.

При комбинированном применении препаратов кломифен вводят со 2-го дня цикла до 6-го, а гонадотропины начинают

вводить с 3–4-го дня. УЗ-мониторинг обязателен. Введение овуляторной дозы ХГ проводится в те же сроки и в той же дозе.

*Введение спермы.* Сперма вводится 3 раза через 18, 36 и 56 часов после введения овуляторной дозы гонадотропного препарата.

ИСМ или ИСД допустимо проводить в течение трех последовательных циклов. Как правило, беременность наступает именно в течение первых трех циклов. При неудаче процедуру следует прекратить, поскольку она неэффективна. После инсеминации женщина остается в положении лежа, иногда используют шеечный колпачок для удержания спермы.

Кажущаяся простота метода и отсутствие необходимости сложной аппаратуры привели к довольно широкому использованию метода искусственной инсеминации. Частота наступления беременности, по данным разных авторов, колеблется в чрезвычайно широких пределах. Анализ специальной литературы, проведенный Корсаком В. С. и соавт. (Международный Центр Репродукции, С.-Пб.), выявляет частоту от 3 до 40 %. Анализ большого числа проспективных рандомизированных исследований показал частоту наступления беременностей при внутриматочной инсеминации 12–17 % [26]. Эти цифры свидетельствуют о недостаточной эффективности метода. И все-таки мы не можем исключить, что малая эффективность связана с несоблюдением правил, которое может быть обусловлено именно легкостью проведения процедуры искусственной инсеминации.

### 7.6.2. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона в матку

Совершенствование и внедрение в клиническую практику ЭКО и ПЭ кардинально изменили наши возможности в преодолении женского и мужского бесплодия. Препятствием для беременности больше уже не являются отсутствие или непроходимость маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, эндометриоз, истощение яичников, гипергонадотропные нарушения фолликулогенеза, отсутствие гонад. Возможна беременность



после донации ооцитов (женских половых клеток), суррогатное материнство при отсутствии матки или пороке развития — оплодотворенную яйцеклетку вводят в матку женщине-реципиенту.

Проведение программы ЭКО и ПЭ требует специальных знаний, дорогостоящего оборудования и выполняется специалистами. Тем не менее основные принципы проведения ЭКО и его осложнения должны быть известны гинекологам.

Хотя показания к ЭКО в последние годы расширились, все же **абсолютными являются отсутствие (оперативное удаление) маточных труб или непроходимость обеих труб в результате воспалительных процессов или оперативных вмешательств на органах малого таза.**

Относительные показания:

- Консервативно-пластические операции на трубах, если в течение года после операции беременность не наступила; некоторые авторы допускают период ожидания 2 года.
- Эндометриоз при отсутствии эффекта от консервативного (с применением препаратов аГнРГ) и хирургического лечения в течение 6–12 мес.
- Бесплодие неясного генеза.
- Иммунологическое бесплодие с высоким титром антиспермальных антител.

Имеются также генетические критерии для проведения ЭКО: наличие у супругов в семье аутосомно-рецессивных заболеваний, риск наследования которых довольно высок. В полученных при ЭКО после стимуляции овуляции яйцеклетках и клетках эмбриона на стадии 6–8 бластомеров (клеток дробящегося эмбриона) проводится преимплантационная диагностика наследственных заболеваний. В делящейся яйцеклетке исследуются хромосомы направительного тельца, а в одной из клеток эмбриона — полный хромосомный набор. Таким образом, осуществляется самая ранняя диагностика генетически обусловленной наследственной патологии.

Важное значение для результатов ЭКО имеет возраст пациентки. Известно, что после 35 лет учащаются дегенеративные

изменения в ооцитах на фоне быстро прогрессирующего истощения числа фолликулов, содержащих ооциты.

Перед проведением ЭКО на 3-й день цикла проводится определение «фолликулярного резерва» — определение ФСГ. Повышение его уровня выше 15 МЕ/л на 3-й день цикла (время селекции доминантного фолликула) указывает на снижение «фолликулярного резерва».

При отборе пациентов проводится тщательное обследование для выявления и лечения воспалительных заболеваний влагалища, шейки, эрозии шейки матки. При хроническом воспалительном процессе в трубах или сактосальпинксе рекомендуется их удаление, как возможных источников инфекции и внематочной беременности. Кроме того жидкость, содержащаяся в сактосальпинксе, обладает эмбриотоксическим действием.

Важнейшим этапом программы ЭКО является стимуляция суперовуляции. Для проведения ЭКО необходимо развитие нескольких фолликулов, что значительно повышает частоту наступления беременности.

Последовательность проведения программы ЭКО и ПЭ:

1. Подавление уровня эндогенных гонадотропинов и десенситизация гипофиза.
2. Стимуляция суперовуляции препаратами гонадотропных гормонов.
3. Забор ооцитов путем пункции яичников через своды влагалища под УЗ-контролем.
4. Оплодотворение ооцитов сперматозоидами в специальных средах и содержание их до стадии 6–8 бластомеров.
5. ПЭ на 6–8-й клеточной стадии в полость матки. Переносится не менее 3–4 эмбрионов, так называемый феномен поддержки. В тех случаях, когда имплантируются 3 и более эмбрионов, оставляют не более 2, а остальных удаляют, отсасывая специальным инструментом (редукция эмбрионов).
6. Гормональная поддержка лютеиновой фазы.

Диагноз беременности устанавливают на основании подъема ХГ на 16-й день цикла после ПЭ (так называемая биохимическая беременность).

Стимуляция суперовуляции наиболее эффективна после десенситизации гипофиза пролонгированными препаратами аГнРГ. Это позволяет исключить влияние эндогенных гонадотропинов и синхронизировать созревание нескольких фолликулов. В последние годы все реже применяют кломифен в программе ЭКО, предпочитая ему (точнее, комбинации кломифена + гонадотропины) только гонадотропины.

Для стимуляции овуляции наиболее успешные результаты наблюдаются при использовании препаратов рекомбинантного ФСГ, не содержащего примесей ЛГ — пурегон и высокоочищенный препарат ФСГ — метродин. Эффективность действия этих препаратов понятна, если вспомнить, что в гормонально-зависимом этапе фолликулогенеза и селекции доминантного фолликула основную роль играет ФСГ. В качестве овуляторной дозы гонадотропина вводится препарат, содержащий в основном ЛГ — хорионический гонадотропин (профази, прегнил, хорагон).

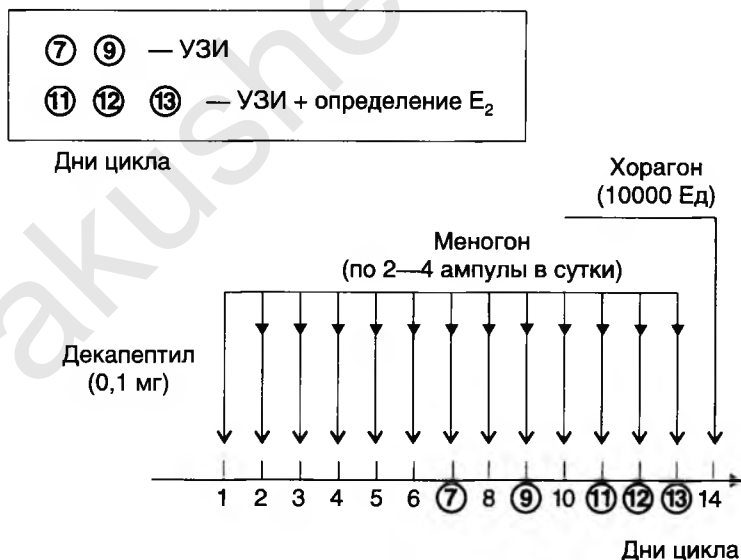


Рис. 7.3. Короткий протокол проведения ЭКО

Продолжается усиленная разработка и совершенствование гонадотропных препаратов, агонистов и антагонистов ГнРГ и методы их использования в протоколах ЭКО. В настоящее время наиболее распространенными протоколами ЭКО являются короткий (рис. 7.3) и длинный (рис. 7.4) протоколы.

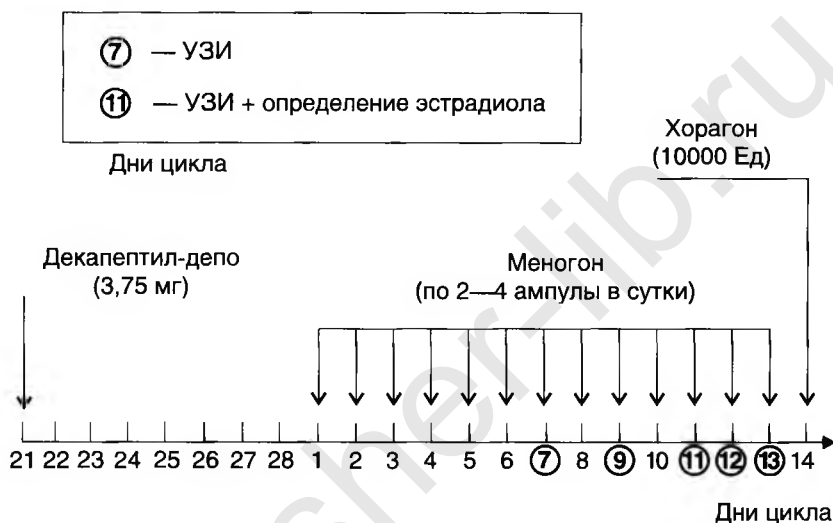


Рис. 7.4. Длинный протокол проведения ЭКО

Препарат аГнРГ декапептил в дозе 0,1 мг начинают вводить с 1-го дня цикла и вводят ежедневно до 14-го дня:

Препараты ФСГ (меногон, пурегон) начинают вводить со 2-го дня цикла и вводят ежедневно в количестве от 2 до 4 ампул, каждая из которых содержит 75 ед. гормона до 14-го дня цикла. Доза определяется гормональным и УЗ-мониторингом. УЗИ проводят на 7, 9, 11, 12, 13-й дни цикла, определяя размер фолликула и толщину М-эха.

При определении  $E_2$  критерием зрелости доминантных (3 и более) фолликулов является не менее 150 пг/мл  $E_2$  в расчете на каждый фолликул диаметром не менее 15 мм. При достижении этих параметров вводится разрешающая доза ХГ 10 000 ед. (хорагон, профази, прегнил).

Пролонгированный препарат (декапептил, золадекс) вводят на 21-й день цикла, предшествующего стимуляции супероуляции. Менструация начинается, как правило, в срок, и с 3-го дня цикла начинают введение одного из препаратов ФСГ (см. выше), которое продолжается до 14-го дня цикла. Дозы и мониторинг не отличаются от таковых в коротком протоколе.

Вариантом длинного протокола является ежедневное введение декапептила по 0,1 мг с 21-го дня предшествующего до 14-го дня стимулируемого цикла.

Пациенткам с эндометриозом или миомой матки (небольшие размеры, субсерозное расположение узла) избирают вариант длинного протокола — сверхдлинный протокол: ежедневное введение пролонгированного препарата — декапептила в течение 4–7 мес. до начала введения гонадотропинов.

Как показали многочисленные исследования, применение препаратов аГнРГ позволило:

- полностью контролировать индукцию супероуляции;
- синхронизировать рост и развитие фолликулов;
- получить значительно большее число ооцитов;
- отсрочить введение разрешающей дозы ХГ при угрозе развития СГЯ [18].

Частота наступления беременности при использовании программ ЭКО, по данным разных авторов, колеблется от 20 до 60 %. Смольникова В. Ю. и Финогенова Е. Я. [19] указывают, что частота беременности при переносе одного эмбриона — не более 10 %, двух — 22 %, трех — 40 %; при переносе более трех эмбрионов частота беременности не возрастает. Частота многоплодной беременности при ЭКО, понятно, значительно выше, чем в популяции, и достигает 12–15 %, внематочной беременности — 6 %, самопроизвольное прерывание беременности доходит до 29 %.

Во всем мире постоянно ведется работа по совершенствованию ВРТ, и прежде всего ЭКО: создаются новые препараты, методы мониторинга. Число внематочных беременностей, самопроизвольных прерываний беременностей, несомненно, будет снижено, как и частота основного осложнения ЭКО — СГЯ.

## 7.7. Синдром гиперстимуляции яичников

СГЯ — классический пример ятрогенной патологии. До применения стимуляции суперовуляции этого синдрома не существовало. СГЯ — ответ на экзогенное введение прямых стимуляторов овуляции, вызывающих рост множества фолликулов и их массивную лютеинизацию — процессы не свойственные физиологическим реакциям организма. Первые описания СГЯ появились в 40-х годах XX века, сразу после начала клинического применения гонадотропинов.

Изменения при СГЯ характеризуются увеличением яичников, множеством фолликулярных лютеинизированных кист, иногда с кровоизлияниями, отеком стромы. Этот процесс имеет различную интенсивность.

Изменения в яичниках сопровождаются выпотом жидкости в полости тела — брюшную плевральную, в особо тяжелых случаях в полость перикарда. Развиваются симптомы гиповолемии, гипопроteinемии, гемокоагуляция вплоть до тромбоэмболических осложнений. Начало этих изменений по времени совпадает с введением разрешающей овуляторной дозы препаратов ХГ, они усугубляются в случаях наступления беременности [20, 21].

Предложены классификации СГЯ в зависимости от степени тяжести. Первая классификация была предложена Raban E. и соавт. (1967), затем она была дополнена Schenker J. (1995) [22] за счет указания уровня содержания  $E_2$  в плазме крови и детализации клинических симптомов.

### 7.7.1. Классификация СГЯ

#### *Легкая форма*

**А:** клиническая симптоматика отсутствует, содержание  $E_2$  в плазме крови 150–2000 пг/мл.

**Б:** увеличение яичников до 6 см в диаметре, уровень  $E_2$  2000–4000 пг/мл.

#### *Форма средней тяжести*

**А:** боли, чувство тяжести внизу живота.

**Б:** присоединяются рвота, понос, увеличение яичников от 6 до 12 см в диаметре, уровень  $E_2$  — 4000–6000 пг/мл.

### *Тяжелая форма*

**А:** к описанным симптомам присоединяются асцит, гидроторакс, увеличение яичников < 12 см в диаметре.

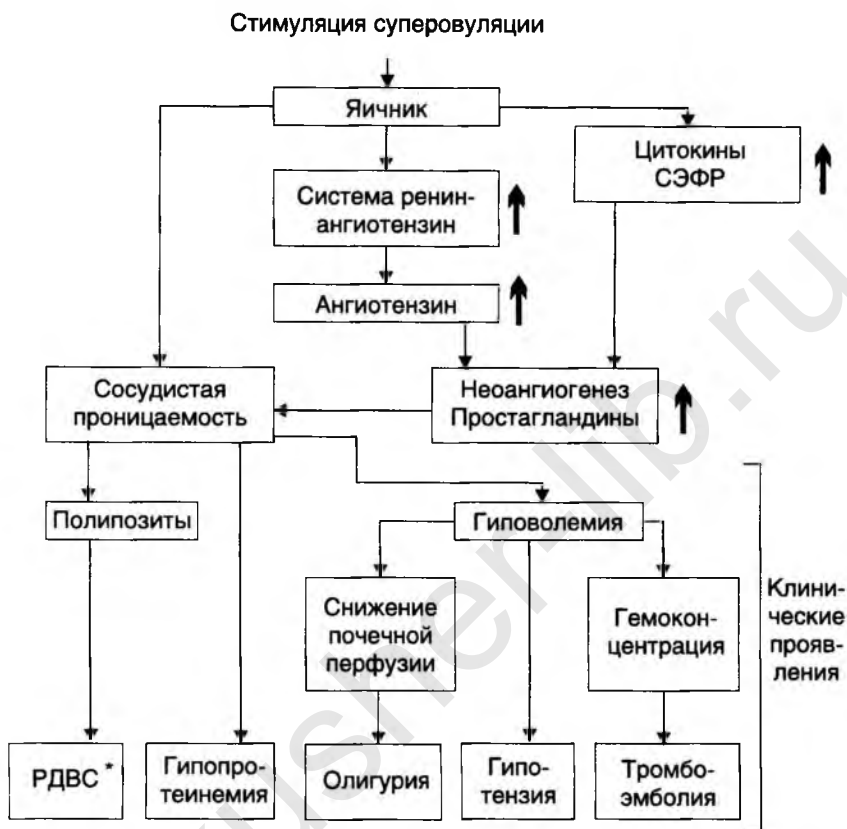
**Б:** состояние крайне тяжелое; помимо асцита, гидроторакса и скопления жидкости в перикарде, развивается гиперкоагуляция, уменьшается перфузия почек, осложняющаяся олигоурией, почечной недостаточностью. Яичники резко увеличены (диаметр > 12 см), в них множественные фолликулярные кисты, кисты желтых тел с кровоизлияниями и надрывами капсулы, уровень  $E_2$  > 6000 пг/мл.

Частота СГЯ составляет в среднем 22,1 % и зависит от дозы и применяемых препаратов. Так, при использовании только гонадотропинов она составляет 15,5 %, гонадотропинов и кломифена — 18,7 %, препаратов аГнРГ — 29,2 % [23, 24]. Частота легкой формы составляет 23 %, средней тяжести — 10 %, тяжелой — 2–4 % [23, 24].

**Патогенез СГЯ** до настоящего времени точно не установлен. Показано, что резкое повышение уровня  $E_2$  не играет определяющей роли в развитии СГЯ. Ведущей причиной в развитии осложнений, по современным представлениям, служит нарушение сосудистой проницаемости, которое является следствием сложных процессов: активации системы ренин-ангиотензин и увеличения продукции ангиотензина; увеличения образования цитокинов и СЭФР. Это, в свою очередь, вызывает неангиогенез и усиление синтеза Пг. В результате этих процессов резко усиливаются проницаемость сосудистой стенки и фильтрация жидкости, что и определяет все клинические симптомы.

**Схема патогенеза СГЯ**, предложенная на основании анализа специальной литературы и собственных данных Назаренко Т. В. и соавт. [25], приведена на рис. 7.5.

**Лечение СГЯ.** При *легкой форме* показано динамическое наблюдение: определение уровня  $E_2$  в плазме крови, УЗ-наблюдение за размерами яичников.



\* РДВС – реакция диссеминации внутрисосудистого свертывания

**Рис. 7.5.** Патогенез СГЯ

При СГЯ *средней тяжести* показано, кроме наблюдения, применение глюкокортикоидов, антигистаминных, антипростагландиновых препаратов, адсорбентов (активированный уголь). Состояние улучшается, симптомы исчезают через 3–6 нед. от начала их появления; при наступлении беременности все симптомы длятся дольше.

При *тяжелой форме* тактика врача направлена на восстановление объема циркулирующей крови. Показано внутривенное



капельное введение растворов, способствующих удержанию жидкости в кровяном русле (плазма, протеин, альбумин). Стимуляция диуреза: при олигурии показано введение низкомолекулярных декстранов, способствующих изменению реологических свойств крови (реополиглюкин, поливинилпирролидон). Для восстановления водно-электролитного баланса показано введение гемодеза, неокомпенсана и др. Для снижения проницаемости сосудов применяют кортикостероидные, антипростагландиновые и антигистаминные препараты. В случаях тромбоэмболии проводится терапия антикоагулянтами. Показанием к хирургическому лечению являются симптомы внутрибрюшного кровотечения, которые наблюдаются при разрывах яичников. Объем оперативного вмешательства должен быть максимально щадящий — ушивание разрыва, остановка кровотечения.

**Прогноз.** При СГЯ легкой формы и средней тяжести — благоприятный; симптомы заболевания исчезают через месяц от времени появления. Тяжелая форма угрожает здоровью и жизни женщин, требует госпитализации и интенсивной терапии.

Опыт применения программ ЭКО позволил выявить факторы риска развития СГЯ, частота которого повышается:

- у женщин моложе 35 лет;
- у женщин с СПКЯ;
- при высоком исходном уровне  $E_2$  ( $> 400$  п моль/л);
- при наступлении беременности;
- при использовании повторного введения ХГ для поддержания лютеиновой фазы цикла.

Разработаны также критерии риска развития СГЯ в ходе стимуляции суперовуляции, основным из которых можно считать данные УЗИ. К критериям риска относятся: появление множества развивающихся фолликулов размерами от 9 до 20 мм в ответ на введение гонадотропинов; повышение уровня СА-125 более 35 ед./мл; повышение уровня  $E_2$  более 250 пг/мл в пересчете на один фолликул.

Профилактикой СГЯ являются индивидуализация доз гонадотропинов при стимуляции овуляции и строгий контроль

во время введения препаратов, обязательный УЗ-мониторинг роста и созревания фолликулов (их число и размеры), гормональный мониторинг — определение уровня  $E_2$ .

Меры профилактики СГЯ:

- Прекращение стимуляции при выраженной тенденции к развитию СГЯ.
- Отмена введения овуляторной дозы ХГ.
- Аспирация максимального числа кист фолликулов, возникающих в процессе стимуляции.
- Отмена процедуры транспорта эмбриона с его криоконсервацией с целью ПЭ при последующих процедурах ЭКО.

Реальными путями снижения частоты и тяжести СГЯ являются разработка новых гонадотропных препаратов (очевидно, рекомбинантных) и совершенствование программ ЭКО и ПЭ.

\* \* \*

Помимо преодоления бесплодия, ЭКО дало возможность получения зрелых ооцитов на одном из этапов программы ЭКО после стимуляции суперовуляции. При этом, после и до имплантации в эндометрии остаются «не востребуемые» ооциты, оплодотворенные и неоплодотворенные. Возможность получения зрелых ооцитов и эмбрионов на стадии 6–8 бластомер и возможность манипулировать с ними *in vitro* облегчит осуществление идеи **терапевтического клонирования** — получения эмбриональных стволовых клеток для замещения больных тканей и органов.

Каждая дифференцированная клетка обладает полным набором генов, необходимых для развития и формирования целого организма, но в процессе дифференцировки тканей часть генов выключается. Функционируют только те, которые определяют свойства и функции данной ткани. Это означает, что:

- любая клетка, имеющая целое, не разрушенное ядро, содержащее генетическую информацию, — тотипотентна, т. е. способна дать начало целому организму;
- каждая клетка плюрипотентна — способна дифференцироваться в любой тип ткани организма.

В обзоре Шкуматова А. А. [27] представлены основные этапы терапевтического клонирования: из ооцита удаляется ядро и на его место имплантируется ядро соматической клетки (например, фибробласта кожи); в этой клетке начинается процесс деления и развития, на 7-й день которого отбираются стволовые клетки.

Стволовые клетки несут генетический набор пациента. Их культивируют в определенных условиях под воздействием индукторов, вызывающих направленную дифференцировку в определенный тип клеток — например, кардиомиоцитов для замещения поврежденного инфарктом миокарда, клеток поджелудочной железы при инсулинозависимом диабете и т. д. Этой ткани после пересадки не грозит самое грозное осложнение трансплантации — отторжение вследствие иммунологической несовместимости донора и реципиента. Эмбриональные стволовые клетки обладают полной генетической и хромосомной идентичностью с донором, так как в данном случае донор и реципиент — одно лицо. Разработка метода терапевтического клонирования поможет излечить заболевания, перед которыми современная медицина пока бессильна.

## Список литературы

1. Боярский К. Ю. // Проблемы репродукции. 1996. № 2, 4. С. 57–62.
2. Боярский К. Ю. // Проблемы репродукции. 1998. № 3. С. 26–30.
3. Sauer M. et al. // Journal American Medical Association. 1992. Vol. 268. P. 1275–1279.
4. Тер-Аванесов Г. В., Левчук Т. Н. в кн.: ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия / Кулаков В. И. и Леонов Б. И. М., 2000. Гл. 15. С. 380.
5. Фанченко Н. Д., Щедрина Р. И. в кн.: ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия / Кулаков В. И. и Леонов Б. И. М., 2000. Гл. 4. С. 68–91.
6. Speroff L. et al. в кн. Clinical Gynecolog. Endocrinolog. & Interfiliti. ed. 5. 1994. P. 832.
7. Doldi N. et al. // Human Reproduction. 1998. No. 13. P. 290–293.
8. Hornstein M., Schust D. в кн.: Gynecol. / Novak Ed. 12. Ч. V. Гл. 27. С. 937.
9. Talbot P. et al. // Molecular Biol. Cell. 1999. Vol. 10(1). P. 5–8.

10. *Dicarlantonio G. et al.* // *Journal Experimental Zool.* 1995. Vol. 272. P. 142–152.
11. *Abe H., Oikava T.* *Anat. Recer.* 1993. 235. 3. P. 394–410.
12. *Einshanier R. et al.* // *Journal Reprod. Fertil. Supl.* 1999. Vol. 54. P. 359–365.
13. *Белобородов С. М.* Цилиндрическая дискенезия в патогенезе трубного бесплодия. // *Проблемы репродукции.* 2001. № 2. С. 39–45.
14. *Краснопольская М. В. и соавт.* // *Проблемы репродукции.* 2000. № 3. С. 12–15.
15. *Гаспаров А. С., Волков Н. И.* Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. // *Проблемы репродукции.* 1999. № 2. С. 43–44.
16. *Селезнева Н. Д.* Хирургическое лечение трубного бесплодия. в кн.: *Оперативная гинекология / Под ред. Кулакова В. И.* — М., 1998.
17. *Кулаков В.И., Волков Н. И.* в кн. *Кулаков В.И. и Леонов Б.И. ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия.* М., 2000, гл. 7, с. 147–176.
18. *Behre H. et al.* *Proseedings 2 nd. World Conference on Ovulation.* 1998. 107–113.
19. *Финогенова Е.Я., Сальникова В.И.* в кн.: *ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия / Кулаков В. И. и Леонов Б. И.* М., 2000. Гл. 4. С. 91–135.
20. *Navot D. et al.* // *Fertility & Sterility.* 1987. Vol. 48. P. 57–61.
21. *Neulen J. et al.* // *Journal Clinic Endocrinol & Metabolism.* 1995. Vol. 80(25). P. 1967–1971.
22. *Shenker J.* *Reprod. Medic. & Surgery ed. Wal. E.* 1995. P. 650–679.
23. *Гордеева В. Л.* Диагностика и варианты клинического течения СГЯ / *Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.*
24. *Калинина Е. А.* Синдром гиперстимуляции яичников / *Дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.*
25. *Кулаков В. И., Калинина Е. А., Назаренко Т.А. и соавт.* в кн.: *ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия / Кулаков В. И. и Леонов Б. И. М., 2000. С. 421.*
26. *Корсак В. С. и соавт.* // *Проблемы репродукции.* 2000. № 5. С. 13–16.
27. *Шкуматов А. А.* // *Проблемы репродукции.* 2001. № 6. С. 5–12.

# Гормональная контрацепция

## 8.1. Общие вопросы

Гормональные контрацептивы — это преимущественно синтетические аналоги женских половых гормонов — эстрогенов, П и их производных. Комбинация стероидов занимает первое место среди контрацептивов. Они характеризуются высокой надежностью, простотой применения и приемлемой стоимостью. Контрацептивный эффект достигается путем системного воздействия на РС и на сложные процессы в течение менструального цикла. Гормональные контрацептивы влияют также и на другие системы организма, оказывая биохимическое, метаболическое и иммунологическое воздействие.

В 1956 г. Ро, Пинкус и Гарсия доказали, что прогестаген норэтинодрел подавляет овуляцию. Вскоре оказалось, что добавление к гестагенам очень малых доз эстрогенов существенно улучшает контроль менструального цикла. В 1958 г. появилось сообщение о первом опыте применения эновида у женщин — жительниц Пуэрто-Рико. В 1960 г. первый ОК эновид появился на американском рынке контрацептивов. В настоящее время синтезировано более 500 разновидностей ОК. Развитие гормональной контрацепции шло по пути снижения суточной дозы эстрогенных гормонов и введения в препараты новых гестагенов. Согласно данным ВОЗ, с 1960 г. ОК принимали более 200 млн женщин. В Европе и США одним из самых распространенных методов контрацепции являются ОК, их используют 40–60 % женщин детородного возраста. К сожалению, в нашей

стране ОК используют лишь 0,5–5 % женщин репродуктивного возраста.

В течение последующих десятилетий значительно снизились дозы эстрогенов и гестагенов в КОК. Особого внимания заслуживают прогестагены нового поколения: дезогестрел, гестоден и норгестимат. Высокое сродство к рецепторам П позволило использовать их в низких дозах для надежной контрацепции. Основное достоинство их заключается в незначительном воздействии на липидный спектр крови. Это позволяет обеспечить практически полную безопасность современных низкодозированных ОК с учетом противопоказаний к их применению. Однако в нашей стране крайне медленно меняется психологически искаженная массовая негативная установка населения и медицинских работников на вредное влияние гормонов на женский организм.

Многочисленными исследованиями показано, что риск приема ОК для здоровья женщины значительно ниже (в 10 раз и более) вероятности осложнений во время беременности, родов и аборт. Следует учесть тот факт, что ежегодно вследствие осложнений беременности, родов и абортов умирают примерно 500 тыс. женщин. Установлено, что от одной четверти до одной трети этих смертей, а также миллионы случаев тяжелых нарушений в сексуальной и репродуктивной сфере являются последствиями плохо выполненных абортов [1].

## 8.2. Стероиды, применяемые для контрацепции

Химическая структура синтетических контрацептивных стероидных гормонов близка к натуральным эстрогенам и П (табл. 8.1). Синтетические стероидные эстрогены, используемые в ОК, представлены ЭЭ и местранолом.

Эстрогены всасываются в верхней части тонкого кишечника и через портальную систему попадают в печень. В печени образуются метаболиты этих гормонов, главным образом сульфаты и глюкурониды (эффект первичного прохождения). Несвязанные стероиды попадают в общий кровоток и являются

биологически активными. Конъюгированные стероиды вновь попадают в кишечник вместе с желчью. До 40 % ЭЭ проходит через печень и возвращается в кишечник. Кишечные бактерии отделяют сульфатные и глюкуроновые группы от ЭЭ, и происходит повторное всасывание активного гормона. Медикаменты, которые подавляют бактериальную флору кишечника (такие, как антибиотики широкого спектра действия), могут снизить количество активного ЭЭ и, следовательно, уменьшить его уровень в крови и эффективность.

Таблица 8.1

## Структура ОК

Эстрогены	Прогестагены	
	Производные 19-нортестостерона (19-норстероиды)	Прогестерон
Этинилэстрадиол	Норэтистерона ацетат Линестренол Норэтинодрел Этинодиола диацетат	Производные 17 $\alpha$ -ОНП: Хлормадинона ацетат 17 $\alpha$ -ОПК, МПА Ципротерона ацетат
Местранол	Норгестрел Левоноргестрел Дезогестрел Гестринон Норгестимат Гестоден Диеногест	Производные ретропрогестерона: Дидрогестерон (дюфастон)

На абсорбцию влияет состояние кишечника. При заболеваниях кишечника связывание ЭЭ в стенке кишечника снижается, что позволяет большому количеству свободных лекарственных средств пройти через стенку кишечника, в результате чего увеличивается их биологическая активность. С другой стороны, диарея и/или рвота снижают биологическую активность эстрогена и прогестагена за счет механического удаления.

**19-норстероиды.** Производные 19-нортестостерона наиболее широко используются в гормональной контрацепции. Прогестагены включают норэтистероновую группу, в которую входят

норэтистерон (норэтидрон), норэтинодрел, этинодиола диацетат и линестренол. Все они в организме превращаются в норэтистерон. Обмен веществ в печени уменьшает их биологическую активность на 40 %. Наиболее сильнодействующим 19-норстероидом является левоноргестрел. У него более длительный период полураспада, так как на него не влияет обмен веществ в печени, что делает его 100 % биологически активным. Более новые 19-норстероиды, включающие дезогестрел, гестоден и норгестимат, не обладают андрогенным эффектом.

Оральные 19-норстероиды сохраняют активность в течение 24 ч. Они сходны с П по своему воздействию на эндометрий, а также подавляют секрецию ЛГ, создают вязкость цервикальной слизи и подавляют овуляцию. Продолжительный прием их ведет к относительной атрофии желез эндометрия.

Некоторые прогестагены (например, левоноргестрел) обладают незначительным андрогенным воздействием. Однако дозы прогестагенов, применяемых в гормональной контрацепции, не вызывают вирилизации. Некоторые 19-норпрогестагены иногда вызывали вирилизацию плода женского пола, когда принимались в больших дозах в ранние сроки беременности по показаниям, не связанным с контрацепцией. Прогестагены в больших дозах представляют собой слабые анаболики и могут способствовать появлению угрей, гипертрихоза. В отличие от Тст, они не усиливают либидо.

**17 $\alpha$ -гидроксипрогестагены.** При оральном приеме они не обладают контрацептивным воздействием. Синтетические производные, в основном хлормадинона ацетат, мегестрола ацетат и МПА, блокируют овуляцию без андрогенного, анаболического или эстрогенного воздействия.

Эффективность прогестагенов определяется по следующим параметрам: способность блокировать овуляцию, связывать РП, вызывать гистологические изменения в тканях матки и задержку менструации.

Прогестагены, наряду с гестагенным влиянием, обладают и другими биологическими эффектами, о чем свидетельствуют данные, представленные в табл. 8.2.



