Руководство по ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Под *редакцией* Е.М. Вихляевой

3-е издание, дополненное

Скачано с портала MedWedi.ru

Медицинское информационное агентство

Сведения об **авторах**

Екатерина Михайловна Вихляева

Заслуженный деятель науки России, чл.-корр. Российской академии медицинских наук, профессор, д-р мед. наук, заместитель по научной работе директора ГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по исследованиям в области репродукции человека

Борис Иванович Железное

Заслуженный деятель науки России, профессор, д-р мед. наук, руководитель лаборатории патоморфологии Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка с 1962 по 1989 г.

Маргарита Николаевна Кузнецова

Профессор, д-р мед. наук, руководитель отделения гинекологии детей и подростков Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка с 1972 по 1986 г.

Николай Дмитриевич Фанченко

Профессор, д-р биол. наук, руководитель лаборатории эндокринологии ГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Римма Николаевна Щедрина

Канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ГУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Скачано с портала MedWedi.ru

УДК 618.1(035)
ББК 57.1 Р85

Рецензент: проф. *М. И. Балаболкин*

Р85 **Руководство по эндокринной гинекологии** / Под ред. Е. М. Вихляевой. — 3-е изд., доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 784 с.

ISBN 5-89481-395-6

В 3-м издании руководства освещены вопросы регуляции функций репродуктивной системы и нейроэндокринного статуса женщин различных возрастных групп.

Многолетний личный опыт авторов и использование данных литературы последнего десятилетия позволили сформулировать современную концепцию о молекулярно-биологических детерминантах патогенеза наиболее распространенных патологических состояний гормонозависимых структур репродуктивной системы и представить в возрастном ракурсе современные направления лечебного воздействия.

Для практических врачей — гинекологов, терапевтов, эндокринологов и специалистов в области семейной медицины.

УДК 618.1(035)
ББК 57.1

SBN 5-89481-395-6

© Коллектив авторов, 2006
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2006

Скачано с портала MedWedi.ru

Уважаемый читатель!
Если вы скопируете данный файл, Вы должны незамедлительно удалить его сразу после ознакомления с содержанием. Копируя и сохраняя его Вы принимаете на себя всю ответственность, согласно действующему международному законодательству .
Все авторские права на данный файл сохраняются за правообладателем.
Любое коммерческое и иное использование кроме предварительного ознакомления запрещено.

Публикация данного документа не преследует никакой коммерческой выгоды. Но такие документы способствуют быстрейшему профессиональному и духовному росту читателей и являются рекламой бумажных изданий таких документов.

Все авторские права сохраняются за правообладателем. Если Вы являетесь автором данного документа и хотите дополнить его или изменить, уточнить реквизиты автора или опубликовать другие документы, пожалуйста, свяжитесь с нами по e-mail - мы будем рады услышать ваши пожелания.

Данный файл скачан с медицинского портала MedWedi (http://medwedi.ru)

********** Заходите - будем рады :-) *********

*********MedWedi**********

Скачано с портала MedWedi.ru

Оглавление

Предисловие к 3-му изданию 7

Список сокращений 9

Глава 1

Структура и функция репродуктивной системы в возрастном аспекте 12

1.1. Регуляция функции репродуктивной системы *{ФанченкоН.Д., Щедрина Р. Н.)* 12

1.2. Внепродуктивные органы репродуктивной системы *(ФанченкоН.Д., Щедрина Р. Н.)* 17

1.3. Репродуктивные органы репродуктивной системы *{Железное Б. И.)* 37

1.3.1. Анатомо-физиологическая и гистофизиологическая характеристика половых органов женщины в репродуктивном периоде 37

1.3.1.1. Яичники 37

1.3.1.2. Маточные трубы 46

1.3.1.3. Матка 53

1.3.1.4. Влагалище 92

1.3.1.5. Вульва 94

1.4. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период ее становления *{Кузнецова М. Н, Щедрина Р. Н., Фанченко Н. Д.)* 96

Скачано с портала MedWedi.ru

1.5. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период ее активного функционирования *(Фанченко Н. Д., Щедрина Р. Н.)* 145
1.6. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского организма в период угасания ее функции *{Фанченко Н. Д., Щедрина Р. Н.)* 169

Глава 2
Патогенетические механизмы нарушения функции репродуктивной системы.....203

2.1. Повреждения структурных элементов репродуктивной системы: влияние на реализацию функции *{Фанченко Н. Д., Щедрина Р. Н.)* 203
2.2. Влияние эндокринных заболеваний на функционирование репродуктивной системы *{Кузнецова М. Н.)* 214

Глава 3
Патология репродуктивной системы в период ее становления *{Кузнецова М. Н.)* 229

3.1. Нарушение полового созревания 229
3.1.1. Преждевременное половое созревание по женскому типу ...230
3.1.2. Преждевременное половое созревание по мужскому типу... 242
3.1.3. Нарушение полового развития в периоде полового созревания по типу «стертой» вирилизации..... 251
3.1.3.1. Гипоталамический синдром периода полового созревания...255
3.1.4. Задержка полового развития..... 265
3.1.4.1. Центральная форма задержки полового развития..... 266
3.1.4.2. Задержка полового развития яичникового генеза..... 273
3.2. Ювенильные маточные кровотечения 287
3.3. Аномалии развития половых органов..... 306
3.4. Воспалительные заболевания наружных половых органов у девочек и девушек..... 320
3.4.1. Вульвовагиниты..... 320
3.4.1.1. Неспецифические воспаления 320
3.4.1.2. Специфические воспаления..... 335
3.5. Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек и девушек..... 341

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 4
Патология репродуктивной системы в период зрелости ...366

4.1. Дисфункция репродуктивной системы при гиперпролактинемии *(Вихляева Е. М.)*..... 366
4.2. Синдром поликистозных яичников *{Вихляева Е. М.)*..... 389
4.3. Полипы эндометрия *{Вихляева Е. М., Железное Б. И.)*..... 447
4.4. Лейомиома матки *{Вихляева Е. М.)*..... 463
4.5. Генитальный эндометриоз *{Вихляева Е. М., Железное Б. И.)* 552

Глава 5
Патология репродуктивной системы в переходном и старческом возрасте *{Вихляева Е. М.)*..... 630

5.1. Климактерический синдром..... 630
5.2. Остеопороз..... 653
5.3. Стратегия современной постменопаузальной терапии..... 664

Глава 6
Качество жизни гинекологических больных *{Вихляева* ***Е. М.)*****..... 714**

Приложения 741

Предметный указатель 774

Скачано с портала MedWedi.ru

Предисловие к 3-му изданию

Сравнительно небольшой отрезок времени, прошедший со времени первых двух изданий настоящего руководства по эндокринной гинекологии, хронологически совпал с рубежом XX и XXI столетий. В развитии медицинской науки этот период ознаменовался взрывом знаний в области репродуктивной биологии, что способствовало дальнейшей расшифровке патогенетических механизмов, совершенствованию на основе этих достижений методов лечебного воздействия и созданию новых системных подходов к ведению больных с гормонально-зависимыми патологическими состояниями репродуктивной системы женщины.

С учетом этих факторов при подготовке 3-го, дополненного издания руководства мы постарались сохранить стиль нашего 1-го издания с освещением наиболее распространенной возрастной патологии репродуктивной системы женщины, но в то же время дополнили его новой информацией.

Соответствующие дополнения внесены в раздел 1.1 главы 1, посвященной нормальной физиологии репродуктивной системы женщины, и раздел 2.2 главы 2 «Патогенетические механизмы нарушения функции репродуктивной системы». Коренной переработке подверглись все 5 разделов главы 4 «Патология репродуктивной системы в период зрелости». Структурные изменения внесены в изложение материалов главы 5 «Патология репродуктивной сис-

Скачано с портала MedWedi.ru

темы в переходном и старческом возрасте» в рамках трех основных разделов. В руководство включена новая глава 6 «Качество жизни гинекологических больных» с соответствующими дополнениями в Приложении 2.

В данном издании основные источники литературы приводятся в конце каждой главы.

Настоящее издание «Руководства по эндокринной гинекологии» предназначено для практических врачей — гинекологов, терапевтов, эндокринологов и специалистов в области семейной медицины с надеждой на повышение качества медицинской помощи в области возрастной эндокринной гинекологии.

Скачано с портала MedWedi.ru

Список сокращений

АВР — активированное время рекальцификации
аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АГС — адреногенитальный синдром
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АР — андрогеновые рецепторы
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАТ — биологически активные точки
ВНАСГ — врожденные нарушения анатомического строения гениталий
ВВПО — воспаление внутренних половых органов
Г — гестринон
ГАМК — у-аминомасляная кислота
ГЛ — гонадолиберин
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГР — глюкокортикоидные рецепторы
ГСГ — гистеросальпингография
ГСППС — гипоталамический синдром периода полового созревания
ГЭ — генитальный эндометриоз
Д — даназол
ДА — дофамин
ДА-нейроны — дофаминергические нейроны

Скачано с портала MedWedi.ru

ДД-токи — диадинамические токи
ДИ — доверительный интервал
ДЭА — дегидроэпиандростерон
ДЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗПР — задержка полового развития
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИПФР — инсулиноподобный фактор роста
ИР — инсулинорезистентность
КЖ — качество жизни
КПИ — кариопикнотический индекс
КС — климактерический синдром
Л — ливиал
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛМ — лейомиома матки
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МПА — медроксипрогестерона ацетат
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МР — магнитный резонанс
МРИ — массоростовый индекс
НА — норадреналин
НЭТ — норэтистерон
ОК — оральные контрацептивы
ОР — относительный риск
$ПГЕ_2$ — простагландин $Е_2$
ПеМП — переменное магнитное поле
ПИФ — пролактинингибирующий фактор
ПКЯ — поликистозно-измененные яичники
ППС — преждевременное половое созревание
ПР — прогестероновые рецепторы
ПРЛ — пролактин
ПТИ — протромбиновый индекс
ПХ — перихроматиновый
ПЭ — перенос эмбрионов
РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов
РНП — рибонуклеопротеиды

Скачано с портала MedWedi.ru

Список сокращений

СМТ — синусоидальные модулированные токи
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СШ — соотношение шансов
СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста
СТГ — соматотропный гормон (гормон роста)
ТТГ — тиреотропный гормон
ТФР — трансформирующий фактор роста
ТЭСГ — тестостерон-эстрогенсвязывающий глобулин
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФНО-а — фактор некроза опухолей-ос
ФР — факторы роста
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФЭ — фитоэстрогены
ХГ — хорионический гонадотропин
ХТБ — хроническая тазовая боль
ЦА — ципротерона ацетат
ЧМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин
ЦНС — центральная нервная система
Э — эстрогены
$Э_1$ — эстрон
$Э_2$ — эстрадиол
$Э_3$ — эстриол
ЭА — эмболизация a. uterinae
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭР — эстрогенные рецепторы
ЭФР — эпидермальный фактор роста
ЮМК — ювенильное маточное кровотечение
5-ОИУК — 5-оксииндолуксусная кислота
17-КС — 17-кетостероиды
17-ОКС — 17-оксикортикостероиды
17-ОП — 17а-оксипрогестерон
17в-ОСД — 17в-оксистероиддегидрогеназа
СА-125 — антиген серозной цистаденокарциномы

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 1

Структура и функция репродуктивной системы в возрастном аспекте

1.1. Регуляция функции репродуктивной системы

Существование живой материи обеспечивается ее воспроизведением. Формы воспроизведения могут быть различны и определяются, по-видимому, спецификой существования живого. В ходе эволюции произошел отбор форм живых существ и их воспроизведения, оптимально отвечающих условиям окружающей среды.

Наибольшее распространение в живом мире получили две стратегии размножения — экстенсивная и интенсивная. Первая из них характеризуется частым воспроизводством большого количества потомков, подавляющая часть которых элиминируется в процессе онтогенеза (грызуны, свиньи и т.д.). Вторая основана на рождении малого количества потомков (как правило, после длительной беременности), которые в течение долгого времени находятся под опекой родителей и успешно противостоят вредным воздействиям окружающей среды (лошади, коровы, обезьяны, человек). Несмотря на очевидные различия, обе стратегии сходны в основном — в оптимизации репродуктивного процесса. Эффективная реализация процесса репродукции в значительной мере обеспечивается комплексом элементов (органов), именуемых репродуктивной системой.

По общепринятому определению, системой называется совокупность элементов, находящихся между собой в определенной связи и образующих целостную функциональную структуру. Наи-

Скачано с портала MedWedi.ru

большей надежностью обладает система, представляющая собой совокупность управляемого объекта и устройства управления. Такая система включает в себя средства сбора информации, ее обработки, передачи и формирования управляющих сигналов и команд. Действие системы направлено на поддержание управляемого объекта в оптимальном рабочем состоянии. Система характеризуется жесткой структурой (наличием совершенно определенного набора структурных элементов) и предназначена для выполнения конкретной функции. Структура системы дает возможность функционирования в разных режимах, соответствующих конкретным условиям. Системы такого рода могут быть автономными или входить в состав более общей системы. В последнем случае функциональная активность системы определяется не только внутрисистемными сигналами, но и информацией, поступающей извне (от других систем).

Рассмотрим, в какой мере репродуктивная система соответствует указанным критериям.

Прежде всего, репродуктивная система характеризуется только ей присущей функцией — обеспечением репродуктивного процесса. Она состоит из совокупности конкретных структурных элементов — определенных структур гипоталамуса и гипофиза, гонад, органов-мишеней (маточные трубы, матка и др.), обеспечивающих реализацию детородной функции. Элементы репродуктивной системы связаны между собой информационными сигналами, позволяющими ей функционировать как единое целое. Таким образом, вполне правомерно рассматривать репродуктивную систему как систему в определенном выше смысле.

Репродуктивная система обладает исключительной надежностью функционирования. Это свойство доказывается самим фактом существования всех биологических видов. Хотя частота нарушений репродуктивной функции у человека, несмотря на успехи медицины, существенно не уменьшается, численность населения на Земле непрерывно растет. При этом, как свидетельствуют статистические данные, интенсивность репродукции (рождаемость) остается более постоянной величиной, чем степень выживания потомства. (Рождаемость определяется как отношение числа рождений к числу жителей в данное время на определенной территории.)

Обращает на себя внимание стабильность генеративной функции в широком диапазоне климатогеографических и социальных условий (табл. 1.1).

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 1.1

Общая плодовитость человека (количество детей у матери) в различных регионах (по [44])

Страна или географический район	Плодовитость
Северная Америка	**3,7**
Центральная, Северная, Западная Европа	**2,7**
СССР	**2,9**
Гренландия	**3-4**
Австралия	**4-6**
Огненная Земля	**4**
Африка	**4,3**

Какие же механизмы обеспечивают надежность функционирования и устойчивость репродуктивной системы? Согласно общетеоретическим представлениям, надежность системы определяется ее способностью к саморегуляции и существенной независимостью от внешних факторов. Реальным проявлением последнего положения служит сохранность генеративной функции человека в самых различных климатоэкологических условиях, что, как отмечалось выше, способствует непрерывному росту народонаселения Земли.

В то же время широко известно влияние экстремальных факторов на функционирование репродуктивной системы. Литература изобилует описаниями случаев аменореи военного времени, «голодной аменореи», аменореи, вызванной стрессом, или нарушений репродуктивной функции при различных эндокринных и соматических заболеваниях. Это обусловлено тем, что репродуктивная система, являясь самостоятельно функционирующей системой, составляет в то же время компонент более сложной биологической системы — организма в целом.

Анализ функционирования репродуктивной системы с позиций общей теории управления вполне оправдан, поскольку репродуктивная система, как было показано выше, является истинной системой со всеми ее свойствами. В мировой литературе к настоящему времени накоплен объем данных, достаточный для характеристики основных компонентов репродуктивной системы, функциональных взаимосвязей между ними, а также связей между этой системой и другими системами организма. Рассмотрение репродуктивного про-

Скачано с портала MedWedi.ru

цесса с этих новых позиций и составляет содержание настоящего руководства.

Репродуктивная система состоит из ряда элементов (тканевых структур и органов), находящихся между собой в определенной функциональной связи. Несмотря на кажущуюся очевидность принадлежности отдельных органов к репродуктивной системе, до настоящего времени представления о том, какие органы составляют репродуктивную систему, неоднозначны.

Относительно органов, непосредственно обеспечивающих репродукцию, особых разногласий не возникает. Речь идет о гонадах, матке, маточных трубах, влагалище. Участие данной группы органов в продукции и транспорте гамет, обеспечении развития эмбриона и рождения плода очевидно. В то же время представляется спорным включение в состав репродуктивной системы таких органов, как молочные железы. В связи с тем что функцией молочных желез является выкармливание уже родившегося ребенка, так что непосредственного участия в реализации процесса репродукции они не принимают, представляется необоснованным рассмотрение их в качестве элемента репродуктивной системы. Эта позиция подтверждается и клинической практикой. До сих пор неоднозначным остается вопрос о принадлежности молочных желез к той или иной клинической специальности. В ряде стран патология молочных желез отнесена к компетенции хирургов, в других — к компетенции акушеров. В данном руководстве физиология и патология молочных желез не рассматриваются как по теоретическим соображениям, изложенным выше, так и в соответствии со сложившейся в нашей стране традицией.

Труднее установить, какие структуры *центральной нервной системы* (ЦНС) непосредственно связаны с репродуктивной функцией. Распространено представление о структуре репродуктивной системы, включающей практически все отделы ЦНС [37]. Такая позиция отражает реально существующий факт опосредованного через ЦНС влияния окружающей среды на репродукцию. Однако в таком представлении отсутствует конкретизация структур ЦНС, непосредственно принимающих участие в реализации репродуктивной функции.

Участие *гипофиза* в процессе репродукции установлено давно. В последующем удалось показать, какие структурные элементы гипофиза и каким образом включены в этот процесс. Согласно современным представлениям, только гонадотрофы — специализиро-

Скачано с портала MedWedi.ru

ванные клетки аденогипофиза, секретирующие гонадотропины, — следует относить к числу структурных элементов репродуктивной системы. Вместе с тем ряд авторов не рассматривают аденогипофиз как структуру ЦНС, исходя из особенностей его эмбриогенеза (производное глоточного эпителия) и анатомо-морфологического строения. Поэтому при рассмотрении роли структур ЦНС в реализации процесса репродукции основное внимание отводится вышележащим отделам мозга [37].

Установлено, что две области *гипоталамуса* — медиобазальная и преоптико-супрахиазматическая — связаны с функционированием репродуктивной системы. При разрушении медиобазальной области (включающей переднегипоталамические структуры, вентромедиальные и аркуатные ядра, срединное возвышение) отмечается снижение уровня секреции гонадотропинов (лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов), а при электростимуляции этой области — его повышение. Разрушение супрахиазматической области стимулирует рост фолликулов в яичниках и повышение продукции эстрогенов. Имплантация небольших количеств эстрогенов в преоптическую область гипоталамуса неполовозрелых крыс вызывает циклическое выделение гонадотропинов. Отделение гипофизотропной области гипоталамуса от остальной части мозга у самок крыс приводит к прекращению овуляции, однако при этом базальная секреция гонадотропинов не меняется. При такой перерезке нарушается связь между преоптико-супрахиазматической областью и областью аркуатных ядер — срединного возвышения. Отделение гипофизотропной области гипоталамуса от задней его части не вызывает нарушения овуляции [3].

Как показали E. Knobil и соавт. [117], полная деафферентация медиобазальной части гипоталамуса не влияет на овуляцию, как спонтанную, так и вызванную введением эстрогенов.

Структуры гипоталамуса, вовлеченные в регуляцию репродукции, у животных, стоящих на разных ступенях эволюционной лестницы, неодинаковы, что отражает конкретные особенности биологии размножения. Работами последнего десятилетия четко показано общее свойство этих структур — присутствие в них клеток, продуцирующих специфический нейропептид — гонадолиберин, который служит информационным сигналом для гонадотрофов гипофиза. Хотя определенные структуры гипоталамуса теперь относят к элементам репродуктивной системы, все же это часть мозга, отдельные области

Скачано с портала MedWedi.ru

которого связаны между собой анатомически и функционально. Это создает конкретную материальную основу для реализации взаимовлияния систем целостного организма; кроме того, указанные факты послужили основанием для более широкого включения отдельных структур ЦНС в состав репродуктивной системы.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных о конкретных структурах гипоталамуса, участвующих в поддержании функциональной активности репродуктивной системы. Именно эти структуры ЦНС можно рассматривать как истинные компоненты репродуктивной системы.

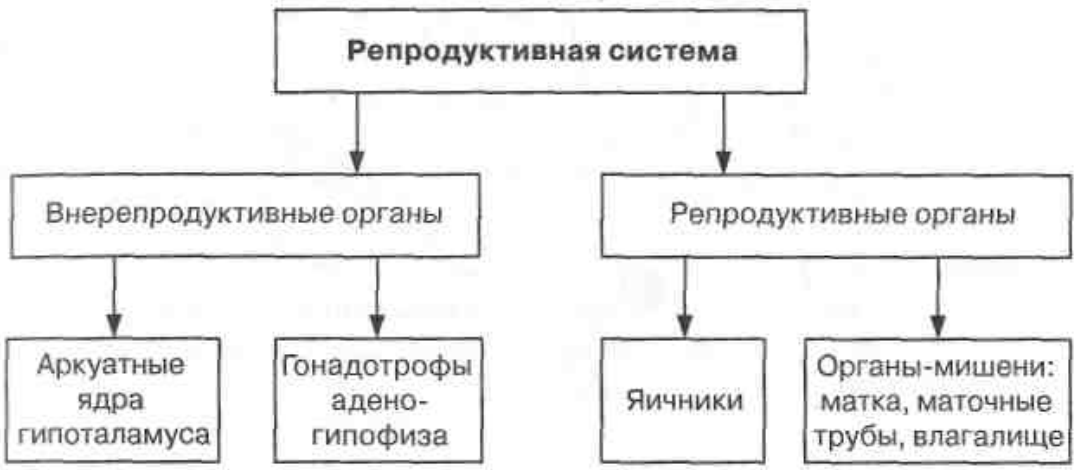


Рис. 1.1. Структурные элементы репродуктивной системы

Основные структурные элементы репродуктивной системы представлены на рис. 1.1. Эти структурные элементы за счет внутрисистемных связей дают возможность репродуктивной системе функционировать в автономном режиме в отсутствие дополнительных сигналов. Иллюстрацией этого положения служат упомянутые выше данные работы E. Knobil и соавт. [117] о сохранности менструального цикла у обезьян после полного отделения гипофизотропной области гипоталамуса от других структур мозга [117, 118].

1.2. Внепродуктивные органы репродуктивной системы

Как отмечалось выше, к церебральным структурам, составляющим элементы репродуктивной системы, относятся аркуатные ядра гипоталамуса (у человека) и гонадотропные клетки аденогипофиза.

Скачано с портала MedWedi.ru

Гипоталамус — относительно небольшая область в основании мозга, расположенная над гипофизом и несколько сзади него (рис. 1.2). Границей гипоталамуса служит гипоталамическая бороздка, отделяющая его от таламуса и проходящая в вертикальной проекции непосредственно позади мамиллярных тел. Гипоталамус симметрично делится на левую и правую половины полостью — 3-м желудочком, содержащим цереброспинальную жидкость и расположенным по средней линии таким образом, что гипоталамус образует его потолок и латеральные стенки.

Рис. 1.2. Структура гипоталамуса и гипофиза

Несмотря на малые размеры, гипоталамус — крайне сложная структура с многообразными функциями, в число которых входят регуляция полового поведения, контроль за температурой тела, течением вегетососудистых реакций и многие другие. Каждая из этих функций ассоциирована преимущественно с одним или несколькими зонами гипоталамуса.

В гипоталамусе имеются структуры различного типа: клеточные тела гипоталамических нейронов с их аксонами и терминалями; аксоны и терминали других нейронов, клеточные тела которых лежат вне гипоталамуса; проходящие через гипоталамус аксоны экстраги-

Скачано с портала MedWedi.ru

поталамических нейронов, а также глиальные клетки, выполняющие роль опорных элементов для нейронов. Клеточные тела гипоталамических нейронов располагаются не диффузно среди глиальных клеток, а образуют группы или так называемые *ядра гипоталамуса.* Подобных ядер в гипоталамусе много, однако к репродуктивной функции имеют отношение только некоторые из них.

Гипоталамус тесно связан со многими областями мозга, в особенности со стволом мозга, ретикулярными структурами и такими областями лимбического переднего мозга, как миндалина (амигдала) и перегородка (септум).

Доказано наличие нейронной связи между сетчаткой глаза и супрахиазматическими ядрами. Именно этим путем гипоталамус получает информацию о световых циклах, которые оказывают влияние на состояние репродуктивной системы. От тел клеток гипоталамических ядер аксоны направляются к другим ядрам гипоталамуса, различным отделам мозга, срединному возвышению, задней доле гипофиза. Такие проекции создают сложную сеть межнейронных связей и обеспечивают взаимодействие между нервными и эндокринными регулирующими центрами.

Отдельно следует остановиться на роли срединного возвышения, где происходит перекрест нервных и гуморальных сигналов, которые регулируют многообразные функции аденогипофиза. Структурно срединное возвышение представляет собой переход от основания гипоталамуса в ножку гипофиза. В срединном возвышении нервных клеток немного, но содержится значительное количество терминалей как гипоталамических, так и экстрагипоталамических нейронов, глиальные клетки и специализированные клетки эпиндимы, называемые таницитами, которые выстилают дно 3-го желудочка и участвуют в переносе информации от спинномозговой жидкости к гипофизу. *Гипоталамо-гипофизарные структуры репродуктивной системы* имеют своеобразную сосудистую систему, получившую название *гипоталамо-гипофизарной портальной системы.* Первое капиллярное сплетение этой системы находится в срединном возвышении, откуда сосуды по ножке гипофиза направляются к аденогипофизу где образуют второе капиллярное сплетение (см. рис. 1.2). Основная часть крови, поступающей в аденогипофиз, идет из этой портальной системы, а это означает, что кровь, идущая к аденогипофизу, контактирует с внеклеточной жидкостью в капиллярном сплетении срединного возвышения, богатого терминалями

Скачано с портала MedWedi.ru

гипоталамических нейронов. Таким путем осуществляется передача информации от гипоталамуса к гипофизу. Однако кроме основного направления кровотока вниз по ножке гипофиза небольшой объем крови все же может поступать вверх по ножке гипофиза, обеспечивая прямую сосудистую связь аденогипофиза с гипоталамусом. Особенности анатомо-морфологического строения гипоталамуса, его близость к гипофизу делают гипоталамус высокоспециализированной структурой, связывающей центральную нервную и эндокринную системы. По существу, он подобен сложному коммутатору, преобразующему нервные сигналы в эндокринные.