Таблица 8.2

**Биологическое действие некоторых прогестагенов**

Прогестагены	Эстро- генное	Антиэстро- генное	Андро- генное	Антиандро- генное
<b>Производные 19-нортестостерона</b>				
Норэтистерона ацетат	+	+	+	-
Линестренол	+	+	+	-
Норэтинодрел	+	+	+	-
Этинодиола диацетат	+	+	+	-
Левоноргестрел	-	+	+	-
Дезогестрел	-	+	-	-
Гестоден	-	+	-	-
Норгестимат	-	+	-	-

**Классификация гормональных контрацептивов**

I. Комбинированные контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестагены.

II. Прогестагеновые контрацептивы.

III. Антагонист прогестагена — RU-486 (мифепристон).

I. Комбинированные контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестагены:

1. Комбинированные оральные монофазные контрацептивы.

2. Комбинированные оральные двух- и трехфазные контрацептивы.

3. Комбинированные парентеральные контрацептивы.

В зависимости от дозы этинилэстрадиола КОК разделяют на:

1) высокодозированные — доза 0,05 мг;

2) низкодозированные — доза 0,03–0,035 мг;

3) микродозированные — доза 0,02 мг.

Гестагенный компонент в микродозированных контрацептивах представлен гестоденом, дезогестрелом или норгестиматом.

### Комбинированные оральные контрацептивы

Это наиболее распространенная форма гормональной контрацепции. За последние 40 лет КОК претерпели значительные изменения в типе и дозе прогестагенов. Дозы ЭЭ уменьшились с 50 до 20 мкг. Наиболее известные в нашей стране овулен, нон-овлон, бисекурин, ановлар и др. содержат 50 мкг ЭЭ. В современных КОК стандартная доза ЭЭ равна 30 или 35 мкг, новейшие препараты содержат 20 мкг ЭЭ.

Различают монофазные, двух- и трехфазные КОК.

**Монофазные контрацептивы** содержат постоянную дозу эстрогенного и гестагенного компонента в каждой таблетке. Существует много типов монофазных КОК, они отличаются дозой, типом эстрогенов и прогестагенов. Основные типы этих препаратов, зарегистрированных в России, представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3

#### Низкодозированные и микродозированные КОК, зарегистрированные в России

Препарат	ЭЭ, мг	Тип прогестагена, мг
<b>Низкодозированные</b>		
Минизистон	0,03	Левоноргестрел 0,125
Микрогинон	0,03	Норгестрел 0,15
Диане-35	0,035	Ципротерона ацетат 0,20
Фемоден	0,03	Гестоден 0,75
Марвелон	0,03	Дезогестрел 0,15
Регулон	0,03	Дезогестрел 0,15
Ригевидон	0,03	Левоноргестрел 0,15
Демулен	0,035	Этинодиола диацетат 0,10
Силест	0,035	Норгестимат 0,25
Жанин	0,03	Дизногест 2,0

Таблица 8.3 (окончание)

Препарат	ЭЭ, мг	Тип прогестагена, мг
<b>Микродозированные</b>		
Мерсилон	0,02	Дезогестрел 0,15
Новинет	0,02	Дезогестрел 0,15
Логест	0,02	Гестоден 0,75

Двух- и трехфазные КОК характеризуются переменным содержанием стероидов соответственно фазам менструального цикла. Обеспечение более физиологического влияния на параметры менструального цикла повысило приемлемость трехфазных препаратов. Из препаратов этой группы в нашей стране зарегистрированы триквилар, тризистон, триновум, трирегол и др.

Механизм действия КОК:

- торможение синтеза ГнРГ;
- торможение синтеза ФСГ и ЛГ аденогипофизом;
- торможение овуляции;
- торможение пролиферации и секреции в эндометрии, децидуоподобные изменения в эндометрии с переходом в атрофические, при этом имплантация невозможна;
- повышение вязкости цервикальной слизи, что затрудняет прохождение сперматозоидов в матку;
- торможение сократительной активности маточных труб.

Кроме контрацептивного, КОК оказывают *защитный не-контрацептивный эффект* на организм женщины:

- снижение частоты рака яичников из-за уменьшения числа овуляций и травматизации поверхностного слоя яичников;
- снижение частоты рака эндометрия;
- снижение частоты дисменореи из-за снижения синтеза Пг в эндометрии и, соответственно, исчезновение спазма артериол и ишемии;
- снижение частоты миом матки, внематочной беременности;

- уменьшение интенсивности кровопотери при меноррагии;
- профилактика остеопороза в постменопаузе;
- лечение ПМС;
- лечение эндометриоза, дисменореи;
- улучшение в течении ревматоидного артрита;
- снижение риска воспалительных заболеваний внутренних половых органов на 50 %.

Неудачи (то есть наступление беременности) при применении КОК могут возникнуть из-за метода и способа приема таблеток. Частота наступления беременности из-за метода составляет 0,2–1,00 случаев на 100 женщин в год. Этот показатель может быть и выше, если женщина принимает таблетки нерегулярно. Пониженная биологическая активность стероидных гормонов, возникшая в результате индивидуальных колебаний абсорбции и метаболизма, является причиной лишь незначительного числа беременностей.

К наиболее серьезным осложнениям КОК относится повышенный риск возникновения тромбозов, сосудистых заболеваний, риск инфаркта миокарда (особенно у курильщиц), нарушение углеводного, жирового и витаминного обменов и пр. Риск наиболее вероятен для курящих женщин в возрасте старше 35 лет.

С 1994 г. постоянно появляются сообщения о различных аспектах венозной тромбозии (ВТЭ) у женщин, принимающих КОК. Особую дискуссию стимулировали 4 публикации об увеличении относительного риска (ОР) ВТЭ у принимающих третье поколение КОК, содержащих дезогестрел, гестоден и норгестемат (ОР = 1,4 ÷ 2,2) [2, 3, 4]. Эти данные способствовали прогрессу в изучении роли взаимосвязи между КОК и наследственными нарушениями факторов коагуляции, которые могли играть ведущую роль в увеличении риска ВТЭ.

Установлено, что наследственная мутация фактора коагуляции V (фактора V Лейдена) может вести к увеличению относительного риска спонтанных венозных тромбозов в 7–8 раз (от 0,8 до 5,7 % на 10 000 в год) [5].

Итак, несмотря на улучшение качества КОК, нельзя полностью избежать ятрогенных тромбофилических осложнений.

Открытия последних семи лет способствовали пониманию этих осложнений. Открыты неизвестные ранее скрытые **генетически обусловленные** дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозу [6, 7]. К ним относятся:

- фактор V Лейдена, его мутации (открыт в 1993 г.);
- дефицит антитромбина III (АТ-III);
- синдром липких тромбоцитов (открыт в 1984 г., а роль его признана в 1995 г.);
- дефицит протеина С;
- дефицит протеина S;
- дефицит плазминогена;
- дефицит фактора XII;
- мутация гена протромбина (открыта в 1996 г.);
- гипергомоцистеинемия и др.

Вторая группа факторов — **приобретенные**, возникшие в результате бактерио- и вирусоносительства, стертых форм системных заболеваний, приема лекарственных препаратов:

- АФА — антифосфолипидные антитела;
- антифосфолипидный синдром.

Идеальным было бы проведение скрининга генетических факторов гемостаза у женщин перед назначением КОК или перед оперативным вмешательством. Учитывая дороговизну генетических исследований, крайне важно перед назначением КОК изучение семейного и личного тромботического анамнеза:

- наличие тромбозов и тромбоэмболий у отца, матери, сестер, братьев;
- случаи инфаркта миокарда у молодых родителей;
- привычное невынашивание беременности;
- тяжелые гестозы;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

В случаях неблагоприятного тромботического анамнеза наиболее ценным является определение следующих маркеров тромбофилии:

- мономеров фибрина;
- комплексов тромбин-антитромбин III;
- D-Димеров;
- агрегации тромбоцитов;
- АФА.

**Восстановление фертильности.** После отмены КОК овуляция быстро восстанавливается и более 90 % женщин способны забеременеть в течение 2 лет, что соответствует биологическому уровню фертильности. Аменорея после отмены приема КОК или СГГ характеризуется прекращением менструации в течение 3 мес. и более после прекращения приема ОК. Аменорея после отмены низкодозированных КОК встречается редко. Ввиду того, что в большинстве случаев требуется 2–3 месяца для восстановления фертильности после приема КОК, следует воздержаться от беременности на этот срок.

Установлено, что прием ОК до начала цикла зачатия не оказывает негативного воздействия на плод. Сравнительные исследования среди принимающих и не принимающих КОК на ранних стадиях беременности, проведенные в Великобритании, не выявили различий в количестве врожденных аномалий. В связи с вышеизложенным следует советовать женщинам прекратить прием ОК в случае подозрения на беременность и в первом цикле приема КОК начинать прием препарата с первого дня менструального цикла.

Создание препаратов с меньшей дозой эстрогенов является полезным и важным. Однако последние данные показывают, что гестагены также играют роль в возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Поэтому целесообразно снижение дозы обоих гормонов. Вместе с тем существуют пределы, ниже которых нарушается надежность контрацепции и возникают нарушения цикла.

Преимуществом этих препаратов является лучшая переносимость их и незначительная частота быстро проходящих побочных реакций.

Вместе с тем нарушения цикла в виде кровотечений «прорыва» на фоне приема этих препаратов встречаются чаще.

Установлено, что ОК с низким содержанием эстрогенов не изменяют иммунный ответ организма на инфекцию. Эти ОК можно назначать женщинам, относящимся к группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, подросткам и женщинам старше 35 лет с неблагоприятной наследственностью.

*Абсолютные противопоказания к применению КОК:*

- свежие тромбозы и тромбозы;
- беременность;
- гормонально-зависимые опухоли;
- врожденные дефекты выделительной функции печени;
- прогрессирующие заболевания печени;
- серповидно-клеточная анемия;
- выраженная гиперлипидемия;
- сосудистые заболевания мозга;
- инфаркт миокарда (в анамнезе);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС).

*Относительные противопоказания к гормональной контрацепции:*

- тромбозы и тромбозы (в анамнезе);
- нарушения функции печени с холестазом;
- гепатит (в том числе и хронический персистирующий);
- заболевания желчного пузыря;
- гипертония;
- сахарный диабет;
- эпилепсия;
- атеросклероз;
- язвенный колит;
- аллергия;
- миома матки;
- хронические заболевания почек;
- заболевания с тенденцией к прогрессированию во время прошлых беременностей (гепатозы, гипертония и т. д.).

*Показания к прекращению гормональной контрацепции:*

- беременность;
- выраженная мигрень;

- внезапные острые нарушения зрения;
- острые тромбоэмболические осложнения;
- патология желчных путей;
- желтуха и острые заболевания печени;
- повышение АД;
- длительная иммобилизация;
- планируемые большие хирургические вмешательства;
- выраженная прибавка массы тела;
- изменение тембра голоса;
- рост миомы матки.

### **Ежемесячные комбинированные инъекционные контрацептивы**

Дополнение эстрогенов к прогестагенам позволило практически избежать длительных, частых кровяных выделений, наблюдаемых при использовании депо-прогестагенов. Основное показание — невозможность приема КОК и/или использования ВМС. Противопоказания те же, что и для КОК.

Ежемесячные инъекционные комбинированные контрацептивы имеют как относительные преимущества, так и недостатки по сравнению с депо-прогестагенами [8].

#### **Преимущества:**

- лучший контроль цикла;
- отсутствие выраженного торможения эндометрия подобно МПА;
- более быстрое восстановление фертильности;
- меньше неудобств при появлении побочных эффектов;
- намного ниже доза прогестагена;
- подобный и/или выше контрацептивный эффект и выше приверженность им.

#### **Недостатки:**

- не подходит для лактирующих женщин;
- чаще инъекции;
- не подходит женщинам с наличием противопоказаний для эстрогенов;
- возможно появление побочных эффектов, характерных для эстрогенов.



Совершенствование дозы и типов эстрогенов и прогестагенов для инъекционной контрацепции прошло путь длиной около 40 лет. Согласно решению ВОЗ начата системная программа включения циклофема (циклофемина) в национальные программы планирования семьи нескольких стран.

*Состав циклофема* — депо-медроксипрогестерона ацетат (25 мг) + эстрадиола ципионат (5 мг).

Первая инъекция вводится в первые 5 дней цикла, в последующем — каждые  $30 \pm 3$  дней.

В нашей стране накапливается опыт клинического применения циклофема и других инъекционных комбинированных контрацептивов.

Имеются сообщения и о других сочетаниях эстрогенов (эстрадиола энантат — 10 мг, эстрадиола валерат — 5 мг) и прогестагенов (дигидропрогестерона ацетофенид — 250 мг, 75 мг; норэтистерона энантат — 50 мг, 17-ОПК — 250 мг) для инъекционной контрацепции. Совершенствование этих форм также идет по пути подбора минимально-оптимальных доз гормонов с минимизацией побочных эффектов [9, 10].

### **Прогестагенная контрацепция**

1. Прогестагенная оральная контрацепция представлена так называемыми мини-пили (экслютон, микролют и др.).
2. Пролонгированная инъекционная контрацепция:
  - МПА — депо-провера (150 мг, одна инъекция в 3 мес.);
  - норэтистерона анатат (200 мг каждые 2 мес.).
3. Пролонгированная внутриматочная контрацепция — ВМС с левоноргестрелом (мирена).
4. Подкожные имплантаты (норплант).

**Мини-пили.** Контрацептивный эффект осуществляется преимущественно за счет локального воздействия на периферические звенья РС, поэтому не отмечается системных побочных реакций. Современные мини-пили содержат прогестаген, как из норэтистероновой, так и из левоноргестреловой групп. Препараты назначаются в непрерывном режиме, необходим прием в одно и то же время.

Мини-пили оказывают влияние на цервикальную слизь, уменьшая ее количество в середине цикла и поддерживая высокую вязкость, что затрудняет прохождение спермы. Этот эффект прекращается через 20–22 часа после приема одной таблетки. Вязкость слизи появляется через 2 часа после приема таблетки.

Под влиянием мини-пили происходят морфологические и биохимические изменения эндометрия, неблагоприятные для имплантации. Эффект воздействия на функцию яичников колеблется от полной блокады овуляции до нормальной овуляции у 40 % принимающих этот препарат. Отмечается лютеолитический эффект на желтое тело. Этот вид контрацепции может быть использован при лактации. Основная причина отказа женщин от приема мини-пили — это нарушения менструального цикла [11].

**Пролонгированные прогестагенные контрацептивы.** Это препараты длительного действия, к которым относятся МПА (депо-провера). Механизм действия состоит в блокаде овуляции, в воздействии на цервикальную слизь и эндометрий. Препарат медленно выводится из мышечного депо. Одна инъекция депо-провера вводится один раз в 3 мес. в дозе 150 мг.

**Показания для прогестагенной контрацепции:**

- миома матки, мастопатия, эндометриоз;
- рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии;
- противопоказания к приему эстрогенов.

**Преимущества этого метода контрацепции:**

- высокая контрацептивная эффективность;
- удобство в применении;
- снижение риска воспаления женских половых органов и внематочной беременности;
- исключение эффекта первичного прохождения через печень, что приводит к снижению метаболических изменений.

Кроме вышперечисленных, имеется несколько неконтрацептивных положительных влияний депо-медроксипрогестерона на здоровье женщин [12]:

- аменорея;
- профилактика железодефицитной анемии;
- профилактика эктопической беременности;
- профилактика рака яичников и эндометрия;
- лечение рака эндометрия;
- лечение эндометриоза, миом матки;
- профилактика ПМС, дисменореи;
- уменьшение припадков эпилепсии;
- профилактика вагинальных кандидозов;
- профилактика кист яичников;
- прием в период лактации, при курении;
- показан при гипертонии, варикозном расширении вен, малярии, туберкулезе, эпилепсии.

#### Недостатки инъекционных прогестагенов:

- длительная аменорея;
- невозможность быстрого выделения препарата из организма;
- ациклические кровянистые выделения различной интенсивности;
- задержка в восстановлении фертильности до 5–7 мес.;
- увеличение массы тела.

**Пролонгированная внутриматочная контрацепция** представлена внутриматочной системой с левоноргестрелом (мирена).

Идея создания ВМС с прогестагеном была высказана в 1969 г. Т. Luukkainen (Финляндия). При поддержке фонда Форда в университете Хельсинки с 1971 г. разрабатывалась внутриматочная гормональная релизинг-система. В качестве прогестагена был выбран левоноргестрел, как активный, хорошо изученный препарат, применяемый для оральной контрацепции уже в течение многих лет. Ушли годы на поиск оптимальной дозы левоноргестрела, которая не блокировала бы овуляцию. Минимальная оптимальная доза левоноргестрела — 20 мкг/сут.

Эта внутриматочная гормональная релизинг-система названа миреной. Она представляет собой Т-образный полиэтиленовый каркас с цилиндрическим контейнером, содержащим

левоноргестрел. Общая длина системы 32 мм. Гормон выделяется равномерно по 20 мкг/сут. Разработке системы «левоноргестрел-ВМС» было отдано почти 20 лет. Этот новый метод контрацепции используется во многих странах мира. По эффективности он приравняется к хирургической стерилизации, но является обратимым.

**Механизм действия системы «левоноргестрел-рилизинг-ВМС» (мирена):**

*Влияние на шейную слизь.* Под влиянием левоноргестрела снижается содержание воды в шейной слизи. Строение слизи становится глыбчатым, что частично тормозит миграцию сперматозоидов через цервикальный канал.

*Влияние на эндометрий.* Мирена оказывает основной и наиболее выраженный эффект на эндометрий. Синтетические прогестагены отличаются от натурального П как по химической структуре, так и метаболизму. Влияние на эндометрий зависит от дозы, продолжительности воздействия и активности прогестагена в зависимости от наличия или отсутствия эстрогена. Левоноргестрел является производным 19-нортестостерона, который намного активнее натурального П и оказывает выраженный эффект на строю эндометрия. У женщин, использующих мирену, концентрация левоноргестрела в эндометрии в 1000 раз выше, чем в крови [13]. Мирена изменяет чувствительность эндометрия к эстрогенам. Несмотря на то, что система не блокирует функцию яичников (уровень  $E_2$  в крови нормальный), все же стимулирующий пролиферацию эффект эстрогенов на эндометрий тормозится.

Под влиянием внутриматочного левоноргестрела происходит атрофия эпителия и выраженная децидуальная реакция стромы [14]. Атрофия эндометрия под влиянием мирены отличается от таковой в постменопаузе. Общим является уменьшение толщины эндометрия, однако в постменопаузе строма плотная, с фиброзом без децидуальной реакции. Изменения в сосудистой системе эндометрия на фоне мирены характеризуются утолщением стенки артерий и капиллярным тромбозом [15].

Изменения в эндометрии могут определяться после месяца применения мирены, через 3 мес. развиваются универсальные изменения, которые аналогичны таковым через один год и через 7 лет использования мирены [16]. Эти изменения возвращаются к норме в большинстве случаев через месяц после удаления системы. Эффект мирены может осуществляться через воздействие на эстрогеновые и прогестагеновые рецепторы, число которых достоверно снижается после 6–9 мес. использования мирены [16].

**Антипролиферативное влияние на фоне приема терапии эстрогенами.** Andersson К. и соавт. [17] первые сообщили о том, что мирена оказывает антипролиферативное влияние на эндометрий и на фоне терапии эстрогенами. Так, пролиферации не было обнаружено при назначении эстрадиола валерата в течение 12 мес. (2 мг/сут). Подобное действие отмечено и через 2 года после назначения 50 мкг  $E_2$  трансдермально. Преимуществом комбинированного назначения эстрогенов с прогестагеном (внутриматочно) является исчезновение скудных кровяных выделений.

**Влияние на систему ИПФР-I.** Полагают, что циклическая стимуляция эндометрия эстрогенами осуществляется с участием ИПФР-I, который является своеобразным медиатором эстрогенов. Установлено, что мирена стимулирует синтез белка, связывающего ИПФР-I, который, будучи в связанном состоянии, не может оказать свой стимулирующий эффект на эндометрий [18].

**Влияние на лютеиновую фазу менструального цикла.** Овуляция на фоне применения мирены не блокируется. Хотя концентрация левоноргестрела, выделяемая из системы в плазму, является низкой, однако уровень  $II$  в течение лютеиновой фазы цикла ниже, чем при использовании нейтральных ВМС. Следовательно, левоноргестрел, выделяющийся из ВМС, снижает функцию желтого тела.

**Влияние на гаметы.** Извлечение яйцеклетки из маточной трубы показало, что на фоне применения мирены деление яйцеклетки не происходит.

Итак, контрацептивный эффект мирены осуществляется посредством включения множественных механизмов.

Применение мирены имеет некоторые преимущества для женщин в перименопаузе. Система эффективно предохраняет от наступления беременности, при ее применении уменьшается количество кровянистых выделений. При высокой концентрации левоноргестрела в эндометрии происходит уменьшение концентрации РЭ, снижается чувствительность эндометрия к гормонам яичников. При этом концентрация эстрогенов в плазме не изменяется, а следовательно, не увеличивается риск развития остеопороза. После введения системы менструальный цикл изменяется почти у всех женщин; нередко в первое время после введения системы наблюдаются очень скудные выделения. Женщины после 35 лет терпимее относятся к таким выделениям, чем более молодые. Эти выделения отмечаются чаще в течение первых 3 мес. после введения мирены, после первого года аменорея наступает у 20 % женщин. Несмотря на то, что при применении системы концентрация левоноргестрела в плазме крови низкая, все же могут возникать побочные влияния, характерные для прогестагенов. К ним относятся появление чувства напряжения в молочных железах, головные боли, депрессия, акне. Обычно эти изменения носят временный характер. В подобных случаях целесообразно назначать мастодинон (по 30 кап. 2 раза в сутки) или кламин в таблетках — пищевую добавку из водорослей, содержащую йод.

Система мирена может обладать и лечебным эффектом. Поскольку левоноргестрел оказывает влияние на эндометрий, систему можно использовать для устранения обильных менструальных кровотечений [19]. Показано, что в случае использования системы при нормальной или несколько увеличенной матке кровопотеря во время менструации снижается в течение 12 мес. на 95 % и более.

Для клинициста представляют интерес сообщения о применении мирены в качестве альтернативы гистерэктомии и резекции эндометрия. Сравнительная эффективность ВМС с левоноргестрелом и резекции эндометрия, назначаемых по поводу

обильных менструаций, практически одинакова. Проспективные контролируемые исследования у женщин с меноррагией показали, что через один год частота ее рецидивов была одинаковой у женщин с системой ВМС-левоноргестрел и у женщин после резекции эндометрия — всего в 4 %. Аменорея и/или гипоменорея в течение одного года были отмечены у 65 % пациенток с системой ВМС — левоноргестрел и у 71 % — после резекции эндометрия [20] ( см. разд. «ДМК»). Показано, что использование ВМС с левоноргестрелом позволило избежать планируемую гистерэктомию у 80 % женщин с меноррагиями, резекцию эндометрия — у 64 % женщин [21, 22].

На фоне мирены частота внематочной беременности равна 0,2-0,3 на 1000 женщин в год, что ниже, чем у женщин, не использующих контрацепцию [23].

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что на фоне использования мирены уменьшается выраженность ПМС, через 6–18 мес. могут уменьшаться размеры миомы матки [24].

В случае появления симптомов КС на фоне мирены, используемой для контрацепции в пременопаузе, можно дополнительно назначить эстрогены. При назначении ЗГТ применение мирены предотвращает развитие ГЭ [17]. Если система ВМС-левоноргестрел применяется вместе с  $E_2$  для уменьшения климактерических симптомов в перименопаузе, то у 83 % женщин через 12 мес. развивается аменорея. Многие женщины и в постменопаузе охотно соглашаются применять мирену, однако введение ее в этот период может быть затруднено из-за атрофических изменений шейки матки.

Частота наступления беременности после удаления мирены сравнима с таковой без применения контрацепции. В течение 10-летнего периода (1978–1988 гг.) было извлечено 1619 ВМС с гормоном в связи с планируемой беременностью. Зачатие наступило у 23,9 % женщин в течение первого месяца после удаления ВМС, более 50 % женщин сообщили о наступлении беременности к концу 3-го мес., к концу 12-го мес. зачатие наблюдалось у 89,6 % женщин [25].

**Противопоказания** для введения мирены те же, что и для любой другой ВМС:

- беременность или подозрение на нее;
- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- острые и хронические воспалительные заболевания половых органов;
- аномалии развития матки;
- злокачественные опухоли матки;
- острый тромбоз, тромбоз эмболия;
- острый гепатит.

Систему мирена вводят предпочтительно в первые 7 дней цикла, через 4–6 недель после родов. Учитывая несколько большие ее размеры по сравнению с обычной ВМС, требуется местная анестезия и незначительное расширение цервикального канала. Контрольный осмотр проводится через один и три месяца, в дальнейшем необходимо обычное ежегодное обследование у гинеколога.

В заключение необходимо отметить, что ВМС-гормональная система является одним из новых, высокоэффективных методов контрацепции в перименопаузе, обладающим к тому же и лечебным действием.

**Подкожные импланты.** К пролонгированным препаратам относится норплант, который имплантируется в кожу плеча или предплечья в виде силиконовых капсул, содержащих пролонгированные гестагены. Это способствует выделению стероида с постоянной скоростью, а кроме того, нет необходимости извлекать имплант. Установлено, что наиболее подходящим для имплантации гестагеном является левоноргестрел: 6 силиконовых капсул (имплантированных одновременно) обеспечивают контрацептивный эффект в течение 4–7 лет.

Побочные реакции норпланта — от ациклических кровянистых выделений до аменореи.

Капсулы должны удаляться через пять лет, так как к этому сроку снижается их эффективность. Капсулы также удаляются в случае беременности или по желанию женщины. Восстановление фертильности происходит сразу после удаления норпланта.



В последние годы в стадии разработки находятся имплантаты, состоящие из одной или двух капсул.

### 8.3. Гормональная контрацепция в различные возрастные периоды

#### Контрацепция для подростков

Согласно рекомендациям ВОЗ, наиболее приемлемой контрацепцией для подростков является применение низкодозированных или микродозированных КОК.

Основная цель контрацепции: надежное предупреждение аборт, нежелательных родов и воспалительных заболеваний половых органов [26, 27].

#### Преимущества низко- и микродозированных КОК:

- регуляция менструальных циклов;
- снижение риска развития эктопической беременности и воспалительных заболеваний органов малого таза;
- высокая эффективность;
- минимальное влияние на липидный, углеводный обмен и систему гемостаза.

Гестагенная оральная контрацепция наиболее приемлема для юных кормящих матерей, пролонгированная гестагенная контрацепция показана для подростков, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, находящихся в заключении [27]. В общем, как оральная, так и пролонгированная прогестагенами контрацепция неприемлема для подростков по следующим причинам:

- частое нарушение менструального цикла;
- недостаточное формирование пика костной массы, блокада фолликулогенеза и дефицит эстрогенов;
- оральные прогестагены повышают риск образования фолликулярных кист яичников и внематочной беременности;

- быстрое выведение мини-пили из организма требует строго ежедневного приема таблеток;
- пролонгированные прогестагены задерживают восстановление фертильности до 9–10 мес.

### Контрацепция для женщин репродуктивного возраста

Все изложенные методы гормональной контрацепции приемлемы для женщин репродуктивного возраста с учетом:

- состояния здоровья женщины;
- противопоказаний к КОК;
- ориентации женщины на тот или иной метод контрацепции;
- предшествующий опыт применения гормональной контрацепции.

**Выбор препарата.** Выбор препарата производится только врачом с учетом ранее перенесенных и имеющихся заболеваний у пациентки и данных объективного обследования. Следует учитывать возможность повышенной чувствительности женщины к эстрогенам или гестагенам. На повышенную чувствительность к эстрогенам указывают выраженная тошнота и рвота во время предыдущей беременности, появление отеков перед менструацией, обильные слизистые выделения из влагалища в дни овуляции. На повышенную чувствительность к гестагенам указывают избыточное оволосение, угри, выраженное ожирение во время предыдущей беременности. На фоне приема ОК отмечаются утомляемость, депрессия, усиление аппетита, прибавка массы тела, снижение полового влечения.

Особого внимания заслуживает КОК «Диане-35», обладающий антиандрогенным эффектом. Он показан в целях контрацепции женщинам с симптомами гиперандрогении (гирсутизм, гипертрихоз, угри, алоpecia и др.).

Женщины с повышенной чувствительностью к эстрогенам лучше переносят прогестагены.

При ациклических кровянистых выделениях на фоне прогестагенов мы широко используем «гемостаз натуральными эстрогенами», назначая E<sub>2</sub> 17b (эстрофем) или эстрадиола валерат

(прогинуову), или премарин (0,625 мг) по 1 табл. 2 раза в день до остановки выделений, затем уменьшаем дозу. Клинический опыт показывает, что достаточно недели для полного «гемостаза». В последующем женщины самостоятельно используют этот «гемостаз» в случае необходимости. Назначая подобный «гемостаз», мы назначаем временную парентерально-оральную комбинированную контрацепцию с использованием натуральных эстрогенов.

### **Экстренная контрацепция («пожарная», аварийная и посткоитальная)**

Методы экстренной (посткоитальной) контрацепции [28]:

- гормональный;
- введение ВМС;
- введение спермицидов (после сношения);
- вакуум-аспирация.

Считаем необходимым более детально остановиться на методах гормональной контрацепции:

1. Комбинированные (эстроген-прогестагены) — метод А. Юзпе.
2. Прогестагены — левоноргестрел, норэтистерон.
3. Даназол.
4. Антипрогестаген-мифепристон (RU-486).

#### **Показания:**

- изнасилование;
- незащищенное половое сношение;
- экспульсия ВМС, сомнение в целостности презерватива;
- нарушение приема КОК;
- первый или редкие половые контакты.

**1. Метод Юзпе** заключается в 2-кратном приеме КОК не позднее чем через 72 часов после «неприкрытого» полового акта с интервалом между приемами в 12 часов. Суммарная доза КОК — 100 мкг, что составляет 2 табл. КОК с 50 мкг ЭЭ (овидон) или 3–5 табл. КОК, содержащих 20–30 или 35 мкг ЭЭ. Вторая доза — повторение первой дозы через 12 часов.

Метод Юзпе не эффективен, если свершилась имплантация оплодотворенной яйцеклетки, т. е. если после «неприкрытого» полового акта прошло более 3 сут.

**2. Прогестагены.** Метод включает 2-кратное назначение 0,75 мг левоноргестрела (постинора) с перерывом в 12 часов в течение 72 часов после незащищенного полового акта.

Эффективность метода равна 98 %, нарушение менструального цикла в виде межменструальных выделений отмечено у 8 %, у 8 % отмечалась тошнота [29].

Данные рандомизированного контролируемого исследования, включающего около 2000 женщин, свидетельствуют о сопоставлении эффективности метода Юзпе и левоноргестрела — соответственно 96,8 и 98,6 %. Эксперты ВОЗ рекомендуют чистый левоноргестрел в качестве первого выбора.

**3. Даназол.** Оказывая антигонадотропный эффект, препарат способствует торможению овуляции и атрофическим изменениям в эндометрии. Существует 2 схемы приема даназола: первая — по 600 мг с интервалом 12 часов, вторая — по 400 мг трижды, также в течение 12 часов. Даназол назначается в пределах 72 часов после полового акта. Однако имеются разочаровывающие данные, что частота наступления беременности составляет 4,7 % [30]. Поэтому даназол используется редко.

**4. Мифепристон (RU-486)** — антагонист П. Действие его зависит от времени введения. Прерывает овуляцию при введении в середине цикла в дозе 600 мг. Если же мифепристон введен с 23-го по 27-й день цикла (в дозе по 200 мг), то возникает менструально-подобная реакция через 72 часа после его введения.

В недавних рандомизированных многоцентровых исследованиях ВОЗ представлена эффективность различных доз мифепристона (10 мг, 50 мг, 600 мг) в «пожарной» контрацепции. Частота наступления беременности составила 1,2, 1,1 и 1,3 % соответственно дозам. Самая низкая доза (10 мг) отодвигает наступление менструации до 5 дней [31]. Эффективность мифепристона не снижалась с увеличением интервала после полового сношения до 120 часов.

Итак, снижение дозы мифепристона до 10 мг делает его более приемлемым, так как эта доза намного ниже, чем необходимая для аборта. Мифепристон представляет собой альтернативу

при противопоказаниях к приему эстрогенов. Он также используется для проведения «безопасного» аборта в ранние сроки беременности.

### **Гормональная контрацепция в перименопаузе**

Контрацепция в перименопаузе является важной медицинской и социальной проблемой, которая нередко недооценивается. Особенно остро она касается женщин старше 45–47 лет с регулярными менструальными циклами или с чередованием регулярных циклов с пролонгированными. Нередко довольно сложно оценить, сохранилась ли у женщин данной группы способность к зачатию.

Для сексуально активных женщин в перименопаузе, не желающих иметь беременность, возможность наступления последней все же достаточно высока. Gray R. H. [32] сообщил, что 50 % женщин старше 40 лет остаются все еще потенциально фертильными. По данным автора, ежегодный риск наступления беременности равен приблизительно 10 % для возрастной группы 40–44 года и 2–3 % для женщин в возрасте 45–49 лет; риск не равен нулю и в возрасте старше 50 лет. Установлено, что у женщин старше 45 лет с аменореей в течение одного года возможность восстановления менструаций даже с овуляторными циклами равна около 10 % [33]. Эти данные подчеркивают необходимость использования контрацепции до менопаузы и в период более одного года после ее наступления.

Частота овуляции и половых контактов к 45 годам и старше снижается, однако у части женщин сексуальность может повышаться, а у 30 % женщин в возрасте 35–45 лет появляются новые половые партнеры, а следовательно, наступление нежелательной беременности реально [34].

В практической деятельности следует учитывать ряд положений:

- овуляция может иметь место до самой менопаузы;
- на возможную овуляцию могут указывать регулярные менструальные циклы в возрасте женщины 45–55 лет;
- олиго-, аменорея чаще свидетельствуют об ановуляции;

- у женщин старше 50 лет контрацепция должна продолжаться в течение одного года после последней менструации [35];
- у женщин моложе 50 лет контрацепция должна продолжаться в течение двух лет после последней менструации.

Контрацепция должна быть надежной и безвредной, так как неудачная контрацепция в перименопаузе нередко воспринимается женщиной как катастрофа. Это объясняется рядом факторов.

Так, при беременности в периоде перименопаузы возрастает частота материнской заболеваемости и смертности. Она в 4 раза выше в пятой возрастной декаде, чем в третьей [36]. Возрастает и частота хромосомных аномалий (особенно синдрома Дауна — трисомии в 21-й паре хромосом). Так, частота болезни Дауна у детей, рожденных 35-летними женщинами, равна 1:3000, при возрасте роженицы 40 лет она составляет около 1:100 родов, что делает обязательным диагностический антенатальный скрининг в этом возрасте (биопсия хориона, амниоцентез). При беременности у женщин старшей возрастной группы перинатальная смертность в 2 раза выше, чем у молодых. Кроме того, в возрасте старше 40 лет наблюдается самая высокая частота искусственных абортов по отношению к числу беременностей; в странах Европы она равна 45 % [34, 37]. Частота самопроизвольных выкидышей в возрасте 40–49 лет достигает 25–50 %, которые нередко расцениваются как проявление климактерической дисфункции яичников [34].

Тяжелая психическая травма возникает не только потому, что беременная женщина сталкивается с необходимостью обследования, но она должна принять ответственное решение — продолжать или прервать беременность. У одиноких женщин нередко довлеет страх разглашения их тайны, иногда могут даже появляться суицидальные мысли. Беременная женщина в период перименопаузы нередко испытывает чувство вины перед дочерью-подростком, которую недавно отчитывала за безответственное отношение к сексу. Нередко в связи с беременностью может быть прервана служебная карьера, на которую потрачены многие годы. Кроме того, женщина с мужем планировали

новую, свободную жизнь «для себя», так как дети выросли и оставили дом. В ряде случаев женщина может испытывать и социальное давление. Так, у некоторых африканских народов беременность недопустима для женщины, у которой есть внуки [38].

Основные методы контрацепции в перименопаузе:

1. Стерилизация (мужская или женская).
2. Низко- и микродозированные КОК (марвелон, логест, новинет, мерсилон, регулон).
3. Прогестагены: мини-пили в таблетках, пролонгированные инъекционные (депо-провера) или с ВМС (мирена).
4. ВМС.
5. Барьерные методы (диафрагмы, колпачки, спермициды, гели, губки и др.).

Ограничимся рассмотрением лишь гормональных методов контрацепции — низкодозированных КОК. Наиболее целесообразным является использование микродозированных КОК, учитывая возраст женщины и увеличение числа относительных противопоказаний.

Мы считаем необходимым остановиться на препаратах КОК, содержащих очень низкие дозы (20 мкг) ЭЭ и прогестагенов третьего поколения — новинете, логесте и мерсилоне. Опыт работы с этими препаратами в России интенсивно накапливается в последние годы.

Доза ЭЭ в упомянутых препаратах одинаково низкая, разница заключается в типах используемого прогестагена. Логест содержит гестоден (75 мкг), мерсилон и новинет — дезогестрел (150 мкг). В отличие от таких предшественников лекарственных форм, как норгестимат и дезогестрел, гестаген, входящий в состав логеста, характеризуется практически 100 % биодоступностью.

В связи со значительным снижением дозы ЭЭ (20 мкг/сут) возникали некоторые опасения в отношении возможности обеспечения надежной блокады овуляции, качества контроля менструального цикла, так как появление «мажущих» кровяных выделений и «кровотечений прорыва» может снизить приемлемость этих контрацептивов. Кроме того, было неясно влияние

препаратов на показатели гемостаза, углеводного и жирового обменов.

Многочисленными многоцентровыми исследованиями показано, что логест, новинет и мерсилон надежно блокируют овуляцию. Единичные сообщения о наступлении беременности при использовании этих препаратов объясняются нарушением режима их приема. Блокада овуляции доказана при определении уровня ФСГ, ЛГ,  $E_2$  и П в течение 6 мес. приема обоих препаратов, а также при динамическом УЗИ яичников и регистрации роста фолликулов.

Gast M. и Grabb G. [39] суммировали данные нескольких публикаций о влиянии низкодозированных КОК на менструальный цикл. Частота длительности менструальноподобной реакции в течение 3–5 дней колебалась в пределах 81–86 % в течение первых 24 циклов. Частота продолжительности менструальноподобной реакции, превышающей 5 дней, снизилась с 15,2 (до приема) до 10 % к 6–12-му циклу и до 4,2 % к 36-му циклу приема КОК. Интенсивность выделений уменьшилась у 22,8 % женщин, и только у 3,3 отмечено некоторое усиление кровяных выделений. Аменорея диагностировалась редко, частота ее колебалась от 0,4 до 1–3,1 %.

Частота «мажущих» кровяных выделений была выше в 1-м цикле приема КОК (8,6–11–31,7 %) и прогрессивно снижалась (до 1,5–8–11 %) в 6-м цикле. Сходные данные были получены о частоте «кровотечений прорыва» — она снизилась с 4,5–10 % до 0,78–6 % соответственно.

Как правило, все исследования проводились в возрастных группах женщин до 35 лет. Поэтому экстраполировать эти данные на женщин в перименопаузе следует с определенной осторожностью. Данные о реакции женщин в перименопаузе лишь накапливаются.

Таким образом, преимущества низкодозированных КОК в перименопаузе состоят в их высокой эффективности, в профилактике КС, снижении частоты нарушений менструального цикла, эстрогендефицитных, вегетативно-сосудистых и атрофических процессов, снижении риска развития остеопороза и др. Однако следует помнить о возможных системных побоч-



ных эффектах. Поэтому чрезвычайно важно учитывать общепринятые абсолютные и относительные противопоказания для применения КОК. Крайне важно объяснить женщине, что курение является абсолютным противопоказанием для использования КОК в перименопаузе.

### Прогестагены

При повышенном риске развития ИБС, миоме матки, эндометриозе, гиперпластических процессах эндометрия, мастопатии целесообразно назначать прогестагены. К ним относятся низкодозированные мини-пили, ВМС с левоноргестрелом (мирена), высокодозированные препараты МПА (депо-провера).

Суммируя клинический опыт и данные литературы, можно сделать следующие **выводы**:

- Применение контрацепции в перименопаузе показано при регулярных менструальных циклах или при чередовании их с нерегулярными.
- Контрацепция рекомендуется в течение 12 мес. после наступления менопаузы. Женщина должна быть предупреждена о возможности наступления беременности. Во избежание неприятных неожиданностей женщина должна помнить об этом, и лучшешний раз провести тест с ХГ на наличие беременности, измерить базальную  $T^{\circ}$  или применить УЗИ.
- Предпочтение следует отдать барьерным методам. Однако в возрасте перименопаузы нередко трудно начать применение презерватива, если не было соответствующего опыта в репродуктивном возрасте.
- Стерилизация является крайне радикальным, но надежным методом для перименопаузального возраста.
- ВМС у 40-летних женщин целесообразнее удалять после наступления менопаузы.
- Женщины могут продолжать принимать КОК после 40 лет, если они не курят, а другие факторы риска развития тромбозов и ИБС отсутствуют.
- Депо-провера уменьшает кровопотерю при менструации, предотвращает развитие климактерических симптомов;

отмечается лечебный эффект при гиперпластических процессах эндометрия, миоме матки, эндометриозе и мастопатии. Мини-пили и депо-провера эффективны как контрацептивы. При их применении могут появляться ациклические кровяные выделения.

- Внутриматочная система с левоноргестрелом (мирена) уменьшает менструальную кровопотерю. При появлении приливов и ночных потов рекомендуется дополнительно назначить оральные натуральные эстрогены: 2 мг/сут эстрадиола валерата (прогинова), 2 мг/сут 17 $\beta$ -эстрадиола (эстрофема), а также эстриол, орально или вагинально. Возможно также парентеральное использование эстрогенов в виде пластыря (климара) или геля (дивигель).

### 8.3.1. Неконтрацептивные эффекты КОК: влияние на доброкачественные опухоли и опухолевидные образования

#### Миома матки

В настоящее время значительно изменились и расширились наши представления о механизмах формирования и роста миомы матки, пересмотрена стратегия и тактика ведения пациенток при этом заболевании. Половые гормоны играют основную роль в росте и развитии миомы матки. В отличие от нормального миометрия, опухоль содержит гораздо больше РЭ на единицу объема ткани и поэтому чрезвычайно чувствительна к эстрогенам. В ткани миометрия количество РЭ меняется в течение менструального цикла, их число возрастает в фолликулиновую фазу, в отсутствие противодействующего влияния П.

В последние годы основополагающее значение приобретает «прогестероновая» гипотеза, в соответствии с которой не только 17 $\beta$ -эстрадиол, но и, в большей степени, П играют ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе роста опухоли. В течение лютеиновой фазы цикла, особенно у женщин репродуктивного

возраста, в ткани миомы матки одновременно возрастает митотическая активность и число РП (обеих изоформ РП — А и В) в сравнении с нормальным миометрием. Существенным подтверждением «прогестероновой» концепции является тормозящее действие антагониста РП RU-486 (мефипрестона) на развитие опухоли. *антиэстроген*

Установлено сочетанное взаимодействие между эстрогенами и П в сторону стимуляции пролиферативного потенциала клеточных элементов миомы матки за счет индуцирования ЭФР и его рецепторов. К митогенным ФР миомы матки относят также Прл, ИПФР, P450 ароматазу и антиген Ki-67. *Parazzini P*

К наиболее крупным исследованиям, в которых изучалось влияние КОК на миому матки, относится работа Parazzini P. и соавт. [40], которая проводилась в 2 этапа — с 1986 по 1990 гг., а затем была продолжена до 1997 г. — и включала 843 женщины с миомой матки. Контрольную группу составили 1557 женщин без генитальной патологии. Относительный риск развития миомы матки у женщин, использующих КОК, составил 0,3 (95 % ДИ 0,2-0,6) по сравнению с контрольной группой. При этом риск развития миомы матки снижался при увеличении продолжительности использования КОК: от 1,4 после менее 1 года использования до 0,5 после более 7 лет лечения. Второе исследование проводилось Оксфордской Ассоциацией Планирования Семьи и длилось 30 лет. Под наблюдением находилось 17 000 женщин, у 535 из которых к концу исследования была диагностирована миома матки и произведена гистерэктомия. Контрольную группу составили женщины, не имевшие патологии матки. Было выявлено, что риск развития миомы матки при длительном (более 12 лет) использовании КОК снижался примерно на 17 % за каждые 5 лет лечения.

Таким образом, несмотря на то, что П влияет на рост миомы матки вследствие нарушения экспрессии ФР и/или их рецепторов или изменения их активности, этого не происходит на фоне приема КОК. Вероятно, это объясняется длительным подавлением овуляции или тем, что в большинстве случаев в качестве прогестагенов в КОК используются производные 19-нортестостерона. Последнее согласуется с тем, что под влиянием

даназола, гестринона и антиэстрогенов также происходит подавление роста миомы матки.

Итак, к настоящему времени результаты большинства исследований, которые проводились с использованием как КОК первого поколения, содержавших более высокие дозы эстрогенов и прогестагенов, так и современных низкодозированных препаратов, свидетельствуют об их протективном влиянии на миому матки.

К сожалению, отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, в которых бы проводился УЗ-мониторинг миометрия на фоне использования КОК. Только в этом случае с уверенностью можно было бы говорить, что назначение КОК молодым женщинам будет служить профилактике развития у них миомы матки. Хотя современные руководства по использованию КОК не упоминают о развитии миомы матки в связи с приемом этих препаратов, по-видимому, при выборе метода контрацепции женщинам с небольшими или средних размеров миомами матки можно назначать эти препараты, но при этом проводить регулярное наблюдение за состоянием миоматозных узлов.

### **Доброкачественные опухоли яичников**

Как известно, термин «функциональные» кисты используется относительно фолликулярных и лютеиновых кист яичников. Эпидемиологические исследования с использованием высокодозированных КОК первого поколения выявили снижение частоты функциональных кист яичников, особенно лютеиновых, на фоне их приема. В последующем, при применении трехфазных или низкодозированных КОК, такое влияние было менее выраженным или вообще отсутствовало.

Снижение дозы стероидных гормонов в КОК привело к уменьшению подавления уровней гонадотропинов и половых стероидов. Следует учитывать, что степень подавления определяется не только дозой гормонов, но и типом прогестагена. Является общепризнанным, что чем выше уровень гонадотропинов, тем выше потенциальная возможность для персистенции фолликулов, особенно при использовании низкодозированных

или трехфазных КОК. Рост фолликула может наблюдаться до начала приема КОК, если препарат не используется с первого дня цикла, в случае пропуска приема таблеток и во время интервала. Поскольку выброс гонадотропинов подавляется, овуляции не происходит, однако фолликул продолжает персистировать. Кистозные образования являются преходящими и, как правило, исчезают в течение 1–2 менструальных циклов. Экспертная группа ВОЗ в 1991 г. пришла к заключению, что такие «фолликулоподобные» образования не относятся к разряду «кист», если их размеры не превышают 35 мм и они персистируют менее 4 недель.

Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали, что функциональные кисты яичников чаще, чем при приеме комбинированных, в том числе трехфазных контрацептивных препаратов, возникают при использовании препаратов, содержащих только прогестагены (мини-пили).

Наиболее часто встречающимися истинными яичниковыми образованиями являются тератомы или дермоидные кисты, эпителиальные опухоли (серозные или муцинозные цистаденомы) и эндометриоидные кисты яичников. Результаты проведенных исследований показали, что использование КОК не оказывает влияния на частоту возникновения цистаденом; в некоторых работах риск был ниже у женщин, использующих эти препараты в течение длительного времени или ранее их применявших, однако эти отличия не всегда были статистически значимыми. Что касается эндометриоидных кист яичников, то в одной из работ (114 случаев) выявлено статистически значимое увеличение риска эндометриоидных кист у женщин, когда-либо применявших КОК; в другой (311 случаев) — значительное снижение риска их образования на фоне КОК.

Лечение кист яичников в большинстве случаев является хирургическим, при этом ультрасонографические характеристики выявленного образования во многом определяют тактику лечения, позволяя в некоторых случаях наблюдать за пациенткой в течение некоторого времени или применить КОК. В 90–95 % случаев выявленное тонкостенное жидкостное образование является доброкачественным. Образование сложной структуры

требует хирургического лечения, поскольку велика вероятность, что оно является злокачественным. В независимости от того, получает ли пациентка КОК, выявление тонкостенного жидкостного образования требует проведения дифференциальной диагностики между «функциональной» и истинной кистой яичника.

Функциональные кисты, как уже говорилось выше, являются преходящими. Если такая киста выявлена на фоне КОК, их не следует отменять. Функциональная киста должна исчезнуть в течение 1–2 менструальных циклов. Если такое образование выявлено у женщины, не применяющей КОК, их можно назначить с целью более быстрого исчезновения «кисты». Однако результаты нескольких рандомизированных исследований показали, что выжидательная тактика в течение 1–2 менструальных циклов и использование КОК одинаковы по своей эффективности.

Таким образом, в отличие от высокодозированных КОК первого поколения, на фоне применения современных препаратов, особенно мини-пили, могут возникать «кисты», представляющие собой персистирующие фолликулы, спонтанно исчезающие и по этому не требующие оперативного лечения.

Истинные яичниковые образования персистируют и «не отвечают» на КОК. Даже если образование является токостенным жидкостным, но персистирующим, оно должно быть удалено хирургическим путем.

Как известно, при применении современных низкодозированных КОК в первые месяцы могут возникать «прорывные кровотечения», значительно влияющие на приверженность пациенток этому методу контрацепции.

#### **Возможные причины кровотечений:**

- Пропущенная или принятая с опозданием таблетка может привести к нарушению стабильности эндометрия и преждевременной десквамации эндометрия на отдельных участках. Очень важно, чтобы пациентка выдерживала необходимое 4-часовое «окно» — интервал между приемом таблеток не должен превышать 28 часов.

- Принятая по забывчивости вторая таблетка также может способствовать возникновению кровотечения.
- Эндометриоидные гетеротопии на шейке матки.
- Различная внутриматочная патология (полипы, ГЭ, ХЭ и др.).
- Истинные кистозные образования в яичниках.
- Влияние дополнительных факторов (сопутствующее медикаментозное лечение, заболевания, в том числе инфекционные, стрессорные воздействия, путешествие на самолете и др.).

**Меры для остановки и профилактики прорывных кровотечений:**

- Наибольшее значение в предотвращении «прорывных кровотечений» имеет этинилэстрадиол, поэтому можно перейти с препарата, содержащего 20 мкг (Логест, Мерсилон, Новинет), на препарат, в состав которого входит 30–35 мкг этинилэстрадиола (Жанин, Марвелон, Диане);
- Переход с трехфазного на монофазный препарат;
- Переход на препарат, в состав которого входит прогестаген, являющийся производным 19-нортестостерона;
- В течение одной недели принимать таблетку вместе с 1 г аскорбиновой кислоты или запивать грейпфрутовым соком;
- В течение 5 дней использовать НПВС.

Вышеуказанные рекомендации следует применять поочередно; в случае их неэффективности, необходимо провести дополнительное обследование пациентки, помня о том, что «гормонотерапия — это гормонодиагностика». Пациентка должна вести «менструальный календарь», что поможет не только выявить характер нарушений, но и возможное улучшение на фоне выполнения какой-либо из рекомендаций.

Как известно, лейомиосаркома редко развивается на фоне доброкачественных опухолей матки. Тем не менее при наблюдении за пациенткой с доброкачественными опухолями матки и яичников клиницист не должен забывать об онкологической настороженности [40].

Лямы  
\*\*\*

В заключение следует отметить, что гормональные контрацептивы являются современным высокоэффективным методом планирования семьи, оказывая также лечебный и профилактический эффекты. Преимущества применения гормональных контрацептивов всегда перевешивают риск возможных осложнений абортов, беременности и родов.

### Список литературы

1. *Mahler H.* // Планирование семьи. 1993. № 1. С. 22–24.
2. *Spitzer W. O., Lewis M. A., Heinlmann L. A. J. et al.* // *British. Medic. Journ.* 1996. Vol. 312. P. 83–88.
3. *Snissa S., Blois I., Spitzer W.O. et al.* // *Contraception.* 1997. Vol. 56. P. 141–146.
4. *Jick H., Jick S.S., Gurewich V. et al.* // *Lancet.* 1995. Vol. 346. P. 1589–1593.
5. *Vandenbroucke J. P., Koster T., Briet E. et al.* // *Lancet.* 1994. Vol. 344. P. 1453–1457.
6. Макацария А. Д., Джангидзе М. А., Бицадзе В. О. и др. // Проблемы репродукции. 2001. № 5. P. 39–43.
7. *Hemostasis and Thrombosis. P. Basis Principles and Clinical Practice / Ed. R.W. Colman et al. –The Fourth Edition, 2001.*
8. *Spinola P. G.* // In: *Advances in Gynecological Endocrinology / Eds. Genazzani A. R., Petraglia F. and Arteni P. G. 2002. P. 101–106.*
9. *Hopkins J.* // In.: *Essentials Contraceptive of Technology. Baltimore, USA. 1997. Vol. 7 (2). P. 7–21.*
10. *Coutinko E. M., Spinola P., Barbosa I. et al.* // *Contraception.* 1997. Vol. 55. P. 175–181.
11. *Гормональная контрацепция / Под ред. Прилепской В. Н. М., 1998. С. 45–53.*
12. *Coutinko E. M., Spinola P., Tomaz G. et al.* // *Contraception* 2000. Vol. 61. P. 277–280.
13. *Nillson C. G., Haukkamaa M., Vierola H., Luukkainen T.* // *Clin. Endocrinol.* 1982. Vol. 17. P. 529–536.
14. *Dallenbach-Hellweg G. G.* // *Histopathology of the endometrium. Berlin, Springer, 1987. P. 158–200.*
15. *Zhu P., Luo H. Z., Xu R. H. et al.* // *Contraception.* 1989. Vol. 40. P. 425–438.



16. *Lu S. M.* // *Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chin.* 1991. Vol. 26. P. 293–294, 323.
17. *Andersson K., Mattsson L. A., Rybo G. et al.* // *Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 79. P. 963–967.
18. *Rutanen E. M.* // *Gynec. Forum.* 1998. Vol. 3 (3). P. 11–14.
19. *Andersson K., Rybo G.* // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 97. P. 690–694.
20. *Crosignani P. G., Oldani S., Vercellini P. et al.* // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 20. P. 257–263.
21. *Barrington J. W., Bowen-Simpkins P.* // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 104. P. 614–616.
22. *Lahteenmaki P., Haukkamaa M., Puolakka J. et al.* // *Br. Med. J.* 1998. Vol. 316. P. 1122–1126.
23. *Franks A. L., Beral V., Cates W. Jr., Hogul C. J.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 1120–1123.
24. *Suger A., Iiomi A.* // Abstract 14-th World Congress of Gynecol. and Obstet. (FIGO). Canada, Montreal. 1994.
25. *Batar I.* // *Gynec. Forum.* 1998. Vol. 3 (3). P. 14–17.
26. *Гормональная контрацепция* / Под ред. Прилепской В. Н. — М., 1998. С. 30–44.
27. *Уварова Е. В.* // в кн.: *Практическая гинекология* / Под ред. Кулакова В. И. и Прилепской В. Н. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. С. 546–568.
28. *Прилепская В. Н., Оганезова М. В.* // в кн.: *Практическая гинекология* / Под ред. Кулакова В. И. и Прилепской В. Н. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. С. 615–621.
29. *D'Arcangues C., Snow R.* // In: Rabe T., Runnebaum B., eds. *Fertility Control Update and Trends.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. P. 121–49.
30. *Nebb A. M. C., Russell J., Elstein M.* // *Br. Med. Journ.* 1992. Vol. 305. P. 927–931.
31. *Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation* // *Lancet.* 1999. Vol. 353. P. 697–702.
32. *Gray R. H.* // *J. Biosoc. Sci.* 1972. Suppl. 6. P. 97–115.
33. *Consensus on menopause research* / Eds. P. P. A. Van Keep, J. M. Kellerhals. Zancaster. P. MTP, PRESS, 1976.
34. *Birkhauser M. J.* // *J. Gynecol. Endocrinol.* 1996. No. 10 (Suppl. 4). P. 53–54.
35. *Pitkin J.* // *Maturitas*, 2000. No. 34 (Suppl. 1). P. 29–36.

36. *Schneider N. P. G.* // *Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 1997. Vol. 2 (2). P. 95–100.
37. *Buchler J. W., Kannitz A. M., Hogul C. J. et al.* // *J. Am. Med. Assoc.* 1986. Vol. 555. 356 S.
38. *Trussell J., Westoff C. F.* // *Fam. Plann. Perspec.* 1980. Vol. 12. P. 246–249.
39. *Gast M. J., Grabb G.* // *J. Gynecol. Endocrinol.* 1998. No. 12 (Suppl. 14). P. 31–34.
40. *Parassini P. et al.* // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 106. P. 857–60.

## Медико-биологические проблемы климактерия и постовариэктомии

### 9.1. Перименопауза — от контрацепции до заместительной гормонотерапии

Для перименопаузы характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

- прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
- прогрессирующее снижение уровня  $E_2$  крови;
- снижение секреции ингибина яичниками;
- прогрессирующее повышение уровня ФСГ в крови;
- урежение частоты овуляторных циклов;
- снижение фертильности.

В практической деятельности врачу-гинекологу нередко приходится решать следующие основные сложные *проблемы периода перименопаузы*:

- контрацепция;
- восстановление фертильности;
- лечение ДМК у женщин с метаболическими нарушениями;
- лечение климактерических расстройств.

Сложность решения этих проблем объясняется главным образом возрастом женщины, в котором частота экстрагенитальных заболеваний растет, а соответственно растут и про-

тивопоказания для беременности и различных медикаментозных препаратов.

*Контрацепция в перименопаузе* (см. гл. 8 «Гормональная контрацепция»). Возникает закономерный вопрос: «Когда целесообразно переходить от применения гормональной контрацепции к ЗГТ?».

В настоящее время является принятым положение о том, что этот переход целесообразно проводить в возрасте 50–51 года. Однако мы не можем быть уверены, что наступила менопауза. Поэтому рекомендуется отменить КОК и в течение 4–6 и более недель наблюдать за состоянием женщины: отсутствие или появление «менструации» и симптомов КС, указывающих на дефицит эстрогенов. Если ФСГ крови  $> 30$  МЕ/л, а  $E_2 < 100$  пмоль/л, то можно говорить о наступлении менопаузы. Следовательно, целесообразно переходить на применение ЗГТ. Крайне важно предупредить женщину, что ЗГТ не обладает контрацептивным эффектом.

В перименопаузе назначается двух- или трехфазная ЗГТ (см. разд. 9.5. «Терапия климактерических расстройств»).

### **Восстановление фертильности в перименопаузе**

Основные причины обращений к врачу: гибель детей, поздний или повторный брак, бесплодие или невынашивание беременности в позднем репродуктивном возрасте, овариэктомия в молодом возрасте, социально-экономические факторы. Использование и популяризация ВРТ (ЭКО с использованием яйцеклетки донора), изменение положения женщины в обществе способствуют увеличению числа обращений с целью восстановления фертильности в перименопаузе.

Основные причины снижения фертильности в перименопаузе:

- уменьшение числа ооцитов в яичниках;
- снижение чувствительности фолликулов к гонадотропной стимуляции;
- повышение частоты ановуляторных циклов;
- снижение числа овулирующих ооцитов;

- снижение чувствительности эндометрия к половым стероидам;
- увеличение частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний;
- возраст партнера.

При сохранении спонтанной беременности риск осложнений для матери и ребенка резко возрастает. Материнская смертность в возрасте 40–50 лет в 4 раза выше, чем в возрасте 20–30 лет [1].

В последнее десятилетие обсуждается вопрос о целесообразности восстановления фертильности у женщин в перименопаузе с различных точек зрения: медицинской, юридической, демографической, генетической, религиозной и пр. Широкая реклама успехов медицины, использование ооцитов молодых здоровых доноров, ранняя диагностика состояния плода и своевременное прерывание беременности увеличили число обращений женщины в перименопаузе. Нередко отмечается страстное желание женщин повторно испытать чувство материнства, «продлить молодость».

Вопрос о восстановлении фертильности в перименопаузе решается консультативно с учетом следующего:

- оценка здоровья супругов, психосоциальной и материальной ситуации в семье;
- целесообразность ЭКО с использованием яйцеклетки донора;
- максимальное информирование супружеской пары о риске для матери и плода, о возможной стимуляции онкологических и других заболеваний;
- предварительная подготовка эндометрия препаратами натуральных эстрогенов (эстрофем, прогинова);
- оценка здоровья матери и плода в период беременности;
- пренатальная и антенатальная диагностика оплодотворенной яйцеклетки, эмбриона и плода.
- максимально щадящее родоразрешение.

Таким образом, восстановление фертильности в перименопаузе — вопрос сложный и неоднозначный. В каждом конкретном

случае он решается индивидуально с учетом медицинских, социальных и юридических аспектов. Медицинские журналы должны шире отражать проблемы позднего материнства и отцовства, а также проблемы здоровья детей. Мы не призываем к активному восстановлению фертильности в перименопаузе, но акцентируем внимание на существовании проблемы, отношение к которой не может быть однозначным.

Если в перименопаузе возникают задержки менструации, свидетельствующие о возрастной гипофункции яичников, то нередко в таких случаях возникают симптомы типичного КС, реже — УГР, остеопения и/или остеопороз и др.

Таблица 9.1

### Классификация климактерических расстройств

---

#### I группа — ранние симптомы (типичный КС)

Вазомоторные	приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение
Эмоционально-вегетативные	раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо

#### II группа — средневременные

Урогенитальные	сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгии, недержание мочи
Кожа и ее придатки	сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос

#### III группа — поздние обменные нарушения

сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, атеросклероз), постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера

---

Большая гамма климактерических расстройств в значительной степени объясняется генитальной и экстрагенитальной локализацией РЭ и РП (табл. 9.2).

Таблица 9.2

### Органы-мишени для половых гормонов

Репродуктивные мишени	Нерепродуктивные мишени
Половой тракт	Мозг
Гипоталамус и гипофиз	Сердечно-сосудистая система
Молочные железы	Костно-мышечная система
	Уретра и мочевого пузыря
	Кожа и волосы
	Толстый кишечник
	Печень (метаболизм липидов, синтез ГСПС и др.)

### Нейроэндокринные эффекты в климактерии

**II фаза климактерия — постменопауза.** Состояние гипергонадотропного гипогонадизма, развившегося на фоне возрастного снижения и «выключения» функции яичников, которое характерно для женщин в постменопаузе, может сопровождаться развитием различных нейроэндокринных изменений, в частности изменением функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. В состоянии постменопаузы изменяется синтез, выделение и активность нейротрансмиттеров, пластичность и синаптические связи нейронов.

Механизм нейроэндокринных изменений на уровне гипоталамической и лимбической систем заключается в снижении дофаминергического тонуса и увеличении норадренергического тонуса, что связано со снижением активности опиоидергической системы. Клинические проявления изменения функции гипоталамической системы в менопаузе и после овариэктомии состоят в появлении приливов жара и повышенной потливости, гипертензии и/или ожирения. Эмоциональные нарушения, беспокойство, депрессия, диссомния, болевой синдром, когнитивные расстройства в постменопаузе отражают нарушения функции лимбической и других систем [2].

Поскольку типичный КС детально изложен во многих руководствах и монографиях [3, 4], мы сочли возможным более

детально остановиться на УГР и поздних обменных нарушениях.

## 9.2. Урогенитальные расстройства

УГР — это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта (мочевом пузыре, уретре, влагалище), а также в связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна.

Установлено единое эмбриональное происхождение всех структур нижнего отдела урогенитального тракта и наличие в них рецепторов к стероидным гормонам и, главное, к эстрогенам [5], а также роль эстрогенного дефицита в развитии всех клинических проявлений УГР. Нередко УГР сочетается с остеопенией и остеопорозом (56,2 %) и с дислиппротеинемией (86,2 %) [6].

Развитие атрофических процессов в структурах урогенитального тракта приводит к развитию симптомов УГР: атрофического вагинита, атрофического цистоуретрита, истинного недержания мочи при напряжении и смешанного недержания мочи, опущения стенок влагалища (пролапса гениталий).

В климактерии эстрогенный дефицит приводит к прекращению пролиферативных процессов во влагалище, вследствие чего исчезает гликоген, а из влагалищного биотопа частично или полностью (в зависимости от степени эстрогенного дефицита и возрастных метаболических нарушений) элиминируется основной компонент биотопа — лактобациллы. Происходит колонизация вагинального биотопа как экзогенными микроорганизмами, так и эндогенной флорой, возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний влагалища и развития восходящей урологической инфекции. Возможна колонизация влагалища так называемой «фекальной» микрофлорой — энтерококками, колиформными бактериями, источником которых является кишечник. Другим взглядом на состояние микроценоза влагалища в климактерии является мнение Е. Ф. Киры (1995) о том, что преобладающей патологией у женщин в постменопаузе



является бактериальный вагиноз, частота которого достигает 60 % [7]. Однако кишечную палочку, по данным различных авторов, выделяют у 5–30 % здоровых женщин. Обнаружение отдельных видов микроорганизмов, в том числе и колиформной, грамотрицательной микрофлоры, еще не позволяет дать объективную оценку состояния вагинального микроценоза.

Эстрогенный дефицит в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии, вплоть до резко выраженной. Именно этим фактом можно объяснить развитие сухости влагалища и диспареунию. Диаметр артерий влагалища уменьшается, снижается количество мелких сосудов и истончаются их стенки, что вместе с атрофией эпителия является причиной изменения цвета влагалищной стенки и снижения трансудации, а также усугубления симптомов атрофического вагинита с возрастом [8]. Сходные изменения отмечаются и в венах влагалища.