В гипоталамусе присутствуют два типа эндокринных нейронов — крупноклеточные и мелкоклеточные. По своему строению эндокринные нейроны сходны с обычными: они имеют клеточное тело, дендриты, аксон с терминальным расширением и способны генерировать потенциалы действия. Их активность регулируется посредством нейромедиаторов, выделяемых нейронами в синапсах, лежащих на поверхности эндокринных нейронов. Большая часть гипоталамических нейронов выделяет нейромедиаторы не в область синапсов, а непосредственно в кровоток. Тела крупноклеточных нейронов находятся в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах, а их аксоны идут к срединному возвышению, вниз по ножке гипофиза к терминалям в задней доле гипофиза. Эти нейроны синтезируют и секретируют гормоны задней доли гипофиза — окситоцин и вазопрессин.

Тела мелкоклеточных нейронов образуют скопления во многих гипоталамических ядрах, а аксоны обычно заканчиваются в срединном возвышении. Мелкоклеточные эндокринные нейроны синтезируют нейрогормоны, которые стимулируют или ингибируют выделение соответствующих гормонов передней доли гипофиза. Эти стимулирующие или ингибирующие нейрогормоны выделяются нервными терминалями срединного возвышения. Отсюда они проникают в капилляры гипоталамо-гипофизарной портальной системы, далее переносятся в сосудистое сплетение, окружающее ножку гипофиза, и распределяются по всей его передней доле.

Расшифровка структуры и синтез гипоталамических гормонов были начаты в 1970-е гг. независимыми группами исследователей, возглавляемыми Gu11lemin и Schally. В результате этих работ из ткани гипоталамуса животных был выделен в чистом виде, а затем получен путем химического синтеза нейрогормон, стимулирующий про-

Скачано с портала MedWedi.ru

дукцию обоих гонадотропинов — ЛГ и ФСГ; он получил название гонадолиберина (ГЛ). Однако до настоящего времени обсуждается возможность существования других раздельных гипоталамических нейрогормонов, регулирующих продукцию гонадотропинов. Это получило отражение в эволюции термина «гонадолиберин»: прежние названия этого гормона — лютропин-рилизинг гормон и люлиберин — подчеркивали его избирательное действие на секрецию ЛГ.

Этот нейрогормон, регулирующий синтез и секрецию ФСГ и ЛГ, представляет собой декапептид [(пиро)Глу—Гис—Трп—Сер—Тир—Глии—Лей—Арг—Про—Глии—NH_2], секретируемый из нейронов гипоталамуса в портальные сосуды. При введении ГЛ или его синтетического аналога человеку или животному возрастает секреция гонадотропинов. Напротив, если действие ГЛ нейтрализуется гормоноспецифическими антителами, секреция гонадотропинов уменьшается.

С помощью высокочувствительных радиоиммунологических и иммуноцитохимических методов была определена локализация в гипоталамусе нейронов, клеточные тела которых содержали ГЛ. Эти нейроны выявлены в медиобазальном отделе гипоталамуса (аркуатные ядра), переднем гипоталамусе и преоптической области гипоталамуса. Аксоны нейронов этих областей гипоталамуса проецируются на срединное возвышение, где их терминали находятся в тесной связи с петлями портальных сосудов палисадной зоны; это позволяет думать, что нейросекреция ГЛ происходит именно здесь.

Имеются данные о видовых различиях в локализации зон гипоталамуса, специфически связанных с функцией репродуктивной системы. Эксперименты на Macaca rhesus (вид обезьян, близкий к человеку) показали, что у этого вида приматов специфические ГЛ-нейроны локализованы в основном в аркуатной области гипоталамуса. При избирательном разрушении этого отдела отмечалось падение уровня гонадотропинов в крови, сходное с тем, какое имело место у животных, пассивно иммунизированных к ГЛ, либо подвергнутых операции перерезки ножки гипофиза. В то же время разрушение медиобазальной области гипоталамуса при условии сохранения аркуатных ядер не меняло ритм секреции ГЛ [130, 149].

Согласно работе M. Ferin и соавт. [91], обнаружены нисходящие в ножку гипофиза аксоны ГЛ-нейронов. Эти наблюдения подкрепляются данными о значительной концентрации гормона в заднем

Скачано с портала MedWedi.ru

гипофизе обезьян. Обнаруженные факты дают основание предположить, что в нормальных физиологических условиях ГЛ может достигать переднего гипофиза не только по основным портальным сосудам, но также и по коротким сосудам, связывающим задний и передний гипофиз. Существует две гипотезы относительно транспорта ГЛ из синтезирующих ГЛ-нейронов к портальной системе срединного возвышения. Согласно первой, транспорт нейрогормона идет по аксонам, т.е. оба процесса — синтез и транспорт — происходят в одной и той же клетке. Согласно второй, аксоны некоторых ГЛ-нейронов проецируются своими терминалями на границу гипоталамуса и 3-го желудочка. По этому пути гипоталамические гормоны попадают в 3-й желудочек и переносятся со спинномозговой жидкостью в область срединного возвышения. Там их захватывают специфические клетки — таниците, отростки которых проходят через срединное возвышение к терминалям, расположенным вблизи портальных сосудов. Тем самым таниците служат промежуточным транспортным звеном между спинномозговой жидкостью и портальными сосудами. Хотя обе точки зрения не исключают друг друга, большая часть данных свидетельствует в пользу «аксонной» гипотезы.

Существует представление о двойном механизме гипоталамической регуляции тропных функций гипофиза — стимулирующем и блокирующем. Однако до настоящего времени не удалось показать наличие нейрогормона, ингибирующего секрецию гонадотропинов.

Яркой иллюстрацией двойного механизма гипоталамической регуляции тропных функций служит контроль секреции одного из тропных гормонов гипофиза, участвующих в реализации генеративной функции, а именно *пролактина* (ПРЛ). Известно, что секрецию ПРЛ стимулирует тиролиберин, основная функция которого заключается в активации продукции тиреотропного гормона (тиротропина). Ингибитором секреции ПРЛ служит *дофамин* (ДА) — *катехоламин,* предшественник синтеза *адреналина* и *норадреналина* (НА).

Нейроны, содержащие ДА (дофаминергические нейроны (ДА-нейроны)), обнаружены в нескольких областях мозга, особенно в среднем мозге. Одна группа этих нейронов лежит в аркуатных ядрах и подобно ГЛ-нейронам проецируется непосредственно на палисадную зону срединного возвышения. Здесь терминали ДА-нейронов контактируют с портальными сосудами, благодаря

Скачано с портала MedWedi.ru

чему ДА поступает в портальную кровь. В аденогипофизе ДА взаимодействует с лактотрофами, регулируя синтез и секрецию ПРЛ. Следует заметить, что ДА не только регулирует секрецию ПРЛ, но и является одним из нейромедиаторов ЦНС.

Гипофиз взрослого человека имеет массу около 500 мг, размеры 1,5 х 1,0 см и яйцевидную форму. Он лежит в гипофизарной ямке сфеноидной кости. Гипофиз покрыт круглой складкой твердой оболочки мозга и диафрагмой седла, которая имеет небольшое центральное отверстие. Через это отверстие проходит гипофизарная ножка, или инфундибулум. Гипофиз имеет богатое кровоснабжение, осуществляемое сосудами задних и нижних гипофизарных ветвей внутренней каротидной артерии. Венозная система представлена короткими сосудами, которые проходят над поверхностью железы. Гипофиз состоит из трех долей. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) является производным эктодермы и непосредственно связана со срединным возвышением гипоталамуса посредством аксонов, проходящих через ножку гипофиза. Средняя доля гипофиза — небольшой отдел, лежащий между задней и передней долей гипофиза.

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) включает дистальную, промежуточную и туберальную части. Аденогипофиз, в отличие от задней доли, не имеет прямых нейронных связей с гипоталамусом. Передняя доля гипофиза содержит различные типы клеток, среди них *гонадотрофы* (базофильные клетки), секретирующие Л Г и ФСГ, и *лактотрофы* (ацидофильные клетки), секретирующие ПРЛ. Кроме трех гормонов, связанных с репродуктивной функцией (ЛГ, ФСГ, ПРЛ), аденогипофиз вырабатывает гормон роста *(соматотропный гормон* — СТГ) в соматотрофах, *адренокортикотропный гормон* (АКТГ) в кортикотрофах и *тиреотропный гормон* (ТТГ) в тиреотрофах. Как правило, синтез и секреция каждого тропного гормона осуществляются специализированным типом клеток. Исключение составляют клетки, продуцирующие гонадотропины. По мнению большинства исследователей, синтез обоих гонадотропинов происходит в клетках одного типа — гонадотрофах. Однако некоторые авторы считают, что отдельные гонадотрофы специализируются на синтезе только одного гонадотропина. Задняя доля гипофиза секретирует два пептидных гормона: вазопрессин (или антидиуретический гормон) и окситоцин.

Гонадотропины (ЛГ и ФСГ) — это гликопротеины, состоящие из двух пептидных цепей: а- и в-субъединиц. Альфа-цепи обеих

Скачано с портала MedWedi.ru

гонадотропинов практически идентичны; в-цепи различаются, что обеспечивает биологическую специфику их действия. В аминокислотной последовательности гонадотропных гормонов имеются видовые различия.

Рассмотрим основные принципы работы центральных *гипоталамо-гипофизарных структур репродуктивной системы.*

При изучении секреции гонадотропинов у животных и человека путем взятия частых проб крови был обнаружен пульсирующий характер секреции с интервалом между отдельными импульсами около часа.

Импульсный характер секреции ЛГ у обезьян был идентифицирован в 1970 г. группой ученых под руководством E. Knobil, а в 1971 г. группой Nankin и Tгоеп у здоровых мужчин. Пульсирующая секреция гонадотропинов у здоровых женщин была позднее описана Yen и соавт., Santen и Bardin [83].

В настоящее время пульсирующий характер секреции гипоталамических факторов, стимулирующих выброс соответствующих тропных гормонов, показан практически для всех основных гормонов гипофиза. Установлено подобие природы гипоталамической регуляции тропных функций гипофиза. Об этом свидетельствует сходство характера секреции гонадотропинов и других тропных гормонов аденогипофиза [53].

При общем типе секреции тропных гормонов каждый из них имеет свои индивидуальные параметры пульсации. Наиболее высокочастотной является секреция гонадотропных гормонов, наименее частотной — секреция ТТГ и СТГ. К высокоамплитудной секреции следует отнести выброс гонадотропинов и АКТГ. Секреция ТТГ наиболее низкоамплитудная.

Частота импульсов секреции гормона роста у практически здоровых женщин составляет в среднем 1 импульс в течение 4 ч, амплитуда — 30 нг/мл. Импульсы секреции СТГ хорошо выражены в состоянии покоя, однако проявления жизненной повседневной активности женщины, такие как прием пищи, физические упражнения, стресс и сон, могут оказывать модулирующее действие на характер секреторного профиля гормона роста. Суточный ритм секреции СТГ так же, как и амплитуда его импульсов, и его дневной уровень зависят от уровня *эстрадиола* ($Э_2$).

Общепризнанно, что на дневной профиль секреции гормона роста влияет как характер секреции его либерина, так и секреция со-

Скачано с портала MedWedi.ru

матостатина. Возможно, что корреляция суточного ритма секреции этого тропного гормона с уровнем $Э_2$ свидетельствует о действии последнего на нейроэндокринные механизмы регуляции соматотропина.

Секреция ПРЛ, как и большинства гормонов аденогипофиза, характеризуется наличием циркадианного ритма [91]. Более того, как и другие гормоны передней доли гипофиза, ПРЛ секретируется в импульсном режиме. Профиль изменения содержания в крови ПРЛ в течение суток показывает отчетливое увеличение его концентрации в ночное время. После пробуждения концентрация ПРЛ начинает снижаться.

Существует множество физиологических состояний, которые связаны с увеличением содержания ПРЛ в крови, например: прием пищи, физическая активность, стресс, коитус, беременность, кормление грудью и т.д. Циркадианный ритм секреции ПРЛ исчезает в течение беременности, когда уровень его повышен.

В 1970-е гг. в экспериментах на обезьянах был показан пульсирующий характер секреции ГЛ в портальную кровь ножки гипофиза [63]. В дальнейшем была разработана методика, при которой частично сохраняется гипофизарная функция; она позволила продемонстрировать синхронность импульсной секреции гонадотропинов и ГЛ [71]. В импульсном режиме секретируется в кровоток аденогипофизом и ПРЛ. Однако частота импульсной секреции ПРЛ отличается от таковой гонадотропинов. При исследовании образцов крови, полученных с 15-минутными интервалами, показано, что за 6-часовой период проходит только 1 или 2 импульса секреции ПРЛ [53, 65].

Для секреции большинства гормонов гипофиза, в том числе ПРЛ, характерен циркадианный ритм. Уровень ПРЛ в периферической крови в течение суток испытывает четкое периодическое изменение: повышение в ночное время и последующее снижение. Было показано, что ночной подъем уровня гормона связан со сном. Представляет интерес наблюдение, что ритм секреции ПРЛ отличается в популяциях различных географических регионов. Так, у жительниц Японии отмечен более высокий уровень секреции гормона в зимний и весенний периоды в сравнении с жительницами Северной Америки [101]. Показано, что при ряде физиологических состояний (например, принятии пищи, мышечном напряжении, стрессе, половом акте, беременности, послеродовом периоде) уровень ПРЛ в крови возрастает. Циркадианный ритм секреции гормона исчезает

Скачано с портала MedWedi.ru

при значительном увеличении его секреции, например при беременности или развитии пролактиномы [153, 187].

Внимание разных исследователей привлек вопрос, что же является источником (генератором) пульсирующей секреции этих гормонов и какова локализация этого источника. Следующие факты свидетельствуют в пользу того, что генератор импульсной секреции гонадотропинов находится в гипоталамусе:

1) эпизодический выброс гонадолиберина в портальную кровь у нескольких видов животных и человека;
2) пульсирующая нейронная активность специфических зон гипоталамуса, сопровождающаяся выбросами ЛГ;
3) восстановление секреции гонадотропинов посредством экзогенного введения ГЛ при разрушениях специфических зон гипоталамуса, падение концентрации ЛГ в плазме при прекращении введения ГЛ в импульсном режиме [63, 83, 165].

Нейронная природа генератора импульсной секреции гормонов вызывает необходимость остановиться на двух проблемах:

1. Каковы нейронные механизмы генерации импульсных сигналов?
2. Каким образом аденогипофиз реализует импульсный гипоталамический сигнал?

Опираясь на изложенное выше, следует рассмотреть организацию нейронной сети гипоталамического генератора — аркуатного осциллятора. Современный уровень исследований пока не позволяет получить окончательную информацию о структуре нейронных образований, продуцирующих ГЛ. Однако в литературе последних лет активно обсуждаются гипотетические представления о строении и принципах функционирования клеточных элементов, составляющих эти образования. Согласно современным представлениям, гипоталамический генератор пульсирующей секреции ГЛ представляет собой кольцевую структуру, объединяющую много сотен нейронов разных типов и функционирующую как замкнутая цепь. Это иллюстрируют рис. 1.3 и 1.4.

Генератор ритма секреции ГЛ — аркуатный осциллятор — расположен внутри гипоталамуса. Его функционирование обеспечивается синхронизацией активности отдельных нейронов, входящих в кольцевую структуру. Это нейроны различной природы, причем для импульсной секреции ГЛ необходимо участие нейромедиаторов, продуцируемых данными нейронами.

Скачано с портала MedWedi.ru

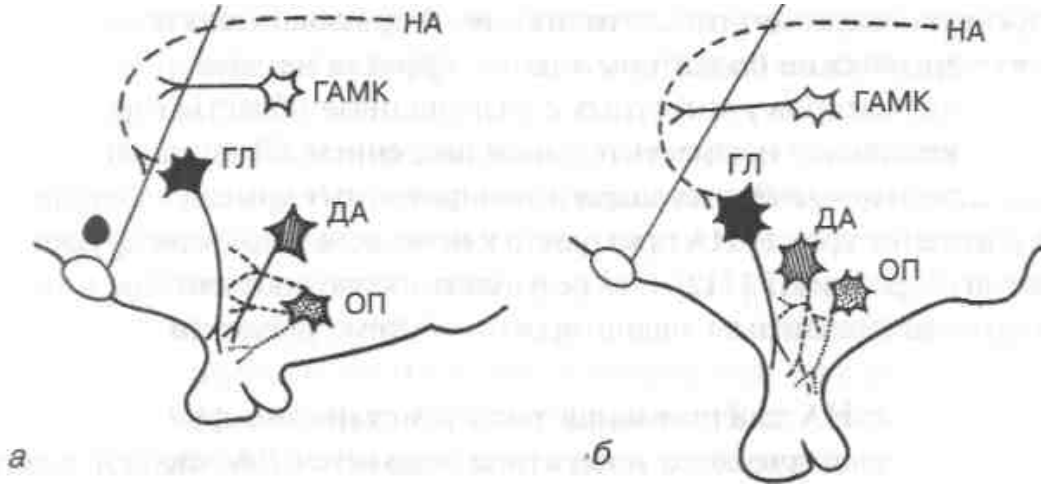


Рис. 1.3. Схема туберо-инфундибулярных дофаминергических *(ДА),* В-эндорфиновых (ОП), у-аминомасляных *(ГАМК),* гонадолиберинових *(ГЛ)* нейронов и их норадренергических *(НА)* афферентных путей у грызунов *(а)* и приматов *(б)*

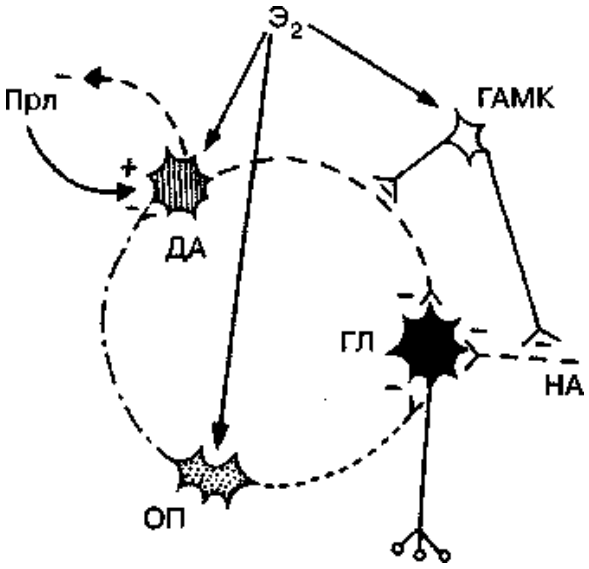


Рис. 1.4. Схема гипоталамической петли, представляющая собой генератор импульсной секреции гонадолиберина:

ПРЛ — пролактин; *ГЛ* — гонадолиберин; *НА* — норадреналин; *ДА* — дофамин; *ГАМК*— у-аминомасляная кислота; ОП — опиоиды; $Э_2$ — эстрадиол

Основными нейромедиаторами, включенными в механизм секреции ГЛ, являются *катехоламины* [83,93,112,129]. Изучена стимулирующая роль НА в этом процессе. Так, а-адренергические блокаторы, вводимые овариэктомированным обезьянам, подавляли пуль-

Скачано с портала MedWedi.ru

сирующую секрецию гонадотропинов. В противоположность этому в-адренергические блокаторы такого эффекта не давали [83]. Действия а-блокаторов у животных с разрушенной областью аркуатных ядер гипоталамуса и заместительным введением ГЛ не наблюдалось [129]. В экспериментах на овариэктомированных крысах избирательное снижение уровня НА приводило к исчезновению пульсирующего режима секреции ЛГ [112]. Эти результаты позволяют считать, что НА является необходимым медиатором в системе регуляции секреции ГЛ[93, 112].

Наряду с НА значительная роль в механизме функционирования гипоталамического генератора отводится ДА, являющемуся пролактинингибирующим фактором (ПИФ). Было показано его блокирующее действие и на секрецию гонадотропинов [96]. Высказывалось предположение, что этот эффект реализуется на уровне синапсов между ДА-нейронами и нейронами, продуцирующими ГЛ. Более вероятно предположение о действии ДА на уровне аксонов срединного возвышения.

Кроме НА и ДА в регуляции секреции ГЛ участвуют еще несколько нейромедиаторов. Так, *серотонин* и гормон эпифиза *мелатонин* способны ингибировать выброс гонадотропинов, в то время как у-аминомасляная кислота (ГАМК) и ацетилхолин оказывают противоположный эффект [148, 178].

Особую роль в регуляции секреции ГЛ отводят классу малых пептидов с морфиноподобной активностью — *эндорфинам.* Число доказательств их участия в этом процессе постоянно увеличивается.

Тот факт, что морфин и в-эндорфин стимулируют выброс ПРЛ только у интактных обезьян, но не вызывают аналогичного эффекта у животных с перерезанной ножкой гипофиза, позволяет предположить, что действие этих биологически активных веществ локализовано в гипоталамусе [181].

Такое предположение подтверждается наличием рецепторов эндорфинов в ДА-нейронах, способностью эндорфинов блокировать выброс ДА в портальную кровь, влиянием морфина на электрофизиологическую активность области локализации гипоталамического возбуждения импульсов секреции ГЛ [93, 114]. В исследованиях с применением блокатора опиатных рецепторов — налоксона — было продемонстрировано влияние эндорфинов на секрецию гонадотропинов. Результаты этих исследований позволяют предположить, что эндогенные опиатные пептиды могут снижать секрецию ГЛ путем

Скачано с портала MedWedi.ru

непосредственного воздействия на соответствующие нейроны или опосредованного подавления активности катехоламинергических нейронов [93, 178].

Обсуждение роли нейромедиаторов в регуляции гипоталамо-гипофизарной активности было бы неполным без упоминания об участии в этом процессе особого класса соединений — катехолэстрогенов. Известно, что ткань гипоталамуса содержит фермент, способный вводить ОН-группу во 2-е положение молекулы $Э_2$. Образующееся соединение по своему строению обладает сходством со структурой как эстрогена, так и катехоламина. В результате сходства структур возникает конкуренция между катехоламинами и катехолэстрогенами за основной фермент метаболизма катехоламинов — катехол-ортометилтрансферазу. При этом катехолэстрогены обнаруживают большее сродство к ферменту, чем катехоламины. В качестве предпочтительного субстрата катехолэстрогены эффективно взаимодействуют с этим ферментом и в результате замедляют метаболизм катехоламинов. Вызывая временное увеличение содержания катехоламинов в гипоталамусе, катехолэстрогены могут изменить активность продукции ГЛ и тем самым модулировать уровень секреции гонадотропинов.

Имеются указания на прямо противоположный эффект катехолэстрогенов — снижение уровня катехоламинов в гипоталамусе. Предполагается, что данный эффект обусловлен ингибирующим воздействием катехолэстрогенов на тирозингидроксилазу — ключевой фермент синтеза катехоламинов. Биологическая активность катехолэстрогенов не сводится только к упомянутым выше эффектам. Эти соединения могут непосредственно взаимодействовать с рецепторами как катехоламинов, так и эстрогенов, имитируя эти соединения [93, 181]. Такие уникальные структурные особенности катехолэстрогенов позволяют рассматривать их в качестве своеобразной буферной системы, модулирующей функциональную активность гипоталамуса.

Участие множества нейротрансмиттеров ЦНС и нейрогормонов гипоталамуса в регуляции различных эндокринных функций объясняется, по-видимому, не их полифункциональностью, а многообразными коммутационными связями между различными нервными центрами [94].

Подводя итог изложению данных о структуре и механизме функционирования гипоталамического генератора импульсов ГЛ

Скачано с портала MedWedi.ru

(аркуатного осциллятора), следует сказать, что стимуляция импульсов секреции ГЛ осуществляется специализированными структурами, образующими замкнутую цепь. Взаимодействие элементов этой цепи обеспечивает импульсную секрецию нейрогормона. В то же время характер импульсной секреции ГЛ может меняться под воздействием сигналов, поступающих из других структур мозга, что обусловлено особенностями строения нейронов. Основные нейроны мозга получают около 1000 афферентных нервных терминалей и посылают примерно такое же количество отростков к периферии. Лишь часть этих контактов замыкается внутри упомянутой выше цепи. Остальные осуществляют связь с другими гипоталамическими структурами, используя для синаптической передачи различные нейромедиаторы.

Согласно современным представлениям, кольцевая структура характерна не только для гипоталамического генератора секреции ГЛ, но и для других специфических регуляторных центров гипоталамуса [103].

Предполагается, что наличие межнейронных внутригипоталамических контактов определяет возможность взаимовлияния гипоталамических ядер. В результате резкая активация одного из гипоталамических центров регуляции тропных функций аденогипофиза должна повлечь за собой изменение функционального состояния соседних центров.

Примером взаимовлияния гипоталамических центров регуляции тропных функций гипофиза может служить хорошо известное в клинической практике наличие реципрокной зависимости между адренокортикотропной и гонадотропной, тиреотропной и гонадотропной, гонадотропной и соматотропной функциями.

В 1979 г. E. Knobil предложил модель нейроэндокринной регуляции *менструального цикла.* В основу модели положено представление о том, что аркуатные ядра медиобазального гипоталамуса генерируют специфический сигнал приблизительно с часовым интервалом (цирхоральный ритм), вызывая выброс ГЛ в гипофизарную портальную систему. Эта гипоталамическая структура получила название уже упоминавшегося аркуатного осциллятора. Часовые импульсы ГЛ стимулируют гонадотрофы к импульсам секреции ЛГ и ФСГ, которые в свою очередь вызывают морфологические и секреторные изменения в гонадах (яичниках). При этом E. Knobil считал, что $Э_2$ способен изменять гонадотропную реакцию на режим вы-

Скачано с портала MedWedi.ru

броса ГЛ через систему обратных связей исключительно на уровне переднего гипофиза [83].

Правильность этой модели была подтверждена несколькими экспериментальными ситуациями: восстановлением нормального менструального цикла у обезьян с разрушенной медиобазальной областью гипоталамуса или перерезкой ножки гипофиза при импульсном почасовом введении ГЛ [137, 158], индукцией нормального менструального цикла, включая созревание фолликулов, повышение концентрации гонадотропинов, овуляцию и наличие лютеиновой фазы у пациенток с *гипогонадотропной аменореей* при постоянном терапевтическом введении препарата ГЛ в импульсном почасовом режиме [105, 124].

Для расшифровки механизма цикличности функционирования репродуктивной системы необходимо располагать экспериментальными доказательствами того, что в течение менструального цикла импульсный характер секреции ГЛ меняется и овариальные стероиды действуют на секрецию гипоталамического ГЛ.