Наиболее частыми клиническими симптомами атрофического вагинита являются: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, рецидивирующие вагинальные выделения, контактные кровянистые выделения, опущение стенок влагалища.

Основными методами объективной диагностики атрофического вагинита являются: цитологическое исследование, определение pH вагинального содержимого, расширенное кольпоскопическое исследование, микробиологическое исследование.

Несмотря на все имеющиеся условия для развития вторичной инфекции, а именно: наличие эстрогенного дефицита в постменопаузе; снижение титра лактобацилл или элиминацию их из вагинального биотопа на фоне обнаружения в небольшом титре колоний условно-патогенных микроорганизмов; высокий уровень pH (6,7–7,0); низкое значение зрелости вагинального эпителия (35–40), изменения микроценоза не выходили за рамки атрофического кольпита, воспалительная реакция отсутствовала (количество лейкоцитов во влагалищном содержимом не превышает 10 в поле зрения). Следовательно, можно предполагать развитие качественно иных, чем в репродуктивном возрасте, механизмов защиты урогенитального тракта от развития вторичной инфекции.

Биопсия влагалищной стенки и изучение состояния ее локального иммунитета у больных с атрофическим вагинитом позволили выявить активацию эфферентных компонентов Т-клеточного звена иммунитета, имеющую коррелятивную зависимость со степенью тяжести УГР, что, по-видимому, играет важную защитную роль от развития вторичной восходящей инфекции у постменопаузальных женщин.

Симптомы *атрофического цистоуретрита* (уретрит, тригонит, уретральный синдром или дизурия) с нарушением контроля мочеиспускания или без него встречаются практически с той же частотой, что и симптомы атрофического вагинита, и нередко сочетаются с ними.

Один из самых распространенных терминов, обозначающих симптомы атрофического цистоуретрита, — «уретральный синдром». Основной причиной данного заболевания служит эстрогенный дефицит. Определенную роль могут играть также инфекция, воспаление парауретральных желез, авитаминоз, аллергия, психические заболевания и т. д.

Симптомами атрофического цистоуретрита являются:

- поллакиурия — учащение позывов к мочеиспусканию в течение дня (более 6–8 эпизодов) с уменьшением количества мочи;
- цисталгия — учащенное, болезненное мочеиспускание, сопровождающееся чувством жжения во влагалище в течение дня; часто ощущаются боли в области мочевого пузыря и рези в уретре при мочеиспускании;
- никтурия — учащение позывов к мочеиспусканию в ночное время.

Симптомы атрофического цистоуретрита могут быть изолированными или сочетаться с недержанием мочи при напряжении.

Установлено, что соединительная ткань у женщин, удерживающих мочу, значительно отличается от таковой у женщин с истинным недержанием мочи при напряжении, как по общему количеству, так и по качеству коллагена [9]. Возможно, играет роль генетический дефект соединительной ткани, что влияет на

механизм уретральной поддержки и может способствовать развитию в климактерии стрессорного недержания мочи.

Сочетание симптомов УГР у 78 % женщин в климактерии легло в основу выделения В. Е. Балан (1998) трех степеней тяжести УГР [6].

*К легкой степени* относится сочетание симптомов атрофического вагинита и «сенсорных» симптомов атрофического цистоуретрита без нарушения контроля мочеиспускания: сухость, зуд, чувство жжения во влагалище, неприятные выделения, диспареуния, поллакиурия, никтурия, цисталгия.

*К средней тяжести* относится сочетание симптомов атрофического хронического вагинита, цистоуретрита и недержания мочи при напряжении.

*К тяжелой степени* относятся симптомы атрофического вагинита и цистоуретрита в сочетании с недержанием мочи при напряжении и эпизодами неудержания мочи. Таким образом, критерием тяжести УГР является наличие симптомов недержания мочи.

Недержание мочи при напряжении и недержание мочи не только определяют степень тяжести УГР, но и снижают качество жизни — при средней степени тяжести УГР на 16,0 %, при тяжелой степени УГР на 70,5 % [6].

### 9.3. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе

В увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе могут играть роль несколько факторов.

I группа — обменные факторы:

- 1 — изменение обмена липидов и липопротеинов;
- 2 — изменение обмена инсулина и углеводов;
- 3 — изменение гемостаза и фибринолиза.

II группа — необменные изменения:

- 1 — дисфункция эндотелиальных клеток;
- 2 — изменение функции сердца и гемодинамики;
- 3 — прочие механизмы.

## **Изменения метаболизма липидов и липопротеинов в менопаузе**

В постменопаузе повышаются плазменные уровни общего холестерина и ХС-ЛПНП, а также общих триглицеридов и снижаются ХС-ЛПВП. Это происходит за счет возрастных изменений и в результате потери защитного влияния эстрогенов, так как подобные изменения происходят у молодых женщин после овариэктомии. Влияние эстрогенов на обмен липидов состоит в следующем [10]:

- повышение продукции больших, богатых триглицеридами (ТГ) частиц ХС-ЛПОНП, что сопровождается повышением уровня общих ТГ крови;
- снижение ХС-ЛПНП посредством повышения числа печеночных рецепторов к ХС-ЛПНП, что в последующем ведет к усилению катаболизма ХС-ЛПНП;
- эстрогены могут тормозить активность печеночной триглицерид-липазы, что ведет к повышению ХС-ЛПВП из-за задержки их клиренса.

Повышенные уровни ХС и ХС-ЛПНП относятся к важным факторам риска заболеваний сердца у мужчин, но не у женщин. *У женщин более важными факторами риска являются низкие уровни ХС-ЛПВП и высокие уровни ТГ [11].*

Снижение уровней ХС-ЛПВП ведет к снижению возможности удаления холестерина из стенок артерий. Показано, что женщины с уровнем общего холестерина до 240 мг/дл при уровне ЛПВП выше 50 мг/дл не обладают повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Наоборот, риск повышается у женщин с общим уровнем холестерина менее 200 мг/дл в комбинации с уровнем ЛПВП менее 50 мг/дл. Пограничным для ЛПВП является уровень менее 50 мг/дл, значимость его как фактора риска равнозначна уровню даже менее 35 мг/дл у мужчин. Все эти изменения способствуют повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## **Обмен инсулина в постменопаузе**

Дефицит эстрогенов в постменопаузе может играть роль и в изменении обмена глюкозы и инсулина (табл. 9.3).

Таблица 9.3

## Обмен инсулина в постменопаузе

Повышение	Снижение
концентрации инсулина	секреции инсулина
ИР	элиминации инсулина
центрального (андроидного) ожирения	инсулиночувствительности в периферических тканях

Инсулин стимулирует аккумуляцию липидов, пролиферацию гладкомышечных волокон стенки артерий, повышает антифибринолитическую активность посредством стимуляции продукции ингибитора активации плазминогена-1 (ИАП-1). Нельзя не согласиться с точкой зрения R. M. Krauss (1996), что ИР в постменопаузе нередко может быть центром «запутанной паутины» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Поскольку в постменопаузе увеличивается частота развития диабета 2-го типа, ИР может вести к атерогенным изменениям в эндотелии сосудов, что способно вести к гипертензии и изменять эластичность сосудов.

Повышенный уровень андрогенов, избыточный абдоминальный жир, гипертензия и повышенный уровень катехоламинов, связанный с ИР, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. Серия метаболических изменений, связанных с ИР, называется синдромом X.

Система гемостаза в постменопаузе может характеризоваться повышением фибриногена, факторов VII- $\alpha$  и VII-с, ИАП-1, которые связаны с ИР и дислипотеинемией.

С учетом изложенных метаболических изменений и их взаимосвязи представляется оправданным введение термина «менопаузальный метаболический синдром». Теоретически многие из этих нарушений могут быть явно или скрыто взаимосвязаны, поскольку выявлены механизмы, посредством которых последствия одного нарушения потенцируют другие.

Основные составляющие менопаузального метаболического синдрома представлены в табл. 9.4.

Таблица 9.4

### Основные компоненты менопаузального метаболического синдрома

Повышение		Снижение
концентрации ТГ и ЛПНП в сыворотке крови	Абдоминальное ожирение	концентрации ЛПВП <sub>2</sub>
количества абдоминального жира	Увеличение отношения объема талии к объему бедер (норма ОТ/ОБ = 0,8)	элиминации ТГ
концентрации инсулина	Индекс массы тела	элиминации инсулина
уровня мочевой кислоты в крови	$\frac{\text{вес, кг}}{(\text{рост, м})^2} \left( \frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right)$	секреции инсулина поджелудочной железой
концентрации фибриногена и фактора VII и ИАП-1	ИМТ = 19–25 — норма; 26–9 — избыточный вес; > 30 — ожирение	
	Инсулинорезистентность	

Механизмы влияния дефицита эстрогенов на сердечно-сосудистую систему можно представить следующим образом:

- повышение в крови уровня общего холестерина, его атерогенных фракций — ЛПНП и ЛПОНП, аполипопротеина В (апо-В), снижение антиатерогенной фракции холестерина — ЛПВП;
- изменение метаболизма глюкозы и инсулина, развитие ИР;
- изменение факторов гемостаза: увеличение уровней плазменного фибриногена, VII фактора и ИАП-1;
- увеличение уровня гомоцистеина в крови, обладающего атерогенным и тромбогенным эффектами;
- андройдный тип распределения жира;
- изменение эндотелийзависимой сосудистой релаксации: уменьшение синтеза оксида азота и простациклина — вазодилаторов; повышение синтеза эндотелина-1 и тромбоспандина — вазоконстрикторов;
- повышение периферического сосудистого сопротивления;
- изменение эндотелий-зависимой сосудистой релаксации в связи с увеличением потока кальция в ГМК.

## 9.4. Дегенеративные изменения в ЦНС (болезнь Альцгеймера)

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее частая причина деменции, характеризуется снижением памяти на текущие события, невозможность запоминать и воспроизводить новую информацию, нарушением разговорной речи и пространственной ориентации, снижением способности к логическим рассуждениям.

При БА в паренхиме между телами нейронов образуются бляшки, состоящие из ядра, представленного  $\beta$ -амилоидным пептидом, окруженным нейритами; отмечается выраженная дегенерация нейронов преимущественно в области гиппокампа и базальных ядер.

**Этиология и патогенез.** Развитие БА к 60 годам (30, 40, 50 лет), как правило, обусловлено наследственным характером заболевания по аутосомно-доминантному типу [13]. При семейных формах заболевания выявлены точечные генные мутации и вовлечены гены, локализованные на хромосомах 1, 14 и 21.

Полиморфизм аполипопротеина E (апо-E), участвующего в транспорте липидов и репарации нейронов, влияет на риск развития БА. Аллели  $E_4$  апо-E обуславливают повышение риска БА в 3 раза [14].

В развитии поздних форм БА определенную роль может играть гипозестрогения. Отмечено, что уровень эстрона ( $E_1$ ) у женщин с БА был значительно ниже, чем у относительно здоровых женщин того же возраста. Установлено, что уровень  $E_1$  в постменопаузе коррелирует с весом. Кроме того, при ожирении, как правило, отмечается низкий уровень глобулина, связывающего эстрогены, что может вести к повышению свободных биологически активных эстрогенов, оказывающих биологический эффект. Больные с БА, как правило, имеют массу тела ниже, чем женщины того возраста без БА. У женщин с массой тела более 68 кг риск развития БА на 30 % ниже, чем у женщин с массой тела менее 56 кг [15]. Отмечено повышение риска БА при ранней менопаузе.

Существует множество предполагаемых механизмов, согласно которым дефицит эстрогенов в менопаузе может привести к развитию БА. Соответственно, изучается эффективность эстрогенов для профилактики и лечения БА.

Влияние дефицита эстрогенов на когнитивные функции, нарушенные при БА, говорит в пользу гипотезы о протективном влиянии эстрогенов.

В табл. 9.5 суммированы предполагаемые факторы риска БА и факторы защиты.

Таблица 9.5

**Предполагаемые факторы риска БА и факторы защиты  
[Paganini-Hill A., 1999]**

<b>Риск</b>	<b>Защита</b>
преклонный возраст	ЗГТ эстрогенами в постменопаузе
случаи БА в семье	прием противовоспалительных препаратов
E <sub>4</sub> аллель гена апо-Е	прием антиоксидантов
мутация специфических локусов хромосом 1, 14, 21	курение (?)
случаи болезни Дауна в семье	
женский пол	
депрессии	
черепно-мозговая травма	
заболевания щитовидной железы	
низкий уровень образования	
влияние алюминия	

В экспериментах на животных и в культуре тканей показано, что эстрогены способствуют сохранению и регенерации нервных элементов в участках выраженных дегенеративных изменений при БА. Эстрогены регулируют влияние белков, способствующих росту аксонов, а также деформированию синапсов.

При БА отмечена гибель холинергических нейронов, снижается активность фермента холинацетилтрансферазы. Эстрогены



увеличивают активность этого фермента [16], а также воздействуют на астроциты и глиоциты, которые улучшают функцию нейронов. Эстрогены обладают также противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, снижают апоптоз, усиливают кровоток и способствуют разрушению предшественников амилоида.

Несмотря на столь множественные положительные эффекты эстрогенов на мозг, не удалось доказать их лечебный эффект при БА. Однако данные многочисленных эпидемиологических исследований показали, что у женщин, получавших ЗГТ, БА развивалась на 35–60 % реже, чем у не принимавших ее [17, 18]. Следовательно, ЗГТ может оказывать профилактический эффект наступления БА либо задерживать проявления БА.

## 9.5. Терапия климактерических расстройств

Поскольку в климактерии и после овариэктомии большинство заболеваний возникает в результате снижения и «выключения» функции яичников, то логичным представляется использование ЗГТ.

Цель ЗГТ — фармакологически заменить гормональную функцию яичников у женщин с дефицитом половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормонов, которые бы реально улучшили общее состояние больных, обеспечили профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались побочными эффектами эстрогенов и прогестагенов. Слово «заместительная» не совсем отражает суть терапии, так как нецелесообразно добиваться уровней гормонов как у молодых здоровых женщин.

### Основные принципы и показания для назначения ЗГТ:

- I — типы эстрогенов. Использование для ЗГТ лишь «натуральных» эстрогенов и их аналогов;
- II — дозы эстрогенов низкие и должны соответствовать таковым в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;

- III — сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке;
- IV — женщинам с удаленной маткой показано применение монотерапии эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме. Если показанием к гистерэктомии были эндометриоз или рак эндометрия, то используется комбинация эстрогенов с прогестагенами или с андрогенами либо монотерапия прогестагенами или андрогенами;
- V — для профилактики остеопороза, БА и лечебного эффекта при мочеполовых расстройствах продолжительность ЗГТ должна составлять минимум 4 года и более согласно информированному желанию пациентки.

Необходимо предоставлять женщинам соответствующую информацию, которая позволяла бы им давать информированное согласие на проведение ЗГТ. Все женщины должны быть проинформированы:

- о возможном влиянии краткосрочного дефицита эстрогенов, а именно о возникновении ранних типичных симптомов КС и о последствиях продолжительного дефицита половых гормонов — остеопорозе, сердечно-сосудистых заболеваниях и др.;
- о положительном влиянии ЗГТ, которая может облегчать и устранять ранние климактерические симптомы, а также реально служить профилактике остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний.
- о противопоказаниях и побочных эффектах ЗГТ.

#### **Показания к применению ЗГТ:**

- ранняя и преждевременная менопауза (< 40 лет);
- длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- первичная аменорея, кроме аплазии матки (синдрома Майера—Рокитанского—Кюстера);

- искусственная менопауза (хирургическая, рентген, радиотерапия);
- ранние вазомоторные симптомы КС в пременопаузе;
- УГР;
- наличие факторов риска остеопороза (см. гл. 10).

Для обеспечения оптимального клинического эффекта с минимальными побочными реакциями крайне важно определить наиболее приемлемые оптимальные дозы, типы и пути введения гормональных препаратов.

Основными показаниями для назначения ЗГТ в пременопаузе чаще всего являются ранние типичные проявления КС и — реже — урогенитальные симптомы.

В постменопаузе принято выделять кратковременные и долговременные показания (табл. 9.6).

Таблица 9.6

### Показания к ЗГТ в постменопаузе

Кратковременные	Долговременные
Терапевтическое воздействие на симптомы:	Профилактика:
– нейровегетативные	– остеопороза
– вазомоторные	– депрессии
– косметические	– БА
– урогенитальные	

Назначаемая длительная ЗГТ (более 4 лет) играет как лечебную, так и профилактическую роль.

Существуют следующие основные типы препаратов для ЗГТ:

- препараты, содержащие эстрогены (монотерапия);
- комбинация эстрогенов с прогестагенами, в различных режимах (циклическом или непрерывном);
- комбинация эстрогенов с андрогенами;
- монотерапия прогестагенами или андрогенами (используется редко).

«Натуральные» эстрогены — препараты эстрогенов, которые по химической структуре идентичны  $E_2$ , синтезируемому в организме женщин:

1. Синтетический «натуральный» эстрадиол-17 $\beta$ .
2. Эстрадиола валерат ( $E_2V$ ), который в печени подвергается биотрансформации в  $E_2$ . Поэтому эстрадиола валерат рассматривают как предшественника натуральных эстрогенов, которые образуются в организме из синтетических. Он попадает в кровоток после превращения его в печени в натуральный эстроген —  $E_2$ .
3. Конъюгированные эстрогены получают из мочи жеребых кобыл. Поэтому более правильно употреблять термин «конъюгированные эквин-эстрогены».

В России зарегистрировано несколько препаратов эстрогенов для орального и парентерального применения, содержащих эстрадиол-17 $\beta$ , эстрадиола валерат, эстриол, конъюгированные эстрогены (табл. 9.7).

Таблица 9.7

### Оральные препараты, содержащие эстрогены

Наименование	Тип эстрогена	Доза, мг
Прогинова	Эстрадиола валерат	2 (1)
Эстрофем	Эстрадиол-17 $\beta$	2
Премарин	Конъюгированные эквин-эстрогены	0,3; 0,625; 1,25; 2,5
С.Е.С.	Конъюгированные эстрогены	0,3; 0,625; 0,9; 1,25
Овестин	Эстриол	2 (1) 1-2

Эстриол ( $E_3$ ) — препараты, содержащие эстриол, наименее биологически активные. Эстриол обладает выраженным кольтропным эффектом, поэтому широко используется как орально, так и местно (вагинально) при УГР.

В течение последних 20–25 лет в Европе доминируют препараты для ЗГТ, содержащие эстрадиол-17 $\beta$  и эстрадиола валерат; препараты конъюгированных эстрогенов применяются не

так широко, как в США. В состав конъюгированных эстрогенов входит несколько компонентов (около 10), и метаболизм каждого из них до конца не уточнен.

Эстрогенные препараты выпускаются в различных дозах. Установлены оптимальные дозы эстрогенных препаратов (табл. 9.8).

Таблица 9.8

### Оптимальные дозы эстрогенов\*

Типы эстрогенов	Доза, мг/день
Конъюгированные эквин-эстрогены	0,625
Эстрон сульфат	1,25
Эстрадиол-17β — орально	1–2
Эстрадиол-17β — трансдермально	0,05
Эстрадиол-17b — имплант	25,0 мг/6 мес.

\* Приведенные дозы рекомендуются женщинам в пятой-шестой декаде жизни. Молодым женщинам могут потребоваться более высокие дозы.

### Характеристика оральных эстрогенов (ОЭ):

- Оказывают положительные клинический и биохимический эффекты при различных климактерических расстройствах.
- Более удобны в применении.
- Оказывают более выраженный положительный эффект при дислипотеинемии.
- При заболеваниях ЖКТ возможно неполное всасывание.
- Требуется большие дозы для достижения терапевтического эффекта.
- Подвергаются активному метаболизму при прохождении через печень.
- Повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез различных биологически активных веществ: факторов свертывания крови, ангиотензиногена, ГСПС, тироксинсвязывающего глобулина.

### Неблагоприятное влияние ОЭ:

- Повышение синтеза триглицеридов, особенно под влиянием конъюгированных эквин-эстрогенов, что может быть связано также с ГИ, с увеличением концентрации факторов прокоагуляции.
- Пациентки иногда могут не «отвечать» на оральную ЗГТ, что может быть связано с измененной чувствительностью или с активным «связыванием» эстрогенов ГСПС или с нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте.
- Прием ОЭ предрасполагает к образованию камней в желчном пузыре, так как может снижаться синтез желчных кислот.

Изложенные факторы могут влиять на фармакокинетику гормональных препаратов, вызывать колебания их уровней в крови. При заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта нарушается всасывание и метаболизм гормональных препаратов.

И все же следует отметить, что таблетки — самая традиционная форма лекарств для наших пациенток — дешевле, чем другие формы; накоплен длительный опыт их применения у врачей и больных.

Создаются и другие формы эстрогенных препаратов для улучшения приемлемости ЗГТ, получения стабильного уровня их в сыворотке крови и, соответственно, для повышения эффективности (рис. 9.1).

*Парентеральный* путь введения преследует основную цель — быстрее и без потерь доставить лекарственные вещества во внутренние среды организма. Эстрогены — жирорастворимые вещества, которые, проникая через кожу, всасываются в кровь и оказывают системное воздействие. Разработаны специальные терапевтические системы для обеспечения чрескожного поступления лекарственных веществ в системный кровоток. Такие системы представляют собой особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание

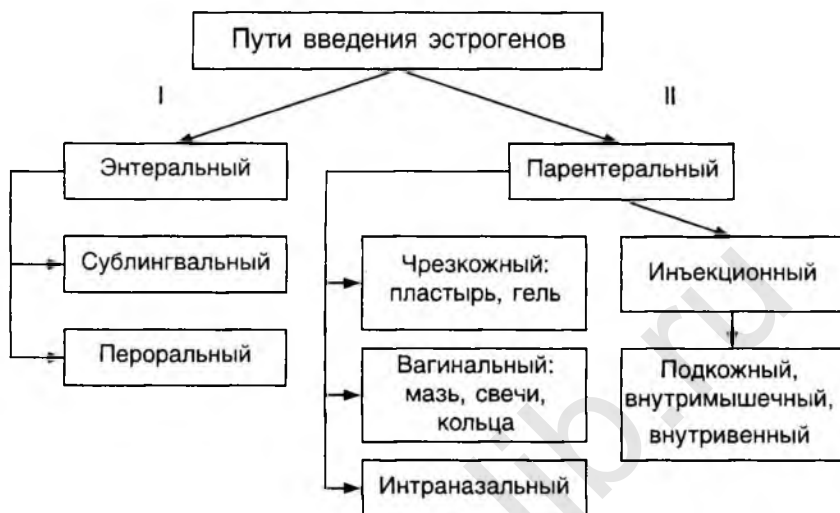


Рис. 9.1. Пути введения эстрогенов

лекарственного вещества, за счет чего пролонгируется его действие (табл. 9.9).

Таблица 9.9

### Препараты эстрогенов для парентерального введения, зарегистрированные в России

Препараты	Состав	Доза, мг/сут
Пластыри:		
Климара, 7-дневный курс	Эстрадиол	0,05
Дерместрил, 3-дневный курс	Эстрадиол	0,05
Гель:		
Дивигель	Эстрадиол	0,5–1,0
Эстрогель	Эстрадиол	1,5
Имплантаты:		
Имплантат с E <sub>21</sub> , 6-месячный курс	Эстрадиол	25,0
Свечи, мази:		
Овестин	Эстриол	0,5–1,0

### Показания для парентерального введения эстрогенов для ЗГТ:

- нечувствительность к оральной ЗГТ;
- заболевания печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечная мальабсорбция;
- гиперкоагуляция, высокий риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до- и на фоне оральных, особенно конъюгированных эквин-эстрогенов;
- гипертензия ( $> 170-180$  мм рт. ст.);
- ГИ;
- повышенный риск образования камней в желчных путях;
- курение;
- мигренозные головные боли;
- для снижения ИР и улучшения толерантности к глюкозе;
- для повышения приемлемости ЗГТ.

*Трансдермальное введение эстрогенов позволяет:*

- избежать их прохождения через печень и, соответственно, исключить метаболизм в ней (инактивацию путем превращения в сульфаты и глюкуронидаты);
- поддерживать сравнительно стабильный уровень  $E_2$  в крови без раннего пика, наблюдаемого при оральном приеме;
- поддерживать оптимальное отношение эстрадиол/эстрон  $> 1$ .

Основная характеристика пероральной и трансдермальной терапии представлена на рис. 9.2.

Основная цель трансдермальных систем «доставки» лекарственных веществ (эстрогенов) состоит в достижении относительно постоянных уровней в течение длительного периода времени, т. е. достижение оптимального клинического результата при минимальной концентрации лекарственного вещества с минимальными побочными и метаболическими эффектами (табл. 9.10). Кроме того, к атрибутам новых систем «доставки» гормональных препаратов относятся:

- отрегулированное постоянное выделение гормона в кровоток;





**Рис. 9.2.** Характеристика пероральной и трансдермальной ЗГТ

- простота в использовании;
- возможность контроля самим пациентом;
- достижение низких регулируемых уровней гормонов в крови;
- сниженная частота побочных эффектов;
- исключение первичного прохождения через печень и снижение частоты метаболических эффектов;
- повышение приемлемости и продолжительности применения ЗГТ.

*Таблица 9.10*

### Типы пластырей с эстрогенами, зарегистрированные в России

Название	Тип
Эстрадерм	Резервуарный, 3-дневный
Дерместрил-50	Матричный, 4-дневный
Климара	Матричный, 7-дневный

Пластырь наклеивается на кожу бедер, спины или ягодиц. Семидневный пластырь Климара самый маленький из существующих, его площадь полностью соответствует размеру активной поверхности. Другие пластыри больше, чем их активная поверхность (табл. 9.11).

Таблица 9.11

### Сравнительная характеристика трансдермальных форм для ЗГТ

Пластыри	Площадь всего пластыря, см <sup>2</sup>	Площадь активной поверхности, см <sup>2</sup>
Климара-50	12,5	12,5
Климара-100	25,0	25,0
Эстрадерм-50	18,1	10,0
Эстрадерм-100	31,5	20,0

Итак, парентеральное введение эстрогенов с помощью матричного пластыря и/или геля позволяет:

- избежать эффекта первичного прохождения через печень;
- достичь терапевтического эффекта при использовании низких доз  $E_2$ ;
- снижать возможность взаимодействия с другими препаратами;
- снижать колебание уровня  $E_2$  в крови в течение дня благодаря постоянному всасыванию его через кожу;
- применять эстрогены у женщин с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта;
- быстро прекращать лечение посредством удаления пластыря.

Другие характеристики пластыря с  $E_2$ :

- наряду с положительным лечебным и профилактическим эффектом, на фоне применения пластыря с  $E_2$  отмечается снижение уровня липидов;
- не отмечено отрицательного эффекта на гемостаз, не повышаются прокоагулянтные факторы крови (VII, X);

- минимизированы побочные нежелательные эффекты;
- удобны в применении.

Таким образом, пластыри — это новый метод индивидуального выбора пациентки, что позволяет повысить приемлемость ЗГТ.

В отличие от ОЭ, повышающих синтез ХС-ЛПВП, трансдермальные эстрогены не изменяют или снижают его.

Крайне важно учитывать состояние кожи при назначении пластырей, так как наряду с возможным появлением местных кожных реакций на фоне приема в последующем может оставаться пигментация. В среднем от 5 до 30 % пациентов прекращают лечение, особенно при жарком, влажном климате, из-за местных реакций (зуд, жжение, пигментация и др.).

*Подкожные имплантаты* вводятся один раз в 6 месяцев. Эстрогены из имплантатов постепенно абсорбируются в кровоток, обеспечивая постоянный их уровень в крови в течение 6 месяцев. Наиболее приемлемы для женщин после гистерэктомии, которые хорошо переносят эстрогены. Отрицательным является невозможность быстро прекратить лечение в случае необходимости. *Овестин*

*Местное вагинальное* применение эстрогенов. Эстрогены вагинально могут применяться в виде таблеток, мазей, свечей и колец. В России имеется длительный опыт вагинального применения эстриола (овестин) при УГР. Овестин обладает кольпотропным эффектом. Поскольку овестин оказывает слабый пролиферативный эффект на эндометрий, дополнения прогестагенов не требуется.

*Женщинам в перименопаузе с интактной маткой* пластырь, гель или назальный спрей с эстрогенами назначаются в течение 4 недель с обязательным добавлением в течение последних 10–12 дней в циклическом режиме прогестагенов: дидрогестерон (дюфастон) по 10 мг/день или микронизированный П (утрожестан) по 200 мг/день.

*Женщинам в постменопаузе с интактной маткой* пластырь или гель назначают в непрерывном режиме с добавлением прогестагенов в непрерывном режиме: дюфастон по 5 мг/день,

утрожестан по 100 мг/день. Утрожестан можно принимать орально или вагинально.

Женщинам без матки принято назначать монотерапию эстрогенами без добавления прогестагенов в течение 5 лет и более. Показана ежегодная маммография при назначении длительной ЗГТ эстрогенами.

Комбинация эстрогенов с прогестагенами показана также женщинам, которым гистерэктомия произведена по поводу генитального эндометриоза.

### *Типы прогестагенов, используемые в ЗГТ*

Поскольку прогестагены предупреждают развитие гиперпластических процессов в эндометрии, необходимо включать их в ЗГТ для женщин с интактной маткой.

### **Классификация прогестагенов [19]**

Термины «прогестагены», «прогестины», «гестагены» — синонимы и употребляются для всех стероидов, которые используются в клинической практике с целью замещения эндогенного П. С середины 1980-х годов ведется интенсивный поиск оптимальных типов, доз, путей введения, режимов комбинации прогестагенов с эстрогенами для защиты эндометрия от гиперплазии и рака.

Прогестагены делятся на 2 основные группы:

- I. Прогестерон и прогестероноподобные соединения.
- II. Производные 19-нортестостерона.

#### **I. Прогестерон и прогестероноподобные соединения**

1. **Натуральные:** прогестерон.
2. **Синтетические:** структурно относящиеся к П:
  - дидрогестерон (дюфастон);
  - производные прегнана;
  - производные норпрегнана.

*Дидрогестерон* — это структурная модификация П с дополнительной двойной связью между атомами С5 и С6. Прогестерон и дидрогестерон лишены андрогенных свойств.

## II. Прогестагены — производные 19-нортестостерона

Изменение молекулы Тст позволило создать активные этинилированные и неэтинилированные оральные прогестагены.

Обладают выраженным прогестагенным эффектом, а также антиэстрогенным и андрогенным. Эффект прогестагенов на эндометрий зависит также от типа, дозы и продолжительности влияния эстрогенов в составе ЗГТ. На основании данных гистологического исследования эндометрия (биопсия), определения биохимических маркеров секреторной активности и др. в последнее десятилетие определялись оптимальные дозы прогестагенов в составе ЗГТ для реальной защиты эндометрия (табл. 9.12).

Таблица 9.12

### Дозы и продолжительность приема прогестагенов, необходимые для профилактики ГЭ

Прогестагены	Дозы, мг/сут	Число дней
П (микронизированный)	200–300	12
Производные П:		
•дидрогестерон (дюфастон)	10–20	10–12
ципротерона ацетат	1–2	10
*МПА	5–10	12
медрогестон	10	12
Производные 19-норстероидов:		
норэтистерона ацетат	0,7–1	10–12
•норгестрел	0,15	10–12
левоноргестрел	0,07–0,13	10–12

ОЭ повышают уровень ГСПС. Прогестерон и дидрогестерон не влияют на синтез ГСПС. Однако левоноргестрел снижает ГСПС. Возможно, это важно для повышения активности стероидов, так как со снижением ГСПС появляется больше эстрогенов в свободной форме и они проявляют свою активность. Клиническая значимость этих биохимических факторов до конца не уточнена.

В заключение необходимо отметить, что для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии к терапии эстрогенами необходимо добавлять прогестагены. Наиболее приемлемыми для ЗГТ в менопаузе являются П и его производные, так как они практически лишены андрогенных эффектов. Возможно также использование и производных 19-норстероидов, но в низких дозах, при остеопорозе, депрессии, снижении либидо, гипотонии, астении.

### **Режимы ЗГТ**

Существует три основных режима ЗГТ:

- I. Монаотерапия эстрогенами или прогестагенами.
- II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме.
- III. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в монофазном непрерывном режиме.

#### **I. Монаотерапия**

- Монаотерапия эстрогенами: прерывистые курсы (прогинова, эстрафем, премарин, климара, дерместрил, дивигель, овестин); непрерывный режим;
- Монаотерапия прогестагенами: (утрожестан, дюфастон, МПА)

#### **II. Комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в циклическом режиме**

- Двухфазные препараты: прерывистый циклический режим (дивина, климен, климонорм, циклопрогинова);
- Двухфазные препараты: непрерывный режим (фемостон);
- Двухфазные препараты с пролонгированной эстрогеновой фазой в непрерывном режиме (дивитрен);
- Трехфазные препараты в непрерывном режиме (трисеквенс).

#### **III. Монофазная комбинированная терапия (эстрогены с прогестагенами) в непрерывном режиме (климодиен, клиогест, паузогест, премелла, премелла-плюс).**

**IV. STEAR** (тканеселективные регуляторы эстрогенной активности)

- Ливиал (тиболон) в непрерывном режиме

**V. Другие препараты**

- Гинодиан депо — инъекционные, пролонгированные, 1 раз/мес. (представляет собой комбинацию андрогена с эстрогеном).

При решении *вопроса о выборе типа препарата* и режима терапии крайне важно определить:

- 1) матка интактная или отсутствует, по поводу чего произведена гистерэктомия;
- 2) какова фаза климактерия: пре-, перименопауза или постменопауза;
- 3) что доминирует в клинической картине климактерических расстройств (остеопороз, УГР, заболевания сердечно-сосудистой или ЦНС и др.);
- 4) ориентацию женщины на менструальноподобную реакцию в постменопаузе или на отсутствие ее на фоне ЗГТ.

- При *отсутствии матки* (гистерэктомия) назначается *монотерапия эстрогенами* прерывистыми курсами или в непрерывном режиме.
- Если гистерэктомия произведена по поводу *генитального эндометриоза*, предпочтение отдается *монофазной комбинированной терапии* (климодиен, клиогест) или ливиалу с целью исключения стимуляции возможных эндометриоидных гетеротопий монотерапией эстрогенами.
- В перименопаузе при интактной матке назначаются двух- или трехфазные препараты.
- Если в перименопаузе в клинической картине доминируют *изменения в сердечно-сосудистой системе* и в липидном спектре крови, предпочтение следует отдавать двух- или трехфазным препаратам, в которых гестагенный компонент представлен производными П (климен, фемостон) или низкими дозами производных норстероидов (табл. 9.13).
- Если в перименопаузе в клинической картине доминируют *слабость, астенизация, гипотония, снижение либидо, боли в ко-*

стях и в суставах, явления остеопороза, то предпочтение следует отдавать двухфазным препаратам с гестагенным компонентом — производным 19-нортестостерона (климонорм, циклопрогинова), а также дивина (МПА со слабым андрогенным эффектом).

Таблица 9.13

**Состав двухфазных препаратов для ЗГТ,  
зарегистрированных в России**

Препарат	Эстрогены	Доза, мг/сут	Прогестагены	Доза, мг/сут
Дивина («Орион»)	Эстрадиола валерат	2,0	МПА	10,0
Климен («Шеринг»)	Эстрадиола валерат	2,0	Ципротерона ацетат	1,0
Климонорм («Шеринг»)	Эстрадиола валерат	2,0	Левоноргестрел	0,15
Циклопрогинова («Шеринг»)	Эстрадиола валерат	2,0	Норгестрел	0,5
Фемостон («Солвей Фарма»)	17 $\beta$ -эстрадиол	2,0	Дидрогестерон (дюфастон)	10,0

● При УГР в перименопаузе предпочтение отдается местной (вагинальной) монотерапии эстриолом без добавления прогестагенов.

● При сочетании УГР с системными обменными нарушениями (остеопороз, атеросклероз) возможно сочетание местной и системной терапии.

Циклическая двух- и трехфазная ЗГТ, назначаемая в перименопаузе, наряду с улучшением общего состояния способствует регуляции менструального «цикла», а также профилактике гиперпластических процессов в эндометрии благодаря циклическому добавлению прогестагенов.

**Крайне важно информировать женщину о следующем:**

- наблюдается менструальноподобная реакция в 85–90 % случаев при приеме двух- или трехфазной ЗГТ;
- препараты для ЗГТ не обладают контрацептивным эффектом;



- трисеквенс и фемостон назначаются в непрерывном режиме в отличие от других препаратов (дивина, климен, климонорм), назначаемых прерывистыми курсами с 7-дневными перерывами.

Стремление снизить число «менструаций» на фоне ЗГТ и пролонгировать влияние эстрогенов способствовало созданию нового варианта комбинированного циклического режима, характеризующегося приемом эстрогенов в течение 3 мес. с добавлением МПА в течение 10 дней — дивитрен.

Дивитрен целесообразнее назначать при яичниковых формах аменореи или после субтотальной гистерэктомии.

В настоящее время общепринятой является точка зрения, что *при интактной матке прогестагены следует назначать в течение 10–12–14 дней, но не менее 10 дней (!) и ежемесячно (!)*.

В перименопаузе кроме двухфазных комбинированных препаратов применяются и трехфазные. В России зарегистрирован и широко применяется в клинической практике трехфазный препарат — трисеквенс.

Итак, комбинированные *двух- и трехфазные препараты наиболее приемлемы для женщин в перименопаузе*, так как обеспечивают циклическую защиту эндометрия прогестагенами, подобно тому, как это происходит в нормальном менструальном цикле.

Если в перименопаузе менструальноподобная реакция **воспринимается** женщинами адекватно, то в постменопаузе появление даже закономерных циклических кровянистых выделений на фоне приема двух- и трехфазных препаратов **воспринимается** большинством женщин отрицательно.

Поэтому женщинам *в постменопаузе* (более 2 лет после последней менструации) *назначается монофазная эстроген-прогестагенная терапия в непрерывном режиме* с целью исключения менструальноподобной реакции.

**STEAR** (тканеселективные регуляторы эстрогенной активности)

Ливиал (тиболон) по механизму действия отличается от традиционной ЗГТ (чистые эстрогены, комбинированная ЗГТ). При попадании внутрь тиболон метаболизируется с образованием трех

метаболитов, которые обладают различным сродством к стероидным рецепторам и обуславливают избирательную тканевую стимуляцию эстрогеновых рецепторов в костной ткани, ЦНС, урогенитальном тракте и сердечно-сосудистой системе, однако нет стимуляции в молочных железах и эндометрии. Уникальный эффект тиболона в молочной железе обусловлен влиянием на сульфатазно-сульфотрансферазную систему. На фоне терапии ливиалом женщины практически не предъявляют жалоб на нагрубание и болезненность молочных желез, а также не увеличивается маммографическая плотность.

### **Другие препараты**

Препарат Гинодиан депо в виде пролонгированных инъекций применяется 1 раз в 4–6 недель. Состав препарата представлен эстрадиола валератом (4 мг) и прастенона энантатом (200 мг). Последний является производным ДЭА энантата.

Для уменьшения нагрубания молочных желез целесообразно использовать мастодион (в каплях или таблетках) или кламин — препарат из морских водорослей, либо показано снижение дозы препаратов для ЗГТ. В подобных случаях в постменопаузе наиболее показаны климодиен или ливиал [20].

### **Противопоказания для назначения ЗГТ:**

- влагалищное кровотечение неясного генеза;
- острое тяжелое заболевание печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острое тромбоэмболическое заболевание;
- рак молочной железы (в настоящем; если в анамнезе, то возможны исключения);
- рак эндометрия (в настоящем; если в анамнезе, то возможны исключения);
- эндометриоз (противопоказана монотерапия эстрогенами);
- врожденные заболевания, связанные с обменом липидов — гипертриглицеридемия.

При противопоказаниях к ЗГТ решается вопрос об использовании альтернативной терапии: ФЭ (климадион) или гомеопатические средства (климактоплан).

### Обследование перед назначением ЗГТ:

- Изучение анамнеза с обращением внимания на онкологические заболевания, тромбоэмболии, реакцию на комбинированные гормональные контрацептивы, заболевания печени и пр.
- Измерение АД в динамике.
- Определение глюкозы, липопротеинов в сыворотке крови.
- Гинекологическое обследование с онкоцитологией.
- Пальпация молочных желез и маммография.
- По показаниям: консультация невропатолога, кардиолога, терапевта, уролога, эндокринолога.
- По показаниям: ЭКГ, определение в крови ФСГ, Е<sub>2</sub> (после гистерэктомии), ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>.
- УЗИ эндометрия с обязательной оценкой толщины эндометрия:
  - при толщине эндометрия до 5 мм ЗГТ не противопоказана;
  - при толщине эндометрия до 8 мм можно назначить прогестагены в течение 12–14 дней (дюфастон 20 мг/сут, МПА 30 мг/сут, норколут или премалут по 5 мг/сут). На 5-й день «менструации» проводится повторное УЗИ;
  - при толщине эндометрия более 8 мм показаны ГС и диагностическое выскабливание стенок матки.

После назначения ЗГТ рекомендуется, особенно в первые 3 мес., ведение индивидуального «менструального» календаря с регистрацией менструальноподобной реакции и вообще возможных кровянистых выделений из матки и побочных реакций (табл. 9.14).

Таблица 9.14

#### Побочные эффекты ЗГТ

Эстрогены	Прогестагены	
	Производные прогестерона	Производные 19-норстероидов
Тошнота	Нагрубание молочных желез	Гирсутизм
Пастозность	Сухость во влагалище	Акне

Таблица 9.14 (окончание)

Эстрогены	Прогестагены	
	Производные прогестерона	Производные 19-норстероидов
Увеличение массы тела	Гипоменорея	Себорея
Задержка жидкости	Снижение либидо	Снижение тембра голоса
Головная боль, мигрени	Дисфория	Повышение аппетита
Спазмы в мышцах ног и отечность	Слабость, утомляемость	Увеличение массы тела
Холестаз и холелитиаз		Снижение ХС-ЛПВП
Обильное выделение цервикальной слизи		

### Динамическое наблюдение

Первый контроль следует назначить через 3 мес., в последующем — каждые 6 мес. Оценивается переносимость препарата, побочные эффекты, измеряется АД.

На фоне ЗГТ показаны ежегодные онкокольпоцитология, УЗИ гениталий и маммография.

Полагают, что продолжительность приема ЗГТ должна составлять в среднем 4 года, если говорить о реальной профилактике остеопороза, БА, рака толстого кишечника и терапии УГР.

Ввиду того, что имеются данные о возможном увеличении риска рака молочных желез после 5-летнего приема ЗГТ, пациенткам следует давать максимум информации. Главное — ежегодное наблюдение за состоянием половых органов (УЗИ, онкоцитология) и молочных желез (маммография), в идеале — исследование также липидного спектра крови, коагулограммы, уровня глюкозы крови.

### Низкие дозы гормонов для ЗГТ

Снижение дозы может быть целесообразным в следующих случаях:

- наличие миомы матки, мастопатии, эндометриоза;
- нормальная МПКТ;
- перименопауза с периодами ощущений, подобных побочным реакциям на эстрогены;

- возраст старше 65 лет;
- наличие выраженных побочных реакций на эстрогены.

Профилактическое применение ЗГТ показано:

- женщинам без симптомов климактерических расстройств;
- при желании женщины получать ЗГТ для улучшения качества жизни, профилактики остеопороза, УГР и пр.;
- при отсутствии противопоказаний.

В перечисленных случаях перед решением вопроса о назначении ЗГТ показаны те же исследования, что и всем женщинам в климактерии. При выявлении остеопении или дислипотеинемии или УГР, снижении памяти цель проведения ЗГТ уже не профилактическая, а лечебная. В случае отсутствия у женщины изменений при настоятельном ее желании и информированном согласии показана профилактическая ЗГТ. Безусловно, важен совет о стиле жизни, характере питания, физических упражнениях, витаминотерапии, приеме аспирина (50–100 мг/сут), положительном настрое на закономерные возрастные изменения.

## Список литературы

1. *Birkhauser M. J.* // Journ. Gynec. Endocr. 1996. No. 10 (Suppl. 4). P. 53–54.
2. *Genazzani A. R., Bernandi F., Stomati M. et al.* // Journ. Menopause Review Gonadal Steroids and Brain Functions. 1999. Vol. 4 (2). P. 10–21.
3. *Крымская М. Л.* Климактерический период. М.: Медицина. 1989. 267 с.
4. *Сметник В. П.* / в кн.: Руководство по репродуктивному здоровью. М.: Триада-Х, 2001. С. 296–341.
5. *Smith P.* // Acta Obstet. Gynecol. Scand.. 1993. Vol. 157. P. 1–26.
6. *Балан В. Е., Сметник В. П., Анкирская А. С. и др.* / в кн.: Руководство по климактерию /Под ред. Сметник В. П., Кулакова В. И. М.: МИА, 2001. С. 194–264.
7. *Кира Е. Ф.* Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. 363 с.
8. *Forsberg J. G.* // Maturitas. 1995. Vol. 22 (Suppl. 22). P. 7–15.
9. *Falconer C., Ekman-Orderberg G., Ulmstein U. et al.* // Maturitas. 1996. Vol. 24. P. 197–204.

10. *Sacks F. M., Gerhard M., Walsh B. W.* // *Curr. Opin. Lipidol.* 1995. Vol. 6. P. 161–166.
11. *Austin M. A., Hokanson J. E.* // *Med. Clin. North. Am.* 1994. Vol. 78. P. 99–115.
12. *Krauss R. M.* // 8-th Internat. Congress on the Menopause, Sydney. 1996. P. 5–11.
13. *Paganini-Hill A.* // *Journ. Menopause Review, Gonadal Steroids and Brain Functions.* 1999. Vol. 4 (2). P. 68–76.
14. *Strittmatter W. J., Sauders A. M., Schmechel D. et al.* // *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.* 1993. Vol. 90. P. 1977–1981.
15. *Knusel B., Beck K. D., Winslow J. W. et al.* // *Journ. Neurosci.* 1992. Vol. 12. P. 4391–4402.
16. *Gibbs R. B.* // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 743. P. 165–196.
17. *Waring S. C., Rocca W. A., Peterson R. C., Kokmen E.* // *Neuroendocrinology.* 1997. Vol. 48 (Suppl. 2). P. 79.
18. *Kawas C., Resnick S., Morrison A. et al.* // *Neurology.* 1997. Vol. 48. P. 1517–1521.
19. *Rosenbaum H.* // Symposium «The role of progestins in HRT», *Drugs of Today.* 1996. Vol. 32 (Suppl.). P. 15–23.
20. *Сметник В. П., Новикова О. В., Леонова Н. Ю.* // Проблемы репродукции, 2002. №2. С. 75–79.

## 9.6. Постовариэктомический синдром

В последние годы отмечены рост числа гинекологических заболеваний и «омоложение» контингента оперируемых женщин. Несмотря на то, что большинство отечественных и зарубежных гинекологов придерживаются тактики органосохраняющих оперативных вмешательств, особенно при операциях на яичниках у женщин молодого возраста, целый ряд гинекологических заболеваний (обширные гнойные поражения, некоторые формы эндометриоза и опухолей яичников) требует проведения радикальных оперативных вмешательств. Овариэктомия, произведенная в детородном возрасте, сопровождается, помимо необратимой утраты репродуктивной функции, сложными реакциями нейроэндокринной системы, характеризующими процесс адаптации женского организма к новым условиям.

**Патогенез.** Удаление яичников ведет к резкому снижению уровня наиболее биологически активного эстрогена —  $17\beta$ -эстрадиола ( $E_2$ ), который (уровень) уже в первые недели после операции может доходить до следовых значений. В ответ на «выключение» яичников повышается уровень гонадотропинов — ЛГ в 3–4 раза, ФСГ в 10–15 раз [6, 9].

Основным эстрогеном, циркулирующим в крови оперированных женщин, становится эстрон. Эстрон накапливается за счет периферической конверсии (происходящей в печени, жировой ткани, коже) андростендиона, образующегося в коре надпочечников. В жировой ткани эти процессы могут усиливаться за счет увеличения активности ароматазы жировых клеток из-за повышенного уровня ФСГ [9]. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста 49 % Тст, наиболее активного андрогена, синтезируется в коре надпочечников, 17 % образуется путем периферической конверсии из других стероидных предшественников и 33 % синтезируется в яичниках. Яичники также продуцируют около 60 % андростендиона и 20 % дегидроэпиандростендиона. Таким образом, овариэктомия приводит к снижению уровня андрогенов у оперированных женщин за счет исключения яичниковой фракции Тст и его предшественника — андростендиона [9].

Таким образом, резко возникающий дефицит половых стероидов, и прежде всего эстрогенов, способствует возникновению системных изменений в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза. Развитие синдрома постовариэктомии (СПТО) различной степени выраженности отмечено у 60–80 % лиц, перенесших оперативное вмешательство [6, 9]. Тяжелое течение заболевания отмечается почти у 60 % пациенток, у каждой четвертой женщины (26 %) его проявления носят умеренный характер, и лишь в 14 % случаев имеет место легкое течение СПТО. Стойкое нарушение трудоспособности как последствие операции возникает у 25 % женщин.

Клинический синдром, развивающийся после овариэктомии, характеризуется развитием нейропсиховегетативных и обменно-эндокринных нарушений. Вазомоторные симптомы, как правило, возникают уже в первые дни после оперативного

вмешательства у 72,3–89,6 % пациенток [9]. Приливы жара с обильным потоотделением являются наиболее ранними и специфичными симптомами «выключения» функции яичников. Головные боли, головокружение, приступы сердцебиения в покое, парестезии, общая слабость и быстрая утомляемость возникают уже в первые недели после тотальной овариэктомии у 42–68 % пациенток [6, 7]. Нервно-психические расстройства проявляются в виде эмоциональной лабильности с раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна, аппетита, снижением или утратой либидо.

Клиническая картина *психических нарушений*, развивающихся у женщин при СПТО, характеризуется полиморфизмом. Клиническая картина представлена большим спектром депрессивно-тревожных нарушений, разнообразными проявлениями психовегетативных компонентов соматизации [4].

Важно отметить, что в 20–25 % случаев развивается андрогендефицитный синдром, характеризующийся астенией, гипотонией, снижением либидо, депрессией, резким снижением трудоспособности и качества жизни.

Продолжительность СПТО может варьировать в широких пределах. Лишь у 19,5 % пациенток вазомоторные симптомы имеют тенденцию к обратному развитию в течение первого года после операции. У большинства женщин эти симптомы сохраняются в течение 3–5 и более лет [6, 9].

Дефицит эстрогенов является причиной *УГР*, которые характеризуются атрофическими изменениями в мочеполовой системе и развиваются у 40–60 % пациенток. Появляется сухость во влагалище, часто сопровождающаяся зудом и жжением. Диспареуния в сочетании со снижением или утратой либидо ведет к сексуальной дисгармонии, а в некоторых случаях — и к невозможности половой жизни [9]. Атрофический вагинит, рецидивирующие цистоуретриты, недержание мочи, никтурия крайне отрицательно сказываются на качестве жизни пациенток.

Ускорение процессов увядания проявляется снижением тургора и истончением кожи, быстрым появлением морщин; может усилиться сухость и ломкость волос, ногтей [9].



К неспецифическим симптомам, возникающим после овариэктомии, относятся боли в мышцах и суставах, атрофические конъюнктивиты, ларингиты, ксеростомия, раннее развитие глаукомы. ЗГТ положительно влияет на течение неспецифических общесоматических симптомов, что свидетельствует о возможной роли дефицита половых гормонов в развитии указанных расстройств [9].

Известно, что женские половые гормоны оказывают кардиопротективный эффект. По данным большого проспективного когортного исследования, проведенного Colditz G. A. и соавт. [10], женщины, перенесшие овариэктомию с гистерэктомией и не получавшие ЗГТ после операции, имели существенно более высокий показатель относительного риска (ОР = 2,2) *сердечно-сосудистых заболеваний* по сравнению с женщинами с естественной менопаузой. При том, что применение ЗГТ после оперативного вмешательства снижает относительный риск до 0,9, по данным Пиляевой Н. Г. [5], наблюдавшей 71 пациентку после овариэктомии, в 29 % случаев выявляется артериальная гипертензия, в 73 % — климактерическая миокардиодистрофия. Снижение эстрогенных влияний приводит к развитию атерогенных изменений в липидном спектре крови: повышению уровня общего холестерина, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП [1, 7, 9, 13, 15], общего периферического сопротивления сосудов, что способствует развитию микроциркуляторных нарушений [5, 7, 9].

Нарушение процессов костного ремоделирования возникает уже в первые месяцы после оперативного вмешательства. Резкое *усиление костной резорбции* приводит к быстрой потере костной ткани. Эти изменения костного метаболизма наиболее выражены первый год после овариэктомии. Снижение МПКТ в первые 12 мес. после операции может достигать в поясничном отделе позвоночника 7–17 % [3, 6, 9, 11, 12, 13]. Ускоренная костная резорбция наблюдается в течение длительного времени — от 5 до 10 лет после оперативного вмешательства [13]. Снижение МПКТ приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов [6, 9, 13]. Назначение ЗГТ сразу после операции может полностью блокировать быструю потерю костной ткани, возникающую после удаления яичников.

ЗГТ является наиболее патогенетически обоснованным лечением после овариэктомии. Цель такой терапии — фармакологическая замена утраченной гормональной функции яичников. В современных препаратах используются только натуральные гормоны либо их аналоги в дозах, достаточных для лечения ранних симптомов и профилактики отдаленных последствий. Назначение ЗГТ сразу после операции способствует плавной адаптации организма женщины к условиям остро возникающего дефицита половых стероидов и предупреждает развитие СПТО. На фоне приема половых гормонов замедляются процессы старения кожи, уменьшаются или исчезают аффективные расстройства, поддерживается половое влечение, улучшается качество жизни [4, 6, 7, 9].

Дискуссионным остается вопрос об оптимальных сроках проведения ЗГТ. Считается, что после овариэктомии минимальный срок ЗГТ составляет 5–7 лет [4, 7]. Выбор режима и длительности терапии зависит от возраста женщины, заболевания, послужившего причиной для оперативного вмешательства, наличия факторов риска, объема операции, а также от особенностей клинических проявлений и результатов инструментального обследования.

## Список литературы

1. Аккер Л. В., Гальченко А. И. // *Климактерий*, 2001. № 3. С. 66.
2. Воронцова А. В., Звычайный М. А., Ханафиев Г. Х., Мазук А. Е. // *Климактерий*. 2001. № 3. С. 70.
3. Живны Я., Кничек Я., Кочиан Я., Вингирова Х. // *Остеопороз и остеопатия*. 1999. № 1. С. 40–42.
4. Каменецкая Г. Я., Краснов В. Н., Юренева // *Климактерий*. 2001. № 3. С. 10.
5. Пиллева Н. Г. // *Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 142 с.*
6. Рубченко Т. И. // *Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.*
7. Сущевич Л. В., Краснова И. А., Лактионова О. Е. и др. // *Вестник асоц. акуш.-гинеко.* 2000. № 2. С. 55–60.
8. Шимановский Н. Л., Рожинская Л. Я., Шлычкова А. В. // *Третий Российский симпозиум по остеопорозу. СПб., 2000. С. 124–125.*
9. Юренева С. В. // *Matera Medica*. 1999. Vol. 2 (22). P. 1–10.

10. *Coditz G. A., Willet W. C., Stampfer M. J. et al.* // *New England J. of Medicine.* 1987. Vol. 316. P. 1105–1110.
11. *Hashimoto K., Nozaki M., Inoue Y. et al.* // *Maturitas.* 1995. Vol. 22. P. 185–192.
12. *Hreshchychyn M., Hopkins A., Zylstra S. et al.* // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 2 (8). P. 613–638.
13. *Purdie D. W.* // In: *Oestrogen deficiency.* The Parthenon Publ. Group. 1996. No. 8. P. 101–117.
14. *Stevenson J. C.* // In: *Oestrogen deficiency.* The Parthenon Publ. Group. 1996. Vol. 8. P. 14–28.
15. *Suda Y., Ohta H., Makita K. et al.* // *Maturitas.* 1998. Vol. 29. P. 147–154.
16. *Naessen T. et al.* // *Contraception.* 1995. Vol. 52 (1). P. 35–39.
17. *Gaumet-Meunier N. et al.* // *Calcif. Tissue Int.* 2000. Vol. 66 (6). P. 470–475.

## Глава 10

# Остеопороз при эстрогендефицитных состояниях

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей, а следовательно, к повышению риска переломов.

В кости постоянно происходят процессы ремоделирования (резорбция и образование), в которых участвуют остеокласты и остеобласты с последующей минерализацией, т. е. абсорбцией кальция.

Остеопороз наблюдается практически у всех лиц старшего возраста, что позволяет считать его универсальным признаком старения. Выделяют *первичный* остеопороз, обусловленный возрастными изменениями, и *вторичный*, рассматриваемый как следствие эндокринных заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом, гипогонадизмом, гипергликемией, тиреотоксикозом, гиперпаратиреозом, а также хронической почечной недостаточностью и миеломной болезнью. *Развитию остеопороза способствует длительный прием таких медикаментов, как кортикостероиды, препараты аГнРГ, тиреоидные гормоны, иммунодепрессанты.*

В высокоразвитых странах первичный остеопороз поражает 25–40 % женщин в периоде постменопаузы. Наиболее характерными клиническими проявлениями постменопаузального остеопороза являются переломы тел позвонков, шейки бедра, лучевых костей в типичном месте, т. е. в первую очередь поражаются губчатые кости. До 50 % больных с переломами шейки бедра не могут обходиться без посторонней помощи,

а около 20 % умирают в течение первого года после перелома. Следовательно, остеопороз является причиной страданий и инвалидизации, снижения качества жизни и преждевременной смерти пожилых людей и представляет серьезную социально-экономическую проблему.

## 10.1. Физиология костной ткани

Костная ткань является динамической системой, в которой постоянно происходит процесс ремоделирования, или обновления, который включает в себя резорбцию и формирование костной ткани. Ежегодно обновляется около 4–10 % общего объема костной массы. Этот процесс регулируется количеством и активностью костных клеток: покровных клеток, остеокластов, остеобластов, остеоцитов.

Остеокласты и остеобласты вовлечены в процесс ремоделирования кости, остеоциты и покровные клетки участвуют в обменных процессах, обеспечивая питание кости и сохранение кальциевого гомеостаза.

Ремоделирование — это сопряженные во времени процессы локальной резорбции и формирования кости в небольших блоках посредством базисной мультиклеточной единицы.

Макроскопически костная ткань представлена кортикальным и губчатым веществом. Кортикальная (компактная) кость составляет 80 % скелета, трабекулярная (губчатая) — 20 %. Губчатая часть занимает позвоночник, диафизы и эпифизы трубчатых костей, плоские кости, пяточную кость.

Кость состоит из коллагеновых волокон и основной субстанции. Коллаген I типа составляет 90 % всех белков кости. Основное вещество состоит из гликопротеидов и протеогликанов. Протеогликаны — это анионные комплексы, участвующие в процессах кальцификации и фиксации кристаллов гидроксиапатита в коллагеновых фибриллах. В кальцифицированном костном матриксе присутствуют клетки, называемые остеоцитами.

Скорость обменных процессов в губчатых костях протекает в 4–9 раз быстрее, чем в кортикальных. Губчатая кость крайне

чувствительна к изменениям гомеостаза в организме. При постменопаузальном остеопорозе поражаются трабекулярные кости, поэтому и возрастает частота переломов именно этих костей.

В развитии постменопаузального остеопороза основную роль играют масса костной ткани к наступлению менопаузы и скорость потери костной ткани с возрастом.

Развитие костной ткани не прекращается после закрытия зон роста в периоде полового созревания. К 17–25 годам формируется так называемая пиковая масса костной ткани, в образовании которой принимают участие генетические, алиментарные (питание и поступление кальция) и механические (нагрузки) факторы. В течение 10–20 лет костная масса не увеличивается, а затем начинает постепенно уменьшаться. Пиковая масса, сформировавшаяся в ранние годы жизни, теряется в процессе старения.

*Образование и резорбция костной ткани* — это очень сложный процесс. В нем участвуют:

- гормон паращитовидных желез — паратиреоидный гормон — усиливает резорбцию кости, активизируя остеокласты;
- кальцитонин, образующийся в щитовидной железе — антагонист паратиреоидного гормона, — усиливает процессы образования кости, стимулируя активность остеобластов;
- тироксин и кортизол, обладающие, как известно, катаболическими свойствами, — усиливают процессы резорбции в костной ткани.

Важную роль в кальциевом обмене и, следовательно, в развитии остеопороза играет витамин D, участвующий в процессе всасывания кальция в кишечнике.

Особую роль в развитии остеопороза играют эстрогены. В литературе приводятся многочисленные данные, не оставляющие сомнений в наличии прямой связи между прекращением эндокринной функции яичников (менопауза, овариэктомия) и развитием остеопороза.

У женщин в возрасте до 35 лет процесс образования кости превалирует над резорбцией, после 35 лет — процесс резорбции активизируется и в перименопаузальном возрасте становится преобладающим за счет усиления активности остеокластов. Это обуславливает хрупкость костей и риск переломов при незначительных травмах предплечья, таза, а в постменопаузе — шейки бедра.

*Постменопаузальный остеопороз* — это гетерогенное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной ткани, которая начинается после естественной или хирургической менопаузы. В результате у женщин через 10–15 лет после прекращения функции яичников наблюдаются переломы.

Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань чрезвычайно сложны и до конца не уточнены. Установлено, что масса и качество костной ткани зависят от основных защитных факторов, к которым относятся половые гормоны, физическая активность и полноценность питания.

Половые гормоны оказывают выраженное влияние на рост, созревание и старение костей в течение всей жизни.

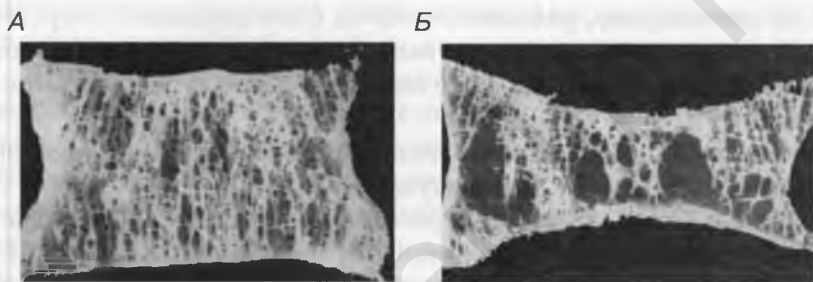
*Период детства* — до активации гормональной функции кости растут одинаково независимо от половой принадлежности. Ведущую роль играют физическая активность и питание с достаточным количеством кальция и витамина D.

*Пубертатный период* — с резким уменьшением гормональной секреции в яичниках скелет становится мишенью для половых гормонов. Особенности формирования скелета в значительной степени зависят от преобладания женских или мужских половых гормонов. Активизация процессов костного метаболизма проявляется в прогрессирующем увеличении костной массы. Как преждевременное половое созревание, так и его задержка отражаются на массе и форме скелета в виде замедления или ускорения костного обмена.

*Репродуктивный период* — пик костной массы достигается в период между 20 и 30 годами жизни. Сохранение трех основных защитных факторов (физическая активность, питание и половые гормоны) является необходимым условием для

здорового старения костной ткани, которое начинается в возрасте около 40 лет.

*Менопауза* — сначала происходит резкое снижение, а затем через 3–5 лет постменопаузы, практически полное прекращение синтеза половых гормонов яичниками. Снижение уровня эстрогенов ведет к ускорению процессов резорбции костной ткани, что проявляется потерей костного вещества (рис. 10.1). Стартовая МПКТ и скорость потери костного вещества являются детерминантами для риска развития остеопороза.



**Рис. 10.1.** Поясничный позвонок:

*А — с нормальной трабекулярной структурой; Б — пациентки с остеопорозом (перфорации и распад трабекулярной структуры)*

*Старость* — сниженная мобильность, недостаточная инсоляция и потребление кальция и витамина D относятся к типичным факторам риска развития старческого остеопороза. Дефицит витамина D приводит к высокому костному обмену в результате развития старческого остеопороза и вторичного гиперпаратиреозидизма. Роль половых гормонов снижена.

На тесную взаимосвязь половых гормонов и костной системы указывают [1–4]:

- раннее закрытие зон роста трубчатых костей и остановка роста при преждевременном половом созревании;
- позднее закрытие зон роста трубчатых костей при задержке полового созревания;
- МПКТ при ДГ и первичной аменорее;



- снижение МПКТ при вторичной гипер- и гипогонадотропной аменорее, при гиперпролактинемии, после овариэктомии, в постменопаузе;
- высокая МПКТ у женщин с гиперандрогенией;
- снижение МПКТ на фоне лечения аГнРГ более 6 мес.;
- торможение процессов резорбции костей и повышение МПКТ на фоне применения ЗГТ.

## 10.2. Развитие остеопороза

К остеопорозу, развившемуся на фоне дефицита эстрогенов, относятся: постменопаузальный остеопороз, остеопороз после овариэктомии, на фоне аменореи или длительного приема аГнРГ.

**Патогенез.** Механизмы влияния эндогенных *эстрогенов* на костную ткань интенсивно изучаются.

До 1988 года влияние эстрогенов на костную ткань объясняли различными опосредованными механизмами: снижением синтеза кальцитонина и всасывания кальция в кишечнике, а также реабсорбции его почками и усилением синтеза паратгормона.

В 1988 году две независимые группы ученых обнаружили РЭ в остеобластоподобных клетках. В последующем были выявлены РЭ на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах.

*Прямой* эффект на остеокласты состоит в торможении процесса костной резорбции [5] и в активации РЭ.

*Непрямое* влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством модуляции сигналов, идущих от остеобластов к клеткам-предшественникам остеокластов [6]. Установлено, что предшественники остеобластов продуцируют несколько цитокинов и ФР. Одни из них стимулируют, а другие ингибируют активность остеокластов (см. гл. 3 «Нарушения развития репродуктивной системы»).