Начиная с 1970-х гг. накопилось достаточное количество экспериментальных и клинических данных, полученных на приматах и человеке, свидетельствующих о различиях в частоте и амплитуде импульсной секреции гонадотропинов при различных физиологических состояниях (в ходе менструального цикла) и при ряде патологий репродуктивной системы. Так, было продемонстрировано, что базальная секреция гонадотропинов различается по частоте и амплитуде у субъектов с наличием и отсутствием гонад. Частота и амплитуда импульсов ЛГ изменяется в соответствии с фазой менструального цикла. Во время ранней фолликулиновой фазы цикла частота импульсов ЛГ достаточно высока и сохраняется в такой форме в течение всей фолликулиновой фазы до преовуляторного периода, когда выброс гормона становится высокочастотным и высокоамплитудным. После овуляции и образования желтого тела частота импульсов ЛГ быстро уменьшается (примерно вдвое по сравнению с ранней фолликулиновой фазой). Величина амплитуды в лютеиновую фазу удваивается по сравнению с таковой в раннюю фолликулиновую фазу [91, 103, ПО].

Для ПРЛ, как и для гонадотропинов, показано изменение ритма секреции в менструальном цикле и при ряде физиологических и патологических состояний. Увеличение уровня гормона во время сна сопровождается увеличением амплитуды импульса секреции.

Скачано с портала MedWedi.ru

Уровень ПРЛ в циркуляции имеет тенденцию к увеличению в середине менструального цикла. Это происходит не за счет увеличения частоты импульсов секреции, а связано с возрастанием амплитуды каждого импульса [103].

Пульсирующий ритм секреции ПРЛ обнаружен и у овариэктомированных женщин. У пациенток с гиперпролактинемией при нарушении циркадианного ритма секреции ПРЛ пульсирующий характер секреции гормона сохраняется [187].

Показано, что введение ГЛ вызывает усиление секреции ПРЛ. Однако у пациенток с *гипоталамической гипогонадотропной аменорее* при отсутствии эндогенного импульсного ритма секреции ГЛ сохраняется физиологический режим импульсной секреции ПРЛ. Это наблюдение наглядно продемонстрировало диссоциацию между импульсной секрецией ГЛ, синхронно меняющей секрецию гонадотропинов, и секрецией ПРЛ [103].

Механизмы, индуцирующие пульсирующую секрецию ПРЛ, до сегодняшнего дня неясны. Известно стимулирующее действие тиреолиберина и ингибирующее влияние ДА на этот процесс, что отмечалось выше.

Способность генерировать импульсы обычно связывается с нейронной активностью. Однако возможна и внутренняя способность эндокринных клеток к этому процессу. Путем перфузирования индивидуальных гипофизов удалось продемонстрировать пульсирующей выброс ПРЛ с интервалами между импульсами 8 мин [95]. Эти факты дают основание предположить наличие внутриклеточного механизма синхронизации секреции гормона, вероятно, в основном паракринной природы. Кроме того, следует обратить внимание на то, что импульсная секреция ПРЛ редка и, в противоположность хорошо известным нарушениям импульсного ритма секреции гонадотропинов, режим секреции при патофизиологических ситуациях не изменяется. По-видимому, характер секреции ПРЛ не играет определяющей роли в функционировании репродуктивной системы.

Ряд исследователей в эксперименте и в клинике убедительно продемонстрировали возможность изменения характера импульсной секреции гонадотропинов при действии овариальных стероидов.

В экспериментах E. Knobil на овариэктомированных обезьянах, секреция гонадотропинов у которых характеризуется высокой частотой и большой амплитудой, введение *прогестерона* приводило к снижению частоты импульсов, а действие $Э_2$ уменьшало их

Скачано с портала MedWedi.ru

амплитуду [84]. Десятикратное уменьшение амплитуды импульсов ЛГ у овариэктомированных обезьян (т.е. возвращение к характеру секреции гормона в раннюю фолликулиновую фазу) при введении Э было получено в экспериментах M. Ferin и соавт. [91]. Введение прогестерона в фолликулиновую фазу цикла у женщин вызывало замедление частоты импульсов секреции ЛГ и увеличение их амплитуды [172].

Таким образом, влияние половых гормонов на харакгер пульсирующей секреции гонадотропинов, отражающей ритм поступления гипоталамического импульса, не вызывает сомнений. Предметом обсуждений является вопрос о локализации действия *гормонов яичника* и физиологическом смысле развивающихся при этом событий.

Локализация действия овариальных стероидов остается под вопросом до сих пор.

Исследования группы Knobil [83] дали доказательства преимущественного действия половых гормонов на уровне аденогипофиза.

В экспериментах на Macaca rhesus, подвергшихся разрушению медиобазальной области гипоталамуса или перерезке ножки гипофиза, секреция гонадотропинов восстанавливалась экзогенным введением ГЛ в импульсном режиме. Введение $Э_2$ животным, у которых гипофиз был изолирован от влияния гипоталамуса, вызывало уменьшение импульсной секреции ЛГ [149, 158]. Аналогичное действие $Э_2$ на гипофиз было обнаружено у интактных обезьян, у которых систематическое введение гормона угнетало повышение уровня ЛГ в крови, наблюдаемое после инфузии ГЛ [94]. Тот факт, что подобное явление было также обнаружено *in vitro,* подтверждает вывод, что указанный эффект является результатом прямого действия $Э_2$ на аденогипофиз.

У обезьян с разрушенными аркуатными ядрами и интактным гипофизом и яичниками введение ГЛ в импульсном режиме приводило к появлению нормального овуляторного цикла [93]. Это дало основание авторам предположить, что гипоталамический фактор играет только Стимулирующую роль в контроле гонадотропной секреции, так что изменение уровня секреции гонадотропинов половыми гормонами за счет обратной связи осуществляется на уровне гипофиза, вызывая динамические изменения режима гонадотропной секреции, наблюдаемые в менструальном цикле. Эстрадиол осуществляет модифицирующее гонадотропную секрецию действие на уровне гонадотрофов гипофиза. Действительно, авторадиографиче-

Скачано с портала MedWedi.ru

скими исследованиями было продемонстрировано наличие эстрогенных рецепторов (ЭР) в аденогипофизе [48, 93].

Механизм включения системы положительной и отрицательной обратной связи и регуляция цикличности функционирования репродуктивной системы будут подробно рассмотрены в последующих главах.

Положение о том, что гипоталамус в регуляции функции репродуктивной системы осуществляет необходимую, но лишь активирующую роль, основывается на данных экспериментов, где гипоталамическое влияние устраняется путем разрушения медиобазальной области гипоталамуса или аркуатных ядер гипоталамуса, перерезкой ножки гипофиза, помещением непроницаемого барьера между гипоталамусом и гипофизом (по месту перерезки ножки гипофиза).

Необходимо отметить, что при интерпретации перечисленных данных было высказано сомнение относительно полноты изоляции гипофиза в этих исследованиях.

В экспериментах на обезьянах при использовании тефлонового барьера по месту перерезки ножки гипофиза и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) препаратом ГЛ, вводимого в импульсном режиме, была восстановлена секреция гонадотропинов и достигнут предовуляторный уровень $Э_2$ в циркуляции. Однако в данном эксперименте, в противоположность аналогичным экспериментам с использованием силастикового барьера, не были воспроизведены предовуляторный пик секреции гонадотропинов и овуляция [94], что позволило предположить проницаемость силастикового барьера для гонадолиберина [94]. Эти эксперименты ставят под сомнение абсолютизацию гипофиза в качестве избирательного места приложения модулирующего действия половых гормонов.

Возможно, для предовуляторного подъема гонадотропинов необходим резкий выброс ГЛ. Это предположение подтверждается демонстрацией внезапного падения концентрации рецепторов ГЛ, которое совпадает с предовуляторным подъемом гонадотропинов [94]. Имеются доказательства и предовуляторного подъема ГЛ [93]. Последний был недавно продемонстрирован в периферической крови женщин [124]. Резкий выброс ГЛ может вызывать и столь же быстрое уменьшение концентрации рецепторов гормона, наблюдаемое в середине цикла [93]. Перечисленные данные заставляют усомниться в той пассивной роли, которая отводилась гипоталамусу рядом исследователей.

Скачано с портала MedWedi.ru

Косвенным доказательством приложения модулирующего действия половых гормонов на уровне гипоталамуса являются факты обнаружения рецепторов $Э_2$ и прогестерона в медиобазальной области гипоталамуса [43, 48].

В экспериментах группы Ferin [91] на обезьянах при однократном введении меченого $Э_2$ с помощью вживленных канюль в специфические чувствительные точки медиобазальной области гипоталамуса, некоторые точки мамиллярного комплекса и перифорниальные ядра обычно выявлялось снижение уровня ЛГ, аналогичное наблюдаемому при внутривенном введении $Э_2$. Отсутствие реакции при таком же введении $Э_2$ в точки, смежные со специфически чувствительными, или в другие зоны гипоталамуса является, во-первых, доказательством того, что именно специфические для регуляции системы зоны гипоталамуса являются местом локализации действия гонадальных стероидов, а во-вторых — отсутствия диффузии стероидов при их локальном введении.

При использовании метода одновременного определения ГЛ в жидкости 3-го желудочка и ЛГ в периферической крови у обезьян (Macaca rhesus) была продемонстрирована синхронность их секреции. Импульсы секреции ГЛ, определяемые в портальной крови, были выше, чем в жидкости 3-го желудочка [178].

Сравнение характера секреции ГЛ у обезьян в ранней фолликулиновой фазе и у овариэктомированных обезьян до и после хронического введения $Э_2$ показало, что овариэктомированные обезьяны имеют более высокий уровень гормона в портальной крови и в цереброспинальной жидкости, при этом амплитуда импульсов секреции гормона у них выше. Постоянное введение $Э_2$ вызывает снижение амплитуды импульсов у обезьян в фолликулиновой фазе цикла, у овариэктомированных обезьян частота импульсов при этом не меняется.

Таким образом, $Э_2$ ингибирует секрецию гонадотропинов, подавляя секрецию ГЛ гипоталамусом. Действие эстрогенов осуществляется на уровне гипофиза или гипоталамуса в зависимости от эндокринной ситуации при конкретном физиологическом состоянии организма.

Относительно прогестерона существует более четкое представление о включении гормона в модуляцию формы гипоталамического сигнала на уровне гипоталамуса [91].

Пульсирующий режим поступления гипоталамического сигнала к гипофизу, усиление этих сигналов передним гипофизом и

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 1.5. Соподчинение и функциональная роль структурных элементов репродуктивной системы

перевод их в более длительные гормональные сигналы обеспечивают высокоэффективный метод трансляции нейронной активности мозга (гипоталамуса) в эндокринные сигналы. Пульсирующая форма гипоталамического сигнала богата информацией, которая дает возможность отделить истинные сигналы от шумов. Для передачи информации в сигнале может быть использовано несколько его параметров (амплитуда, частота, межимпульсный период, форма импульса).

Анатомо-морфологические и физиологические особенности структурных элементов репродуктивной системы позволяют построить схему их соподчинения и функциональных ролей (рис. 1.5).

Скачано с портала MedWedi.ru

1.3. Репродуктивные органы репродуктивной системы

1.3.1. Анатомо-физиологическая и гистофизиологическая характеристика половых органов женщины в репродуктивном периоде

1.3.1.1. Яичники

Яичники половозрелой женщины расположены в малом тазу (рис. 1.6), несколько асимметрично на заднем листке широкой связки. Положение яичников в полости малого таза в этом возрасте относительно малоподвижное. Смещение их в брюшную полость наблюдается лишь в период роста организма, а также во время беременности; в конце послеродового периода яичники вновь опускаются в малый таз. Величина и масса тела яичника в возрасте женщины старше 20 лет изменяются незначительно: размер 4,0—4,5 х 2,0—2,5 см (с поперечником 1—2 см), масса 6,0—7,5 г. Правый яичник несколько больше левого. Консистенция гонад плотноватая. Поверхность их до периода половой зрелости гладкая, в репродуктивном периоде становится неровной. Цвет белесоватый, матовый.

Яичники не имеют брюшинного покрова; последним покрыта только брыжейка яичника (мезоварий), которая является короткой частью заднего листка широкой связки. К брыжейке яичники прикреплены нижним краем. Каждый яичник имеет две связки: одна из них (воронко-тазовая связка) направляется от верхнего полюса яичника к боковой стенке таза, другая (собственная связка) связывает яичник с маткой, где связка заканчивается позади и несколько ниже маточной трубы. В связках проходят кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервы. В яичники основная масса сосудов проходит через мезоварий. Место, где они входят в гонады, именуется воротами яичников.

Кровоснабжение гонад осуществляется в основном за счет яичниковой артерии и яичниковой ветви маточной артерии. Кровеносные сосуды в яичниках имеют большое количество анастомозов в корковом и мозговом слоях. Мозговой слой особенно богат сосудами; он граничит с мезоварием.

Кровеносные сосуды анастомозируют как в пределах своего слоя, так и между корковым и мозговым слоем, что обеспечивает

Скачано с портала MedWedi.ru

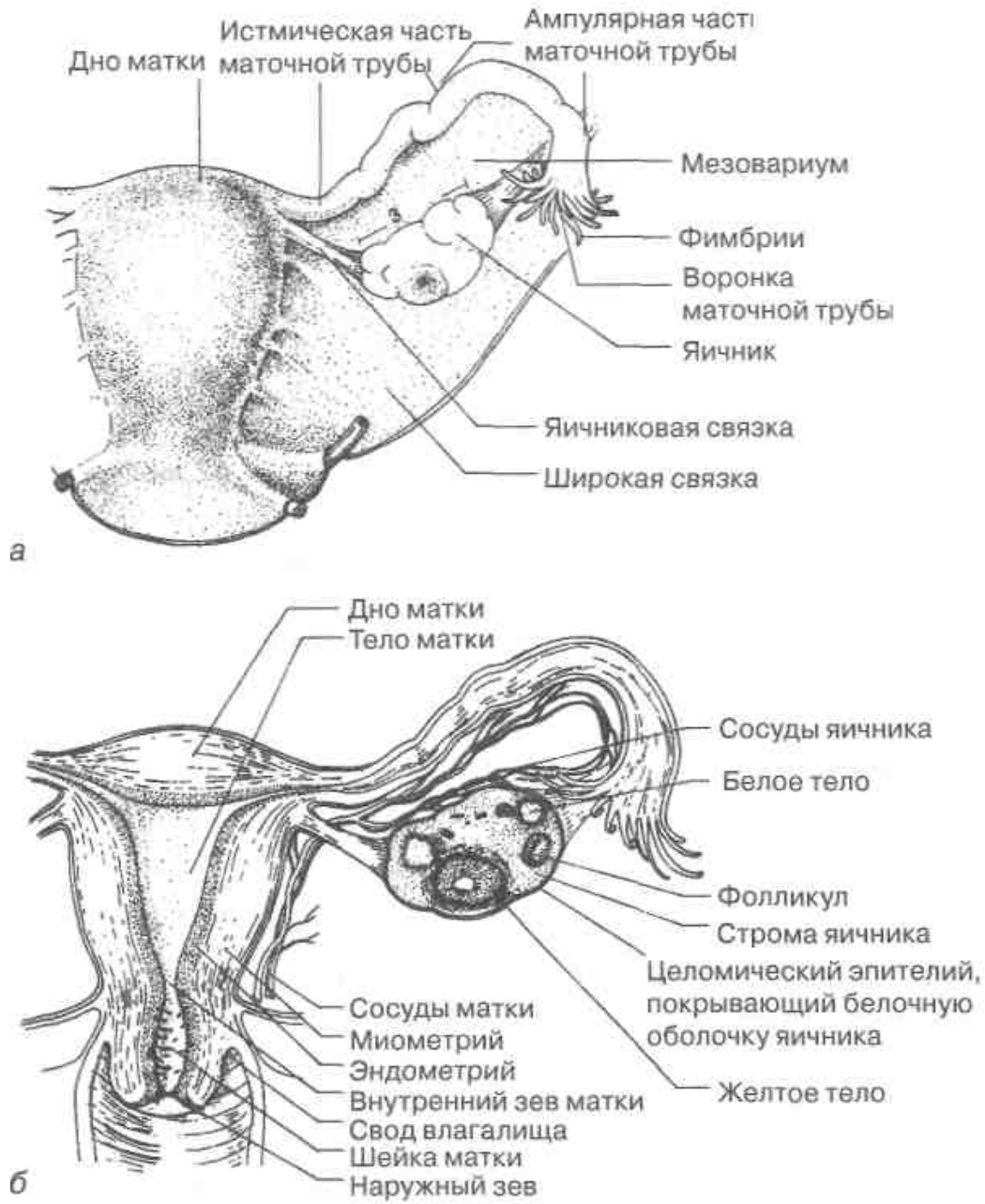


Рис. 1.6. Внутренние половые органы женщины в репродуктивном периоде: общий вид (а) и в разрезе (б). Левый яичник, левая маточная труба, матка и влагалище вскрыты; брюшина частично удалена

возможность адекватного местного изменения кровообращения [8]. Установлено анастомозирование лимфатической системы яичников, матки и маточных труб с сосудами толстой и прямой кишки, а также аппендикса, мочевого пузыря, почек и надпочечников. Яичники имеют симпатическую адренергическую и парасимпатическую

Скачано с портала MedWedi.ru

холинергическую иннервацию. Толстые и тонкие пучки нервных волокон входят через ворота яичников в их мозговой слой как самостоятельно, так и вместе с кровеносными сосудами, образуя вокруг них сплетение. Кровеносные сосуды яичников обильно снабжены нервами и в корковом слое. Соответственно разветвлению сосудов в яичниках происходит деление сопровождающих их нервных стволов. Некоторые из нервных волокон, отделяясь в корковом слое от нервных стволов и соединяясь между собой, образуют на стенках сосудов тончайшие нервные сплетения. Нервные волокна, проходящие в корковом слое, окружают растущие фолликулы (на стадии больших зреющих фолликулов) и зрелый (преовуляторный) фолликул, располагаясь в области внутренней и наружной соединительнотканных оболочек фолликула (текальные оболочки — theca interna и theca externa). Равным образом это относится и к активным в функциональном отношении атретическим фолликулам (атретические фолликулы с ясно выраженной theca interna).

По существующим представлениям, в репродуктивном периоде иннервация зреющих и зрелых фолликулов, атретических фолликулов, активных в функциональном отношении, а также желтых тел является весьма сложной.

Яичники покрыты однорядным кубическим эпителием. Наблюдения показывают, что поверхностный эпителий яичников женщин (в отличие от плодовых и детских гонад) в гистологических срезах, как правило, почти отсутствует; чаще он сохраняется в углублениях (бороздках) неровной поверхности яичников. Под поверхностным эпителием располагается белочная оболочка, представленная тонким слоем плотной соединительной ткани, богатой коллагеновыми волокнами. С возрастом она уплотняется.

В корковом слое, составляющем большую часть яичников, располагаются многочисленные примордиальные фолликулы (обычно под белочной оболочкой), фолликулы на различных этапах созревания и атрезии, а также желтые тела на разных стадиях развития, в том числе старые желтые тела, относящиеся к предшествующим менструальным циклам. Строма богата округлыми и веретенообразными клетками, которые располагаются в густой сети коллагеновых волокон, и бедна эластическими волокнами. Строма мозгового слоя, в отличие от коркового слоя, бедна клетками, но богата коллагеновыми и эластическими волокнами; в мозговом слое или воротах (в последних — чаще) встречается сеть яичника (rete ovarica), каналь-

Скачано с портала MedWedi.ru

цы которой выстланы кубическим эпителием, иногда уплощенным. Сеть яичника представляет собой остатки эмбриональных структур мезонефрального происхождения.

В области **ворот яичника,** даже в мозговом слое и в мезоварии, могут встречаться хилюсные клетки (рис. 1.7), являющиеся аналогами клеток Лейдига яичка. Хилюсные клетки находятся в тесном контакте с кровеносными сосудами и нервами. При гистотопографическом исследовании многочисленных ступенчатых срезов они обнаруживаются в воротах яичников в 70—90 % случаев. По наблюдениям L. Нопоге и К. О'Нага [106], в 52 % случаев хилюсные клетки могут быть обнаружены в эндо- и перисальпинксе. Хилюсные клетки (клетки Лейдига) характеризуются полигональной и округлой формой, имеют эозинофильную гранулярную цитоплазму, содержащую бурый пигмент, а также кристаллоиды Рейнке в виде палочковидных образований. При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что эти кристаллоиды имеют структуру истинных кристаллов, однако они не выявляются в гистологических срезах значительной части тщательно исследуемых яичников. При обнаружении в цитоплазме хилюсных клеток мелких вакуолей в последних выявляют липиды. Хилюсные клетки могут продуцировать андрогены, но в небольшом количестве. В воротах яичника, хотя и редко, обнаруживаются эмбриональные остатки коры надпочечни-

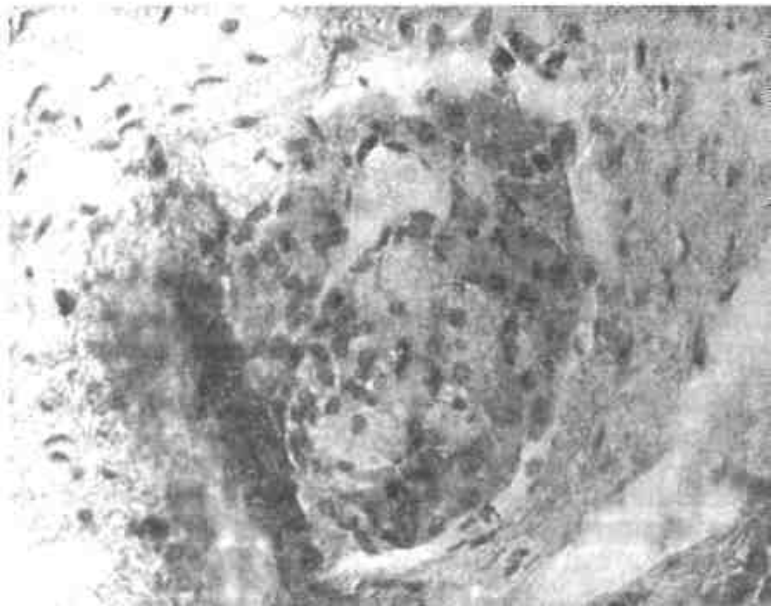


Рис. 1.7. Хилюсные клетки в воротах яичника, х 350 **40**

Скачано с портала MedWedi.ru

ков (добавочные надпочечники). Они встречаются в любом возрасте в том числе в репродуктивном периоде.

Примордиальные фолликулы состоят из яйцеклетки (ооцита) в диктиотене профазы мейоза, окруженной одним рядом уплощенных клеток фолликулярного эпителия (рис. 1.8).

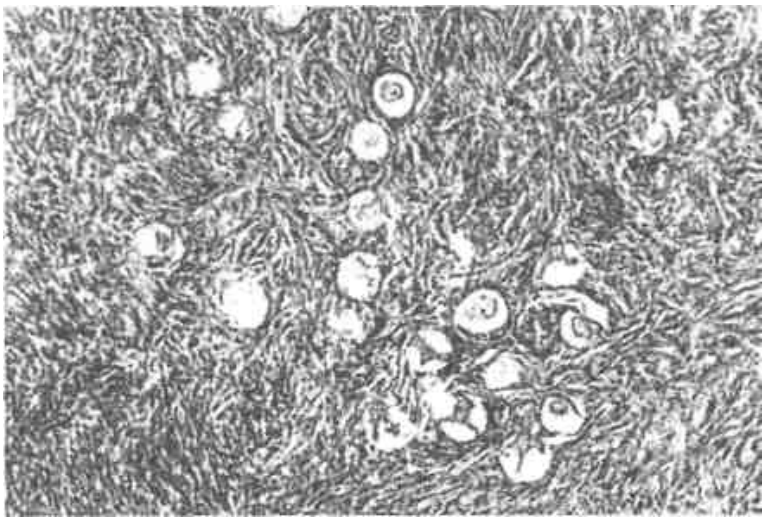


Рис. 1.8, Участок коркового слоя яичника, под белочной оболочкой которого видны примордиальные фолликулы (часть из них без ооцитов)

Первичные фолликулы. Увеличение яйцеклетки и округление фолликулярных клеток (последние приобретают кубическую форму) относятся к числу первых признаков начинающегося развития фолликулов. В процессе созревания фолликулов окружающие ооцит клетки увеличиваются в размерах, в них появляются митозы, обусловленные действием ФСГ. Слой фолликулярного эпителия утолщается до 8-10 рядов клеток, превращаясь в малый зреющий фолликул.

Вторичные фолликулы. На этом этапе созревания фолликула происходит дальнейшее нарастание количества рядов фолликулярного эпителия (гранулезная оболочка), в толще которого начинается формирование полости. В этот период, с началом превращения малого зреющего фолликула в большой зреющий фолликул (рис. 1.9), образовавшиеся текальные оболочки (theca interna и theca externa) отчетливо дифференцируются, а яйцеклетка окружена прозрачной зоной (zona pellucida), представленной гликозаминогликанами. В отличие от первичного фолликула, формирование и последующая дифференциация вторичного фолликула полностью зависимы

Скачано с портала MedWedi.ru

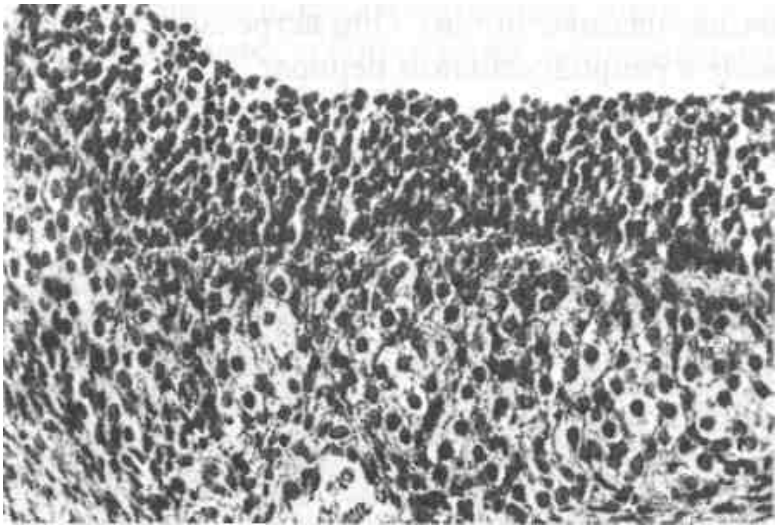


Рис. 1.9. Участок стенки вторичного фолликула на этапе превращения его в большой зреющий фолликул; theca interna лютеинизирована, х 300

от ЛГ и ФСГ [44]. По мере дальнейшего созревания фолликула и увеличения количества жидкости в фолликулярной полости (главным образом, за счет секреции клеток гранулезы) ооцит, непосредственно окруженный гранулезой, расположенной радиально в виде лучистого венца, оказывается сдвинутым к периферии фолликула, образуя таким образом яйценосный бугорок — cumulus oophorus. Среди гранулезы вторичного фолликула иногда обнаруживаются микрополости — тельца Калла—Экснера. Theca interna вторичных и, особенно преовуляторных фолликулов, богато васкуляризована, содержит липиды.