*Остеокластстимулирующие факторы* включают ИЛ, а также ряд паракринных регуляторов белковой природы. Эстрогены снижают синтез ИЛ-6 в костях. В постменопаузе при

остеопорозе синтезируются повышенные количества ИЛ-1 и ИЛ-6 в костях [7], однако у женщин данной возрастной группы без остеопороза такого повышения не обнаружено. В условиях дефицита эстрогенов предшественники остеокластов более чувствительны к ИЛ-6 [8, 9].

В качестве остеокластингибирующего фактора может выступать ТФР- $\beta$ , синтез которого стимулируется эстрогенами [10, 11].

Установлено также, что эстрогены оказывают прямое влияние на почки, усиливая реабсорбцию кальция. Поэтому в постменопаузе реабсорбция кальция в почках снижается.

**Прогестерон.** Влияние эндогенного П на кости изучено пока недостаточно. В экспериментах показано, что этот гормон оказывает стимулирующий эффект на остеобласты, а также блокирует рецепторы к глюкокортикоидам, чем снижает их ингибиторное влияние на кость. Добавление П к заместительной терапии эстрогенами способствует увеличению костной массы [12]. Защитное влияние прогестагенов на кость может осуществляться путем прямого стимулирующего действия на остеобласты, которые содержат специфические РП. По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, П стимулирует пролиферацию остеобластов, повышая синтез цитокинов и ИПФР-II [13, 14].

Наиболее выраженные изменения на фоне дефицита эстрогенов происходят в трабекулярных костях (тела позвонков, дистальные и проксимальные отделы трубчатых костей, пяточная кость), которые поэтому называются третьим (после матки и молочных желез) органом-мишенью для половых гормонов.

Итак, низкая пиковая масса костной ткани и ускоренная потеря ее в постменопаузе на фоне дефицита половых гормонов может вести к развитию постменопаузального остеопороза. В патогенезе этого остеопороза ведущим фактором является дефицит половых гормонов, что приводит к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции. Патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе, включают повышенную продукцию цитокинов (некротизирующего фактора опухоли и ИЛ) тканью костного моз-

га, что стимулирует резорбцию кости остеокластами. В целом построение скелета из поступающих из внешней среды веществ обеспечивается согласованной работой множества генов. А с возрастом в результате накапливающихся соматических мутаций генов эта деятельность, по-видимому, разлагивается. Следовательно, преобладание процессов резорбции над процессами формирования кости на фоне дефицита половых гормонов может вести к развитию остеопении или постменопаузального остеопороза.

В патогенезе сенильного остеопороза, наряду с дефицитом половых гормонов и кальцитонина, придают значение отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и снижением абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани или снижению костеобразования («ленивая» кость). При сенильном остеопорозе в процесс вовлекаются трубчатые кости.

**Основные факторы риска развития остеопороза на фоне эстрогендефицита:**

- женский пол,
- этническая принадлежность (белая и азиатская расы),
- семейный анамнез остеопороза,
- пожилой возраст,
- позднее менархе (в возрасте старше 16 лет),
- ранняя или преждевременная менопауза (в возрасте моложе 40–45 лет),
- низкая масса тела,
- периоды аменореи и/или олигоменореи,
- бесплодие (ановуляция) — дефицит П,
- овариэктомия в молодом возрасте,
- длительное (более 6 мес.) лечение аГнРг.

**Стиль жизни / особенности питания (предотвратимые факторы):**

- курение,
- злоупотребление алкоголем,
- злоупотребление кофеином,
- малоподвижный образ жизни,
- избыточные физические нагрузки,

- непереносимость молочных продуктов,
- малое потребление кальция и дефицит витамина D,
- избыточное потребление мяса.

**Диагностика остеопороза.** Сложность ранней диагностики эстрогендефицитного остеопороза объясняется нередким (50 %) бессимптомным или малосимптомным его течением; заболевание часто выявляется при наличии переломов костей. Переломы нередко предшествуют появлению других клинических симптомов остеопороза, возникая намного раньше. Причем происходят они при минимальной травме, иногда при падении с высоты собственного роста.

При осмотре пациенток следует обращать внимание на изменение осанки, деформацию грудной клетки, снижение роста, нарушение походки, складки на боковой поверхности грудной клетки.

**Инструментальная диагностика остеопороза:**

- рентгенография,
- одно- и двухфотонная денситометрия (абсорбциометрия),
- одно- и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия),
- количественная КТ,
- УЗИ пяточной кости.

Рентгенография для диагностики остеопении и начальных форм остеопороза не информативна, так как потеря менее 25–30 % костной массы на рентгенограммах не видна.

Костная денситометрия — неинвазивная оценка МПКТ. Для ее проведения используются: одно- и двухэнергетические фотонные денситометры (источник — радиоизотоп); одно- и двухэнергетические рентгеновские денситометры; компьютерные томографы; ультразвуковые денситометры.

Одноэнергетические рентгеновские и ультразвуковые приборы используются для скрининговых исследований или для постановки предварительного диагноза.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) получила наиболее широкое распространение в клинической практике; она используется для измерения минеральной

плотности костей осевого скелета (поясничные позвонки, проксимальный отдел бедренной кости) и периферических участков. Путем рентгеновской денситометрии при сканировании производится измерение двух величин — площади проекции исследуемого участка (в квадратных сантиметрах) и содержания минерала (в граммах), на основании которых далее вычисляется МПКТ ( $\text{г/см}^2$ ).

В настоящее время ДЭРА по праву рассматривается как золотой стандарт среди методов костной денситометрии. Лучевая нагрузка настолько низкая, что прибор не требует специально помещения. Результат оценивают по двум показателям:  $T$  — нормальная величина пиковой костной массы для пикового значения, т. е. когда в данном участке кости МПКТ достигает максимума для данного возраста;  $Z$  — норма для данного возраста. Результаты представляются в % к соответствующей норме и в единицах  $SD$  стандартных отклонений.

По рекомендации ВОЗ предложено выделять следующие данные:

$T < 1SD$  — норма;

$T = 1-2,5 SD$  — остеопения;

$T > 2,5 SD$  — остеопороз.

Разумеется, эти показания следует рассматривать в сочетании с анамнезом и другими данными обследования.

У женщин в возрасте старше 50 лет происходит снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника примерно 1 % в год. У мужчин скорость потери костной массы меньше — около 0,5 % в год.

Существует точка зрения, что МПКТ у женщин в период постменопаузы прямо коррелирует с числом зубов, так как предполагают, что потеря зубов зависит от резорбции альвеол.

### 10.3. Лечение остеопороза

Различают патогенетическую и симптоматическую терапию различных типов эстрогендефицитного остеопороза. Поскольку при эстрогендефицитном остеопорозе доминируют процессы

резорбции в костях, в первую очередь показана антирезорбтивная терапия, которая включает в себя:

- 1) женские половые гормоны;
- 2) препараты кальцитонина (миакальцик);
- 3) бисфосфонаты;
- 4) антиэстрогены (СЭРМ — тамоксифен, ралоксифен).

I. Решение о профилактическом назначении ЗГТ принимается в случаях наличия вышеперечисленных факторов риска остеопороза, а также при диабете, терапии глюкокортикоидами и тироксином.

Выбор типа препарата для ЗГТ зависит от следующих факторов:

- 1) удалена матка или интактная;
- 2) фазы климактерия — перименопауза или постменопауза;
- 3) желание молодой женщины или в постменопаузе иметь менструальноподобную реакцию на фоне ЗГТ (см. гл. 9 «Медико-биологические проблемы климактерия и постоваризктомии» и разд. 4.3. «Аменорея»).

Наш опыт изучения эффективности клиогеста и ливиала, назначаемых на срок 12 мес. женщинам с постменопаузальным остеопорозом, показал значимый прирост МПКТ в  $L_1-L_{IV}$  на фоне приема как клиогеста (+8,8 %), так и ливиала (+3,1 %), в то время как в группе сравнения выявлено дальнейшее снижение МПКТ (-1,75 %), что указывает на выраженный защитный эффект обоих препаратов на губчатую костную ткань, из которой, в основном, состоят позвонки. На фоне циклической двухфазной терапии фемостоном в течение 12 мес. отмечено увеличение МПКТ в области позвонков на 0,78 %, в шейке бедра на 0,45 % и на 1,56 % в области Варда (область шейки бедра, по строению подобная телам позвонков) [15].

II. Среди антирезорбтивных препаратов для лечения остеопороза альтернативой ЗГТ является *миакальцик* — *кальцитонин* лосося (Новартис, Швейцария), который представлен двумя формами: в виде раствора для инъекций (по 100 МЕ в ампуле) и назального аэрозоля (по 200 МЕ в одной дозе). Миакальцик

угнетает костную резорбцию и стимулирует костеобразование, увеличивает МПКТ (на 1,5–7,6 % по сравнению с исходным уровнем), улучшает ее качество (архитектонику) и, как следствие, снижает риск переломов, что доказано рядом крупных исследований, проведенных, в частности в 47 центрах США и Великобритании (1255 больных) в течение 5 лет. Анализ результатов 14 исследований по применению кальцитонина, проведенных в лаборатории ВОЗ по остеопорозу, подтвердил снижение частоты переломов позвоночника (на 55 %), шейки бедра и предплечья (на 66 %). Установлено, что миакальцик снижает частоту новых переломов позвоночника на 36 % [16].

Отличительным свойством миакальцика является его быстрый (на 3–5-й день лечения) и выраженный анальгетический эффект при болях в костях, свежих компрессионных переломах тел позвонков, связанный с прямым влиянием на рецепторы ЦНС, повышением уровня бета-эндорфинов в плазме. По силе анальгетического эффекта миакальцик превосходит все известные лекарственные препараты, которые используются для лечения остеопороза.

Оптимальные режимы лечения миакальциком:

- 1) при остеопорозе — назальный аэрозоль 200 МЕ/день, раствор для подкожных или внутримышечных инъекций по 100 МЕ через день. Длительность лечения — 2–3 мес., затем перерыв 2–3 мес.;
- 2) при болях в костях — назальный аэрозоль 200 МЕ/день, раствор подкожно или внутримышечно по 100 МЕ в течение минимум 15 дней.

III. *Бисфосфонаты* — это активные аналоги пирофосфатов, которые относятся к ингибиторам резорбции костей. Их применяют для лечения остеопороза более 20 лет. Различают три поколения бисфосфонатов:

- I поколение* — этидронат, кледронат (бонефос), дидронел;
- II поколение* — алендронат (фосамакс), памидронат, телудронат;
- III поколение* — ибандронат, ризендронат, золендронат.

### Механизм действия бисфосфонатов:

- связывание с гидроксиапатитом на резорбционной поверхности;
- локальное окисление остеокластов и высвобождение бисфосфоната с костной поверхности в резорбционное пространство;
- изменения мембранной активности остеокластов, приводящие к потере «гофрированного края»;
- торможение костной резорбции.

Поскольку бисфосфонаты имеют химическое сродство с минералом аморфного вещества кости — гидроксиапатитом, они могут длительно сохраняться в местах активного костеобразования [17]. Интенсивно изучается эффективность алендроната (фосамакса). Показано, что за 3 года лечениям риск переломов тел позвонков снижается на 40 % [18]. Также активно изучается эффективность ибадроната и ризедроната. Ибадронат показал высокую эффективность как при оральном, так и внутривенном введении (ежеквартально). Изучается эффективность ризедроната при внутривенном введении (1 раз/год).

IV. СЭРМ представлены тамоксифеном и ралоксифеном. Это своеобразная альтернатива ЗГТ. В последние годы интен-

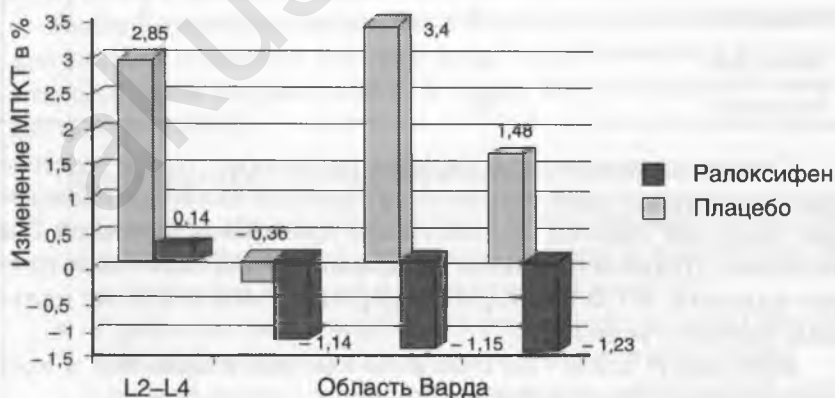


Рис 10.2. Динамика МПКТ на фоне терапии ралоксифеном в сравнении с плацебо



сивно изучается эффективность ралоксифена для профилактики и лечения остеопороза. Ралоксифен, обладая антиэстрогенным эффектом на матку и молочные железы, оказывает эстрогеноподобный эффект на костную и сердечно-сосудистую системы посредством снижения стимулятора костной резорбции ИЛ-6 и повышения синтеза ТФР- $\beta$ , сокращающего жизненный цикл остеокластов [19]. В наших исследованиях [20], посвященных изучению влияния ралоксифена на МПКТ позвоночника и шейки бедра, показан его положительный антирезорбтивный эффект (см. рис. 10.2).

Многоцентровые слепые плацебо-контролируемые исследования показали достоверное снижение риска переломов позвонков на 30–60 % (табл. 10.1).

Таблица 10.1

**Сравнительная эффективность различных типов антирезорбтивной терапии в снижении переломов позвонков [Ettinger B. et al., 1999; Black D., 1996]**

Препарат	Снижение риска переломов, %	Наблюдение (годы)
Алендронат	46,9	3
Ризедронат	41	3
Кальцитонин	35	3
Ралоксифен	30	3

Следует отметить, что на фоне различных типов терапии постменопаузального остеопороза важным является проведение базисной терапии — назначение препаратов витамина D и кальция. Предпочтительнее использовать карбонат или цитрат кальция, в 1,0 г которых содержится 400 и 211 мг кальция соответственно.

Витамин D влияет на процессы как резорбции, так и костеобразования посредством:

- стимуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике;
- увеличения кальция и фосфора в костном матриксе;

- ингибиции повышенных уровней паратгормона, особенно при сенильном остеопорозе, остеомалации;
- усиления нервно-мышечной проводимости.

Заслуживает внимания Витрум Кальций + витамин D, в состав которого входит кальция карбонат из раковин устриц. Две таблетки этого препарата соответствуют суточной дозе — 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D<sub>3</sub>.

Особого внимания заслуживает препарат Остеомаг, в состав которого входят витамин D, карбонат кальция, а также комплекс минералов: магний, цинк, медь, марганец и бор. Магний и цинк, образуя наиболее прочные связи с фосфатными группами, принимают участие в процессах костной кальцификации; цинк также участвует в продукции коллагена I типа остеобластами и входит в состав костной фракции щелочной фосфатазы — фермента костеобразования. Медь совместно с половыми гормонами препятствует развитию остеопороза, участвует в синтезе гемоглобина, способствует переносу его в костный мозг. Марганец позитивно влияет на процессы окостенения в скелете. Бор задерживает экскрецию кальция и магния с мочой, снижает костную деминерализацию и увеличивает уровень активного метаболита витамина D. Суточная доза Остеомага составляет 2 таблетки.

Вышеописанные диагностика и лечение остеопороза в равной степени относятся к остеопорозу, развившемуся у молодых женщин после овариэктомии, а также при длительной аменорее (кроме СЭРМ).

### **Профилактика эстрогендефицитного остеопороза:**

- Создание достаточной пиковой массы костной ткани. Для этого необходимо полноценное питание и физические упражнения в детском и подростковом возрасте.
- Профилактика ускоренной потери костной массы при наличии факторов риска и при ранней постменопаузе.
- Своевременная и полная коррекция заболеваний, способствующих снижению МПКТ (заболевания щитовидной железы, диабет, олиго- и аменорея и др.).

- Раннее назначение ЗГТ при аменорее, после овариэктомии, при преждевременной и ранней менопаузе и в постменопаузе.
- Прием витамина D и препарата кальция; при ЗГТ достаточно принимать 1000 мг кальция/сут.
- Физическая нагрузка (важное значение имеет умение правильно падать).
- Улучшенная инсоляция.

### Список литературы

1. Сметник В. П., Долгова И. А. //Пробл. репродукции. 1999. № 6. С. 22–24.
2. Кузнецов С. Ю., Сметник В. П., Чернуха Г. Е. //Journ. Gynecol. Endocrinol. 1992. No. 6 (Suppl.1). P. 60.
3. Юренева С. В., Сметник В. П., Фанченко Н. Д. и др. //Акушерство и гинекология. 1991. № 2. С. 71–74.
4. Сметник В. П., Осипова А. А. //Проблемы репродукции. 2001. № 6. С. 24–27.
5. Prelevic G. M., Bartram C., Wood J. et al. //Gynecol. Endocrinol. 1996. Vol. 6. P. 413–420.
6. Jilka K. L., Hangoc G., Girasole G. et al. //Science. 1992. Vol. 257. P. 88–91.
7. Ralston S. H. //Journ. Bone Miner. Res. 1994. Vol. 9. P. 883–890.
8. Kimble R. B., Vannice J. L., Beadow D. C. et al. //Journ. Clinic. Invest. 1993. Vol. 4. P. 1959–1967.
9. Kitazawa R., Kimble R. B., Vannice J. L. et al. //Journ. Clinic. Invest. 1994. Vol. 4. P. 2397–2406.
10. Prince R. L., Dick I. M. //Climacteric. 1999. Vol. 2 (1). P. 42.
11. Rizzoli R., Bonjour J.-P. //Lancet. 1997. Vol. 349. P. 120–123.
12. Casper R.F. //Maturitas. 2000. Vol. 34. P. 97–108.
13. Christiansen C., Overgaard K., Johson A. et al. //Journ. Clinic. Invest. 1997. Vol. 4. P. 959–1967.
14. Praiser I. S., Jansen R. P. S., Lobo R. A. et al. Estrogen and progestagens in clinical practice. Churchill, Livingston, London, 1998. 879 p.
15. Дьяконова А. А., Сметник В. П., Болдырева Н. В. //Остеопороз и остеопении. 2001. № 2. С. 28–31.

16. *Chesnut C., Silverman S., Andriano K. et al.* //Am. Journ. Med. 2000. Vol. 109. P. 267–276.
17. *Spelsberg T. C., Waters K. M., Subramanis T. M. et al.* //Climacteric. 1999. Vol. 2. P. 41.
18. *Black D. M. et al.* //Lancet. 1996. Vol. 348. P. 1535–1541.
19. *Delmas P. D., Bjarnason N. H., Mitlak B. H. et al.* //New Engl. Journ. Med. 1997. Vol. 337 (23). P. 1641–1646.
20. *Сметник В. П., Карелина С. Н., Самойлова Т. Е.* //Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 10–12.
21. *Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. H. et al.* //JAMA. 1999. Vol. 282 (7). P. 637–645

# Воспалительные заболевания женских половых органов

Воспалительные заболевания женских половых органов давно привлекают внимание специалистов и являются предметом многих публикаций. Большинство практикующих гинекологов хорошо знакомы с методами их диагностики и лечения, чего нельзя сказать о вирусных поражениях половых органов. В связи с этим данный раздел посвящен вирусным инфекциям и эндометритам, которые нередко являются причиной нарушения менструального цикла, бесплодия и невынашивания.

### 11.1. Вирусные заболевания

Вирусные инфекции РС, относящиеся к числу довольно распространенных заболеваний, вызывают определенные диагностические и терапевтические трудности. Частота вирусных инфекций точно не установлена, но имеются данные, что число случаев заболеваний растет, особенно среди молодежи. Вирусные инфекции могут протекать в латентной, малосимптомной или клинически выраженной форме. Вирусы могут обусловить заболевания влагалища, вульвы, шейки матки. Некоторые виды вирусов проникают в верхние отделы половых путей, вызывая воспалительный процесс или содействуя развитию воспалительной реакции, обусловленной другими возбудителями.

Вирусные инфекции, в том числе и протекающие в латентной форме, нередко имеют особенно неблагоприятные последствия во время беременности, так как существует риск передачи возбудителей плоду. У плода возникают заболевания или

аномалии развития, характер которых зависит от типа и патогенности вируса и времени антенатального развития, когда действует вирус.

Существует несколько *путей инфицирования плода*.

Первый путь — вирусы из влагалища и шейки матки проникают к плодному яйцу восходящим путем. После поражения плодных оболочек вирусы проникают в околоплодные воды, и происходит инфицирование плода.

Второй путь — трансплацентарный переход вирусов при наличии их в крови беременной.

Третий путь — заражение во время рождения, при прохождении через инфицированные родовые пути. В содержимом влагалища, в секрете желез шейки обнаружены: ВПГ, папилломавирус, цитомегаловирус, вирус ЕСНО, аденовирус, вирус коксаки А, гепатита В, парагриппа.

Одни из указанных вирусов (например, цитомегаловирус, вирус гепатита В), не вызывая заметных изменений в половых органах у небеременных, могут привести к повреждению плода; другие вирусы могут вызвать симптомы поражения репродуктивных органов у небеременных и беременных (например, ВПГ), а некоторые особенно активны в период беременности (папилломавирус).

Внедрение вируса не всегда вызывает местную тканевую и общую реакцию организма, она может быть латентной длительное время. Обладающие соответствующими патогенными свойствами вирусы внедряются в клетки цилиндрического (эндоцервикс) и многослойного плоского (слизистая оболочка влагалища, экзоцервикс) эпителия и вызывают изменения в их цитоплазме и ядрах — происходит деградация и последующее отторжение поврежденных клеток.

Вирусы вызывают поражение не только поверхностных клеток парабазального слоя слизистых оболочек.

Воспалительная реакция, вызванная вирусами, существенно не отличается от воспалительного процесса, вызванного бактериальной флорой. Интерферон, образующийся в клетках в ответ на внедрение вируса, может ограничить процесс в пределах пораженных клеток без возникновения других компонентов

воспалительной реакции. При недостаточности тканевых (местных) и общих защитных факторов развивается воспалительная реакция с присущими ей проявлениями (нарушение микроциркуляции, экссудация, пролиферация и др.).

Воспалительные процессы вирусной этиологии могут протекать в острой, хронической и латентной формах, отличаются склонностью к рецидивам, возникновению которых способствуют переохлаждение, перегревание, ультрафиолетовое облучение, утомление, стрессовые ситуации, общие заболевания и др. Возможности рецидивов связаны с персистенцией вирусов в регионарных лимфатических узлах. Из вирусных инфекций, вызывающих заболевания половых органов у женщин, наиболее клинически выраженными являются ВПГ и папилломавирус.

### 11.1.1. Вирус простого герпеса

Возбудителем герпетических заболеваний половых органов является ВПГ. Различают два серологических типа ВПГ. Большинство вирусов составили вторую антигенную группу — ВПГ-2, которые вызывают генитальную патологию; ВПГ-1 чаще вызывают экстрагенитальные поражения. Оба серологических типа имеют общие (gB и gD) и типоспецифические (gC и gG) поверхностные антигены — гликопротеиды. На определении типоспецифических антител к разным поверхностным антигенам в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости основаны наиболее современные методы дифференциальной серодиагностики двух этих типов герпеса.

Во всем мире отмечается стойкий рост случаев герпетической инфекции. На основании исследований, проведенных в 10 наиболее развитых странах мира, серопозитивными по ВПГ-2 являются 107 млн человек. В США за последние двадцать лет число инфицированных ВПГ-2 увеличилось на 32 % и на сегодняшний день составляет около 45 млн человек. Причем максимальный прирост частоты герпеса (в 4 раза) отмечен у подростков 15–17 лет. На втором месте стоят молодые люди 20–30 лет — прирост в 2 раза. Показатель распространенности генитального герпеса (ГГ) в Российской Федерации в 1995 году

составлял 7,1 случаев на 100 тысяч населения, или 1 % от всех зарегистрированных инфекций, передающихся половым путем (ИППП), а в 1998 году — уже 13,0 случаев.

По ориентировочным данным, обращаемость в России к врачам различных специальностей (гинекологам, урологам, дерматологам) по поводу ГГ составляет не более 15 % от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами ГГ, может составлять около 8 млн человек. Согласно нашим данным, частота ГГ в Москве составляет 19,7 %.

*ГГ передается половым путем, причем источником инфекции могут быть не только больные с клинически выраженными симптомами, но и носители ВПГ.*

Помимо полового пути передачи возможно инфицирование герпесом при орогенитальных контактах. Аутоинокуляция может наблюдаться в тех случаях, когда больной сам переносит вирус из очага инфекции на незараженные части тела, например с лица на половые органы. Вертикальный путь передачи инфекции возможен в случае трансплацентарного инфицирования плода.

Бытовой путь передачи инфекции встречается крайне редко и полностью исключен, если содержащий вирус секрет высыхает. *Основным резервуаром инфекции у мужчин является мочеполовой тракт, у женщин — канал шейки матки.*

Первичное инфицирование ВПГ-1, как правило, происходит воздушно-капельным путем и к 6–7-летнему возрасту охватывает 50 % популяции. Вторичное инфицирование (суперинфекция) гениталий вирусом герпеса происходит в результате половых или орогенитальных контактов. Самый высокий показатель половозрастной заболеваемости зарегистрирован в возрастной группе 20–29 лет, при этом средний возраст заболевания у мужчин — 27 лет, у женщин — 23 года.

Определены наиболее значимые факторы риска заражения ВПГ [1]:

1. Низкий социальный уровень и низкий доход. Распространенность ВПГ-2 в разных странах неодинакова: в Германии и Великобритании — 10 %, в Швеции — 19 %, в США — 21,9 %, в Танзании — 48 %, в Уганде — 78 %.



2. Большое число половых партнеров. Установлена четкая связь между количеством половых партнеров в течение жизни и распространенностью ВПГ-2. Среди лиц, имевших одного полового партнера, частота серопозитивности по ВПГ-2 составляет 0–10 %, от 2 до 10 партнеров — 25–45 %, от 11 до 50 — 45–65 %, больше 50 — 80–95 %.
3. Женский пол. В США частота ВПГ-2 среди белого населения составляет: у мужчин — 17,8 %, в то время как у женщин — 25,6 %; среди афроамериканцев: у мужчин — 35 %, у женщин — 55 %.
4. ВИЧ-инфекция. Герпес является частой оппортунистической инфекцией у иммуносупрессивных пациентов, при этом эпизоды ВПГ протекают более длительно, наблюдается очень высокая частота рецидивов и бессимптомного вирусовыделения, а также низкая эффективность стандартной противовирусной терапии.
5. Мужской гомосексуализм. Около 90 % гомосексуалистов-мужчин в США серопозитивны по ВПГ, причем частота ВПГ-2-инфицированности у них почти в 2 раза выше, чем у гетеросексуалов. Однако при увеличении числа половых партнеров больше 50 показатели частоты ВПГ-2-инфицированности одинаковы у гомо- и гетеросексуалов.

В настоящее время обсуждаются варианты асимптоматического выделения и передачи вируса. Доказано, что 65 % больных ГГ заразны в течение 1–7 дней условной ремиссии, при этом в 30 % случаев бессимптомное вирусовыделение отмечается за 7 дней до высыпания и в 20 % случаев — в течение 7 дней после рецидива. Согласно данным Wald A. и соавт. [2], вирус выделяется в течение более 5 % срока асимптоматического состояния, т. е. так называемой условной ремиссии. Асимптоматическое вирусовыделение ВПГ-2 может происходить в следующих случаях: высыпания концентрируются в местах, недоступных для обозрения пациентов ввиду их анатомического расположения (шейка матки); истинное асимптоматическое вирусовыделение с поверхности интактной слизистой; герпетические поражения неправильно интерпретированы пациентом или врачом (например, как кандидоз, трещины после полового акта).

Риск бессимптомной передачи инфекции повышается у больных с частыми рецидивами заболевания, а также при выделении из полового тракта ВПГ-2 (по сравнению с ВПГ-1). Вероятность бессимптомной передачи ГГ повышена у недавно заболевших по сравнению с болеющими более 1 года.

Таким образом, незнание процессов передачи герпетической инфекции способствует тому, что больные, пренебрегая принципами безопасного секса, являются невольными ее бессимптомными переносчиками.

*Во время беременности ВПГ-2 может являться одной из причин привычного невынашивания беременности и развития уродства плода.* Пренатальные потери при неонатальном герпесе составляют 50–70 %, причем 70 % инфицированных детей рождаются от матерей с бессимптомным течением ГГ. Игнорирование факта возможного наличия ВПГ-2, особенно при преждевременных родах, и синдрома задержки массы тела плода сопутствует тому, что новорожденным не проводится своевременная противовирусная терапия, в связи с чем у них развиваются менингоэнцефалиты, поражение паренхиматозных органов, легких (пневмонии) и др.

Особенностями течения ГГ являются:

1. Увеличение роли ВПГ-2 в развитии заболевания (30–50 % в 1995 г. против 10–15 % в 1970 г.).
2. Преобладание при часто рецидивирующих формах ВПГ-2 (95 %).
3. Снижение среднего возраста инфицированных.
4. Рост заболеваемости ГГ в странах, проводящих активную программу обучения подростков принципам безопасного секса (США).

**Клинические проявления.** ГГ относится к пожизненно персистирующим инфекциям. Существует четыре различных вида клинических проявлений заболевания:

1. Первичный эпизод первичной генитальной инфекции — в случае, если у пациентки никогда не было контакта с больными, страдающими вирусом 1-го типа, т. е. в крови нет антител к ВПГ-1.

2. Первичный эпизод вторичной генитальной инфекции (суперинфекция) — при наличии в крови титра ВПГ-1, но ранее в анамнезе не было эпизодов ГГ.
3. Рецидивирующая инфекция.
4. Бессимптомный герпес.

По особенностям клинической картины ГГ разделяют на *типичное, атипичное и бессимптомное течение инфекции* (или вирусоносительство). На долю типичной формы приходится 20 %, атипичной — 60 %, бессимптомной — 20 %.

Первичная инфекция сопровождается увеличенным количеством вируса, реплицирующегося в половых путях женщин (более 10 млн вирусных частиц на 0,2 мл инокулята). Для первичного эпизода генитальной инфекции характерна длительная вирусная экскреция, которая может персистировать до 3 нед.

Клинически трудно дифференцировать первичную инфекцию от первичного эпизода вторичной инфекции, что приобретает особую значимость при возникновении высыпаний во время беременности. Если мать является носителем первичной инфекции, то в 50 % случаев возможно инфицирование плода. В случае вторичного эпизода инфекции или рецидива аналогичный показатель составляет от 0 до 3 %.

По данным Вашингтонского университета, *надежным критерием диагностики первичного ГГ является наличие не менее 3 из следующих 4 симптомов:*

- 1) не менее двух экстрагенитальных симптомов, включающих лихорадку, миалгию, головную боль, тошноту;
- 2) множественные билатеральные генитальные высыпания с выраженной локальной болью и гиперемией в течение более 10 дней;
- 3) персистенция генитальных поражений более 16 дней;
- 4) экстрагенитальные герпетические высыпания (на пальцах, ягодицах, в ротоглотке).

Во время рецидива заболевания вирус выделяется в течение 2–5 дней в более низких концентрациях (100–1000 вирусных частиц на 0,2 инокулята).

Заболевания, обусловленные ВПГ-2, нередко протекают бесили малосимптомно; чаще клиническая картина бывает выраженной и признаки заболевания появляются обычно после инкубационного периода в течение 3–7 дней. Местные проявления возникают в области вульвы, влагалища, шейки матки, нередко — в уретре и в области промежности. Наиболее типичная локализация — нижние отделы половой системы (вульва, влагалище и шейка матки).

Характерный признак ВПГ — появление отдельных или множественных везикул на фоне гиперемированной, отечной слизистой оболочки пораженного участка. Величина везикул 2–3 мм, группа их занимает от 0,5 до 2,5 см пораженной поверхности. Эта стадия заболевания длится 2–3 дня; в дальнейшем везикулы вскрываются, и на их основе образуются язвы неправильной формы. Язвы покрываются желтоватым налетом, заживают в течение 2–4 недель без образования рубцов. На месте везикул могут образоваться большие длительно существующие язвы, нередко покрытые гнойным налетом, вследствие присоединения вторичной инфекции. Высыпанию везикул и образованию язв сопутствуют жалобы на зуд, боль, жжение. Нередко больные жалуются на тяжесть в нижних отделах живота, а также дизурические явления. При выраженных проявлениях заболевания высказываются жалобы на недомогание, головную боль, раздражительность, нарушение сна; иногда наблюдается субфебрилитет и увеличение регионарных лимфатических узлов.

Заживлению язв обычно сопутствует исчезновение общих и локальных симптомов заболевания. В связи с персистенцией вируса рецидивы заболевания наблюдаются у 50–70 % женщин после исчезновения первичных проявлений.

Частота рецидивов и продолжительность ремиссий весьма вариабельны — от одного раза в 2–3 года до ежемесячных обострений. Частота рецидивов и выраженность клинической картины могут быть критериями тяжести течения процесса. При легкой форме хронической герпетической инфекции обострения возникают не чаще 1–3 раз в год, при среднетяжелой — 4–6 раз в год. Тяжелое течение характеризуется ежемесячным обострением заболевания.