Преовуляторный фолликул представляет собой зрелый фолликул, полость которого в этот период является наибольшей, а сам он смещен ближе к поверхности яичника. В яйцеклетке заканчивается 1-е деление созревания, отделяется 1-е полярное тельце, и ооцит переходит во 2-е деление созревания, которое «застывает» на метафазе до оплодотворения [8].

Гранулезная оболочка преовуляторного фолликула (вне яйценосного бугорка) у человека состоит всего из 2—4 рядов клеток фолликулярного эпителия в отличие от зрелого фолликула яичника животных [31]. Яйцеклетка в преовуляторном фолликуле окружена 3—4 слоями (рядами) плотно расположенных клеток лучистого венца. Ко времени овуляции клетки в этой области разрыхляются, уве-

Скачано с портала MedWedi.ru

личиваются и межклеточные пространства. Часть клеток отрывается и лизируется. На вершине преовуляторного фолликула (расположенного на уровне поверхности органа) формируется небольшая бессосудистая область — стигма. Перед овуляцией стенка фолликула в области стигмы представлена одним рядом клеток гранулезы, прилежащих непосредственно к поверхностному эпителию. Приведенные данные основаны на результатах исследования яичников животных (мыши), полученных путем применения сканирующей электронной микроскопии [2].

До настоящего времени существуют различные гипотезы относительно возможных механизмов овуляции. Длительное время существовало убеждение, что в момент овуляции стенка зрелого фолликула в результате увеличения размеров последнего и нарастания внутрифолликулярного давления разрывается и яйцеклетка вместе с фолликулярной жидкостью попадает на фимбрии, а затем в ампулярную часть маточной трубы. В последние годы высказаны сомнения относительно этой чисто механической теории и выдвинуты иные представления, часть которых обобщена Б. И. Железновым [36], О. В. Волковой и Н. С. Миловидовой [8]. К их числу можно отнести предположение о ведущей роли *протеолитических ферментов* в процессе разрыва фолликулов, гипотезы о возможном значении иммунных реакций в механизмах развития овуляции [88] и о нервно-мышечном механизме последней.

Согласно одной из последних гипотез, зрелый фолликул человека и млекопитающих содержит гладкие мышечные клетки или клетки, которым свойственны многие характерные особенности гладких миоцитов. Это доказано методами электронной микроскопии (обнаружение миофиламентов) и иммуногистологическими исследованиями (выявление сократительных белков — актина и миозина). Эти клетки, расположенные в волокнистой соединительной ткани theca externa, не имеют отношения к сосудам. По мнению некоторых авторов, сократительная деятельность стенки фолликула обеспечивается как адренергическими а-рецепторами, так и холинергическими рецепторами, а расслабление стенки фолликула осуществляется через $в_2$-адренорецепторы. Эти механизмы контрактильной деятельности способны оказывать влияние на внутрифолликулярное давление и процесс овуляции непосредственно. После овуляции полость фолликула спадается, а стенки его приобретают вид фестонов; на этом месте в последующем развивается *желтое тело*.

Скачано с портала MedWedi.ru

Принято считать, что спонтанной циклической овуляции подвергается лишь один зрелый фолликул. Вместе с тем наблюдения показывают, что в яичнике иногда можно обнаружить более чем одно свежее желтое тело. Этот факт объясняют следствием овуляции более одного фолликула в различные сроки одного и того же цикла. Причины неодновременного формирования двух доминантных фолликулов в течение одного менструального цикла остаются не до конца ясными и в настоящее время, однако сам факт является доказанным [147]. Об этом свидетельствуют и указания, согласно которым овуляция бывает дважды в одном и том же месяце (по одному разу в каждом яичнике) примерно 1 раз в 7,5 лет.

Таким образом, в течение менструального цикла в яичниках женщины развивается несколько фолликулов, хотя лишь один (редко — два) достигает стадии зрелого фолликула. Остальные начавшие развитие фолликулы чаще подвергаются кистозной, а затем и облитерационной атрезии с исходом в фиброзные (гиалиновые) атретические тела. В theca interna фолликулов, находящихся на стадии атрезии, как и в больших зреющих и зрелых фолликулах, содержатся липиды. Theca interna атретических фолликулов может быть с признаками гиперплазии и/или лютеинизации. При значительных скоплениях лютеинизированных клеток, имеющих отношение к theca interna, они именуются интерстициальной железой. По современным представлениям, интерстициальная железа является эндокринным образованием и, подобно theca interna фолликулов, продуцирует эстрогены. Высказываются предположения о том, что в репродуктивном периоде интерстициальная железа служит важным источником секреции эстрогенов в постовуляторной фазе каждого менструального цикла [45].

Как известно, в развитии свежего желтого тела различают три стадии: пролиферацию, васкуляризацию и расцвет. На стадии пролиферации происходят размножение гранулезы и лютеинизация клеток theca interna. Спустя несколько часов начинается лютеинизация гранулезы. Однако к этому времени она не достигает той выраженности, которая свойственна текалютеиновым клеткам. На стадии васкуляризации в гранулезолютеиновую ткань врастают тонкостенные кровеносные сосуды theca interna. Последние продвигаются в направлении сохраняющейся центральной полости желтого тела, обычно содержащей сгусток крови (так называемое центральное ядро желтого тела). Капилляры оплетают каждую клетку желтого

Скачано с портала MedWedi.ru

тела и вместе с сопровождающей их соединительной тканью окружают центральное ядро. Клетки гранулезы становятся крупными, полигональными. Цитоплазма их ацидофильная. В мелких темных ядрах лютеиновых клеток митозы обнаруживаются до 18-го цикла. На стадии расцвета желтого тела оно является окончательно сформированным и достигает величины 1,0—1,5 см. Клетки его резко увеличены в размере, богаты цитоплазмой, содержащей мельчайшие капельки липидов и липохромный пигмент, ядра крупные везикулярные с наличием ядрышек. Гранулезолютеиновые клетки, в отличие от текалютеиновых, продуцируют прогестерон. Текалютеиновые клетки, располагающиеся по периферии желтого тела (по величине они меньше лютеиновых), продуцируют эстрогены. В стадии расцвета желтое тело человека находится 10—12 дней.

Дистрофические изменения в лютеиновых клетках — начало обратного развития желтого тела. Они проявляются в виде вакуолизации, накопления крупнокапельного нейтрального жира, пикноза ядер, уменьшения размера клеток, врастания соединительной ткани с замещением распадающихся лютеиновых клеток. По данным, приводимым в литературе, субмикроскопически в лютеоцитах регрессирующего желтого тела отмечаются дезорганизация цитоплазматической сети и матрикса, образование аутофагических вакуолей и миелиновых структур, повышение количества липидов и лизосом.

Принято считать, что обратное развитие желтого тела начинается в конце менструального цикла, однако, по данным Б. И. Железнова [36], E. Novak и J. Woodruff [142], A. Blaustein [144], регрессия желтого тела может начинаться и с 21—23-го дня цикла. Обратное развитие желтого тела продолжается не менее 2 мес, заканчиваясь формированием белого тела, которое представляет собой гиалиновое образование.

Яичники имеют хорошо развитую не только кровеносную, но и лимфатическую систему. Особенности и степень васкуляризации фолликулов зависят от развития theca interna как в растущих, так и активных в функциональном отношении атретических фолликулах. При дифференцировке в зреющем фолликуле текальных оболочек theca interna (по сравнению с theca externa) особенно богата капиллярами; так же распределяются и лимфатические микрососуды. Согласно приводимым в литературе данным, наиболее выраженная васкуляризация отмечена у преовуляторных фолликулов, что может быть обусловлено увеличением не только новообразованных, но и

Скачано с портала MedWedi.ru

функционирующих капилляров. Овуляторный процесс начинается с расширения и переполнения кровеносных сосудов микроокружения фолликула. На первых этапах развития желтого тела отмечается обилие широких переполненных кровью капилляров на периферии theca interna. В начальной стадии атрезии фолликулов появляется характерная реакция микрососудистого русла в виде расширения капилляров и переполнения их кровью. В процессе дальнейшей атрезии фолликулов наряду с капиллярами, не имеющими структурных нарушений, выявляются капилляры с явными признаками деструкции. При атрезии фолликулов, имеющих выраженный слой theca interna, их клетки разрастаются параллельно с капиллярами внутренней текальной оболочки [8]. В целом циклически повторяющиеся процессы развития фолликулов, заканчивающиеся овуляцией с последующим образованием желтого тела, сопровождаются новообразованием мелких кровеносных сосудов и микрососудов — капилляров. После регрессии желтого тела капилляры постепенно запустевают.

1.3.1.2. Маточные трубы

Маточные трубы половозрелой женщины, расположенные в малом тазу (почти поперек последнего), покрыты брюшиной. По нижнему краю каждой из труб складка брюшины, представляющая собой верхнюю часть широкой связки, образует брыжейку — мезосальпинкс.

В маточных трубах самой узкой и короткой является интрамуральная или интерстициальная часть, которая проходит через стенку матки. К ней примыкает истмическая часть (перешеек), имеющая длину примерно 2-3 см. За перешейком следует ампулярная часть (она составляет около $^{2}/_{3}$ всей длины трубы), переходящая в воронку, края которой снабжены бахромками (фимбриями); одна из них (fimbria ovarica) проходит по краю брыжейки, достигая яичника. Длина маточных труб у женщин репродуктивного возраста варьирует от 9 до 13 см, составляя в среднем 10—11 см. В поперечном сечении стенка трубы состоит из трех оболочек: серозной, мышечной и слизистой. Серозная оболочка представлена мезотелием, под которым располагаются в небольшом количестве соединительная ткань, мышечные волокна и кровеносные сосуды. Артериальное кровоснабжение имеет двоякое происхождение. Оно обеспечивается за счет трубных и яичниковых ветвей маточной артерии, про-

Скачано с портала MedWedi.ru

ходящих в мезосалышнксе; имеются сведения, что трубная ветвь маточной артерии анастомозирует с трубной ветвью яичниковой артерии. Анастомозирующие ветви маточной и яичниковой вен проходят параллельно артериальным сосудам, локализуясь также в мезосалышнксе. Лимфатические сосуды сопровождают кровеносные, главным образом овариальные, сосуды.

Мышечная оболочка трубы состоит из гладких мышц и обычно представлена двумя слоями: наружным продольным и внутренним циркулярным; однако в интрамуральной части мышечная оболочка, достигающая почти 1 см толщины, имеет и внутренний продольный слой. Наиболее тонкой мышечная оболочка бывает в ампулярной части (около 0,1 см), в истмусе она достигает толщины около 0,5 см. Количество сосудов в мышечной оболочке возрастает по мере приближения к ампуле. Особенно ими богата воронка.

В репродуктивном периоде маточные трубы обладают выраженными сосудистыми приспособлениями для депонирования шунтирования кровотока. По данным Б. И. Глуховца и соавт. [12], депонирование крови обеспечивается множественными посткапиллярными синусами и запирательными венулами, характерными для фимбриально-ампулярного отдела труб. Основной механизм шунтирования кровотока в маточных трубах представлен замыкательными артериями и артериоло-венулярными анастомозами, расположенными в наружном слое стенки ампулярно-истмической части. Кроме того, на протяжении всей трубы определяются артериоло-венулярные полушунты, или «ложные анастомозы», являющиеся дополнительным путем для юкстакапиллярного кровотока.

Маточные трубы иннервируются от ветвей тазового и яичникового сплетений. Основное нервное сплетение в трубах образуется в субсерозном их слое, откуда нервные волокна идут в направлении серозной и мышечной оболочек органа. Каждая из маточных труб имеет симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Слизистая оболочка (эндосальпинкс) образует широкие продольные складки, представлена однорядным цилиндрическим эпителием и, в небольшом количестве, рыхлой волокнистой соединительной тканью (собственной пластинкой), содержащей сосуды, соединительнотканные клетки веретенообразной формы и нервные окончания; в небольшом количестве в ней встречаются гистиоциты, лимфоциты и лаброциты, а также единичные лейкоциты и плазматические клетки. Клеточные элементы преобладают

Скачано с портала MedWedi.ru

в строме слизистой оболочки перешейка, и наоборот, волокнистых структур в ампулярной части больше, чем в истмусе. В каждом из отделов маточных труб эндосальпинкс имеет характерное строение: в ампулярной части складки слизистой оболочки высокие, характеризуются выраженной ветвистостью, в перешейке они ниже и лишены вторичного ветвления, в интрамуральной части складки эндосальпинкса небольшие, в количестве 5—6, а иногда и вовсе отсутствуют. По современным представлениям, особенности строения складок слизистой оболочки в каждом из отделов маточных труб связаны с их функцией. Так, по-видимому, фимбриям свойственна функция захватывания яйцеклетки, а сложный ветвистый рельеф складок эндосальпинкса в ампулярной части препятствует нидации ооцита и в то же время способствует оплодотворению, которое совершается именно в ампуле трубы; что касается складок слизистой оболочки перешейка, то ее функциональная роль проявляется в секреции веществ, необходимых для жизнедеятельности яйцеклетки. Имеются данные, что область перешейка является зоной активной секреции [18, 21].

Прежде чем перейти к освещению структурных и морфофункциональных особенностей трубного эпителия, следует остановиться на некоторых изменениях в состоянии волокнистых структур и сосудов, на клеточных реакциях и других их проявлениях. Не углубляясь в анализ структурной перестройки и морфофункциональных изменений стромы и сосудов, приведем лишь некоторые факты, свидетельствующие о значимости их не только в научном, но и практическом отношении. Так, по данным, приводимым О. В. Волковой [8], функциональное состояние системы микроциркуляции подчинено гормональным влияниям. К моменту овуляции постепенно нарастает извитость артериол, наблюдаются расширение капилляров, отек стромы и резкое расширение лимфатических микрососудов. В лютеиновой фазе отмечается, по выражению автора, «нормализация» показателей микроциркуляции. Как показывают наши наблюдения, в конце менструального цикла вновь возникает гиперемия и резко расширяются лимфатические сосуды (рис. 1.10), развивается отек стенки органа. В дифференциальной гистологической диагностике играют роль изменения, обнаруживаемые в маточных трубах во время менструации или вскоре после нее: разволокнение стромы эндосальпинкса при наличии в последнем расширенных лимфатических и кровеносных сосудов, немногочисленных лимфоцитов

Скачано с портала MedWedi.ru

и единичных плазматических клеток и лейкоцитов [14]; очаговые скопления последних в просвете маточных труб или одной из них в подобных наблюдениях не такое уж редкое явление (рис. 1.11). Установлен факт циклических колебаний лаброцитов в стенке маточных труб на протяжении менструального цикла.

Содержание гликозаминогликанов и кислых гликозаминоглюкуронгликанов в строме эндосальпинкса невелико. Несмотря на

Рис. 1.10. Участок маточной трубы в истмико-ампулярной части ее, местами с резким расширением лимфатических сосудов в складках слизистой оболочки, х 65

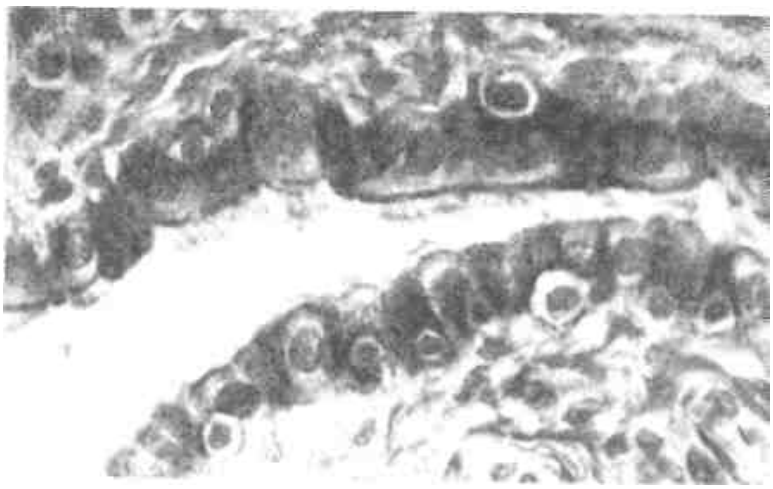


Рис. 1.11. Фрагмент эндосальпинкса ампулярной части с различными типами трубного эпителия; преобладают мерцательные клетки в фолликулиновую фазу цикла, х 400

Скачано с портала MedWedi.ru

относительно небольшое количество стромальных клеток (количество их меньше, чем в строме эндометрия), очаговая децидуальная трансформация слизистой оболочки маточных труб наблюдается во время беременности и в раннем послеродовом периоде примерно в 8 % наблюдений.

Таким образом, стромальный и сосудистый компоненты подвергаются различным гистофизиологическим изменениям. Равным образом это относится и к трубному эпителию, состояние которого характеризуется значительным многообразием, отражающим функциональное состояние основных клеточных его типов. Последним свойственны различные структурно-функциональные изменения: они наблюдаются, например, в клетках эпителия маточных труб в различные фазы менструального цикла, во время беременности и лактации, а также в постменопаузе. В трубном эпителии у женщин репродуктивного возраста можно различить четыре основных типа клеток: 1) *мерцательные (реснитчатые);* 2) *секреторные;* 3) *базальные {интраэпителиальные пузырчатые, индифферентные);* 4) *вставочные,* или *штифтообразные* [11, 42, 44, и др.]. Вместе с тем до настоящего времени сохраняются разногласия в оценке клеточного состава трубного эпителия как относительно числа типов клеток, так и их функции. А. Хэм и Д. Кормак [45] выделяют лишь два основных типа клеток трубного эпителия: реснитчатые и секреторные. Именно эти два типа эпителиальных клеток выявлены при применении сканирующей электронной микроскопии О. В. Волковой и соавт. [7]. Обсуждается вопрос и о степени самостоятельности мерцательного и секреторного типов клеток и возможности их взаимного превращения [8].

Мерцательные клетки, как и секреторные, обнаруживаются на всем протяжении маточных труб (см. рис. 1.11). Распределение этих видов клеток в различных частях трубы обратно пропорционально друг другу: количество мерцательных клеток, наиболее многочисленных в фимбриях (85 %), по направлению к маточному концу трубы постепенно снижается, а количество секреторных клеток, наоборот, увеличивается. Мерцательные клетки отличаются от секреторных не только наличием ресничек (около 50%), но и другими цитологическими особенностями: они шире, чем секреторные, а округлое ядро их располагается в центре клетки. Образованию и росту ресничек мерцательных клеток, как и увеличению высоты последних, способствуют эстрогены. Прогестерон стимулиру-

Скачано с портала MedWedi.ru

ет секрецию секреторных клеток. *Секреторные клетки* (они, как и мерцательные, имеют цилиндрическую форму) характеризуются более выраженной базофилией цитоплазмы, содержащей большее количество органелл, чем в мерцательных клетках; их овоидные ядра вытянуты вдоль клетки. *Базалъные клетки,* располагающиеся на базальной мембране, отличаются округлой формой, светлой цитоплазмой и круглым темноокрашенным ядром. *Штифтообразные клетки* имеют палочковидное ядро, скудную цитоплазму.

В 1-й половине менструального цикла поверхность эпителиального покрова маточных труб ровная. Высота секреторных и мерцательных клеток в начале фолликулиновой фазы обычно не превышает 20 мкм, к моменту овуляции достигает 30—35 мкм. Базальные клетки в фолликулиновой фазе лишь единичные, высотой до 8 мкм, а штифтообразные в это время отсутствуют. Существует мнение, что физиологическая регенерация мерцательных и секреторных клеток осуществляется за счет амитотического деления базальных клеток. Однако нельзя игнорировать и митотическое деление. В наших наблюдениях митозы, хотя и редко, обнаруживались в базальных клетках не только при гиперпластических процессах трубного эпителия, но и в неизмененных или малоизмененных трубах у женщин репродуктивного возраста с двухфазным менструальным циклом. Наличие митозов в базальных клетках трубного эпителия, главным образом в поздней стадии пролиферации, отмечают в последние годы Б. И. Глуховец и соавт. [12]. На протяжении 2-й половины менструального цикла высота эпителиальных клеток, главным образом мерцательных, снижается до 18—20 мкм. Секреторные клетки приобретают разнообразную форму, преимущественно бокаловидную или грушевидную, узким концом обращенную в сторону базальной мембраны. Апикальная часть секреторных клеток выступает над поверхностью мерцательных клеток, вследствие чего поверхность эпителия слизистой оболочки труб становится неровной. Среди секреторных и мерцательных клеток эпителия можно обнаружить штифтообразные клетки. К концу лютеиновой фазы цикла количество базальных и штифтообразных клеток возрастает. Принято считать, что штифтообразные клетки представляют собой дистрофически измененные мерцательные и секреторные клетки. Мерцательные клетки в процессе превращения в штифтообразные уменьшаются в поперечном размере, ядра их становятся пикнотичными, палочковидной формы, реснички исчезают. Образование штифтообразных

Скачано с портала MedWedi.ru

клеток из секреторных происходит после выделения последними секреторного материала. В дальнейшем штифтообразные клетки подвергаются аутолизу, хотя отдельные дистрофически измененные клетки обнаруживаются и в просвете маточных труб.

О циклических процессах в маточных трубах свидетельствуют и морфофункциональные изменения трубного эпителия в различные фазы менструального цикла. По данным Н. И. Кондрикова [21], на протяжении менструального цикла в трубном эпителии отмечаются циклические изменения содержания и распределения гликогена, РНК, белков, липидов и активности щелочной и кислой фосфатаз. Уменьшение содержания гликогена в апикальной части мерцательных клеток после овуляции свидетельствует о связи этих изменений с нарастающей мерцательной акгивностью трубного эпителия.

Известно, что функция секреторных клеток сводится к выработке веществ, необходимых для жизнеспособности яйцеклетки. В просвете трубы содержится некоторое количество жидкости — секрета, включающего гликопротеины, кислые гликозаминоглюкуронгликаны, простагландин F_2ос, электролиты и различные ферменты, обеспечивающие оптимальную среду для сперматозоидов и яйцеклетки. Максимальная активность секреторных клеток приходится на лютеиновую фазу. Мерцательным клеткам отводится важное место в обеспечении продвижения яйцеклетки по трубе в матку. Однако не менее важным фактором является также перистальтика самой маточной трубы вследствие активных сокращений ее гладких мышц. Принято считать, что перистальтика маточной трубы наиболее выражена в период овуляции. Поскольку одной из основных функций этого органа является захват яйцеклетки после овуляции, воронка трубы соприкасается в момент овуляции с яичником, что обеспечивается сокращениями мускулатуры трубы.

Определенная роль в транспорте овулировавшей яйцеклетки к фимбриальному концу маточной трубы отводится сократительной активности трубно-яичниковой связки. В период овуляции спонтанная сократительная ее активность возрастает в 3 раза в сравнении с поздней фолликулиновой и предменструальной фазами, в 6 раз — с ранней фолликулиновой и в 2 раза — с лютеиновой фазой цикла. Под влиянием простагландина F_2а и ацетилхолина сократительная активность трубно-яичниковых связок возрастает в 3 раза.

Таким образом, у женщин с нормальным менструальным циклом циклические структурные и морфофункциональные измене-

Скачано с портала MedWedi.ru

ния трубного эпителия способствуют созданию условий для оплодотворения и начальных этапов развития оплодотворенной яйцеклетки.

1.3.1.3. Матка

Матка представляет собой мышечный орган грушевидной формы, расположена в середине полости малого таза в положении anteversio-flexio. В матке различают дно, тело, перешеек (истмическую часть) и шейку матки. Дном матки называют верхнюю часть ее, расположенную в области отхождения маточных труб. Матка рожавшей, женщины больше, чем нерожавшей; и имеет массу от 50 до 90 г. Общая длина матки 7—9 см, из которой длина шейки матки составляет 2,5-3,0 см. Соотношение длины тела и шейки матки составляет в среднем 2:1. Полость тела матки имеет треугольную форму, переднезадний диаметр которой 2,5-3,5 см, а наибольшая ширина варьирует от 4,5 до 6 см.

В положении anteversio-flexio матка удерживается благодаря связочному аппарату. Круглые связки (в их состав входит гладкая мышечная ткань) отходят от углов матки, располагаясь ниже и несколько кпереди от маточных труб: они проходят в паховые каналы через внутренние и наружные отверстия их и оканчиваются в клетчатке лобка и больших половых губ. Широкие связки матки представляют собой дупликатуру брюшины, идущую от боковых поверхностей матки до боковых стенок таза. Для фиксации матки в типичном нормальном положении круглые и широкие связки не имеют столь существенного значения, как кардинальные связки, представляющие собой мощные пучки соединительной ткани и небольшие пучки гладкомышечной ткани; те и другие расположены в основании широких связок. Крестцово-маточные связки отходят от задней поверхности шейки в области перешейка и идут к прямой кишке (частично вплетаясь в мышечную стенку последней) и крестцу. Опорным аппаратом является тазовое дно.

При нормальном положении матка подвижна, легко смещается при изменении состояния соседних органов — при переполнении мочевого пузыря и прямой кишки. На положение матки оказывают влияние положение тела женщины, наличие беременности, подъем тяжестей и ряд других факторов.

Кровоснабжение матки обеспечивается маточными и яичниковыми артериями, которые соединены между собой многочис-

Скачано с портала MedWedi.ru

ленными анастомозами. Источником кровоснабжения дна матки являются также артерии круглых связок, в каждой из которых кроме артерии, проходят вена и лимфатические сосуды. В основном кровь к матке, по-видимому, поступает по маточным артериям. Главные стволы маточной артерии располагаются по боковым поверхностям матки, извиваясь и образуя многочисленные ветви, идущие к передней и задней стенкам матки. Последние, анастомозируя между собой и ветвями маточной артерии противоположной стороны, образуют богатое сосудистое сплетение в области дна и тела матки. В области угла, образованного трубой и краем матки, восходящая ветвь маточной артерии делится на две (иногда — на три) ветви, из которых одна идет к дну матки, другая — в брыжейку яичника. Восходящая ветвь маточной артерии у рожавших женщин штопорообразно извита, у нерожавших имеет вид дугообразной линии. Факту штопорообразной извитости у рожавших может быть дано следующее объяснение: во время беременности маточная артерия подвергается растяжению, а ее стенка — гипертрофии. После же родов растяжение и гипертрофия стенки маточной артерии исчезают и, соответственно, увеличивается ее извитость.

Отток крови от матки происходит по маточным и яичниковым венам. Маточные вены сопровождают одноименные артерии и широко анастомозируют с гроздевидным сплетением вен яичника. В миометрии топография вен отличается от топографии артерий. По приводимым в литературе данным [30], направление артерий во внутренних отделах миометрия ($^2/_3$ его толщи) радиальное, топография же вен в этих отделах в общем соответствует направлению мышечных пучков. При пересечении мышечных пучков (а они пересекаются под различными углами) вены могут соответственно изменять свое направление. В этих отделах вены анастомозируют, образуя венозные сплетения. В наружной части миометрия (он составляет примерно 15 % толщи стенки матки) артерии и вены (венозные сплетения) идут в направлениях, почти параллельных серозному покрову матки. Венозные сплетения поверхностной (наружной) части матки анастомозируют с венозной системой маточных труб и яичников. Имеются указания и на наличие в миометрии артериовенозных анастомозов.

Лимфатическая сосудистая сеть матки весьма обширна, она соединяется с крупными лимфатическими протоками широкой связки. Непосредственной связи с лимфатическими сосудами ист-

Скачано с портала MedWedi.ru

мической части матки лимфатическая система тела и шейки матки
не имеет.

По современным данным, матка, как и другие внутренние органы, получает смешанную симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Иннервируется матка в основном нервными волокнами, отходящими от тазового сплетения. Последнее формируется тазовыми нервами, нижним подчревным сплетением, симпатическим стволом и крестцовыми нервами. Симпатические нервы идут к матке от нижнего подчревного (тазового) и чревного сплетений. Мышца матки богата нервными волокнами, концевые ветвления которых идут в направлении мышечных клеток и тесно прилегают к ним. Нервные волокна окружают кровеносные сосуды, образуя около них окончания, проникают в стенку кровеносных сосудов. Рецепторы миометрия представляют собой свободные нервные окончания; инкапсулированные нервные окончания в подавляющем большинстве исследований не обнаружены.

Толщина стенки тела матки в репродуктивном периоде варьирует от 1,5 до 2,5 см. Она состоит из серозной оболочки, миометрия и эндометрия. Серозная оболочка представлена одним рядом мезотелиальных клеток, под которым располагается тонкий слой рыхлой соединительной ткани; местами, особенно в области дна матки, волокна соединительной ткани вплетаются в мышечную ткань. Миометрий состоит из гладкомышечной ткани, между пучками которой расположены тонкие соединительнотканные прослойки. Общее содержание мышечной ткани в дне и теле матки варьирует. Наибольшее ее количество находится в дне, наименьшее — в шейке матки; в последней количество мышечных клеток составляет около 10-15%. Гладкомышечные клетки матки имеют длину 15—20 мкм, поперечные размеры их 4—7 мкм.

Принято считать, что стенка матки состоит из трех слоев: наружного (субсерозного), среднего и внутреннего (подслизистого). Проведенные нами исследования позволили выделить из наружного слоя стенки тела матки два слоя: 1) поверхностный субсерозный, тонкий и компактный слой мышечных и соединительнотканных элементов, идущих в одних участках почти параллельно мезотелию, в Других — под небольшим углом; 2) более глубокий (надсосудистый). В более глубоких слоях (надсосудистом, среднем и внутреннем) расположение мышечных клеток не имеет четкой закономерности: они, как правило, объединены в пучки и окружены соединительноткан-

Скачано с портала MedWedi.ru

ными волокнами. Средний слой благодаря обилию кровеносных сосудов именуется также сосудистым слоем. Сосудистый слой самый мощный. Соединительнотканные элементы в стенке тела матки представлены главным образом коллагеновыми и аргирофильными волокнами различной толщины, причем последних в миометрии больше. Отделы миометрия, прилегающие к эндометрию, наиболее богаты тонкими аргирофильными волокнами. Другими словами, аргирофильные волокна являются основными элементами соединительной ткани миометрия; вместе с коллагеновыми волокнами они окружают мышечные пучки и формируют сложный спиралевидный каркас, в котором «упакованы», мышечные клетки. Аргирофильные волокна образуют сложнопереплетенную сеть не только вокруг мышечных пучков, но и в пределах каждой мышечной клетки. Эластические волокна в стенке тела матки обнаруживаются в небольшом количестве, в основном в стенке артерии.

Слизистая оболочка дна и тела матки морфологически однотипна. У женщин репродуктивного возраста она состоит из двух слоев — базального и функционального. Базальный слой (толщина его 1,0-1,5 мм) расположен на внутреннем слое миометрия, граница с которым неровная из-за желез, местами погруженных в мышечный слой (рис, 1.12). В базальном слое нормального эндоме-

Рис. 1.12. Слизистая оболочка, граница базального слоя которой с миометрием неровная, местами погружена в мышечный слой; функциональный слой ранней стадии пролиферации, х40

Скачано с портала MedWedi.ru

трия железы с узким просветом, цилиндрический эпителий которых, как и густая строма этого слоя, имеет темноокрашенные ядра. Строма состоит из вытянутых клеток, пронизанных густой сетью аргирофильных волокон. В отличие от базального слоя, который в течение всего менструального цикла существенно не меняется, функциональный слой эндометрия претерпевает структурные и морфофункциональные изменения. Эти изменения на протяжении менструального цикла совершаются под действием гормонов в различных структурных компонентах функционального слоя: в железистом эпителии, строме и сосудах.

Циклические изменения в покровном эпителии, который, как и железистый эпителий, состоит из мерцательных секреторных клеток, выражены слабо и касаются изменений в количестве мерцательных клеток и некоторых гистохимических особенностей. Согласно данным, основанным на применении сканирующей электронной микроскопии, способность к секреции проявляют секреторные клетки как покровного эпителия, так и желез эндометрия. В основном изменения в покровном эпителии сводятся к большему, чем в железистом эпителии, количеству мерцательных клеток в пролиферативную фазу по сравнению с секреторной фазой; в ранней стадии секреции в апикальной части покровного эпителия кислые гликозаминоглюкуронгликаны отсутствуют, а гликозаминогликаны в этих отделах выявлены в скудном количестве. Что касается гликогена, то он в покровном эпителии появляется раньше, в большем количестве и содержится в клетках в течение более продолжительного периода времени, чем в железистом эпителии. Активность кислой фосфатазы в покровном эпителии обычно ниже, чем в железистом эпителии, а содержание РНК в цитоплазме покровного эпителия высокое на протяжении всего цикла.

При изложении циклических гистофизиологических изменений эндометрия нельзя не остановиться на кровоснабжении слизистой тела матки, его роли в менструации, а также на лимфатической системе и иннервации эндометрия.

Ветви маточных артерий формируют в наружной трети миометрия аркады; от них отходят радиальные артерии, которые проникают в глубокие отделы миометрия. Вблизи границы с эндометрием артериальные сосуды разделяются на конечные ветви (рис. 1.13). Последние бывают двух типов. Первый тип — прямые, или базальные, артерии, короткие по длине, оканчиваются

Скачано с портала MedWedi.ru

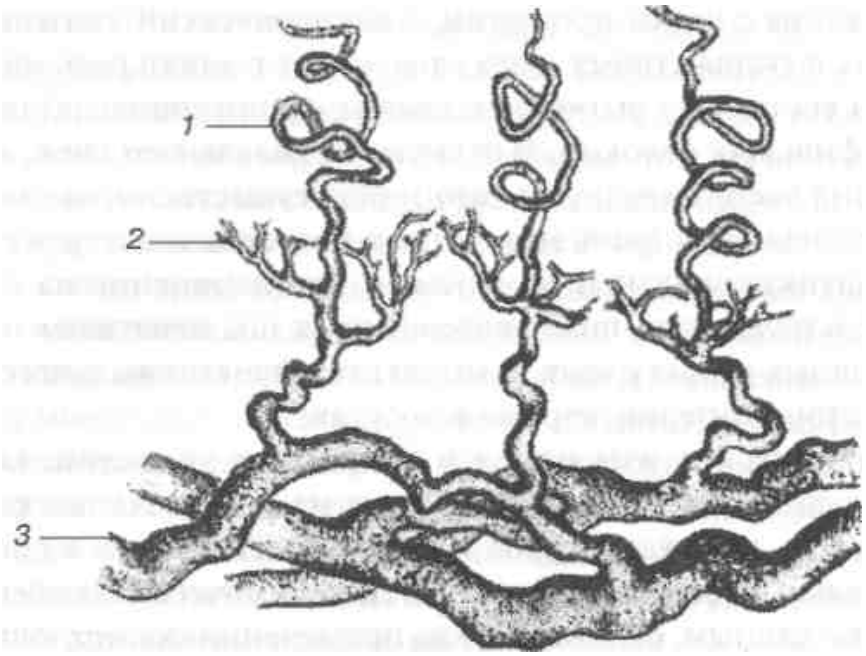


Рис. 1.13. Схема расположения кровеносных сосудов эндометрия по Оккельсу (цит. по [32]):

1 — спиральные артерии; 2 — базальные артерии; *3* — артерии миометрия

в базальном слое эндометрия. Кровоснабжение функционального слоя эндометрия (верхние две трети его) осуществляется артериями второго типа — спиральными артериолами. В ходе патофизиологических изменений эндометрия базальные артерии, в отличие от спиральных артериол, не реагируют на стероидные гормоны яичников. Во время пролиферативной фазы менструального цикла происходят рост и развитие спиральных артериол. В секреторную фазу они выявляются уже вблизи поверхностного эпителия. Стенка их состоит из гладких мышц. Когда спиральные артериолы достигают верхней трети эндометрия, стенки их бывают лишены гладкомышечного слоя — они представлены многочисленными терминальными капиллярами, обеспечивающими кровоснабжение стромы и желез. В предменструальном эндометрии капилляры проходят под поверхностным эпителием, образуя синусоиды (рис. 1.14). Рост спиральных артериол в длину намного превышает максимальную толщину эндометрия. Вены и венулы обычно следуют параллельно артериолам и капиллярам. Что касается лимфатических капилляров (при определенных патологических условиях могут резко расширяться), то они располагаются субэпителиально,

Скачано с портала MedWedi.ru

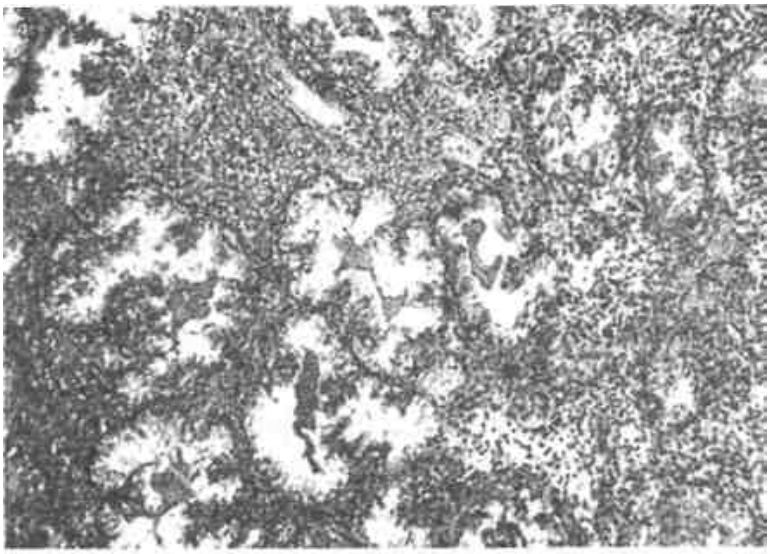


Рис. 1.14. Капилляры предменструального эндометрия, проходящие под поверхностным эпителием, х 100

под многочисленными капиллярами и венулами, а в более глубоких отделах эндометрия — в виде сетей. Форма и величина петель лимфатических капилляров, согласно данным О. В. Волковой и М. С. Малиновского [7], зависят от функционального состояния слизистой оболочки матки.

До определенного времени было принято считать, что нервные окончания обнаруживаются лишь в базальном слое эндометрия. Это утверждение опиралось на факты, полученные при помощи метода серебрения. При этом нервы и их конечные разветвления выявлялись в виде немногочисленных свободных нервных окончаний, большая часть которых располагалась около доньев желез и кровеносных сосудов. Применение новой гистологической техники, соответствующих гистохимических методов для выявления катехоламинов и холинэстеразы позволило обнаружить не только в базальном, но и в функциональном слое эндометрия нервные волокна адренергической и холинергической природы. Распределяясь по всему эндометрию, нервные волокна сопровождают кровеносные сосуды и располагаются свободно в строме. Количество *адренергических* и *холинергических нервных волокон,* а также содержание в них медиаторов не отличаются постоянством. Эти параметры зависят от фазы цикла. В *слизистой тела матки* в стадии пролиферации преобладают адренергические нервные волокна, а в стадии секреции — холинергические [25, 28, 76].

Скачано с портала MedWedi.ru

Циклические гистофизиологические изменения в функциональном слое эндометрия выражены в наибольшей степени в области дна и тела матки. Ко времени полного развития функционального слоя он бывает в 4—6 раз толще базального слоя. Железы, циклические изменения в которых выражены наиболее сильно, имеют тубулярное строение и являются непосредственным продолжением желез базального слоя; другими словами, количество желез в функциональном слое соответствует их количеству в базальном слое. Ряд гистофизиологических изменений, связанных с толщиной эндометрия, количеством, формой и распределением желез, характером стромы и распределением сосудов, однотипны для каждой фазы менструального цикла; вместе с тем они могут иметь и ясно выраженные различия [15, 28, 31, 77].

Слизистая оболочка истмической части матки достигает толщины 1 мм и по гистологическому строению сходна с эндометрием. В ней указанные изменения выражены в значительно меньшей степени. Известные из литературы данные о различном содержании ЭР в слизистой оболочке разных отделов матки связывают с особенностями ее кровоснабжения и/или характером распределения в эндометрии эндогенных гормонов. Из этого следует, что на основании исследования части эндометрия (биопсия) невозможно составить правильное представление о содержании в нем рецепторов, если отсутствуют сведения о том, из какого конкретно отдела матки получена слизистая оболочка; при исследовании же слизистой, полученной из всех отделов матки одновременно (например, при полном выскабливании) без выделения образцов эндометрия того или иного отдела матки, данные о содержании рецепторов оказываются весьма приблизительными.

Структура и функция различных компонентов эндометрия взаимосвязаны. Поэтому формальный подход к оценке неизмененного эндометрия, основанный только на учете результатов гистологического исследования в отрыве от клинических и других данных, мало информативен для выявления сущности происходящих в нем процессов и характеристики его биологических и функциональных свойств. Для полноценной гистологической диагностики и суждения о функциональном состоянии слизистой оболочки матки необходимо не только иметь представление о морфологических особенностях составляющих ее компонентов, возможных индивидуальных вариантах строения эндометрия в различные фазы менструального

Скачано с портала MedWedi.ru

цикла и возрастных изменениях, но и учитывать клинические и клинико-лабораторные данные (возраст женщины, срок последней нормальной менструации, длительность ее, жалобы, тесты функциональной диагностики и другие данные). В противном случае не исключается возможность ошибочного диагноза.

На протяжении менструального цикла, продолжительность которого у женщин подвержена индивидуальным колебаниям, слизистая оболочка тела матки подвергается морфологическим и гистохимическим изменениям, направленным в конечном счете на создание условий, благоприятных для имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Наблюдаемые в эндометрии структурные и морфофункциональные сдвиги обусловлены циклическими изменениями активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Благодаря классическим исследованиям R. Noyes, A. Hertig и J. Rock [143] разработаны морфологические критерии оценки ежедневных изменений, происходящих в функциональном слое эндометрия на протяжении 28-дневного нормального менструального цикла [77].

Поскольку продолжительность менструального цикла может оказаться различной даже у одной и той же женщины, следует иметь в виду, что фолликулиновая фаза цикла более вариабельна по продолжительности, нежели лютеиновая. В связи с этим в каждом конкретном случае могут быть внесены соответствующие коррективы в общепринятую классификацию стадий менструального цикла, что прежде всего относится к стадиям пролиферации. Согласно этой классификации, при 28-дневном цикле различают слизистую оболочку *ранней* стадии пролиферации (4-7-й день), *средней* стадии пролиферации (8-10-й день), *поздней* стадии пролиферации (11—14-й день). Стадия пролиферации продолжается в среднем 10—12 дней, но длительность ее может колебаться, иногда значительно, в связи с вариабельностью фолликулиновой фазы. Рост эндометрия и изменения в нем в 1-й половине менструального цикла происходят в результате воздействия эстрогенных гормонов, концентрация которых нарастает вследствие высокой секреции их клетками theca interna зреющих фолликулов и сформированных из них одного или двух зрелых фолликулов.

Ранняя стадия пролиферации. К 4—7-му дню 28-дневного менструального цикла, после отторжения участков некротизированной слизистой оболочки тела матки, раневая поверхность ее уже эпителизирована. С этого дня начинается развитие функционального

Скачано с портала MedWedi.ru

слоя, причем в росте его принимают участие все компоненты эндометрия. В этой стадии железы бывают прямыми или слегка извитыми с узким просветом (см. рис. 1.12). Митотическая активность однорядного железистого эпителия нарастает к концу ее. В равной мере это относится и к строме функционального слоя, клетки которой, в отличие от клеток базального слоя, располагаются более свободно. Строма функционального слоя занимает важное место в циклических процессах и в имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Клетки ее в глубоких отделах эндометрия имеют вытянутую веретенообразную форму, а под поверхностным эпителием — более округлую; цитоплазма клеток скудная. Ядра клеток железистого эпителия располагаются преимущественно базально, а апикальная часть их цитоплазмы ровная на всем протяжении. На поверхности клеток железистого, как и поверхностного, эпителия имеются микроворсинки.

Средняя стадия пролиферации. К 8-10-му дню слизистая становится относительно толстой, с отеком стромы (рис. 1.15, *а),* нарастает число митозов как в железистом эпителии, так и в клетках стромы. Наши исследования показывают, что железистый эпителий эндометрия на 8—10-й день менструального цикла отличается довольно высокой митотической активностью (рис. 1.15, *б, в);* у некоторых женщин наблюдаются и патологические митозы. Таким образом, единичные патологические митозы могут выявляться в эпителии желез не только при гиперплазиях, что объясняется необычайной чувствительностью железистого эпителия к действию гормонов. Строма тоже богата митозами и пронизана тонкими аргирофильными волокнами. Железы несколько удлинены и извиты. Эпителий их более высокий, цилиндрический, а ядра эпителия, располагаясь местами на разных уровнях, бывают более крупными, чем в ранней стадии; некоторые ядра содержат мелкие ядрышки. Гликоген появляется в клетках железистого эпителия в виде мелких пылевидных зерен (притом в малом количестве), как правило, в конце этой стадии. В строме гликоген выявляется лишь в виде пылевидных гранул. Содержание гликозаминогликанов и кислых гликозаминоглюкуронгликанов невысокое; в основном они накапливаются в просвете отдельных желез. Кислые гликозаминоглюкуронгликаны обнаруживаются и в апикальной части эпителия. В клетках стромы содержание их и гликозаминогликанов варьирует от незначительного до умеренного.

Скачано с портала MedWedi.ru

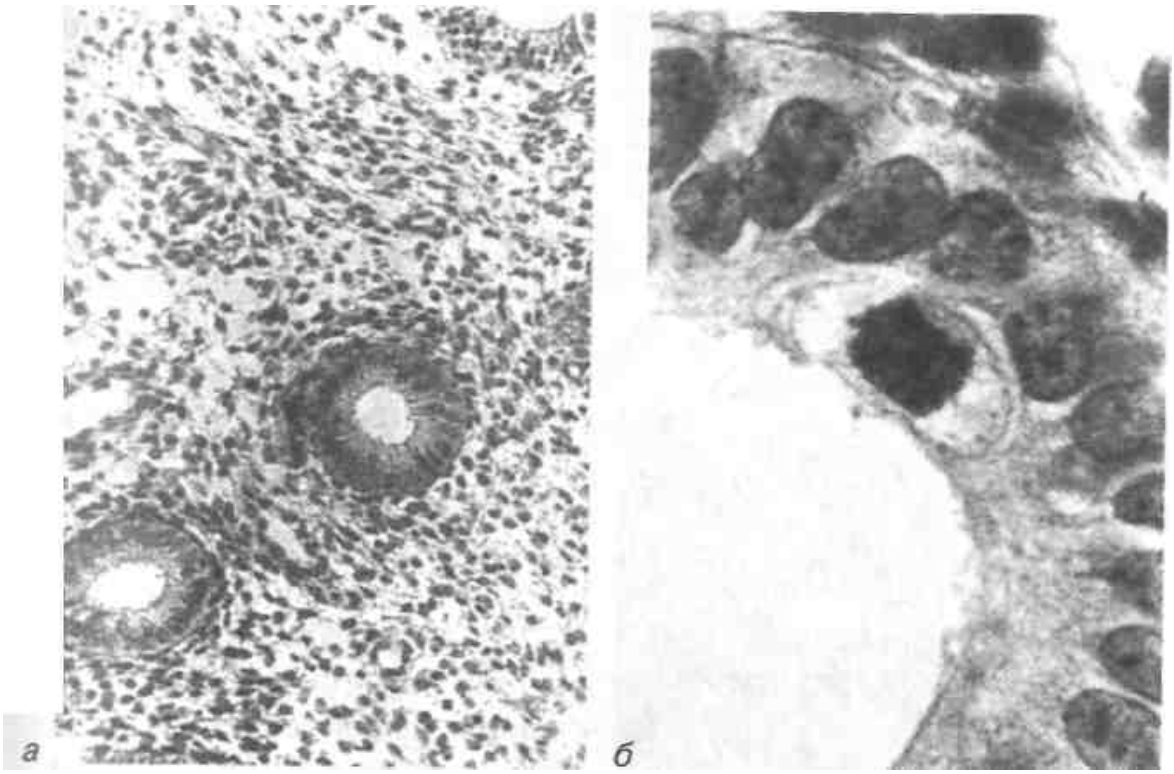
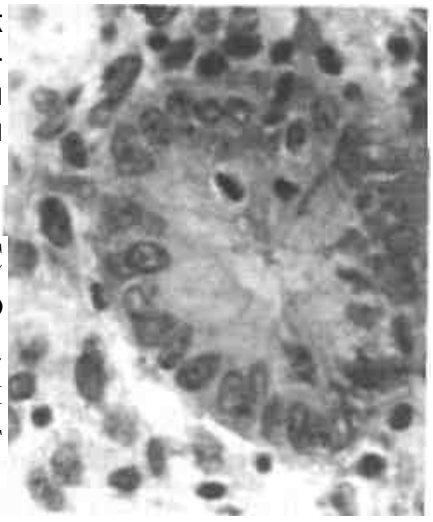


Рис. 1.15. **Слизистая тела матки средней стадии пролиферации:** а — отек стромы, железы разрезаны поперечно; *б, в* — железистый эпителий местами в состоянии митотического деления, в стадии профазы и метафазы (а — х 180, б — х 800, *в* — *х* 360)



Поздняя стадия пролиферации. С 11-14-го дня цикла железы змеевидно извиты, просветы их расширены (рис. 1.16). К концу указанной стадии функциональный слой достигает толщины 4-6 мм. Строма его относительно компактна, так как отек претерпевает обратное развитие, однако рыхлость стромы, между клетками которой расположена аргирофильная сеть, еще сохранена. Вместе с тем следует отметить, что содержание аморфного межклеточного вещества не столь велико в сравнений со средней стадией пролиферации. Мито-

Скачано с портала MedWedi.ru

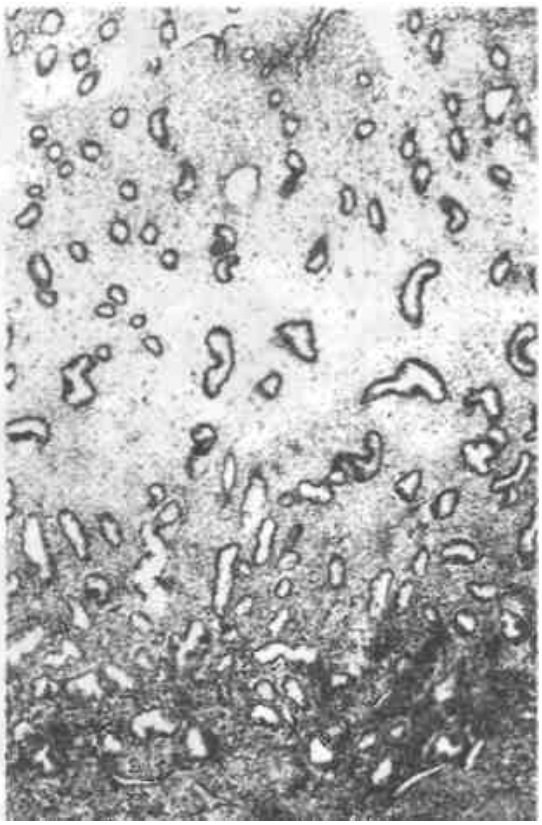


Рис. 1.16. Слизистая тела матки поздней стадии пролиферации, х 40

тическая активность железистого эпителия в этой стадии является максимальной. По нашим наблюдениям, у отдельных женщин в описываемой стадии развития эндометрия она достигает 60 ‰. В результате оживленной пролиферации клетки железистого эпителия часто громоздятся друг на друга (псевдостратификация). Содержание ДНК и РНК в железистом эпителии достигает максимума, увеличивается активность щелочной фосфатазы [77], а содержание гликогена и кислых гликозаминоглюкуроникан сохраняется примерно на том же уровне, что и в средней стадии пролиферации; количество мерцательных клеток в конце этой стадии обычно бывает максимальным.