В зависимости от локализации выделяют три стадии герпетического процесса:

- 1-я стадия — поражение герпесом наружных половых органов;
- 2-я стадия — поражение влагалища, шейки матки, уретры;
- 3-я стадия — поражение матки, придатков, мочевого пузыря.

Как острый, так и хронический герпетический процесс может сочетаться с другими локализациями герпетической инфекции человека — поражением кожи лица, туловища, ротовой полости и глаз.

Известно, что при некоторых хронических заболеваниях половых органов общепринятые методы обследования не позволяют выявить возбудителя, проводимое лечение не дает эффекта, и тогда следует заподозрить атипичную форму ГГ. Если при типичных формах ГГ всегда бывают характерные высыпания, то при атипичной форме можно выявить только эритематозные пятна, слабо выраженную отечность, микровезикулы, а чаще всего больные предъявляют жалобы на стойкий зуд, жжение, обильные, неподдающиеся лечению бели [3].

Атипичные формы генитальной герпетической инфекции характеризуются стертым abortивным течением процесса и поражением не только кожи, но также матки и придатков. Наиболее часто атипичные формы встречаются при хроническом рецидивирующем герпесе, однако возможны и при первичном поражении. Атипичные формы обнаруживаются в 60 % случаев.

**Дифференциальный диагноз** проводят с сифилисом, красным плоским лишаем, склерозирующим лишаем, болезнью Бехчета и болезнью Крона, рецидивирующим кандидозом, чесоткой, травмой гениталий, пузырьчаткой, стрептококковым импетиго.

**Клиническая картина.** В ряде случаев могут возникнуть такие осложнения ГГ, как затрудненное мочеиспускание, сакральная радикуломиелопатия, гиперстезии промежности, герпетический кератит, асептический менингит, диссеминированная герпетическая инфекция (при беременности

или иммуносупрессии) у больных сахарным диабетом возможно развитие кетоацидоза. Иногда отмечают сонливость, раздражительность, головная боль, подавленное настроение. Зуд, жжение, болезненность, парестезии объясняются воспалительным процессом в нерве вследствие перемещения по нему вируса. Паравертебральные ганглии являются резервуаром латентного ВПГ. В межрецидивном периоде при ГГ вирус находится в чувствительных ганглиях поясничного или сакрального отдела симпатической цепочки. Зуд, жжение, болезненность наблюдаются по ходу периферических нервов (бедренный, седалищный, мало- и большеберцовый) или в иннервируемых ими местах.

Возникновению рецидивов способствуют переохлаждение, стрессовые ситуации, переутомление, возникновение других заболеваний. Рецидивы ГГ нередко возникают на фоне гриппа и ОРЗ. Симптомы ГГ при рецидивах могут быть выражены менее значительно, чем при первичном заболевании. Однако последствия рецидивов нередко бывают неблагоприятными. При поражении шейки матки, эндометрия и маточных труб возможно бесплодие, беременность нередко заканчивается самопроизвольным выкидышем, что связано с инфицированием плодного яйца. При тяжелой герпетической инфекции поражения плода могут возникнуть не по причине передачи вируса плоду, а в связи с нарушениями в организме беременной (лихорадка, интоксикация и др.).

Женщины, страдающие атипичной формой генитальной герпетической инфекции, в течение последних 6 недель беременности должны дважды сдать анализы из цервикального канала на наличие антигена ВПГ.

В случае обнаружения вируса целесообразно в плановом порядке произвести операцию кесарева сечения с целью профилактики инфицирования плода при прохождении через родовые пути. Но если произошло преждевременное или раннее отхождение околоплодных вод (безводный период более 4 часов), кесарево сечение производить не имеет смысла. ГГ герпес наблюдается у 1 ребенка на 30 тыс. живых, однако смертность в этой группе составляет 70 %; оставшиеся в живых дети страдают

тяжелыми неврологическими нарушениями. Вирус в 4 раза чаще встречается у недоношенных детей, чем у рожденных в срок. Как следствие позднего внутриутробного инфицирования у детей встречаются микроцефалия, хориоретинит, дисплазия сетчатки, микрофтальмия, помутнение хрусталика, пороки сердца, гепатоспленомегалия, вирусная пневмония.

В последние годы доказано, что у людей, страдающих рецидивирующими ВПГ, имеется изолированный или сочетанный дефект компонентов специфического противогерпетического иммунитета. В основе последнего лежит уникальная способность реплицирующегося ВПГ вырабатывать белки, блокирующие рецепторы I и II классов системы HLA, что приводит к разрушению каскада передачи сигналов пролиферации и дифференцировки во всей системе специфического иммунного ответа. Во время рецидива ГГ в соскобе слизистой оболочки цервикального канала отмечается увеличение содержания Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), ( $CD8^+$ ), естественных киллеров ( $CD16^+$ ),  $\beta$ -лимфоцитов ( $CD19$ ), иммуноглобулинов класса G и M, нарастание титров сывороточного интерферона и снижение индуцированной продукции интерферона, увеличение числа  $CD4^+$  клеток, синтезирующих  $\gamma$ -интерферон, повышение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , что позволяет расценивать ГГ как вариант хронического воспалительного процесса в области гениталий. Атипичная форма ГГ характеризуется упорным течением инфекции и коррелирует с более глубокими поражениями функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что проявляется низким антиген-пролиферативным ответом на фоне признаков умеренного вторичного специфического иммунодефицита, а также повышением уровня иммуноглобулина класса G [4].

**Диагностика.** Распознаванию герпеса способствуют анамнез, жалобы и данные объективного исследования. Постановка диагноза облегчается при наличии везикул или неосложненных вторичной инфекцией эрозий, образовавшихся вскоре после разрушения стенок везикул. При длительно существующих язвах, покрытых гноевидным налетом, необходима дифференциальная диагностика между герпесом и сифилисом: при

герпесе язвы гноятся меньше, чем сифилитические, дно их мягкое; а при сифилисе — плотное; края герпетической язвы подрывные, микрополициклические, сифилитической — округлые или овальные. Субъективные ощущения при сифилитическом поражении отсутствуют, при герпесе они проявляются (зуд, жжение, болезненность). При подозрении на сифилис проводятся специальные лабораторные исследования, консультация с дерматовенерологом.

Для диагностики ГГ необходимо:

1. Выделение вируса из клинического материала и его идентификация.
2. Обнаружение возбудителя и его компонентов непосредственно в клиническом материале врачом от больного (быстрая диагностика).
3. Серодиагностика:
  - а) вирусологическая,
  - б) цитоморфологическая,
  - в) выявление антигенов ВПГ,
  - г) регистрация иммунного ответа,
  - д) молекулярно-гениетическая диагностика.

Наш опыт показал, что наиболее информативным, независимо от клинического варианта течения инфекции, является комплекс экспресс-методов, выявляющих непосредственно в очаге поражения (половой тракт) специфических нуклеотидных последовательностей вирусной ДНК и/или вирусный антиген — методы ПЦР или иммуноферментного анализа.

Уровень вирус-специфических антител не коррелирует с тяжестью и клиническими проявлениями заболевания, и только в совокупности с обнаружением возбудителя или его компонентов в половом тракте он служит важным, но дополнительным маркером заболевания.

**Лечение** ГГ остается не до конца решенной проблемой. Только 27 % пациентов с типичной формой заболевания получают противовирусную терапию, из них треть — местное лечение. Если учесть, что типичная форма ГГ встречается только в 20 % случаев, а наиболее затруднительные для диагностики



атипичная и бессимптомные формы инфекции составляют соответственно 60 и 20 %, то в целом около 90 % больных ГГ вообще не получают лечения [5].

Основные цели терапии: уменьшение клинических проявлений инфекции, предупреждение рецидивов и предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Стратегия лечения больных с рецидивирующим герпесом определяется рядом факторов: частотой рецидивов и тяжестью клинических симптомов (субъективная оценка), состоянием иммунной системы, наличием риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, а также стоимостью лечебных препаратов [6].

Выделяют три основных метода лечения: противовирусная химиотерапия, иммунотерапия и комбинация этих методов. К наиболее широко используемым нуклеозидам относятся: ацикловир (зовиракс, виролекс), валацикловир (валтрекс), фамцикловир (пенцикловир), ганцикловир. К аналогам пиррофосфата относится триаптен. К препаратам с другим механизмом действия (специфическим ингибиторам) — бонафтон, алпизарин, флакозид, хелипин, флореналь.

Существует два варианта терапии рецидивирующего герпеса с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и супрессивная (превентивная) [7].

Эпизодическая терапия подразумевает пероральный прием лекарственных препаратов в момент обострения инфекции. Показана больным с редкими, клинически невыраженными обострениями, при наличии четко определяемого продромального синдрома, во время которого и следует начинать прием лекарств. Применение во время рецидива заболевания ацикловира в дозе 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней, валтрекса в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней значительно уменьшает болевые ощущения и дискомфорт в зоне поражения, сокращает на 1–2 дня период заживления герпетических высыпаний, а также период вирусывыделения. Применение валтрекса по сравнению с плацебо на 48 % уменьшает число abortивных форм герпеса [8].

Превентивная терапия более целесообразна, чем эпизодическая. Показана больным с редкими, но тяжелыми рецидива-

ми, дискордантным по ГГ парам с целью профилактики передачи инфекции, при наличии выраженных психосексуальных реакций, при значительном влиянии инфекции на качество жизни больного. Препараты применяются ежедневно в непрерывном режиме в течение длительного времени. При тяжелых формах инфекции супрессивная терапия должна проводиться в непрерывном режиме в течение 2–5 лет и дольше.

Показано, что наибольшая эффективность ацикловира (79 % по сравнению с плацебо) при супрессивной терапии достигается при приеме препарата в дозе 200 мг 4 раза в сутки. Валтрекс рекомендуется принимать в дозе 500 мг в сутки при легком и среднетяжелом течении герпеса, при тяжелом течении (количество рецидивов более 10 в год) — по 1000 мг 1 раз в сутки или 500 мг 2 раза в сутки. Эффективность валтрекса при супрессивном режиме терапии составляет 71–85 % по сравнению с 9,5 % в группе плацебо. Показано, что назначение валтрекса по 500 мг в сутки в непрерывном режиме является самой комплаентной и экономически выгодной схемой супрессивной терапии ГГ [8, 9].

Высокой биодоступностью (77 %) обладает и фамцикловир (диацетильное производное пенцикловира). Пенцикловир имеет сходный, но не аналогичный ацикловиру спектр действия, включающий вирус ветряной оспы, ВПГ-1, ВПГ-2, а также вирус гепатита В. Фамцикловир превращается в пенцикловир при всасывании и пассаже через печень; пенцикловир активизируется вирусной тимидинкиназой. Фамцикловир назначают в режиме эпизодической терапии по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней и в режиме превентивного лечения по 250 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 мес. Фамцикловир хорошо переносится, однако в дозе, в 50 раз превышающей терапевтическую, увеличивает у мышей риск развития аденокарциномы груди [10].

Препараты и индукторы интерферона следует назначать в стадии клинико-иммунологической ремиссии, а также после предварительной оценки интерферонового статуса и определения чувствительности клеток пациента к различным интерфероно-

генам. Виферон применяют в виде ректальных свечей по 0,5–1 млн МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней, ридостин — по 2 мл (8 мг) внутримышечно в 1, 3, 6, 8 и 10-й дни лечения, циклоферон и неовир вводят в дозе 2 мл 12,5% раствора внутримышечно в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни лечения и после 10-дневного перерыва схему повторяют.

В случае выраженных психоэмоциональных реакций на рецидивы методом выбора является назначение аналогов нуклеозидов в превентивном режиме; применение герпетической вакцины в таких случаях нужно ограничить.

У женщин с аутоиммунными заболеваниями, при планировании беременности у женщин с тяжелым течением герпеса, при невынашивании беременности в анамнезе и выявлении в крови аутоиммунных маркеров (волчаночный антикоагулянт, антитела к ХГЧ) показано проведение *комбинированной терапии* с использованием иммуноглобулинов. Специфический противогерпетический иммуноглобулин применяется по 0,3 мл/кг внутримышечно 1 раз в 7 дней, курс 6 инъекций. Назначение цельновирионной герпетической вакцины в данных клинических случаях не показано, так как может привести к сверхстимуляции антителогенеза и усилению аутоиммунных процессов.

Применение цельновирионной убитой герпетической вакцины ограничено у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки и требует обязательного кольпоскопического контроля состояния шейки матки до и на фоне лечения.

*Критериями эффективности* противогерпетической терапии являются развитие на фоне лечения стойкой ремиссии или двукратное уменьшение частоты рецидивов, купирование продромальных явлений и нормализация показателей иммунитета (снижение сывороточных уровней интерферона, восстановление индуцированной продукции  $\alpha$ -,  $\beta$ -, и  $\gamma$ -интерферона, нормализация уровня провоспалительных цитокинов и снижение соотношения цитокинов — фактора некроза опухолей- $\alpha$ /ИЛ-10 в соскобе слизистой оболочки цервикального канала и  $\alpha$ -интерферон/ИЛ-4 в Т-хелперах периферической крови) [4].

### 11.1.2. Папилломавирусные инфекции

Генитальные остроконечные кондиломы известны уже несколько веков, однако их инфекционная природа была установлена только в 1894 году, а предположения о вирусной этиологии заболевания возникли в 1907 г. Использование электронной микроскопии позволило в 1949 г. впервые визуализировать вирус папилломы человека (ВПЧ).

Спектр заболеваний, связанных с этим возбудителем, включает остроконечные кондиломы и субклиническую форму ВПЧ-инфекции шейки матки, влагалища, вульвы, промежности и ануса. Эндофитные кондиломы шейки матки гистологически подразделяются на плоские, инвертирующие и атипические, которые обычно в клинической практике называются плоскими кондиломами (ПК). ПК располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом. Озлокачествление ПК с атипией до степени интраэпителиального рака происходит у 4–10 % женщин в течение 2 лет, тогда как обычных кондилом без атипии — у 5 % пациенток в течение 5 лет. Установлена взаимосвязь ВПЧ с интраэпителиальной неоплазией вульвы, влагалища, шейки матки, полового члена, а также ювенильным папилломатозом гортани и бронхов. В последние годы исследователи установили наличие ДНК ВПЧ практически при всех случаях сквамозной малигнизации как женского, так и мужского полового тракта. Долгосрочные исследования показали, что у 15–28 % женщин с наличием ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологии) в течение 2 лет развивается сквамозная интраэпителиальная неоплазия (SIN). У женщин с отсутствием ДНК ВПЧ заболевание развивается в 1–3 % случаев. В связи с вышеизложенным диагностике и лечению ВПЧ придается огромное значение. Число инфицированных ВПЧ за последнее десятилетие увеличилось в 10 раз.

Распространенность ВПЧ коррелирует с сексуальной активностью. Пик частоты заболевания приходится на возрастной период от 16 до 35 лет. У 50–70 % половых партнеров женщин, страдающих этим заболеванием, также выявляются

генитальные остроконечные кондиломы. При этом в 30 % случаев имеются клинические проявления заболевания, а в 70 % случаев инфекция протекает субклинически. ВПЧ способен длительно персистировать в латентном состоянии в базальном слое эпителия полового тракта пациентки или ее партнера, чем обусловлена высокая частота рецидивирования заболевания. В этом случае вирус может быть обнаружен только с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

ВПЧ может выявляться во многих областях генитального тракта женщины. В 77 % случаев при поражении шейки матки вирус идентифицируется и во влагалище, а у 36 % женщин, имеющих кондиломы на вульве, отмечается поражение шейки матки.

Идентифицировано около 70 серотипов ВПЧ, каждый из которых обладает определенными отличительными свойствами, при этом 13 из них обнаруживаются в 95 % случаев рака. Наиболее онкогенными принято считать вирусы типа 16 и 18, которые наиболее часто выявляются при злокачественных поражениях шейки матки.

Как и при других вирусных инфекциях, основными механизмами защиты организма при ВПЧ является действие цитотоксических Т-лимфоцитов, разрушающих зараженные клетки-мишени; способность многослойного плоского эпителия нижнего отдела половых путей к постоянному обновлению и слущиванию поверхностных слоев клеток, а также продуцирование иммунными клетками интерферона, который способен ограничить процесс в пределах пораженной клетки.

Полагают, что диссеминация папилломавирусной инфекции (ПВИ) происходит в результате изменений в иммунной системе, причем локальные их проявления регистрируются раньше, что обуславливает необходимость и целесообразность проведения иммунокоррекции.

**Клиническая картина.** ПВИ подразделяют на клиническую, субклиническую и латентную формы. Симптомом клинической формы ВПЧ-инфекции является наличие генитальных бородавок (остроконечных, плоских или эндофитных кондилом) [11].

Остроконечные кондиломы могут визуализироваться в перианальной области, в области промежности, вульвы, во влагалище и на шейке матки. В этих же областях может отмечаться субклиническая форма ВПЧ-инфекции, что наблюдается чаще.

Поражения при ВПЧ представляют собой удлиненные соочки слизистой оболочки генитального тракта, локализованные в области проекции центрального капилляра, которые чаще бывают мультифокальными.

Кондиломы подразделяются на три типа: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен. Цвет высыпаний может быть разным — от розово-малинового до оранжево-красного (некротизированные бородавки), серовато-белым (при выраженной кератизации), от пепельно-серого до коричнево-черного (гиперпигментированные).

ВПЧ может быть выявлен с большей долей вероятности, если клиницист уделяет повышенное внимание слизистой оболочке влагалища. Влагалищные кондиломы, определяемые у трети пациенток с кондиломами вульвы, представляют собой множественные белесоватые высыпания, при этом часто одним из проявлений инфекции являются упорные боли и стойкий зуд вульвы. Наличие кондилом в верхней трети влагалища считается высоким фактором риска рака, так как серотипы ВПЧ, определяемые в этом случае, чаще относятся к наиболее потенциально малигнизирующим (типы 16, 18 и 31). Кондиломы, определяемые в нижней трети влагалища, представляют меньший риск и чаще связаны с ВПЧ типами 6 и 11.

Выявление ВПЧ следует проводить у женщин с рецидивами бактериального вагиноза или кандидоза, так как незначительная иммунная депрессия способствует как ВПЧ, так и грибковой инфекции. Субклиническая форма не сопровождается какими-либо симптомами, но может быть диагностирована при кольпоскопии и гистологическом исследовании ткани. Латентная форма заболевания выявляется методом ПЦР ВПЧ и с помощью «Digene-теста».

Остроконечные кондиломы (папиллярные) имеют экзофитный рост, располагаются преимущественно в области больших и малых половых губ, реже — во влагалище и на шейке матки.

Иногда наблюдается рост кондилом у наружного отверстия уретры и вокруг заднего прохода. Остроконечные кондиломы обычно бывают множественные, что послужило поводом для обозначения их термином «кондиломатоз». Остроконечные кондиломы выступают над поверхностью кожи и слизистых оболочек, имеют тонкую ножку, реже — широкое основание. Консистенция их мягкая или плотноватая. При обильном разрастании кондиломы напоминают структуру цветной капусты или петушиных гребешков.

Кондиломы кожи наружных половых органов имеют беловатый или коричневатый цвет, развивающиеся на слизистых оболочках — бледно-розовую или красноватую окраску.

Микроскопически кондиломы состоят из эпителия (многослойный плоский) и соединительнотканной стромы, в которой проходят сосуды. Поверхностные клетки эпителия кондилом обычно имеют характер ороговевающих.

Течение заболевания длительное, нередко осложняющееся присоединением вторичной бактериальной и протозойной инфекций, что сопровождается появлением обильных белей (нередко с неприятным запахом), зуда или болевых ощущений; сильно разросшиеся кондиломы на наружных половых органах вызывают затруднения при ходьбе и половых контактах.

Возможен самопроизвольный регресс кондилом (в 15–17 % случаев), особенно развившихся во время беременности; бывает более или менее длительная стабилизация процесса. Наблюдаются случаи интенсивного роста, вызывающего необходимость радикальных вмешательств.

При ВПЧ-инфекции шейки матки в виде остроконечных кондилом обнаруживается типичная макроскопическая картина, сходная с остроконечными кондиломами вульвы. В последнее десятилетие были описаны еще два новых вида поражений шейки матки — плоские и инвертированные кондиломы. Клиническая картина их зависит от наличия или отсутствия кокковой или другой бактериальной инфекции.

**Диагностика.** К методам определения ВПЧ-инфекции относятся: осмотр (вульвы, влагалища и шейки матки), цитология, кольпоскопия, гистологические исследования, определение

антигена ВПЧ и метод молекулярной гибридизации на основе ДНК ВПЧ.

При простом осмотре генитального тракта в 10 % случаев ВПЧ-инфекция без применения других методов не диагностируется. Дифференциальную диагностику следует проводить с фиброэпителиальными полипами, вестибулярным папилломатозом, molluscum contagiosum, melanocytic nevi, сифилитической кондиломой и интерэпителиальной неоплазией вульвы. Также дифференциальный диагноз необходимо провести с физиологическими вариантами нормы — микропапилломатозом половых губ, несливающимся папулами правильной формы, расположенными симметрично на внутренних поверхностях малых половых губ, а также с гипертрофией сальных желез малых половых губ, которые в ряде случаев принимают за папулезные бородавки.

Рутинное цитологическое исследование (РАР-тест) является недостаточным для диагностики ВПЧ-инфекции. При цитологическом исследовании кондилом выявляется гиперплазия базальных клеток, папилломатоз, койлоцитоз и паракератоз. Койлоцитоз является наиболее характерным маркером ВПЧ-инфекции. В пораженных участках наблюдается специфическая койлоцитозная атипия, которая развивается под воздействием ВПЧ типов 16 и 18.

Кольпоскопическое исследование после обработки слизистой 5% раствором уксусной кислоты позволяет в 70 % случаев выявить наличие инфекции. Проведение кольпоскопии помогает также определить участки, подлежащие биопсии.

Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину. Поражение представляет собой белесые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами, придающими им неправильную форму. Наиболее важным диагностическим критерием служит наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3% раствором уксусной кислоты.

Кольпоскопия рассматривается как наиболее чувствительный клинический метод определения субклинической формы ПВИ. При субклинической форме ПВИ шейки матки атипичная



зона трансформации характеризуется такими кольпоскопическими картинками, как ацето-белые поражения, мозаика, пунктация или лейкоплакия. Субклиническая форма ПВИ может быть дифференцирована от интраэпителиальной неоплазии по следующим критериям: блестящий белый цвет поражений, сморщенная поверхность, маленькие межкапиллярные расстояния, четкая граница между очагами поражения и прилежащими тканями, атипические сосуды.

*Окончательный диагноз ПВИ устанавливается только после цитоморфологического исследования, являющегося ведущим в диагностике.* Наиболее типичным показателем наличия ВПЧ при цитологическом и гистологическом исследованиях является наличие койлоцитов и дискератоцитов в сочетании с гиперплазией базального и парабазального слоев эпителия, акантозом и паракератозом. Важное значение имеет типирование ВПЧ (ДНК-гибридизация, ПЦР и др.), что позволяет выявить наиболее онкогенные типы ВПЧ — 16 и 18. Технология молекулярно-биологического метода Hybrid capture была разработана фирмой Digene (США), поэтому ею называют «Digene-тест». Он заключается в ДНК-гибридизации в растворе с последующей сорбцией на полистироловой планшете. Данный метод высокоспецифичен и позволяет определить более 70 различных типов ВПЧ. Современные подходы к диагностике ВПЧ-инфекции основаны на комбинации классических методов: цитологического и кольпоскопического исследования и современного ВПЧ-тестирования методом ПЦР, что позволяет существенно увеличить эффективность первичного и вторичного скрининга рака шейки матки.

**Лечение.** ПВИ обычно поражает весь генитальный тракт, локализованные формы заболевания встречаются очень редко. Целью терапевтического воздействия является лечение как клинических, так и субклинических форм заболевания. К сожалению, все методы лечения, применяемые в настоящее время, сопряжены с высокой частотой рецидивов.

Лечение кондилом проводится в соответствии с их локализацией, характером процесса (наличие или отсутствие дисплазии) и с учетом сопутствующих заболеваний (другие инфекции, нарушение микробиоценоза влагалища).

Все виды локального лечения направлены на удаление кондиллом и атипически измененного эпителия. Для этих целей используются различные виды химических коагулянтов, цитостатиков и физиохирургические методы (крио-, электро- и лазеротерапия, хирургическое иссечение в зависимости от локализации процесса). Для лечения шейки матки предпочтительна последняя группа методов и иммунотерапия [12].

Существует два альтернативных подхода к лечению ВПЧ:

- Лечение в домашних условиях, выполняемое самим больным
  - Подофиллотоксин (0,15% крем или 0,5% раствор);
  - Имиквимод (5% крем).
- Лечение в медицинских учреждениях
  - Электрокоагуляция/лазерная терапия, иссечение ножницами;
  - Криотерапия;
  - Трихлоруксусная кислота (ТХУ).

Предложено множество *локальных методов лечения*, из которых наиболее известными и доступными являются следующие:

- *Подофиллин* (смола, полученная из растений, обладающих цитотоксическим эффектом) применяется чаще в амбулаторных условиях в виде 10–25% раствора, который наносится на патологический участок и затем смывается через 4–6 часов. Процедуры проводятся с интервалом в 3–6 дней. Курс лечения — не более 5 нед. В домашних условиях безопасным считается применение растворов более низкой концентрации, однако за одну процедуру не должно наноситься на эпителий более 0,5 мл 20% раствора.
- Имиквимод (5% крем).

*Имиквимод* (имидазолхинолинамин) — вещество типа нуклеозида, который при нанесении на бородавки действует как модулятор иммунного ответа, индуцируя местное образование  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона и активизацию иммунных клеток, включая Т-лимфоциты CD4<sup>+</sup>. Этот процесс приводит к регрессу бородавок и сопровождается снижением количества ДНК ВПЧ.

Имиквимод (5% крем) наносят на бородавки 3 раза в неделю перед сном, а утром препарат смывают с мылом. Лечение продолжают до исчезновения бородавок или максимально 16 нед. Применение препарата может сопровождаться местными реакциями, поэтому, если необходимо, можно сделать перерыв на несколько дней.

Эффективность лечения составляет 56 %, частота рецидивов достигает 13 %, среднее время очищения от бородавок — 8–12 нед., тяжелые побочные эффекты встречаются у 1–6 % леченных.

*Солкодерм* (смесь органических и неорганических кислот) наносят на патологический участок с помощью специального аппликатора (капилляра) после обработки поверхности спиртом или эфиром. Образование не должно превышать 10 мм и одновременно не следует обрабатывать площадь более 4–5 см. Перерыв между процедурами — 1–4 недели. Струп отпадает через несколько дней. Препарат является высокоэффективным средством и может применяться для лечения остроконечных кондилом небольших размеров даже у беременных женщин. Побочные эффекты в виде кратковременного покраснения и локальной гиперестезии бывают крайне редко.

ТХУ, 80–90% раствор. ТХУ является деструктивным химическим препаратом, вызывающим некроз клеток. Препарат наносят непосредственно на бородавки с помощью аппликатора с ватным наконечником. Метод обладает наибольшей эффективностью при небольших остроконечных или папулезных бородавках и менее эффективен при больших или ороговевших поражениях. Эффективность метода составляет 70–81 %; частота рецидивов достигает 36 %. Часто требуются повторные процедуры, которые проводят с интервалом в 1–2 недели. Однако больные плохо переносят повторные процедуры, так как в течение примерно 10 минут после нанесения препарата ощущается сильное жжение. ТХУ обладает очень сильным разъедающим действием, и избыточное нанесение препарата может вызвать значительную боль и образование глубоких язв и рубцов. Для нейтрализации ТХУ при избыточном нанесении или случайном нанесении на здоровую кожу необходимо использовать

бикарбонат натрия. При правильном применении ТХУ образуются неглубокие эрозии, не оставляющие рубцов. ТХУ можно с осторожностью использовать во время беременности.

*Криотерапия* ВПЧ-инфекции применяется как одномоментное воздействие или 2-минутное замораживание-оттаивание для разрушения ткани кондилом; производится с помощью зонда или путем аппликации жидкого азота. При лечении слизистой вульвы она предварительно обрабатывается местным анестетиком. Чтобы справиться как с клинической, так и с субклинической формой заболевания, часто требуется произвести более одной аппликации. Сравнительные исследования показали, что криотерапия более эффективна, чем подофиллин, и так же эффективна, как электрическая коагуляция и лазерная терапия.

*Лазерная терапия* широко распространена и теоретически обладает рядом преимуществ благодаря четкому контролю глубины, границ воздействия и гемостазу. Но, с другой стороны, лазерная абляция имеет и недостатки, так как требует со стороны хирурга строгого контроля, а кроме того, она может использоваться только для лечения видимых поражений, поэтому наиболее удобной областью ее применения является вульва. Исследования показывают, что рецидивы наблюдаются только в 25 % случаев. Некоторые исследователи рекомендуют расширять область воздействия, чтобы уничтожить латентный вирус на границах поражений, другие считают такой подход неоправданным, так как он может привести к распространению инфекции. Обсуждается применение 5-фторурацила сразу после проведения лазерного лечения влагалища или вульвы, но отдаленные результаты использования этого сочетанного метода терапии и частота рецидивов заболевания еще не изучены.

*Электрокоагуляция* применяется для лечения небольших поражений остроконечными кондиломами.

*Интерфероны* — группа белков с антивирусным, антипролиферативным и иммуномодулирующим действием — также применяются для лечения ВПЧ-инфекции. В настоящее время используются:  $\alpha$ -интерферон-П-А,  $\alpha$ -интерферон-П-В и  $\alpha$ -интерферон-Н-І. Эти препараты вводятся внутримы-

шечно в дозе от 2,5 до 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 8 нед или 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> до максимальной дозы 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 8 нед. Продолжительность терапии может быть увеличена на 2–4 нед, если эффект от лечения частичный.

Другой путь лечения интерфероном: введение от 250 000 до 1 млн МЕ в каждую кондилому 3 раза в неделю в течение 3 нед, но одновременно не более чем в 5 образований. Так как это лечение местное, оно может быть продолжено более 3 нед, при этом доза  $\alpha$ -интерферона-N-I несколько ниже других интерферонов.

Побочные реакции являются дозозависимыми и наблюдаются крайне редко при использовании 3 млн МЕ в неделю. Наиболее частой побочной реакцией является преходящая лихорадка в течение 8–12 часов после инъекции. К другим побочным эффектам относятся сонливость, миалгия, головные боли, лейкопения и повышение функциональных печеночных тестов, однако они наблюдаются не более чем у 10 % пациенток.

Интерфероны эффективны как при незначительных, так и выраженных поражениях влагалища и вульвы. Данные недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что наиболее значимые результаты наблюдаются при использовании интерферона как начальной терапии, а затем криотерапии, лазерной терапии или 5-фторурацила. Преимуществом такой терапии является также то, что доза интерферона при этом снижается до 1 млн МЕ.

Предоставление пациентам информации о заболевании и консультирование является одним из самых важных моментов при ведении больных с ВПЧ-инфекцией.

Основные положения консультирования:

- Больных следует убедить в том, что, несмотря на длительность лечения (1–6 мес.) и достаточно высокий риск рецидивов, в конечном итоге достижимо полное очищение полового тракта.
- Курильщики с неподдающимися лечению бородавками должны получить четкую информацию о необходимости бросить курить, так как имеются сообщения о корреля-

ции между курением и развитием бородавок.

- Женщинам необходимо напомнить о необходимости регулярного цитологического исследования мазков. Пациенток следует убедить в том, что регулярное исследование мазков позволит своевременно выявить начальные стадии рака шейки матки.
- Нужно убедить больных в необходимости использования презервативов до окончания лечения при контактах с новыми половыми партнерами. Использование презервативов при контактах с постоянными половыми партнерами нецелесообразно, так как к моменту начала лечения они уже инфицированы. Использование презервативов после инфицирования не влияет на дальнейшее развитие заболеваний, вызванных ВПЧ.
- Учитывая длительный латентный период после заражения, при моногамных отношениях появление кондилом только у одного партнера не может служить доказательством его контактов с другим половым партнером.
- Имеющимся в данный момент половым партнерам, и, если есть такая возможность, другим половым партнерам, с которыми больной имел половые сношения в течение предшествующих 6 мес., необходимо обследование и консультирование в отношении ИППП, и их профилактики.

В заключение нужно остановиться на тактике ведения пациенток с вестибулярным папилломатозом, который встречается приблизительно у 20–33 % женщин репродуктивного возраста и в настоящее время может рассматриваться как особенность строения входа во влагалище. В случаях, когда у пациентки отмечаются мелкие папилломы вульвы, но при этом она не предъявляет жалоб, PAP-тест отрицательный и отсутствует молекулярно-биологическое доказательство наличия ВПЧ (ДНК-гибридизация), не следует проводить лечение с помощью коагулирующих средств.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что тактика ведения пациенток с заболеваниями, обусловленными ППЧ, определяется

его высокой онкогенностью и способностью передаваться половым путем, а также от матери к плоду. При выявлении остроконечных кондилом в аногенитальной области обязательным этапом обследования является расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазка по Папаниколау пораженных участков и шейки матки. Кроме данного контингента женщин, обследованию на ВПЧ подлежат также пациентки с аномальными образованиями на шейке матки (эктопии с атипическими зонами трансформации, лейкоплакии и т. п.). При подтверждении диагноза диагностическим выскабливанием слизистой цервикального канала для исключения цервикальной неоплазии, после чего, в соответствии с полученными результатами, провести комплексное комбинированное лечение совместно с половыми партнерами и с учетом сопутствующих заболеваний.

### 11.1.3. Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусы (ЦМВ) представляют собой группу вирусов, входящих в семейство герпетических вирусов.

Резервуаром цитомегаловируса является человек. Заражение происходит воздушно-капельным путем, через половые секреты, мочу, кровь.

*Инфицирование ЦМВ. К факторам риска относятся: возраст моложе 30 лет, большое число половых партнеров, низкий социально-экономический и образовательный уровень, частые ИППП, работа в детских дошкольных учреждениях.*

По данным исследований в США, при обследовании практически здоровых беременных женщин ЦМВ выявляется в слизи цервикального канала в 3,5–20 % случаев, обострение латентной формы заболевания возникает у 10–20 % серопозитивных пациенток.

Число регистрируемых летальных исходов заболевания, вызванного ЦМВ за последние годы, по данным ВОЗ, значительно увеличилось и занимает 4-е место после гриппа, герпеса и аденовирусных инфекций.

Основными клиническими признаками цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) являются: поражение ЦНС, тромбоци-

топления, гепатолиенальный синдром, гепатит, часто повторяющиеся пневмонии. В случае инфицирования ЦМВ во время беременности (либо первичный эпизод заболевания, либо реинфекция), при отсутствии каких-либо последствий для матери, у плода она может вызвать серьезные осложнения, которые после родов проявляются задержкой психического развития, микроцефалией, глухотой, эпилепсией, церебральным параличом, мышечной слабостью и др. Перинатальная ЦМВИ новорожденного — это хроническое заболевание с асимптомным скрытым периодом до 2 лет. Инкубационный период перинатальной инфекции составляет от 4 до 12 нед. Симптоматическая инфекция встречается только в 5–10 % случаев, при этом в 90 % отмечаются врожденный хориоретинит, слуховые аномалии, нарушения психомоторики. Врожденный ретинит является наиболее значимым прогностическим признаком развития впоследствии у этих детей умственной отсталости. Кроме врожденной инфекции у детей, наблюдаются и другие осложнения беременности при ЦМВИ: привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, мертворождение, рождение нежизнеспособных детей.

В ранние сроки беременности самопроизвольный выкидыш при ЦМВИ происходит в 7 раз чаще, чем в контрольной группе. Передача ЦМВ предполагает, в первую очередь, тесный контакт между беременной (родильницей) и плодом (новорожденным), между половыми партнерами.

**Существует три механизма передачи вируса плоду:**

- 1) эмбрион может быть инфицирован во время имплантации — вирусом из спермы;
- 2) вирус может проникать из эндометрия или цервикального канала через плодовые оболочки и инфицировать околоплодные воды, а затем и плод;
- 3) ЦМВ может инфицировать плод трансплацентарно. Передача инфекции от матери плоду может произойти в любой из трех триместров беременности. Последствия инфекции для плода значительно серьезней при его инфицировании в первой половине беременности.



В настоящее время установлено, что интранатальная или ранняя постнатальная передача ЦМВИ происходят в 10 раз чаще, чем трансплацентарная.

ЦМВИ занимает значительное место среди вирусных поражений в антенатальном и постнатальном периоде. Несмотря на то, что ЦМВ выявляется у 0,4-2,3 % новорожденных, только 0,05-0,1 % из них имеют клинические проявления заболевания. В настоящее время нет надежных критериев, чтобы определить, произошло ли внутриутробное инфицирование после первичной инфекции, и оценить риск возникновения клинически выраженного заболевания у новорожденного. К сожалению, не существует методик, помогающих выделить женщин, у которых вероятны реактивация ЦМВ при беременности и внутриутробное инфицирование. Выделение во время беременности из цервикального канала и мочевого тракта вируса служит малоинформативным показателем риска возможного внутриутробного инфицирования. Риск внутриутробного инфицирования при реактивации ЦМВ во время беременности значительно ниже и составляет 0,15-1,0 %. Преобладающей является точка зрения, что первичная ЦМВИ при беременности создает более высокую вероятность врожденной инфекции. Подобная ситуация у беременных встречается в 1-4 % случаев и сопровождается 50 % риском внутриутробного заражения [13]. Обострение хронической или латентной ЦМВИ чаще (10-20 %) возникает у серопозитивных беременных. Постнатальная трансмиссия ЦМВ новорожденному в 63 % случаев может произойти через грудное молоко от инфицированной матери.

Перед акушерами часто встает вопрос: *сохранять беременность у инфицированной ЦМВ женщины или считать ее противопоказанной?* Данный вопрос необходимо решать на основании динамического наблюдения с использованием УЗ-наблюдения за развитием плода (пороки развития), пренатального исследования IgM к ЦМВ у плода при заборе амниотической жидкости путем амниоцентеза. Необходимо учитывать и отдаленные исходы для ребенка. В 10 % наблюдений у внутриутробно инфицированных детей в последующем имеются нарушения слуха и интеллекта, а также другие неврологические расстройства.

Для решения вопроса о возможном риске заражения плода необходима четкая идентификация серостатуса беременной. Беременные, серопозитивные до зачатия по ЦМВ, имеют меньшую вероятность передачи вируса плоду (менее 1 %). В случае инфицирования оно связано с меньшими последствиями врожденной ЦМВИ, в связи с чем этому контингенту беременных нет необходимости проходить лабораторные обследования в процессе беременности.

У серонегативных до зачатия женщин серологическое тестирование на наличие IgG к ЦМВ необходимо проводить в 8 и 16 недель беременности. Если в обоих случаях беременная серонегативна, дальнейшее наблюдение не показано. Если определяется сероконверсия, необходимо предложить пренатальную диагностику. Пренатальная диагностика включает амниоцентез и УЗ-исследование. Оптимальное время проведения амниоцентеза — 21–23-я неделя гестации, так как плод выделяет ЦМВ через мочу в амниотическую жидкость, а диурез у плода устанавливается только после 20–21-й недели гестации. В большинстве случаев для избежания ложноотрицательного ответа с момента инфицирования матери должно пройти 6–9 недель; в то же время передача ЦМВ коррелирует с тяжелым поражением плода, что чаще возникает при его заражении в первые 12 недель беременности. Приблизительно в 30 % случаев методом ПЦР будет зарегистрирована внутриутробная передача инфекции, однако это не всегда означает, что плод болен. Использование УЗИ для исключения признаков внутриутробной инфекции в значительной мере позволяет решить вопрос о целесообразности прерывания или возможного пролонгирования беременности. Разработка в последние годы метода количественной ПЦР способствует объективной оценке степени риска развития тяжелой инфекции у плода.

Постнатальная диагностика ЦМВ базируется на анализе результатов выявления в течение первых трех недель жизни у новорожденного IgM к ЦМВ и КТ мозга, при которой определяют внутренние кальцификаты, расширение желудочков мозга, увеличение субарахноидального пространства, аномальная миелинизация и паравентрикулярные кисты.

**Диагностика.** Изоляция ЦМВ на клеточной культуре (диплоидные фибробласты человека) основана на характерном цитопатическом эффекте. Материалом может служить слюна, моча, кровь, цервикальное отделяемое, амниотическая жидкость, сперма. В лабораторию следует направлять свежий материал, что обусловлено низкой устойчивостью ЦМВ во внешней среде. Диагноз установить трудно по причине отсутствия специфических клинических симптомов при этом заболевании. Чаще ЦМВИ протекает по типу мононуклеозного синдрома (длительное повышение температуры, миалгия, увеличение шейных лимфатических узлов, воспалительные изменения в зеве, усталость, поносы, увеличение печени и селезенки). Достаточно часто отмечается резкое повышение уровней печеночных ферментов, тромбоцитопения, лимфоцитоз или лимфопения, анемия, наличие атипичных мононуклеарных клеток в гемограмме. При первичном заражении вирусом в первые четыре недели после инфицирования появляются и быстро нарастают специфические IgM, уровень которых сохраняется до 18 нед после первичного эпизода заболевания. IgG к ЦМВ являются показателем хронической инфекции и сохраняются на высоком уровне неопределенно долго. В случае повторных рецидивов инфекции или суперинфекции другим штаммом ЦМВ примерно у 10 % женщин титр IgM к ЦМВ может вновь повыситься. Антитела к ЦМВ лишены защитных свойств; соединяясь с вирусными антигенами, они формируют иммунные комплексы, наличие которых приводит к поражению различных тканей. Наиболее современным и перспективным методом диагностики является обнаружение ЦМВ на основании реакции молекулярной гибридизации (обнаружение вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах).

**Лечение.** Лечебные мероприятия при ЦМВИ должны быть направлены на распознавание и удаление из организма патогенного агента, восстановление нарушенной регуляции иммунитета и подавление возникших в ходе болезни иммунопатологических реакций. В последние годы для лечения острой ЦМВИ стали использовать валтрекс (валацикловир) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При жизненно опасных

формах ЦМВИ применяют ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. При выявлении носительства ЦМВ лечение проводить нецелесообразно [6].

Только ганцикловир разрешен для лечения новорожденных с симптоматической врожденной ЦМВИ. Правда, результаты использования препарата крайне разноречивы из-за его выраженных побочных действий на кроветворные органы и печень. Альтернативным химиотерапии подходом для лечения ЦМВИ является использование иммуноглобулинотерапии вне и во время беременности, направленной на нормализацию клеточного звена иммунитета. За рубежом появились сообщения о перспективности фетальной иммунотерапии гипериммуноглобулином против ЦМВ при его введении в брюшную полость плода после 25 недель гестации. Будущее профилактики и лечения ЦМВИ принадлежит активной иммунизации вакциной, однако вакцина против ЦМВ сможет предотвратить первичную инфекцию, но вряд ли сможет снизить внутриутробную передачу в результате реактивации. С нашей точки зрения, носительницам ЦМВ, планирующим беременность, целесообразно проводить профилактические курсы комбинированной терапии валтрексом по 500 мг один раз в день в течение 1–2 мес. с одновременным в/м введением специфического противоцитомегаловирусного иммуноглобулина по 3,0 мл один раз в 3–7 дней; на курс лечения 5–7 инъекций.

Женщины с отягощенным акушерским анамнезом нуждаются в скрининговом обследовании, и при выявлении связи этой патологии с ЦМВИ показана иммунокорректирующая терапия вне беременности. Дети, родившиеся инфицированными ЦМВ, нуждаются в длительном наблюдении и дообследовании, даже при отсутствии у них явных клинических проявлений заболеваний. Вопрос о медицинских показаниях к искусственному прерыванию беременности при острой ЦМВИ должен решаться индивидуально.

## 11.2. Хронический эндометрит

В настоящее время существование ХЭ не вызывает сомнений, и заболевание выделено как самостоятельная нозологическая

единица в Международной классификации болезней и причин смерти девятого пересмотра (I класс, рубрика 615.1).

Частота ХЭ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 0,2 до 66,3 %, составляя в среднем 14 %. По-видимому, такой широкий диапазон частоты ХЭ можно объяснить использованием различных морфологических критериев при постановке диагноза. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты ХЭ, что, возможно, связано с широким использованием ВМК, ростом числа абортот и различных внутриматочных манипуляций, в том числе и эндоскопических методов исследования.

Как правило, ХЭ возникает вследствие не вылеченного до конца острого послеродового или послеабортного эндометрита; часто развитию заболевания способствуют повторные внутриматочные вмешательства в связи с маточным кровотечением. Редко причиной ХЭ могут явиться оставшиеся части косточек после прерывания больших сроков беременности или шовный материал после кесарева сечения. Вместе с тем ряд авторов считают возможным возникновение ХЭ и без предшествующей острой стадии воспаления.

Если роль микробного фактора при остром эндометрите очевидна, то вопрос о роли его в поддержании хронизации воспалительного процесса остается дискуссионным. Нет четких данных о том, когда микробный фактор исчезает из организма: во время или после проводимой терапии. Часто роль первичного возбудителя при хроническом воспалении утрачивается с усилением роли вторичного инфицирования. Общеизвестной является подтвержденная иммуногистохимическими исследованиями точка зрения, согласно которой в нормально функционирующей эндометрии обязательно присутствуют Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты и макрофаги и — лишь отдельные — В-лимфоциты. Данные структуры следует рассматривать в качестве автономного иммунного комплекса эндометрия, сходного с лимфоидными образованиями в бронхах и пейеровыми бляшками в кишечнике. Изменение клеточного состава эндометрия при ХЭ, нарушение процессов пролиферации и дифференцировки свидетельствуют о несомненном дис-

балансе цитокинов, так называемых «медиаторов» иммунного ответа, вырабатываемых при контакте с антителами. Накопление провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона) способствует избыточной воспалительной реакции в эндометрии и, возможно, является триггерным механизмом в генезе привычного выкидыша. Так, более 60 % женщин с невынашиванием беременности в анамнезе имеют гистологически подтвержденный диагноз «хронический эндометрит», при этом возбудителем могут быть как бактерии, так и вирусы, в частности ВПГ. Персистируя длительное время в организме и оставаясь нередко бессимптомной, ВПГ-инфекция приводит к активации системы гемостаза и иммунитета на локальном уровне, а также к запуску аутоиммунных реакций, что в конечном счете приводит к гибели и отторжению плодного яйца.

Наиболее устоявшейся на сегодняшний день является точка зрения о возникновении хронической воспаления (в частности, ХЭ) в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами — представителями микробиоценоза — с другой.

Анализ проведенных исследований содержит весьма противоречивые данные относительно роли микроорганизмов при ХЭ, так как наличие собственной микрофлоры в цервикальном канале у здоровых женщин в настоящее время доказано работами многих авторов. Для выяснения роли инфекционного начала в патогенезе ХЭ представили интерес сообщения о том, что бактериологическому контролю подверглось содержимое полости матки. В большинстве исследований материал из полости матки извлекался через цервикальный канал. Следовательно, полученные культуры могли быть загрязнены эндоцервикальными бактериями даже при применении двухпросветных катетеров, которые значительно снижают опасность контаминации. Трансфундальная аспирация содержимого полости матки, позволяющая получить культуры без эндоцервикальных примесей, применяется редко, так как поиск полости матки является весьма трудоемким.

Исследование видового и количественного составов микроценоза влагалища и цервикального канала выявило связь меж-

невынашивание

Хр. Ин

ду дисбиотическим состоянием этих микроэкосистем и персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии [14]. Присутствие во влагалищном микроценозе условно-патогенных микроорганизмов из группы факультативно-анаэробных бактерий (эшерихий, протей, золотистый стафилококк, микоплазма), а также увеличение количества анаэробных бактерий типа гарднерелл, бактероидов, вибрионов резко увеличивает риск восходящего инфицирования эндометрия, что способствует привычному невынашиванию беременности. Наиболее характерной особенностью микробиотопов эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне ХЭ является преобладание в них анаэробных видов микроорганизмов, как правило, в виде ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов и микроаэрофилов (61,4 % наблюдений). Изучение роли ВПГ в генезе ХЭ показало, что в 28 % случаев вирусный антиген является единственным инфекционным агентом при данной патологии, в 56 % он обнаруживается в ассоциациях с бактериями и микоплазмами. У больных данной группы отмечена тенденция к превалированию облигатно-анаэробной флоры, и в частности анаэробных кокков, как в монокультуре, так и в составе аэробно-анаэробных ассоциаций [15].

Большинство ХЭ протекает латентно и не имеет выраженных клинических проявлений инфекции. При использовании обычных бактериологических методов, по-видимому, не всегда удается выявить инфекционный агент. Для его обнаружения необходимо использовать более тонкий, иммуноцитохимический метод.

Длительная персистенция микроорганизмов, относящихся к нормальной микрофлоре человека, объясняется тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма хозяина. Парадоксальность взаимодействия перекрестных антигенов состоит в индукции ими аутоиммунных реакций в организме, развитии вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессии, что приводит к защите микроорганизмов от действия иммунной системы хозяина.

Механизмы, приводящие к персистенции микроорганизмов, связаны в основном с иммунной системой: подавлением

фагоцитоза, антигенспецифической иммунодепрессией, способностью микроорганизмов локализоваться в местах, трудно доступных для проявления иммунной защиты, а также «иммунологическим ослеплением» хозяина, или антигенной мимикрией.

Хронический воспалительный процесс в различных тканях и органах имеет многообразные морфологические варианты. Последние определяются локализацией воспаления, особенностями реакции организма и тканевой реактивностью, продолжительностью течения, обострения процесса и степенью его выраженности.

ХЭ — клиничко-анатомическое понятие. *Гистологическими критериями при постановке диагноза ХЭ являются инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и плазматических клеток, а также небольшого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов* (иногда в просвете маточных желез) и *гистиоцитов*. Расположение инфильтратов чаще очаговое, вокруг желез и кровеносных сосудов, реже — диффузное. «Лимфоидные фолликулы» располагаются не только в базальных и глубоких отделах функционального слоя эндометрия, но и в его поверхностных слоях. Отмечается фиброз стромы — очаговый, который выражается в сгущении или уплотнении волокнистой ткани вокруг сосудов; диффузный, выражающийся в резком фиброзировании обширных участков эндометрия, главным образом глубоких слоев. Склероз спиральных артерий наблюдается не только в глубоких, но и в поверхностных отделах эндометрия. Сосудов в строме мало, капилляры артериального типа сужены или облитерированы за счет пролиферации эндотелиальных элементов и склероза. В просветах отдельных сосудов виден опущенный эпителий как следствие фибриноидного набухания сосудистой стенки. В некоторых случаях стенки сосудов находятся в состоянии гиалиновой дистрофии. Помимо воспалительного стромального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов, при отсутствии предметствительных и других патологических изменений морфологическими признаками ХЭ могут быть поверхностный отек, увеличение плотности стромы, очаговые кровоизлияния с отложением гемосидерина, которые обычно локализуются вблизи



мелких артериол, и эозинофилия поверхности эпителия. Почти всеми морфологами, изучавшими ХЭ, подчеркивается обязательное присутствие в препаратах плазматических клеток. Плазматическая клетка — это эффекторная клетка лимфоцитов, секретирующая гуморальные антитела [16].

Понимание специфических иммунных механизмов органов малого таза необходимо для развития современных методов диагностики и лечения ХЭ. Иммунные клетки, находящиеся в репродуктивных органах и активированные микробами или аллоантигенами, могут синтезировать определенные цитокины. Цитокины — вещества белковой природы, образующиеся в лимфоцитах, относятся к медиаторам, модулирующим иммунный ответ. Описано более 10 различных цитокинов. При воспалении наибольшее значение имеют: фактор, угнетающий миграцию макрофацитов; фактор, активирующий макрофациты; фактор хемотаксиса; ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферон. К монокинам относят ИЛ-1 и опухольнекротизирующий фактор. Подтверждена способность лимфоидных клеток, полученных из эндометриальной полости, продуцировать  $\gamma$ -интерферон. Полагают, что  $\gamma$ -интерферон является потенциальным ингибитором В-клеток.

Регуляция воспаления, в том числе и процесса регенерации в любом органе, осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов. Иммунологическая регуляция регенераторного процесса связана с «регенераторной информацией», переносимой лимфоцитами. Пролиферация, как выражение регенерации завершающаяся явлением склероза, связана с активацией фибробластов, продуцирующих коллаген и гликозамингликаны, идущие на построение волокнистых структур и межклеточного вещества соединительной ткани. Рост фибробластов также находится под контролем иммунной системы. Хорошо известна способность эндометриальных гистиоцитов различной степени зрелости через продукты секреции (монокины) индуцировать их рост и продукцию ими коллагена.

**Клиническая картина ХЭ** в значительной степени отражает глубину и длительность патоморфологических изменений в слизистой оболочке матки. Особенности структуры и рецеп-

ции эндометрия, характерные для ХЭ, представляют собой основу механизма возникновения основного симптома заболевания — маточных кровотечений. Вследствие неполноценности трансформации эндометрия нарушается процесс десквамации и регенерации функционального слоя. Нарушение этих процессов является основной причиной пост- и предменструальных кровянистых выделений. Срединные (межменструальные) кровянистые выделения связаны с повышением проницаемости сосудов эндометрия в период овуляции. Такое изменение сосудов наблюдается и у здоровых женщин, но диapedез клеток крови клинически не заметен. У больных с ХЭ проницаемость сосудов может достигать высокой степени, даже возможно повреждение стенок некоторых мелких сосудов. К причинам, обуславливающим маточные кровотечения, можно отнести снижение сократительной деятельности матки и нарушение агрегационных свойств тромбоцитов. Агрегационные свойства тромбоцитов зависят от уровня эстрогенов в организме, тромбоцитам принадлежит главная роль в механизме гемостаза при десквамации функционального слоя эндометрия. Кроме кровотечений, у данного контингента больных часто отмечается изменение секреторной функции в виде серозных или серозно-гноевидных выделений из половых путей. Менее яркими, но достаточно постоянными являются жалобы на ноющие боли внизу живота, небольшое увеличение и уплотнение матки, выявляемые при бимануальном исследовании. ХЭ не препятствует зачатию, которое происходит при наличии овуляции. Однако процесс имплантации и развития плодного яйца тормозится в связи с неадекватным характером изменений в эндометрии. ХЭ в сочетании с сопутствующими нарушениями функции яичников или другими генитальными заболеваниями вызывает расстройство репродуктивной функции — бесплодие и самопроизвольные выкидыши, в том числе привычные [17].

Таким образом, *диагностика ХЭ базируется на клинических проявлениях заболевания, анамнезе с окончательным подтверждением диагноза путем гистологического исследования соскоба эндометрия*. Для получения максимальной информации диагностическое выскабливание слизистой оболочки мат-

ки рекомендуется проводить в I фазу (8–10-й день) менструального цикла.

В последние годы для диагностики ХЭ используют ГС. Описание гистероскопической картины, в основном, содержит особенности атрофического варианта ХЭ.

В связи с инвазивностью и риском обострений хронического процесса при диагностическом выскабливании продолжается поиск иных, более доступных и щадящих, методов диагностики ХЭ. В настоящее время Демидовым В. Н. и соавт. [18] разработаны эхографические признаки ХЭ. Наиболее частым из них является изменение структуры эндометрия, проявляющееся возникновением в зоне срединного М-эха участка повышенной эхогенности различных величины и формы. Внутри такого участка нередко выявляются отдельные зоны неправильной формы и сниженной эхогенности. Довольно часто в полости матки обнаруживается наличие газа, в базальном слое эндометрия определяются небольшие (диаметром 0,1–0,2 см) четкие гиперэхогенные образования, представляющие собой участки фиброза, склероза и кальциноза. Расширение полости матки на величину до 0,3–0,7 см за счет жидкостного содержимого констатируется у 30 % пациенток, причем во всех случаях оно определяется лишь при исследовании в фазе пролиферации. Следует особо подчеркнуть, что у каждой второй больной отмечено наличие нескольких из перечисленных выше эхографических признаков.

**Лечение.** В острой стадии эндометрита назначают антибиотики в соответствии с чувствительностью к ним возбудителя. Дозы и длительность применения антибиотиков определяют тяжестью заболевания. В связи с частотой присоединения анаэробов рекомендуется дополнительно применение метронидазола. При необходимости проводят инфузионную, десенсибилизирующую, общеукрепляющую терапию.

Лечение ХЭ должно быть комплексным и включать антибактериальные, спазмолитические средства, НПВС в менструальные дни и, что крайне важно, ЗГТ в течение не менее 2–3 менструальных циклов.

Терапия ХЭ должна отвечать следующим требованиям:

- создание достаточной концентрации средства в очаге воспаления при лечении антибиотиками и химиопрепаратами;
- иммунорегулирующее воздействие при использовании специфического и неспецифического иммуноглобулина, индукторов интерферона (ларифан, неовир, ридастин);
- восстановление нарушенного при воспалении равновесия в системе «антиоксидантная активность — перекисное окисление липидов». Учитывая выделение из эндометрия преимущественно облигатно-анаэробных видов микроорганизмов, проводится лечение метронидазолом, вводимым в/в в дозе по 100 мл 2 раза в сутки в течение 3 дней в сочетании с антибактериальными препаратами с учетом чувствительности к ним бактерий [19].

В сроки предполагаемых двух очередных менструаций проводятся последовательные курсы антибактериальной терапии — преимущественно *клиндамицином* или *аугментином* в суточной дозе 600 или 675 мг в течение 7 дней. Выбор препарата определяется чувствительностью к нему анаэробных бактерий, микроаэрофилов. При непереносимости этого ряда препаратов можно назначить производные фторхинолона (цифран, ципробай) или других антибиотиков (вильпрофен, доксициклин) в общеизвестных терапевтических дозах.

**НПВС.** Мефенамовая кислота (по 500 мг 3 раза в сутки), фенопрофен (по 600 мг 2 раза в сутки), диклофенак натрия (по 100 мг в сутки перорально или в свечах в течение 3–4 нед) — все эти препараты обладают выраженным местным и центральным действием, направленным на торможение активности фермента образования Пг — ЦОГ. Известно, что уровень Пг в эндометрии к концу лютеиновой фазы возрастает в 2–3 раза, достигая максимальных значений в первые 48 часов менструации. Однако на уже образованные Пг эти препараты не оказывают воздействия, поэтому их назначают за 2–3 дня до начала и в течение всей менструации.

При лечении ХЭ широко используются природные антиоксиданты — витамины Е и С в суточной дозе 300–400 мг и

0,15 г соответственно. Витамин С обладает антиоксидантной активностью благодаря активированию гексозомонофосфатного шунта в клетках, который является основным источником энергии. Витамин Е, помимо антиоксидантной активности, является регулятором функции Т-хелперов, усиливает гуморальный иммунный ответ, восстанавливает способность клеток крови синтезировать  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферон, повышая тем самым резистентность к бактериальным инфекциям [20].

**ЗГТ.** Для проведения ЗГТ используются препараты, содержащие натуральные эстрогены, которые значительно улучшают процессы регенерации в эндометрии. Женщинам с регулярным овуляторным циклом (уровень П на 21-й день 28-дневного менструального цикла должен превышать 30 нмоль/л) достаточно назначить «чистые» эстрогены — прогинуову по 2 мг в сутки с 5-го по 21-й день цикла, так как эндогенного П достаточно, чтобы обеспечить нормальную секреторную трансформацию эндометрия. В случае НЛФ используется цикло-прогинова (первые 11 таблеток содержат 2 мг эстрадиола валерата, последующие 10 таблеток — 2 мг эстрадиола валерата и 0,5 мг норэтистерона). При этом необходимо предупредить пациентку, что препараты для ЗГТ не обладают контрацептивным эффектом.

Натуральные эстрогены оказывают мощное антиоксидантное влияние, обусловленное наличием гидроксильной группы в третьей позиции кольца А стероидной молекулы, а также непосредственное противовоспалительное действие, сходное с таковым НПВС. Связываясь со специфическими рецепторами в гипоталамусе, гипофизе, яичниках и тимусе, эстрогены осуществляют комплексное воздействие как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет, ингибируя продукцию лейкоцитов, подавляя развитие гиперчувствительности, повышая продукцию антител и оказывая модулирующий эффект на продукцию цитокинов Т-лимфоцитами.

Таким образом, *своевременное и адекватное лечение ХЭ служит профилактикой распространения воспалительного процесса при длительном течении заболевания на область верхних отделов полового тракта (сальпингиты, тубоооариальные*

*образования, тазовый перитонит), а также развития бесплодия и привычного невынашивания беременности.*

Высокий терапевтический эффект достигнут при введении лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, непосредственно в слизистую оболочку матки. Метод обеспечивает создание высокой концентрации лекарственных веществ в очаге хронического воспаления. Имеются сообщения о применении у больных, страдающих ХЭ, внутриматочного диализа. В качестве диализирующего раствора используют димексид, лидазу, настойку календулы, раствор новокаина, димедрол. В целях ликвидации маточных кровотечений в комплекс мероприятий, помимо гормонального гемостаза, включают раствор е-аминокапроновой кислоты. Раствор вводят в полость матки ежедневно по 3–5 мл в течение 5–7 дней. В связи с тем, что наиболее вероятным возбудителем хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов являются хламидии, ряд авторов рекомендуют назначение синтетических тетрациклинов в течение длительного времени — 2–3 нед. Естественно, показано одновременное лечение полового партнера.

**Физиотерапия** занимает основное место при лечении ХЭ; ее проводят дифференцированно, с учетом длительности процесса, возраста больной, функции яичников [21].

При ненарушенной функции яичников и непродолжительном заболевании (менее 2 лет) показано применение микроволн сантиметрового диапазона или магнитного поля УВЧ; если процесс длится более 2 лет, рекомендуется ультразвук в импульсном режиме или электрофорез цинка.

При гипофункции яичников и длительности эндометрия более 2 лет предпочтительны микроволны сантиметрового диапазона, показано также применение магнитного поля, УВЧ; при течении заболевания более 2 лет рекомендуется ультразвук в импульсном режиме (предпочтительнее) или электрофорез йода. При сочетании ХЭ и сальпингофорита женщинам молодого возраста рекомендуется ультразвук в импульсном режиме, пациентам старше 35 лет — сочетанный электрофорез йода и цинка.

Эффективно курортное лечение (пелоидотерапия, бальнеотерапия).

## Список литературы

1. *Mertz G. J.* // *Infect. Dis. Clin. North Amer.* 1993. No. 7. P.825–839.
2. *Wald A., Corey L., Cone R.* // *J. Clin. Infect.* 1997. Vol. 99. P. 1092–1097.
3. *Марченко Л. А.* / Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1997.
4. *Шуршалина А. В.* / Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
5. *Corey L.* Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop, 1997.
6. *Хахалин Л. Н.* // *Consilium.* 1999. Vol. 1 (1). P. 5–18.
7. *Corey L.* // *J. of Infectious Diseases.* 2002. Vol. 186 (Suppl. 1). P. 29–34.
8. *Reitano M., Tying S., Zang W.* // *J. of Infectious Diseases.* 1998. Vol. 178. P. 603–10.
9. *Eisen S. A., Miller D. K.* // *Arch. Intern. Med.* 1990. Vol. 150. P. 1881–1884.
10. *Tying S. K., Baker D. et al.* // *J. of Infectious Diseases.* 2002. Vol. 186 (Suppl. 1). P. 40–47.
11. *Krogh G., Zacey C. J. N. et al.* // *Sex. Transm. Inf.* 2000. Vol. 76. P. 162–168.
12. *McMillan A.* // *Sex. Transm. Inf.* 1999. Vol. 75. P. 192–194.
13. *Тютюнник В. Л., Орджоникидзе Н. В., Зыряева Н. А.* // *Акушерство и гинекология.* 2002. № 1. С. 9–12.
14. *Демидова Е. М.* Автореф. дис.... д-ра. мед. наук. М., 1993.
15. *Марченко Л. А., Анкирская А. С.* // *Пути развития современной гинекологии.* М., 1995. С. 70.
16. *Железнов Б. И., Логинова Н. Е.* // *Акушерство и гинекология.* 1977. № 4. С. 3.
17. *Michels T. C.* // *Am. Fam. Physician.* 1995. Vol. 52 (1). P. 217–222.
18. *Демидов В. Н., Демидов Б. С., Марченко Л. А.* // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* 1993. № 4. С. 21–27.
19. *Попова Т. В.* Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1990.
20. *Kamat B., Isaacson P.* // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 124. P. 66–73.
21. *Стругацкий В. М., Арсланян К. Н., Попович Л. С. и др.* // *АиГ-информ: междунар. информ. журнал по акуш. и гинек.* 1998. № 2. С. 14–15.

**Вера Петровна СМЕТНИК**  
**Лидия Григорьевна ТУМИЛОВИЧ**

# **НЕОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

---

---

Руководитель научно-информационного  
отдела, канд. мед. наук

*А.С. Макарян*

Главный редактор, канд. мед. наук

*Д.Д. Проценко*

Отв. за выпуск *Н.В. Лодыгина*

Корректор *Т.Л. Сологуб*

Компьютерная верстка *М.П. Трубачев*

---

---

Гигиеническое заключение

№ 77.ФЦ.8.950.П.93.12.98 от 24.12.98.

Изд. лиц. № 064889 от 24.12.96.

Подписано в печать 16.04.2003. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Печать офсетная. Бумага офсетная. Гарнитура Times.

Объем 35 печ. л. Тираж 5000 экз. Заказ № 373.

ООО «Медицинское информационное агентство»,

119048, Москва, М. Трубецкая ул., д. 8

(ММА им. И.М. Сеченова), тел./факс 245-8620, 242-9110;

E-mail: miarubl@mail.ru <http://www.medagency.ru>

<http://www.medkniga.ru>

Отпечатано в ОАО «Типография “Новости”»,

105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46.