Особого внимания заслуживают данные об ультраструктуре и ультрацитохимических особенностях железистого эпителия на поздней стадии пролиферации и стадии секреции, полученные авторами [17] при использовании трансмиссионной электронной микроскопии и электронно-гистохимических исследований: определение рибонуклеопротеидов и активности нуклеозидфосфтаз (АТФазы и 5'-нуклеотидазы). На 11—13-й день цикла клетки железистого эпителия имеют цитоплазму различной электроноплотности (рис. 1.17, *а),* что обусловлено различиями их функционального состояния. Клетки с повышенной электроноплотностью цитоплазмы имеют лопастное компактное ядро. Последнее содержит глыбки хроматина, неравномерно распределенного вдоль ядерной мембраны и по ядру. Цитоплазма насыщена свободными рибосомами и мелкими митохондриями. Клетки с пониженной электроноплотностью характеризуются относительно ровными контурами цитолеммы и кариотеки, а также тонким рисунком хроматина (рис. 1.17, *б).* В этой стадии цикла на

Скачано с портала MedWedi.ru

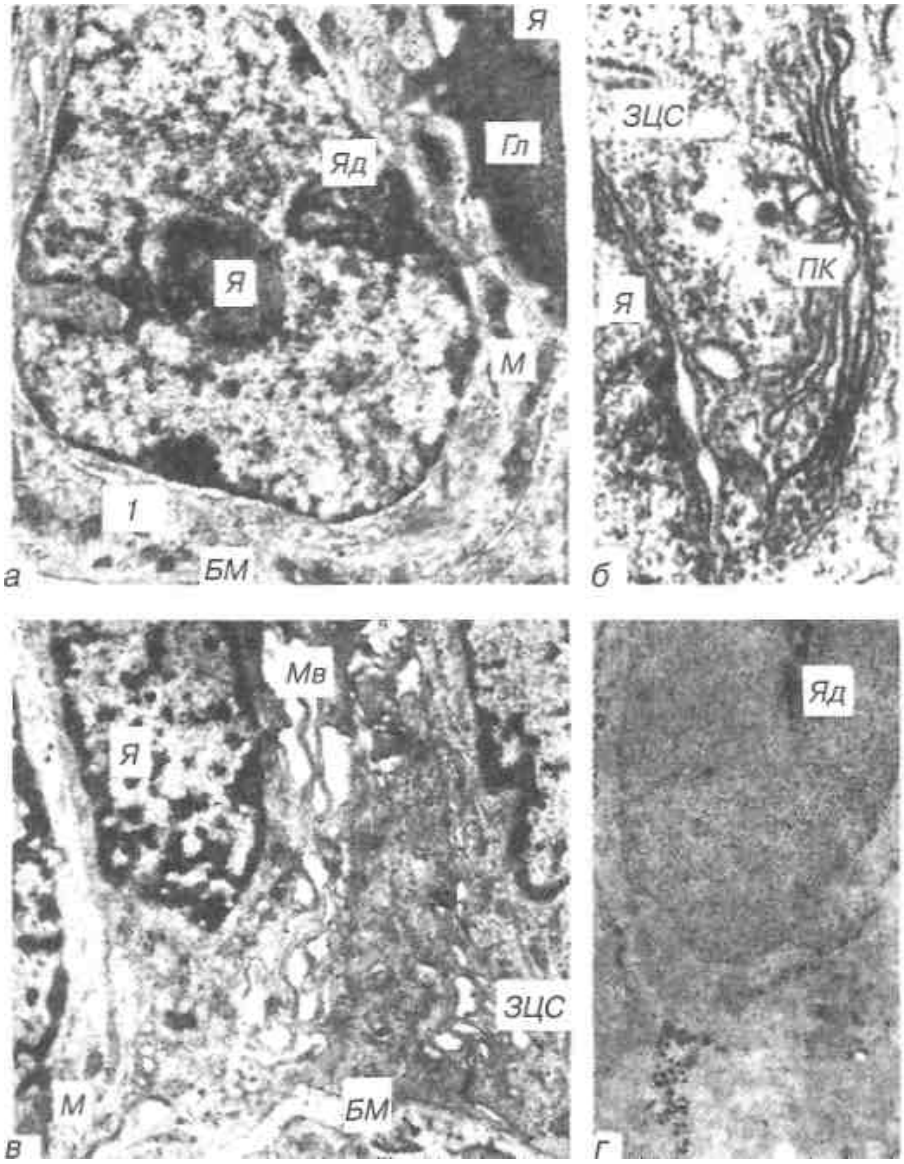


Рис. 1.17. Ультраструктура и электронно-гистохимические особенности железистого эпителия эндометрия поздней стадии пролиферации (на 11-13-й день цикла):

а — фрагменты светлой и темной эпителиальных клеток, х 10 800; б — светлые эпителиальные клетки имеют ядра с относительно ровными контурами, небольшие глыбки гетерохроматина в основном прилегают к ядерной мембране, х 9000; *в* — пластинчатый комплекс *(ПК)* в цитоплазме эпителиальной клетки, х 36 000; г — активность АТФазы в железистом эпителии: мелкозернистый осадок локализован на межклеточных мембранах и диффузно распределен в ядре и ядрышке, х 14 000: *Я* — ядро; *Яд* — ядрышко; *М* — митохондрии; *ЗЦС* — зернистая цитоплазматическая сеть; *Гл* — гликоген (гранулы Гл в базальном отделе цитоплазмы клетки); *БМ* — базальная мембрана; *М* — митохондрии; *Мв* — микроворсинки; *1* — узкие канальцы зернистой цитоплазматической сети

Скачано с портала MedWedi.ru

апикальной поверхности эндометриального эпителия располагается множество тонких длинных микроворсинок. В базальных отделах цитоплазмы определяются в большом количестве мелкие митохондрии с электронно-плотным матриксом и окружающие их немногочисленные узкие или слегка расширенные профили зернистой цитоплазматической сети. В отдельных эпителиальных клетках имеется хорошо выраженный пластинчатый комплекс (рис. 1.17, *в*). Гликоген представлен скоплениями темных гранул в базальных отделах цитоплазмы и единичными гранулами, распределенными по всей цитоплазме. В крупных светлых ядрах небольшие глыбки гетерохроматина прилегают к ядерной мембране; ядрышки (1-2) имеют нуклеолемное строение. Между смежными клетками определяются единичные десмосомы.

Подобная ультраструктурная организация свойственна клеткам, в которых преобладают процессы, связанные с ростом и размножением. Подтверждением последнего являются многочисленные фигуры митоза в железистом эпителии (митотический индекс 35—60 ‰). Наличие пластинчатого комплекса в отдельных клетках свидетельствует о развитии в них уже на стадии пролиферации органелл, выполняющих секреторную функцию, свойственную этим эпителиальным клеткам.

При электронно-гистохимическом исследовании эндометрия стадии пролиферации установлено, что активность АТФазы и 5'-нуклеотидазы в железистом эпителии представлена мелкозернистым осадком, локализованным на межклеточных мембранах контактирующих клеток, а также диффузно в хроматине и ядрышке (рис. 1.17, *г*). Последнее характеризуется неодинаковой активностью составляющих его компонентов. Активность нуклеозидфосфатаз варьирует от очень низкой до умеренной не только в различных железах, но и в пределах одной железы. Очевидно, эта гетерогенность обусловлена различным функциональным состоянием клеточных элементов популяции.

С помощью метода регрессивного контрастирования установлено, что хроматин ядер эпителиальных клеток богат рибонуклеопротеидами (РНП), в основном перихроматиновыми (ПХ) фибриллами и ПХ-гранулами. ПХ-гранулы имеют размеры около 45 нм, окружены светлым ореолом и располагаются обычно по периферии гетерохроматина у ядерной мембраны. В некоторых ядрах наблюдаются скопления (иногда в виде цепочек) ПХ-гранул возле ядрышка.

Скачано с портала MedWedi.ru

В позднюю стадию пролиферации преобладают ядра с единичными ПХ-гранулами, что может свидетельствовать об интенсивном транспорте РНК из ядра в цитоплазму клеток железистого эпителия, находящегося в состоянии оживленной пролиферации.

Физиологическая секреторная фаза наступает после овуляции; при этом характер и степень морфофункциональных изменений в эндометрии в определенной мере связан с процессом развития желтого тела. В отличие от фолликулиновой фазы продолжительность лютеиновой фазы стабильна и составляет 14 ± 2 дня. В лютеиновой фазе эндометрий утолщается почти в 2 раза под влиянием продуцируемого желтым телом прогестерона. Морфологически выделяют раннюю стадию секреции, к которой относятся первые 4 дня после овуляции (15—18-й день при 28-дневном цикле), среднюю (19—23-й день) и позднюю стадию секреции, заканчивающуюся менструацией.

Ранняя стадия секреции. Начиная с 1-го дня после овуляции морфологическая характеристика функционального слоя постепенно изменяется: строма становится более рыхлой, под поверхностным эпителием в ней иногда обнаруживаются очаговые кровоизлияния, являющиеся следствием произошедшей овуляции. На 2—3-й день в цитоплазме эпителия большинства желез появляются базальные (субнуклеарные) вакуоли, содержащие гликоген в виде пылевидных зерен, ядра сдвинуты ближе к центру клетки. В последующем гликоген обнаруживается и в апикальной части клеток, цитоплазма которых еще очень богата РНК, содержит кислые гликозаминогликуронгликаны. На 4-й день после овуляции ядра части эпителиальных клеток опускаются к их основанию и вновь оказываются на различных уровнях. Количество клеток мерцательного эпителия резко уменьшается. К концу этой стадии снижается и митотическая активность железистого эпителия.

Средняя стадия секреции. Для большинства клеток укрупненного железистого эпителия характерно наличие светлых ядер, расположенных базально. Железы из штопорообразных к концу стадии становятся пилообразными из-за резко выраженной складчатости их стенок. Просветы желез расширены, в них отмечается секрет, содержащий гликоген. В секрете обнаруживаются также гликозаминогликаны и кислые гликозаминоглюкуронгликаны, наличие которых в секрете и апикальной части клеток сохраняется почти до начала менструации. Что касается митозов, то они обнаруживаются в стро-

Скачано с портала MedWedi.ru

ме и эпителии в небольшом количестве, притом не у всех женщин. На нашем материале [13] на 21—22-й день менструального цикла митозы обнаружены в половине наблюдений; в эпителии митотическая активность составила 8,36 ± 1,0‰, в строме — 3,0 ± 1,0‰. Резюмируя данные об особенностях митотического режима нормального эндометрия, следует подчеркнуть его значительные индивидуальные колебания. Клетки стромы в среднюю стадию секреции укрупнены, особенно в верхней части функционального слоя, в которой они располагаются компактно; более крупными становятся и клетки стромы по ходу кровеносных сосудов. Спиральные артериолы извиты, местами образуют характерные для секреторной фазы клубки. На 21-й день появляется отек стромы. К концу этой стадии отмечается отчетливое разделение функционального слоя на компактный и спонгиозный слои. Компактный слой составляет верхнюю часть (примерно 1/4) всего функционального слоя. Отмечаемые в функциональном слое эндометрия картины «железа в железе» не являются признаком патологии. Подобные картины могут наблюдаться в эндометрии не только в стадии секреции, но и в стадии пролиферации.

Поздняя стадия секреции. Спонгиозный слой эндометрия весь изрешечен просветами эндометриальных желез. Начиная с 24-го дня строма его претерпевает децидуобразную реакцию. Степень выраженности ее у разных женщин одного и того же возраста индивидуальна, наибольшая — по ходу кровеносных сосудов и в компактном слое. В этой стадии снижается высота слизистой оболочки, в связи с чем значительно увеличивается извитость спиральных артериол и капилляров в поверхностной части эндометрия; развиваются тканевая гипоксия и дистрофические изменения в клетках. В секреторной фазе определяются многочисленные эндометриальные гранулоциты. Их следует отличать от лейкоцитов и лимфоцитов. В сомнительных случаях для их распознавания используют окраску срезов флоксин-тартразином по Лендруму. Эндометриальные гранулоциты, выделяя релаксин, способствуют расплавлению аргирофильных волокон, что ведет к диссоциации клеток эндометриальной стромы, тем самым обеспечивая подготовку к менструации [77]. Перед менструацией в строме слизистой оболочки матки появляются лейкоциты, признаки нарушения кровообращения, мелкие очаговые кровоизлияния; последние обнаруживаются в поверхностных отделах функционального слоя.

Скачано с портала MedWedi.ru

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о лимфатической ткани, содержащейся в эндометриальной строме, об ультраструктуре и электронно-гистохимических изменениях эндометрия в секреторной фазе цикла, а также некоторые вопросы, связанные с механизмами менструации, десквамации слизистой оболочки и ее регенерации. При освещении гистофизиологии эндометрия нельзя оставить без внимания те изменения в строме, отличительной особенностью которых являются очаговые скопления лимфоцитов; в литературе они именуются лимфатическими узелками, лимфоидными фолликулами или лимфатической тканью [61, 65]. Изложение данных о лимфоидных фолликулах важно прежде всего в практическом отношении, поскольку наличие очаговых скоплений лимфоидных клеток в эндометрии, имеющих сходство с лимфоидными фолликулами, иногда трактуется как проявление воспаления. Наши наблюдения показывают, что лимфоидные фолликулы в эндометрии встречаются примерно с одинаковой частотой как в фолликулиновую, так и в лютеиновую фазу нормального менструального цикла. На нашем материале мы смогли отметить лишь некоторое увеличение количества лимфоидных фолликулов в лютеиновую фазу цикла, во время менструации и в первые дни после окончания ее.

Лимфоидные фолликулы располагаются преимущественно в базальном слое, реже — в глубоких отделах функционального слоя эндометрия. Форма их округлая или овоидная, периферические отделы четко отграничены. Лимфоциты имеют малое количество цитоплазмы. Против связи их с воспалением говорит отсутствие очагового периваскулярного и/или перигландулярного, диффузного инфильтрата из лимфоцитов и плазматических клеток, других признаков воспаления, а также клинических проявлений последнего. Все сказанное позволяет считать, что наличие лимфоидных фолликулов в нормальном эндометрии, по-видимому, определяется общей реакцией организма, обменными сдвигами и иммунологической перестройкой в нем. Таким образом, лимфоидные фолликулы являются гистофизиологической особенностью эндометрия. В последние годы, используя иммуногистохимический метод исследования с применением моноклональных антител, J. Marshall и D. Jones [127] установили, что в течение менструального цикла *Т-лимфоциты* составляют в среднем 4 % нормальной клеточной популяции эндометриальной стромы, а макрофаги — 5%. Следует, однако, заметить, что в этом исследовании у значительной части

Скачано с портала MedWedi.ru

женщин выскабливание слизистой оболочки тела матки с последующим исследованием соскоба было произведено после извлечения внутриматочного контрацептива, что могло оказать определенное влияние на состояние последней. В поздней секреторной фазе в строме эндометрия авторы обнаружили около 16% Т-лимфоцитов не вполне обычного фенотипа.

Тонкая структура эндометриальных клеток в различные фазы менструального цикла изучена достаточно подробно. Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе секреторного превращения в эпителиальных клетках желез эндометрия появляются гигантские митохондрии, гипертрофированный комплекс Гольджи, а также система канальцев, впервые выявленная 30 лет назад [73, 80]. В отношении локализации, морфогенеза и функции этой системы единая точка зрения отсутствует. По нашим данным [17], клетки железистого эндометриального эпителия в секреторную фазу, как и в стадии пролиферации, имеют различную электроноплотность.

В раннюю стадию секреции отмечаются усиление извитости цитолеммы эпителиальных клеток и увеличение количества клеточных контактов (рис. 1.18, *а)*. В апикальных отделах клеток наблюдаются цитоплазматические выступы в просвет железы, неравномерно покрытые микроворсинками. Количество гликогена в железистом эпителии несколько возрастает, увеличивается и число полисом; нередки секреторные гранулы и капли липидов различной величины. Митохондрии варьируют от мелких до гигантских с четко выраженными кристами (рис. 1.18, *б, в)*. Многочисленные профили зернистой эндоплазматической сети окружают митохондрии. Часто встречаются клетки с хорошо развитым, иногда гипертрофированным пластинчатым комплексом и отдельными элементами незернистого эндоплазматического ретикулума. На тесную связь гигантских митохондрий с цистернами зернистой эндоплазматической сети, а через них с прилежащими структурами незернистого эндоплазматического ретикулума и перинуклеарной областью указывают и другие авторы; по их мнению, эта система связана с быстрым стероидзависимым синтезом белка и, возможно, гликопротеидов. Таким образом, для постовуляторного эндометрия характерно развитие цитоплазматических органелл, обеспечивающих секреторную функцию железистого эпителия. В среднюю стадию секреции наблюдается дальнейшее усложнение ультраструктуры эндометриальных эпителиальных клеток, соответствующее их высокой функциональной

Скачано с портала MedWedi.ru

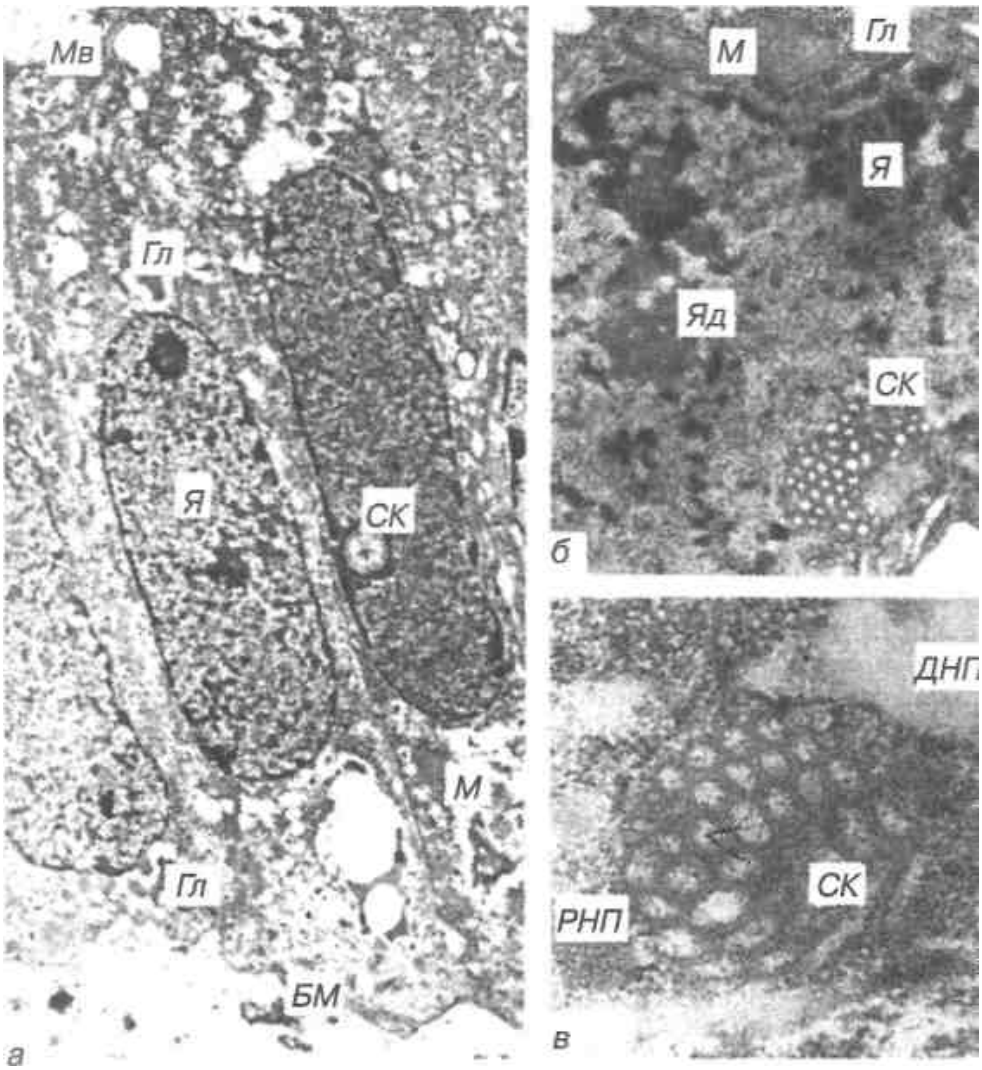


Рис. 1.18. Ультраструктура и электронно-гистохимические особенности железистого эпителия эндометрия стадии секреции:

а — общий вид железистого эпителия: скопления гликогена *(Гл), СК*— система канальцев, Я— ядро, *М*— митохондрия, *БМ*— базальная мембрана, *Мв* — микроворсинки, х 5400; *б* — фрагмент эпителиальной клетки: в ядре *(Я)* на ядерной мембране расположена система канальцев *(СК),* в цитоплазме — гигантские митохондрии *(М)* и отложения гранул гликогена *(Гл), Яд* — ядрышко, х 14 000; *в* — локализация ядерных рибонуклеопротеидов *(РНП)* в элементах системы канальцев (С/С): в гранулярном матриксе, гранулах и фибриллах в просвете канальцев *(стрелка); ДНП*— обесцвеченные участки (Регрессивное контрастирование по Бернару.), х 45 000

активности. По данным трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, максимальная интенсивность апокриновой секреции из эндометриальных эпителиальных клеток начинается с 5-6-го дня после овуляции.

Скачано с портала MedWedi.ru

Особое место при изложении данных о тонкой структуре и электронно-гистохимических исследованиях эндометрия в секреторную фазу следует отвести системе канальцев, которая наблюдается в части ядер железистого эпителия.

По данным, приводимым в одном из последних обзоров литературы [5], система канальцев является уникальной структурой железистого эпителия человека, которая не встречается у грызунов, кошек, собак и приматов. Она обнаруживается в секреторных клетках желез эндометрия, но отсутствует в мерцательных и «темных» клетках. В слизистой оболочке истмической части матки канальцы обнаружены не были, но данная структура в лютеиновой фазе менструального цикла была выявлена в эндоцервикальном эпителии. Система канальцев представляет собой динамическую структуру с определенным периодом существования с 13-го по 26-й день цикла, с максимальной частотой обнаружения на 19—20-й день. В наших наблюдениях [16] она обнаруживалась лишь в постовуляторном эндометрии (2—7-й день после овуляции).

Система канальцев, локализованная во многих ядрах железистого эпителия стадии секреции, представляет собой комплексную систему трубочек (канальцев), окружающих электронно-светлую сердцевину (рис. 1.19, *а, б)*. Трубочки диаметром 60—100 нм располагаются в виде нескольких параллельных витков. Они ограничены трехслойной мембраной шириной 5—7 нм, образованной двумя более темными слоями (1,5—2,5 нм) и более светлой областью (1,5—1,0 нм) между ними. Внутри канальцев содержатся фибриллы, мелкие гранулы и аморфный материал с низкой электроноплотностью. Вокруг трубочек обычно располагается гранулярный матрикс, образованный гранулами размером 10—15 нм. Диаметр полноценной структуры (обладающей всеми перечисленными компонентами) равен 1 мкм. Количество систем канальцев в одном ядре может варьировать от 1 до 3. Они могут находиться в тесном контакте с ядрышком, свободно лежать в кариоплазме или на ядерной мембране, часто в области ее инвагинации. Возможен контакт канальцев системы с перинуклеарным пространством. На 5—6-й день после овуляции могут выявляться единичные образования подобного рода в состоянии деструкции. В одном из наших наблюдений система канальцев была обнаружена и в цитоплазме железистого эпителия, возле бреши в ядерной мембране, однако канальцы имели признаки деструкции. Большинство исследователей расценивают систему канальцев как

Скачано с портала MedWedi.ru

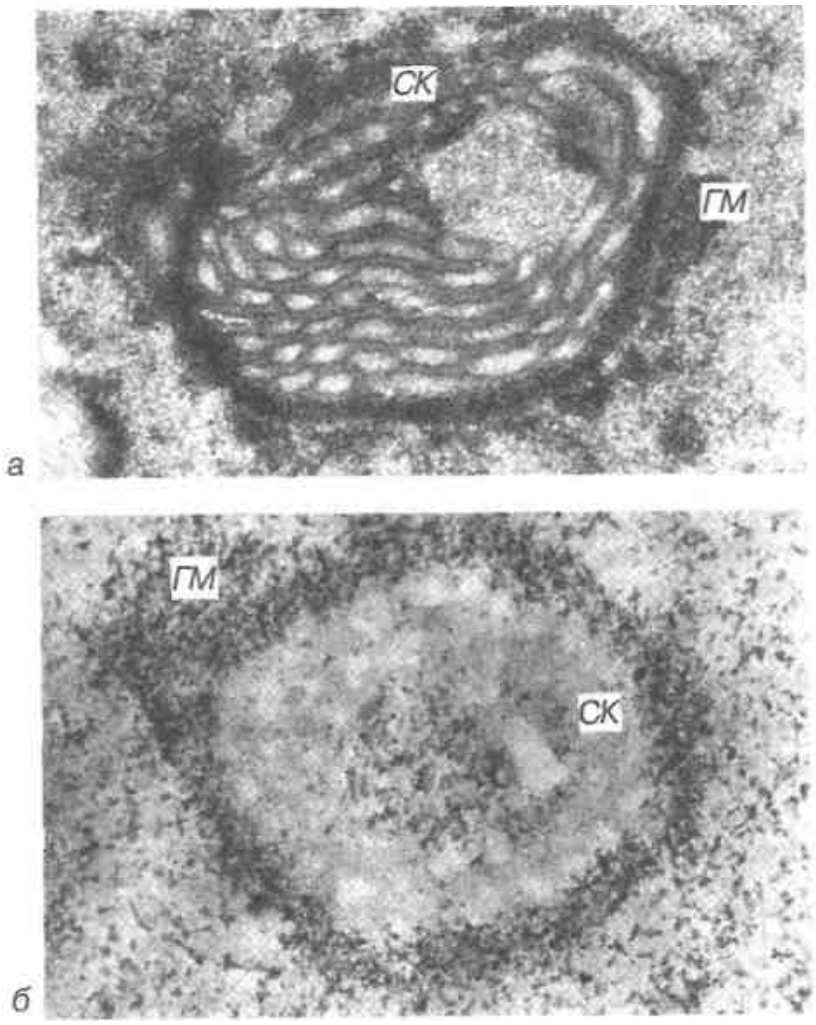


Рис. 1.19. Система канальцев *(СК),* свободно расположенная в ядре эпителиальной клетки, окружена гранулярным матриксом (ГМ), х 45 000 (а). Локализация активности 5'-нуклеотидазы на гранулярном матриксе *(ГМ)* системы канальцев *{СК),* х 60 000 (б)

производную ядрышка или внутренней ядерной мембраны, между тем как некоторые авторы считают, что она образуется в результате миграции в ядро цитоплазматических мембран. В эндометрии, культивированном с прогестероном, нами была выявлена цитоплазматическая система канальцев, сохранившая ту же организацию и размеры, что и ядерные. Она располагалась возле прорыва ядерной мембраны. Трудно представить, что такое сложное образование (а не отдельные мембраны) могло внедриться в ядро из цитоплазмы.

В эндометрии стадии секреции наблюдается некоторое увеличение в железах количества клеток с более высокой активнос-

Скачано с портала MedWedi.ru

тью нуклеозидфосфатаз и многочисленными ПХ-гранулами, что свидетельствует о возможном блокировании транспорта РНП из ядра в цитоплазму. Наряду с этим встречаются элементы с низкой и умеренной активностью ферментов и единичными ПХ-гранулами. При изучении цитохимических особенностей системы канальцев установлено, что РНП являются гранулярный матрикс, окружающий систему, а также гранулы и фибриллы в просвете канальцев, но не сами канальцы (см. рис. 1.18, *в)*. Активность изученных ферментов также локализована только на РНП-структурах системы (см. рис. 1.19, *б)*.

Экспериментально ранее была доказана решающая роль прогестерона в образовании системы канальцев. При инкубации эндометрия стадии пролиферации (11-й день цикла) с прогестероном мы наблюдали в нем все признаки секреторного превращения, в том числе и появление системы канальцев в ядрах эпителиальных клеток. Вместе с тем нельзя исключить, что образование системы канальцев связано с определенным соотношением в ткани эстрогенов и прогестерона, так как в культурах патологически измененного эндометрия (предопухолевые изменения типа атипической гиперплазии, аденоматозных полипов, а также аденокарцином эндометрия, возникающих часто на фоне гиперэстрогении) обнаружить ее не удается, хотя слизистая оболочка тела матки и отвечает на введение прогестерона секреторной трансформацией [4,15]. На основе факта образования данной ультраструктуры в ответ на прогестероновую стимуляцию (в секреторном эндометрии или в эксперименте) ряд авторов высказывают предположение о том, что через систему канальцев осуществляется транспорт в цитоплазму генетической информации (возможно, прогестерон-индуцированных РНП), необходимой для синтеза специфических белков.

Таким образом, в обеих фазах менструального цикла выявлено сходное распределение активности АТФазы и 5'-нуклеотидазы в клетках железистого эпителия — в межклеточном пространстве и в ядре (в гетерохроматиновой зоне, на ПХ-гранулах и в ядрышке). Отмечается значительная вариабельность активности ферментов в клетках не только различных желез, но и определенная гетерогенность в пределах одной и той же железы, что обусловлено, по-видимому, различным функциональным состоянием клетки. Четких различий в активности нуклеозидфосфатаз в разные фазы цикла (поздняя фаза пролиферации, ранняя и средняя стадии секреции) не установле-

Скачано с портала MedWedi.ru

но. Результаты изучения гистохимических особенностей системы канальцев — специфической ультраструктуры, локализованной в ядрах железистого эпителия эндометрия стадии секреции, — позволяют исключить ядрышковое происхождение этой системы.

Вопросы, относящиеся к менструации, десквамации эндометрия и его регенерации, нашли отражение в ряде монографических работ [10, 28, 45, 77 и др.].

Принято считать, что в осуществлении менструации важную роль играют изменения со стороны спиральных артериол. Об этом свидетельствует тот факт, что менструации свойственны только тем видам млекопитающих, у которых кровоснабжение эндометрия обеспечивается именно этим типом артерий. Перед менструацией, на фоне снижения уровня содержания в крови женщины гормонов (эстрогенов и прогестерона), происходят структурные регрессивные изменения в эндометрии, сопряженные с накоплением гидролитических ферментов (кислой фосфатазы) и деполимеризацией кислых гликозаминоглюкуронгликанов. В результате регрессии эндометрия закручивание спиральных артериол становится еще более выраженным, с приближением времени менструации циркуляция крови в них замедляется. После длительного спазма наступает расширение сосудов. Распаду предшествуют резкое нарушение кровообращения и изменение проницаемости стенок сосудов: застойные явления, отек, тромбоз, мелкие, а затем обширные кровоизлияния в эндометрии. Недостаточность кровоснабжения рассматривается в качестве фактора, ведущего к дезинтеграции эндометрия и некробиозу ткани. Железы спадаются, их просвет приобретает звездчатую конфигурацию. В конечном счете возникают разрывы кровеносных сосудов, отторжение некротически и некробиотически измененной ткани функционального слоя эндометрия — наступает менструальное кровотечение. В 1-й день менструации в слизистой тела матки, наряду с частично разрушенными стромальными и железистыми структурами (местами с сохраненной секреторной реакцией и спиральными артериолами), встречаются очаги кровоизлияний и скоплений лейкоцитов.

В руководстве, изданном под редакцией К. Н. Жмакина [10], кратко суммированы причины возникновения маточного кровотечения при менструации. К ним относятся:

1) спад уровня гестагенов и эстрогенов в плазме периферической крови;

Скачано с портала MedWedi.ru

2) сосудистые изменения, в том числе повышение проницаемости сосудистых стенок;
3) нарушение кровообращения и сопутствующие деструктивные изменения эндометрия;
4) лейкоцитарная инфильтрация стромы компактного слоя. Это положение следует дополнить: еще до появления лейкоцитов (именно на них фиксирует внимание К. Н. Жмакин) в слизистой оболочке обнаруживаются эндометриальные гранулоциты, из которых, как мы указывали, выделяется релаксин, способствующий расплавлению аргирофильных волокон, — длительное время эти клетки оценивали как лейкоциты;
5) возникновение очаговых кровоизлияний и некрозов;
6) повышенное содержание белка и фибринолитических ферментов в ткани эндометрия. Фибринолиз менструальной крови обусловлен быстрым разрушением фибриногена ферментами, выделяющимися при распаде слизистой оболочки, что препятствует свертыванию крови. Этот фактор, предотвращающий свертывание менструальной крови, действует до отторжения (десквамации) эндометрия.

Приведенными сведениями не исчерпываются имеющиеся в литературе данные о механизме менструального кровотечения.

Согласно данным литературы, одной из основ субклеточного механизма менструации является накопление кислой фосфатазы в клеточных органеллах и выход ее на поздней стадии секреции в окружающие ткани (количество лизосом увеличивается под влиянием эстрогенных гормонов, в то время как прогестерон повышает проницаемость их мембран, обеспечивая выход кислой фосфатазы в окружающие ткани). Предполагается, что накопление и выделение кислой фосфатазы, протекающие под контролем гормонов яичников, способствуют разъединению, разрушению и некрозу клеточных структур, расплавлению основного вещества соединительной ткани, что и приводит к отторжению функционального слоя эндометрия и, в конечном счете, к менструальному кровотечению. В развитии деструктивных процессов в эндометрии важную роль играют и простагландины. В литературе имеются данные о том, что в менструальной фазе секреция простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) значительно возрастает.

Противоречивы и сведения относительно десквамации слизистой оболочки матки, а именно: полностью ли отторгается во время менструации функциональный слой эндометрия. Среди большин-

Скачано с портала MedWedi.ru

ства гинекологов и патологов до сих пор принято считать, что во время менструального кровотечения функциональный слой отторгается полностью в течение первых 2-х дней менструации. Однако работами последних лет это прочно укрепившееся положение поколеблено. На основании собственных наблюдений ряд авторов указывают, что во время менструальной фазы отторгаются лишь отдельные участки функционального слоя эндометрия. С помощью гистотопографического исследования эндо- и миометрия в различные часы после начала менструации удалось подтвердить, что во время менструальной фазы функциональный слой отторгается не полностью. Существует тенденция относить к индивидуальным вариантам нормы различную степень отторжения функционального слоя эндометрия с полной или неполной его десквамацией [28]. Что же касается регенерации эндометрия, то, согласно представлениям большинства исследователей, эпителизация раневой поверхности базального слоя начинается в течение первых 3-х дней менструального цикла. На 4-й день эпителизация раневой поверхности заканчивается. Существуют различные точки зрения относительно источника, из которого происходит эпителизация. Наиболее прочно утвердилось мнение, согласно которому эпителизация раневой поверхности происходит путем разрастания эпителия из каждой железы базального слоя эндометрия. Вместе с тем при наличии отдельных участков функционального слоя, сохранившихся от предшествующего менструального цикла, не представляется возможным исключить эпителизацию за счет разрастания железистого эпителия из указанных участков. Одновременно с эпителизацией поверхности базального слоя начинается развитие функционального слоя эндометрия, происходит его утолщение за счет согласованного роста всех элементов базального слоя [31], и слизистая тела матки вступает в раннюю стадию пролиферации.

Модель функционально-морфологической организации эндометрия, основанная на предположении о том, что в эпителии базальных отделов желез слизистой оболочки присутствует популяция стволовых клеток, способных к длительному самоподдержанию и являющихся источником дифференцированных эпителиальных клеток, была предложена В. А. Прянишниковым [33]. Ранее в литературе высказывалось мнение о возможности существования связи между стволовыми клетками и мерцательным эпителием эндометрия. Исходя из известного факта, что в стадии генерации эндомет-

Скачано с портала MedWedi.ru

рия митозы не обнаруживаются, S. Baggish и соавт. [54] утверждают, что железистый эпителий базального слоя не может служить источником клеточной популяции. Они высказывают предположение о том, что регенерация осуществляется за счет индифферентных стромальных клеток, располагающихся между эпителием и стромой; не исключается также возможность прямого метапластического превращения стромальных клеток в эпителиальные. С подобными взглядами на эпителизацию вряд ли можно согласиться.

Истмическая часть и шейка матки. Истмическая часть (истмус — перешеек) и шейка матки являются продолжением тела матки. От полости тела матки канал перешейка (длиной около 1 см) отделен анатомическим внутренним зевом, относящимся к наиболее узкой части перешеечного канала, а от канала шейки матки — гистологическим внутренним зевом. Стенка истмической части матки представлена мышечной и соединительной тканями. В отличие от тела матки, которое состоит в значительной мере из мышечной ткани, истмическая часть содержит ее в меньшем количестве; однако по сравнению со стенкой канала шейки матки в репродуктивном периоде истмическая часть намного (примерно в 3-4 раза) богаче мышечной тканью.

Слизистая оболочка истмической части матки в определенной мере сходна с эндометрием, однако имеются и отличия. Количество желез в слизистой оболочке истмуса меньше, некоторые из них расположены почти параллельно поверхности слизистой и границе ее с миометрием. В поверхностном и железистом эпителии, как и в эндометрии, различают два типа клеток: цилиндрические и мерцательные. И те и другие содержат малое количество гликозаминогликанов и кислых гликозаминоглюкуронгликанов. Последние определяются лишь в апикальной части цитоплазмы. В небольшом количестве гликозаминогликаны находятся и в секрете при наличии последнего в просвете желез. Что касается сведений об активности ферментов, то в литературе упоминается щелочная фосфатаза, активность которой высока в эпителии перешейка, однако в противоположность эндометрию — только во 2-й половине менструального цикла. Функциональный слой в слизистой оболочке истмуса не образуется, и поэтому в течение менструального цикла изменения в ней выражены слабо [31]; в секреторной фазе железы приобретают пилообразную форму и активно продуцируют секрет, а ближе к менструации в клетках стромы иногда наблюдается децидуобразная

Скачано с портала MedWedi.ru

реакция. Поскольку у женщин с нормальным менструальным циклом слизистая оболочка перешейка бывает весьма тонкой и имеет плотную строму, в диагностическом соскобе она определяется (при отсутствии патологии) лишь при достаточно интенсивном выскабливании слизистой оболочки именно этого отдела. В подобных случаях при отсутствии соответствующей информации патологоанатом может прийти к ошибочному заключению о неполноценной стадии секреции слизистой тела матки. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикс) ограничена у женщин репродуктивного возраста зоной гистологического внутреннего зева и областью наружного зева влагалищной части шейки матки.

У новорожденной девочки длина шейки матки составляет $^{2}/_{3}$ длины матки, у женщин репродуктивного возраста — около 3 см, причем на долю выступающей во влагалище ее части (эктоцервикс) приходится около половины длины шейки матки. Диаметр последней равен 2,5 см. Наружный маточный зев, имеющий у рожавших женщин вид поперечной щели, разделяет влагалищную часть шейки на переднюю и заднюю губы. Влагалищная часть шейки матки состоит преимущественно из фиброзной ткани; эластической ткани в ней мало, исключение представляют лишь стенки кровеносных сосудов.

Строение эндоцервикса отличается большой сложностью. Слизистая оболочка состоит из эпителия и собственной пластинки (lamina propria). Принято считать, что в эндоцервиксе проходят ветвящиеся железы, открывающиеся в канал. Однако ряд исследователей, используя методы серийных срезов, гистотопографического исследования и последующей реконструкции шейки матки, показали, что эндоцервикальные железы представляют собой структуры различных видов: углубления, щели и туннели, а также структуры, внешне напоминающие железы [32]. Покрытые эпителием большие ветвящиеся тубулярные крипты (в количестве около 100), составляющие описанные выше образования, расположенные между складками слизистой оболочки, проникают на глубину до 4 мм, т.е. немногим менее чем на 50 % толщины стенки цервикального канала [100]. В дальнейшем указанные тубулярные крипты обозначаются нами как эндоцервикальные или шеечные железы, а их эпителий — как железистый.

Кровеносные и лимфатические сосуды разветвляются вблизи поверхности эндо- и эктоцервикса и формируют сосудистую сеть, доступную для кольпоскопического исследования.

Скачано с портала MedWedi.ru

В шейке матки выделяют три типа эпителия: 1) высокий цилиндрический (эндоцервикальный) эпителий, продуцирующий слизистый секрет (муцин); 2) истинный, или нативный, плоский многослойный эпителий; 3) метапластический плоский эпителий.

В различные возрастные периоды граница многослойного и цилиндрического эпителия несколько смещается, что имеет значение для акушера-гинеколога и клинического патолога прежде всего в диагностическом отношении. Так, у плода позднего гестационного возраста эндоцервикс покрыт однорядным высоким цилиндрическим эпителием, а влагалищная часть шейки матки — нативным многослойным плоским эпителием. Таким образом, в шейке матки образуется граница двух генетически различных типов эпителия. Область, где они граничат между собой, именуют стыком или соединением. Поскольку резкий переход одного типа эпителия в другой наблюдается не так часто, эту область называют иногда переходной зоной.

По данным И. А. Яковлевой [49], основанным на результатах гистологических исследований, граница между эпителиями экто- и эндоцервикса у плода в возрасте до 7-го месяца внутриутробного развития располагается на уровне наружного маточного зева, в последние месяцы внутриутробного развития — в области эктоцервикса, у новорожденных детей грудного и раннего детского возраста — чаще также в области эктоцервикса, в период наступления половой зрелости — на уровне наружного маточного зева. *Кольпоскопия,* проведенная с помощью детского вагиноскопа у детей в первые 24 дня жизни [92], показала, что лишь в 9,7 % наблюдений влагалищная часть шейки матки полностью покрыта многослойным плоским эпителием; в остальных случаях граница между эндоцервикальным и плоским многослойным эпителием находилась на различном уровне эктоцервикса, притом более чем в 50 % наблюдений эктопия цилиндрического эпителия занимала болев половины поверхности эктоцервикса, а в 10 % — всю его поверхность. В дальнейшем граница эпителиев экто- и эндоцервикса может устанавливаться на уровне, близком к наружному маточному зеву или в его области.

По данным отдельных авторов [49], отмечаемая приблизительно в 50 % наблюдений так называемая врожденная эрозия у детей грудного и раннего детского возраста исчезает к периоду полового созревания. Мы также считаем, что начиная с периода новорожденности

Скачано с портала MedWedi.ru

процесс «передвижки» эпителия может задерживаться (на неопределенный срок); при этом эндоцервикальный эпителий, частично располагаясь на эктоцервиксе, образует врожденную эктопию. По данным А. Ф. Куперта [23], в первые 2 недели жизни девочки строение эндо- и эктоцервикса не отличается от такового у плодов при доношенной беременности. Стык эпителиев у большинства детей этого возраста расположен в области наружного маточного зева. К концу 1-го месяца жизни эндоцервикальный эпителий становится низким, призматическим. Покровный эпителий влагалищной части шейки матки истончается, теряет дифференцировку клеток и насчитывает к этому времени до 14-16 рядов. Указанные изменения отражают возрастные особенности и влияние гормонов матери. Аналогичным образом под действием гормонов происходит восстановление морфологической дифференцировки различных типов эпителия экто- и эндоцервикса у женщин в репродуктивном периоде.

Согласно данным литературы, в репродуктивном периоде жизни переходная зона остается смещенной на влагалищную часть шейки матки у 30 % женщин. При наступлении половой зрелости, во время первой беременности шейка матки несколько увеличивается в размерах, изменяются ее очертания, что может сопровождаться выворотом дистальной части эндоцервикса (эктропион). Под воздействием кислой среды влагалища эта часть эндоцервикального эпителия (в равной мере это относится и к ранее эктопированному эпителию) может превращаться в метапластический плоский эпителий, образуя новый стык между эпителиями; зона, в которой происходят изменения типа плоскоклеточной метаплазии, называют зоной превращения. Механизм развития плоскоклеточной метаплазии (в рассматриваемой ситуации она имеет физиологический характер) протекает по типу непрямой метаплазии с участием резервных клеток. Этот процесс складывается из пролиферации последних с последующим развитием незрелой и зрелой плоскоклеточной метаплазии. У девушек и у женщин репродуктивного возраста соединение эпителиев локализуется дистальнее наружного маточного зева, а в постменопаузе — в цервикальном канале (по нашим наблюдениям, смещение границ эпителиев и образование стыка последних в слизистой оболочке цервикального канала происходят не в менопаузе, а несколько раньше — в возрасте 37—40 лет).

Эндоцервикс, как и слизистая оболочка истмической части матки, характеризуется плотной стромой; в диагностическом соскобе

Скачано с портала MedWedi.ru

(не при интенсивном выскабливании) частицы его определяются лишь в некоторых случаях беременности (нарушенной), при приеме женщиной гормональных препаратов с целью контрацепции или терапии, а также при патологических изменениях эндоцервикса. Строма слизистой оболочки канала шейки матки представлена волокнистой соединительной тканью, содержащей клетки; будучи богата кровеносными сосудами, она бедна эластическими волокнами и клетками гладкомышечной ткани. В строме эндоцервикса можно обнаружить небольшое количество лимфоцитов и плазматических клеток; более часто они выявляются в зоне трансформации в лютеиновую фазу цикла. Наличие указанных клеток в неизмененном эндоцервиксе определяется общей реакцией организма и обменными сдвигами в нем, свидетельствуя об иммунологической реакции, в частности, на некроз клеток в процессе метапластических изменений. Однако следует иметь в виду, что при наличии эндоцервицита обычно отмечается иная зависимость — в таких случаях метапластические процессы часто являются следствием хронического воспаления.

Несмотря на богатство кровеносными сосудами слизистой оболочки (последняя без ясных границ переходит в мышечный слой стенки цервикального канала), спиральные сосуды в ней отсутствуют и характеристика стромы на протяжении менструального цикла соответственно не изменяется. Однако в эпителии желез (крипт), продуцирующих муцин, последний заполняет канал, образуя слизистую пробку. Во время овуляции под воздействием эстрогенных гормонов секреция слизи усиливается, повышается ее прозрачность, растяжимость, изменяется и химическая характеристика муцина. Наружный зев шейки матки в это время напоминает зрачок. Образующаяся в фолликулиновую фазу цикла слизистая пробка не только препятствует проникновению инфекции в матку, но и принимает участие в репродуктивной функции: она облегчает передвижение сперматозоидов через цервикальный канал в матку и маточные трубы. После овуляции слизь становится более густой и передвижение сперматозоидов затруднено.

Открывающиеся в канал шейки железы (длина их варьирует у разных женщин и бывает различной у одной и той же женщины) выстланы однослойным высоким цилиндрическим эпителием, под которым располагаются в один ряд над базальной мембраной клетки округлой или кубической формы, именуемые резервными, либо

Скачано с портала MedWedi.ru

базальными, либо субцилиндрическими (рис. 1.20). Следует подчеркнуть, что эти клетки обнаруживаются не на всем протяжении канала, однако при исследовании ступенчатых срезов в участках стыка плоского многослойного и цилиндрического эпителия в репродуктивном периоде они, как правило, выявляются. В подэпителиальной соединительной ткани железы располагаются на различном уровне, образуя так называемое железистое поле.

Рис. 1.20. Эндоцервикс; под высоким цилиндрическим эпителием располагаются в один ряд резервные клетки, х 100

Единое мнение относительно изменений, происходящих в слизистой оболочке канала шейки матки в различные фазы менструального цикла, отсутствует, и в настоящее время вопрос о морфологических изменениях в эндоцервиксе на протяжении менструального цикла остается нерешенным.

Принято считать, что эндоцервикальный эпителий представлен двумя типами клеток (не считая резервных): секреторными и реснитчатыми. Секреторные клетки (они обычно преобладают) продуцируют как кислые гликозаминоглюкуронгликаны, так и гликозаминогликаны. Выделяемые дополнительно бокаловидные клетки [46] несут ту же функцию, что и секреторные; другими словами, их следует отнести к одному типу клеток, проходящих последовательные преобразования в процессе секреции слизи. Реснитчатые клетки, представленные небольшим количеством клеток, располагающихся между секреторными, способствуют транспорту секрета

Скачано с портала MedWedi.ru

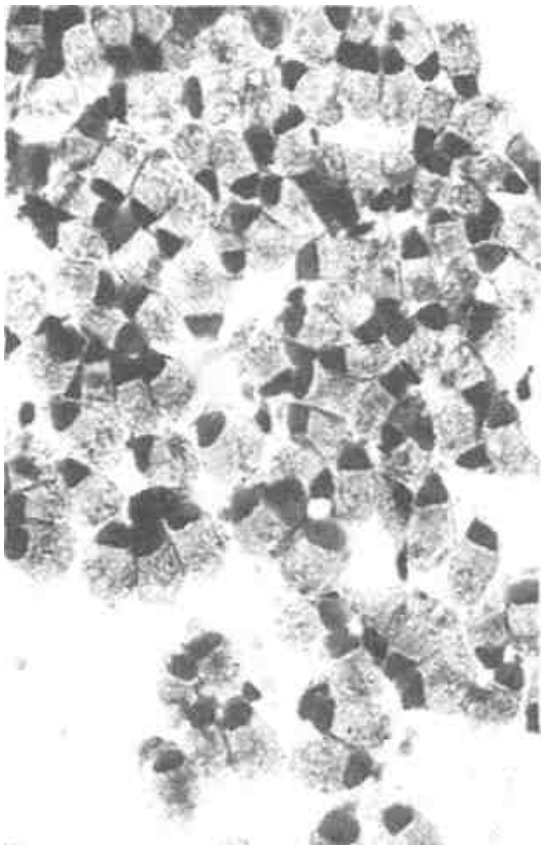


Рис. 1.21. Комплекс клеток эндоцервикального (высокого цилиндрического) эпителия с ядром, расположенным базально; в цитоплазме— секреторные гранулы, х250

благодаря постоянным движениям ресничек в дистальном (к наружному маточному зеву) направлении.

При исследовании мазков (препаратов, приготовленных из аспирированного содержимого цервикального канала и окрашенных гематоксилином-эозином) независимо от фазы менструального цикла клетки высокого цилиндрического эпителия различаются по величине и форме, что в основном зависит от проекции их расположения в препаратах. Они имеют цилиндрическую вытянутую форму и базально расположенное ядро (рис. 1.21), реже последнее располагается центрально. Наличие в цитоплазме клеток эндоцервикального эпителия мелких сливающихся оранжево-красных гранул, обнаруживаемых при люминесцентно-цитологиче-ском исследовании препаратов, флюорохромированных акридиновым оранжевым, указывает на содержание в ней РНК, что подтверждено окраской метиловым зеленым — пиронином. Изредка клетки содержат вакуоли в цитоплазме. Нередко при расположении клеток в различных плоскостях клеточные комплексы напоминают пчелиные соты, при боковой проекции — палисад. Среди этих клеток, являющихся секреторными, встречаются клетки с ресничками на апикальной поверхности — реснитчатые клетки (рис. 1.22, *а*). Эндоцервикальный эпителий отличается от парабазальных клеток эксцентричным расположением ядра и нежной цитоплазмой.

В наших наблюдениях базальная мембрана эндоцервикального эпителия имеет сходство по тонкой структуре с базальной мембраной покровного эпителия влагалищной части, отличаясь от по-

Скачано с портала MedWedi.ru

следней более ровными контурами и несколько меньшей толщиной (20-30 нм). По данным И. А. Яковлевой и соавт. [49], клетки эндоцервикального эпителия соединяются с базальной мембраной редкими полудесмосомами, тогда как, по нашим наблюдениям и наблюдениям других авторов, этот контакт осуществляется всей прилегающей к базальной мембране поверхностью клетки. На апикальной поверхности этих клеток хорошо выражены многочисленные микроворсинки, длинные и тонкие в фолликулиновую фазу цикла и более ветвистые — в лютеиновую (Л. С. Ежова, Л. А. Беляева).

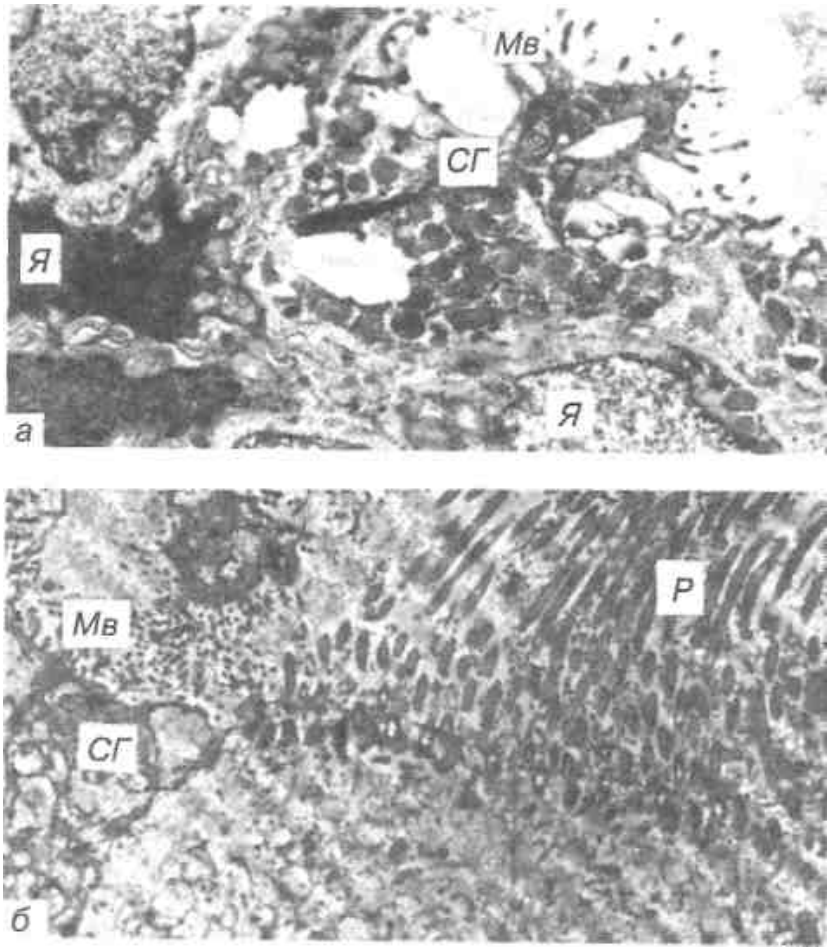


Рис. 1.22. Ультраструктура эндоцервикального эпителия:

а — фрагмент апикальной поверхности реснитчатых и секреторных клеток; б — Фрагмент апикальной поверхности секреторных клеток; *Мв* — микроворсинки; *СГ*— секреторные гранулы; *Р*— реснички; *Я*— ядро, х 1200

В 1-ю половину фолликулиновой фазы в клетках определяются многочисленные митохондрии, расширенные элементы зернистой эндоплазматической сети цистерны и везикулы пластинчатого ком-

Скачано с портала MedWedi.ru

плекса, свободные рибосомы и полисомы. Апикальная часть цитоплазмы клеток заполнена секреторными гранулами различных размеров и электроноплотности (рис. 1.22, *б)*. Гранулы ограничены трехслойной мембраной и содержат мелкозернистое вещество. В этот период ядра их округлые или овальные, имеют преимущественно ровные контуры. Ядрышки мелкие. Конденсированный хроматин небольшими глыбками распределяется вдоль мембраны и, частично, в кариоплазме. В более поздние сроки фолликулиновой фазы в результате слияния гранул и частичного выхода секрета в просвет железы в цитоплазме клеток появляются полости, заполненные тонкофибриллярным материалом, сохраняющиеся и в первые дни после овуляции. Плазмалеммы смежных клеток формируют клеточные контакты по типу десмосом.

Бокаловидные клетки характеризуются умеренно развитыми элементами зернистой эндоплазматической сети, округло-овальными митохондриями и большим количеством гранул секрета, сливающихся между собой, наличием микроворсинок на поверхности апикальной части клеток (рис. 1.23). Выделение секрета как секреторными, так и бокаловидными клетками происходит по мерокриновому типу путем экзоцитоза. Реснитчатые клетки имеют

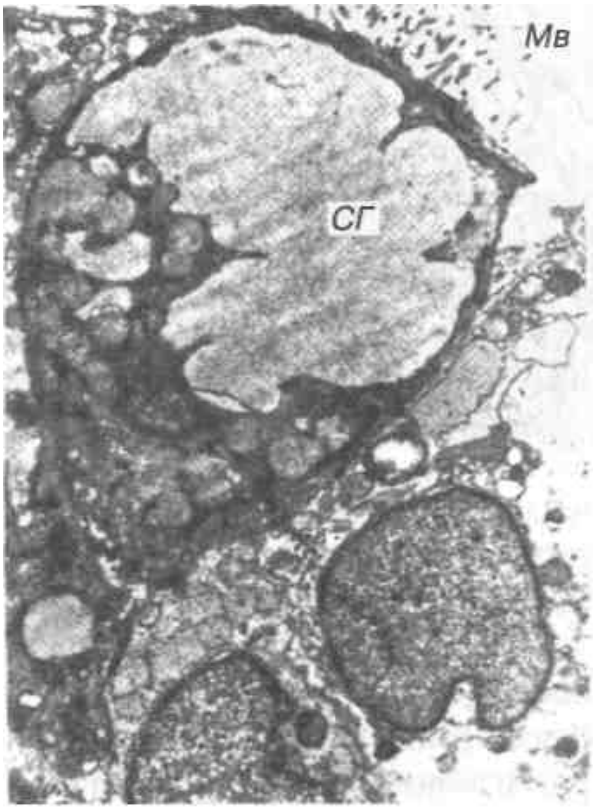


Рис. 1.23. Ультраструктура бокаловидной клетки эндоцервикса:

Мв— микроворсинки; *СГ* — секреторные гранулы, х 8300

Скачано с портала MedWedi.ru

типичную для них ультраструктуру: умеренно развитый пластинчатый комплекс, элементы гладкой и зернистой эндоплазматической сети, многочисленные митохондрии, фибриллярные структуры и реснички с локализацией их между многочисленными короткими микроворсинками, расположенными в апикальной части (рис. 1.24). Каждая ресничка соединяется с базальным тельцем, от которого отходят корешки.

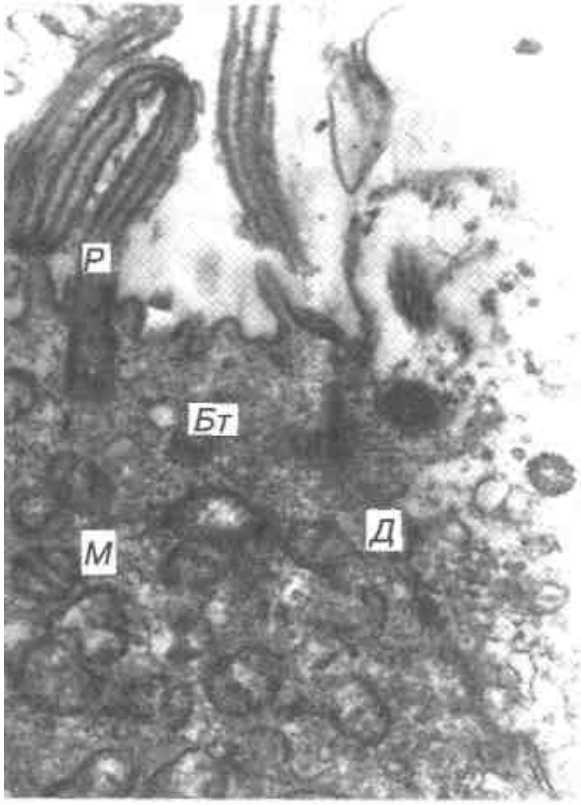


Рис. 1.24. Реснитчатая клетка; видны многочисленные митохондрии *(М),* ресничка (Р), базальное тельце *{Бт),* десмосома *(Д),* х 12 200

В первые дни после овуляции клетки эндоцервикального эпителия содержат обильный секрет, сдавливающий ядра, в результате чего последние имеют многочисленные инвагинации и лопасти. Во 2-й половине лютеиновой фазы цикла (в позднюю стадию секреции, по данным гистологического исследования эндометрия) часть секреторных клеток еще сохраняет секреторную активность (причем секреторные гранулы имеют различную электроноплотность), а другая часть лишена секреторных гранул.

Результаты исследования с помощью сканирующего электронного микроскопа показывают, что клетки эндоцервикального эпителия имеют одинаковые размеры, выпуклую апикальную поверхность, покрытую микроворсинками [46].

Скачано с портала MedWedi.ru

Неизмененная влагалищная часть шейки матки у женщин, достигших половой зрелости, покрыта многослойным плоским эпителием толщиной 0,5 мм. Он имеет то же строение, что и влагалищный эпителий, хотя и менее чувствителен к гормональным влияниям. Покровный эпителий эктоцервикса изменяется в различные возрастные периоды и на протяжении менструального цикла: под влиянием эстрогенов он становится зрелым, а при действии прогестерона — «полузрелым».

С учетом сходства покровного эпителия эктоцервикса и влагалищного эпителия и важного значения кольпоцитологического исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний мы представим цитологическую картину ниже — в разделе, посвященном влагалищу. Зрелый многослойный плоский эпителий делят на три зоны: 1) *базальная зона* (герминативный, ростковый слой); 2) *средняя зона* (шиповатый слой) — доминирующая часть эпителиального покрова; 3) *поверхностная зона* — наиболее зрелая часть клеточной популяции.

Вязальная зона (базальный слой) образована 1—2 рядами кубических или цилиндрических клеток, содержащих в скудной цитоплазме небольшое количество РНК. Митотические фигуры встречаются очень редко. Гликоген в базальных клетках при световой микроскопии не обнаруживается. Клетки базального слоя выполняют функцию регенерации. Количество рядов базальных клеток возрастает при хроническом воспалении или местной травме — подобные изменения именуются базальноклеточной гиперплазией. Между базальным слоем неизмененного покровного эпителия и подэпителиальной соединительной тканью находится базальная мембрана, толщина которой составляет, по нашим наблюдениям, 20—40 нм, а в отдельных участках достигает 60 нм. Базальная мембрана образована двумя слоями: электронно-плотным, к которому подходит множество коллагеновых волокон, и электронно-плотным слоем, примыкающим к поверхности базальных клеток. Последние соединяются с базальной мембраной полудесмосомами.

Поверхность базальных клеток, исключая участки, расположенные у базальной мембраны, имеет многочисленные клеточные выросты — свободные микроворсинки, а также микроворсинки и микрошипики с десмосомами в участках контакта с соседними клетками. У базальной мембраны поверхность клеток слегка волнистая или извитая. Межклеточное пространство расширено и содержит

Скачано с портала MedWedi.ru

мелкозернистый материал, единичные лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и эритроциты. Ядра базальных клеток крупные, округлые и овальные с ровными или слегка извитыми контурами и двумя мелкими ядрышками. Глыбки конденсированного хроматина прилегают к ядерной мембране или распределяются по всему ядру. В цитоплазме, преимущественно в ее базальных отделах, обнаруживаются многочисленные округлые и палочковидные митохондрии с электронно-плотным или просветленным матриксом и свободные рибосомы; наблюдаются отдельные узкие профили зернистой эндоплазматической сети; там же вдоль цитомембраны и особенно в отростках ее видно множество пиноцитозных пузырьков. По периферии клетки располагаются многочисленные тонофиламенты в виде небольших пучков.

Из **средней зоны** покровного эпителия принято выделять парабазальный слой — нижнюю треть клеток этой зоны, примыкающую к базальному слою. Эти клетки (в основном, представленные тремя рядами) относительно богаты цитоплазмой и имеют межклеточные мостики. В них могут изредка встречаться митозы. Тонкая структура клеток нижнего ряда парабазального слоя в основном не отличается от таковой в прилегающих к ним базальных клетках. Остальные клетки парабазального слоя напоминают клетки вышележащего промежуточного слоя.

Парабазальные клетки крупнее базальных, содержат гликоген, который распределяется неравномерно, в основном в верхнем ряду. Клетки имеют большое число микроворсинок и микрошипиков с десмосомами. Органеллы представлены многочисленными рибосомами, грубыми пучками тонофибрилл и единичными митохондриями. Межклеточное пространство, как и в промежуточном слое, расширено, содержит единичный нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги.

Промежуточный слой представлен в основном полигональными клетками; по своим размерам они значительно превосходят не только базальные, но и парабазальные клетки. Для них характерен сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону цитоплазмы. Последняя, как и в клетках поверхностного слоя, богата гликогеном. Десмосомы располагаются в основном на микрошипиках, количество микроворсинок снижено. Органеллы, содержание которых в цитоплазме снижается в верхних рядах (прилегающих к поверхностному слою), в основном представлены рибосомами.

Скачано с портала MedWedi.ru

Тонофиламенты образуют густую сеть, часто в виде пучков, локализованных параллельно цитоплазматической мембране. Ядра крупные, светлые, с наличием ядрышка, хроматин распределяется равномерно.

Поверхностный слой, согласно гистологическим срезам, представлен несколькими рядами уплощенных клеток, ядра которых пикнотичны. В этом слое наблюдаются процессы неполного ороговения клеток, полное ороговение их (эпидермизация) — патологическое явление.

Изменения в покровном эпителии эктоцервикса, характерные для истинного эпидермиса с наличием сальных желез, но без волосяных фолликулов (картина, напоминающая некоторые морфологические особенности строения малой половой губы), по данным литературы последних лет, обнаруживаются очень редко. Результаты исследования тонкой структуры поверхностного слоя многослойного плоского эпителия эктоцервикса показывают, что для поверхностных клеток характерны дистрофические изменения: помимо пикноза ядер, в цитоплазме обнаруживаются капли липидов и крупные полости, заполненные тонковолокнистым веществом, отмечаются также миелиновые фигуры. Тонофиламенты в виде тонких нитей заполняют всю цитоплазму, свободную от органелл. Путем электронно-микроскопических и гистохимических исследований установлено, что в цитоплазме большинства поверхностных клеток содержатся гликоген и гликозаминогликаны. Как показывают наши исследования, в лютеиновую фазу цикла наблюдаются структурные и гистохимические изменения покровного эпителия эктоцервикса. В результате действия прогестерона он становится, как уже отмечалось, «полузрелым», обнаруживаются дистрофические изменения в основном промежуточном слое, количество гликогена в промежуточных и поверхностных клетках снижено, а в цитоплазме определяются крупные полости, не окруженные мембраной. Образование данных полостей связывают с выходом гликогена из клетки. В эту же фазу цикла увеличивается число слущенных клеток, повышается количество лейкоцитов в межклеточном пространстве.

В заключение следует кратко остановиться на клетках Лангерганса — элементах, определяемых в эпителии зоны трансформации (при развитии в ней плоскоклеточной метаплазии) в многослойном плоском эпителии влагалищной части шейки матки. Нельзя оставить без внимания и вопрос об анатомо-морфологической ха-

Скачано с портала MedWedi.ru

рактеристике остатков мезонефральных (гартнеровых) протоков в толще шейки матки, что имеет важное значение, в частности, для дифференциальной диагностики.

Клетки Лангерганса, которым в последние годы уделяется особое внимание, названы так по имени автора, описавшего их более 100 лет назад в эпидермисе. Эти клетки хорошо выявляются некоторыми методами импрегнации солями металлов. Они имеют вид дендритических клеток, расположенных в цитоплазме эпителия, ветвящиеся отростки которых тянутся от клеточных тел, проникая между соседними клетками. Они не связаны десмосомами с эпидермальными клетками, с которыми контактируют. Ядро их характеризуется глубокими вдавлениями, пластинчатый комплекс хорошо развит, цитоплазма содержит небольшое количество микротрубочек и гранулы. При электронно-микроскопическом исследовании многослойного плоского эпителия шейки матки выявлены типичные для клеток Лангерганса цитоплазматические гранулы и активность АТФазы. Клетки Лангерганса распознаются при иммунопатологическом исследовании с помощью специфических моноклональных антител.

Что касается функций клеток Лангерганса и почему они связаны именно с многослойным плоским эпителием, то эти вопросы окончательно не решены. Полагают, что наличие этих клеток свидетельствует об иммунных реакциях. На основании взаимодействия между клетками Лангерганса, Т-лимфоцитами и макрофагами высказывают предположение о важной иммунологической роли клеток Лангерганса в распознавании бактериальной и вирусной инфекции [136].

В толще шейки матки в средней части ее (преимущественно, в латеральных отделах) и несколько ближе к слизистой оболочке в области внутреннего зева в различные возрастные периоды женщины можно обнаружить *остатки мезонефральных протоков* (вольфова канала, гартнерова протока или хода). Мезонефральные, или вольфовы, протоки в процессе дальнейшего развития исчезают или подвергаются атрофии, но радиальная (дистальная) часть их (гартнеров ход) может оставаться в эпоофороне, широкой связке, в миометрии, в стенках канала и влагалищной части шейки матки, влагалище, а также в гимене. Частота обнаружения остатков гартнерова хода в шейке матки варьирует в широких пределах, чаще они отмечаются У плодов. В повседневной практике гистологических исследований остатки гартнерова хода, как показывают наблюдения, встречаются редко, примерно 1 раз на 400 объектов. Частота их обнаружения воз-

Скачано с портала MedWedi.ru

растает при исследовании боковых отделов шейки матки или при использовании гистотопографического метода. При тщательном исследовании (путем ступенчатых срезов) частота обнаружения остатков гартнерова хода возрастает. Во влагалище они обнаруживаются несколько чаще, чем в шейке матки, обычно в глубоких отделах той или иной боковой его стенки. Тубулярные структуры гартнерова хода выстланы однорядным кубическим эпителием, структуры эти иногда уплотнены, имеют эндотелиоподобный вид. Гликоген и гликозаминогликаны в эпителии этих структур отсутствуют. Базальная мембрана выражена отчетливо. При диагностике данные образования следует отличать от структур эндометриоза. Описанные структуры мезонефрального происхождения имеют и другое важное практическое значение: из них могут возникать опухолевидные образования, доброкачественные и злокачественные опухоли (кисты, аденомы, рак), в гистогенетическом отношении занимающее особое место.

1.3.1.4. Влагалище

Влагалище представляет собой мышечно-соединительнотканную трубку (см. рис. 1.6), выстланную слизистой оболочкой. Верхняя часть влагалища парамезонефрального (мюллерового) происхождения, что является результатом слияния мюллеровых протоков. Происхождение нижней части органа и преддверия влагалища связывают с урогенитальным синусом.

В слизистой оболочке влагалища железы отсутствуют. Передний и задний своды влагалища представляют собой углубления, образующиеся между стенками органа и влагалищной части шейки матки. И передняя и задняя стенка влагалища покрыты многослойным плоским эпителием, изменяющимся под влиянием половых гормонов. Наиболее чувствительна к воздействию половых гормонов верхняя треть влагалища, поэтому для сопоставления кольпоцитологических данных уровня половых гормонов и использования этих показателей в диагностике эндокринных гинекологических заболеваний материал рекомендуют брать из верхнебокового свода влагалища, на уровне влагалищной части шейки матки. Собственная оболочка (пластинка), на которой расположен влагалищный эпителий, представляет собой фиброзную ткань. Под влагалищным эпителием в некоторых случаях обнаруживают мелкоочаговые скопления лимфоцитов, иногда имеющих вид лимфатических фолликулов. Мышечная оболочка стенки влагалища представлена гладкими мышца-

Скачано с портала MedWedi.ru

ми — внутренним циркулярным и наружным продольным слоями. Наружная оболочка представлена соединительной тканью и рыхлой клетчаткой, содержит кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервы. Иннервация влагалища осуществляется симпатической и парасимпатической нервной системой.

В детском возрасте поперечные складки слизистой влагалища особенно хорошо развиты; влагалище в этом возрасте имеет те же три оболочки, как и у женщин, достигших половой зрелости. При наступлении половой зрелости покровный эпителий влагалища участвует в менструальном цикле. Влагалищный эпителий имеет те же слои, что и покровный эпителий влагалищной части шейки матки. Равным образом это относится и к их структурной характеристике, и морфофункциональным особенностям, и, в частности, к содержанию и распределению гликогена в клетке (рис. 1.25). Клетки Лангерганса, сведения о которых приводятся при изложении анатомо-морфологических особенностей шейки матки, в основном локализуются в парабазальном слое; эти клетки иногда обнаруживаются также в промежуточном и поверхностном слоях влагалищного эпителия.

Основа для оценки кольпоцитологических данных — циклические изменения в цитологической картине влагалищного содержимого, клеточный состав которого служит тестом на гормональные влияния. Как известно, гормоны яичников вызывают циклические изменения в слизистой оболочке влагалища, выражающиеся в морфологической и функциональной реакции. Эстрогенные гормоны вызывают размножение влагалищного эпителия и неполное ороговение клеток. Гормон желтого тела подавляет процессы ороговения эпителия

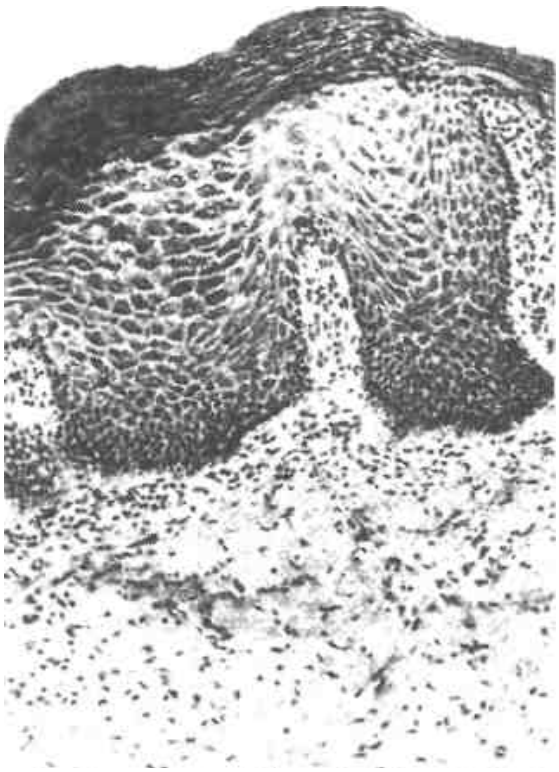


Рис. 1.25. Участок стенки влагалища, покрытый многослойным эпителием, х 120

Скачано с портала MedWedi.ru

и индуцирует распад клеток. На протяжении менструального цикла происходит непрерывное слущивание клеток плоского многослойного эпителия стенки влагалища. Процесс слущивания клеток резче выражен во 2-й половине цикла.

В содержимом влагалища различают 4 типа клеток плоского многослойного эпителия: поверхностные клетки, клетки промежуточного типа, парабазальные и базальные клетки. Определение их основывается на морфологических особенностях клеток и окраски цитоплазмы. Поверхностные клетки являются наиболее крупными клетками содержимого влагалища. Среди них различают базофильные кариопикнотические поверхностные клетки, происходящие из внутреннего отдела поверхностного слоя, и ацидофильные кариопикнотические клетки — из наружного поверхностного слоя плоского эпителия. Клетки отличаются мелкими ядрами. В вагинальном содержимом здоровой женщины ацидофильные поверхностные клетки преобладают в фолликулиновой фазе менструального цикла. Количество их возрастает к концу фолликулиновой фазы. В лютеиновую фазу их количество уменьшается. Промежуточные клетки отличаются более крупными ядрами. Цитоплазма их большей частью базофильная, в отдельных случаях местами ацидофильная. В содержимом влагалища здоровой женщины промежуточные клетки наблюдаются во всех фазах менструального цикла. Количество их увеличивается в лютеиновую фазу.

Парабазальные клетки по величине меньше, чем промежуточные, но больше, чем базальные. Форма их округлая. Цитоплазма обычно базофильна, но иногда встречаются и ацидофильные парабазальные клетки. Парабазальные клетки можно обнаружить в менопаузе, после овариэктомии, у девочек, не достигших половой зрелости, при кольпите.

Базальные клетки отличаются небольшими размерами, но сравнительно крупными ядрами. Форма клеток округлая или овальная, цитоплазма — базофильная. В содержимом влагалища здоровой женщины базальные клетки наблюдаются в менопаузе, а также непосредственно после родов.

1.3.1.5. Вульва

Эмбриогенез наружных половых органов весьма сложен и связан, в частности, с образованием урогенитального синуса. Развитие вульвы происходит из полового бугорка и половых складок, а час-

Скачано с портала MedWedi.ru

тью — из упомянутой выше мочеполовой пазухи. Преддверие влагалища ограничено медиальными поверхностями малых половых губ, сзади и снизу — их уздечкой, а спереди и сверху — уздечкой клитора. Дном преддверия является девственная плева — гимен, представленный хорошо васкуляризированной соединительной тканью. Обе поверхности гимена покрыты многослойным плоским эпителием. Большие железы преддверия влагалища (бартолиновы железы) представляют собой парные образования. Они образуются на 3-м месяце эмбрионального развития в стенке урогенитального синуса. Большие железы преддверия влагалища имеют трубчато-альвеолярное строение, продуцируют железистый секрет. Их выводные протоки открываются на внутренней поверхности малых половых губ. Из разрастания эпителия преддверия образуются их малые железы. Луковица, расположенная в основании и в толще половых губ, представляет собой пещеристую ткань. Спереди две ее доли соединяются. Нижние концы их примыкают спереди к большим железам преддверия влагалища. Посредине между малыми половыми губами, входом во влагалище и клитором расположено наружное отверстие уретры.

Лобок имеет форму треугольника с хорошо развитой жировой клетчаткой в этой области. В *пубертатный период* он покрывается волосами. Большие половые губы берут начало от лобка. Они представляют собой парные валики кожи, покрытые эпидермисом, содержат волосяные луковицы и сальные железы. Расположенные внутри от больших половых губ и параллельно им малые половые губы покрыты кожей, лишенной волосяных луковиц, но с сальными и потовыми железами. В толще соединительной ткани малых половых губ имеются пучки гладких мышечных клеток и венозное сплетение. В эпителии находятся нервные окончания, встречаются тельца Фатера—Пачини, Мейснера и колбы Крауза.

Клитор представляет собой орган, гомологичный мужскому половому члену; состоит из кавернозной (эректильной) ткани, покрыт многослойным плоским эпителием. В соединительной ткани органа проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы, обнаруживаются тельца Фатера—Пачини и Мейсснера.

Представление об анатомо-морфологических особенностях репродуктивных органов женщин разных возрастных групп имеет важное значение для функциональной оценки состояния репродуктивной системы.

Скачано с портала MedWedi.ru

1.4. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период ее становления

Известно, что реализация репродуктивной функции может быть осуществлена только при достижении организмом половой зрелости. Для правильного представления о функционировании зрелой репродуктивной системы необходимо знать, какие процессы происходят в репродуктивной системе на этапе ее становления, какие особенности характеризуют функциональную активность ее структурных элементов, каковы взаимоотношения репродуктивной системы с другими эндокринными системами организма в этот период.

Несмотря на большой фактический материал, до сих пор многие из этих вопросов остаются нерешенными или спорными. Мы попытаемся систематизировать имеющуюся информацию о различных аспектах созревания репродуктивной системы и сформулировать представления об этапах этого процесса и его механизмах.

Развитие женского организма от рождения до созревания можно разделить на отдельные периоды, которые характеризуются определенными морфологическими и эндокринными особенностями.

Ниже приводятся основные варианты классификаций периодов созревания женского организма (табл. 1.2). Классификации у разных авторов неодинаковы, в них присутствует элемент субъективизма в толковании терминов и границ периодов.

Таблица 1.2

Классификация периодов созревания женского организма

Автор	Название периода	Возрастной интервал
Schindler A. [167]	Неонатальный период Раннее детство Детство Препубертатный период Пубертатный период Созревание	До 28 дней после рождения До одного года жизни 1-6(8) лет 6(8)-10(12)лет 11(12)-15 лет 16-18 лет
Кобозева Н. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А. [20]	Период внутриутробного развития Период новорожденности Нейтральный период Препубертатный период Пубертатный период Подростковый период	Беременность До 28 дней после рождения До 7 лет 7 лет — менархе Менархе — 15 лет 16-18 лет

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 1.2

Автор	Название периода	Возрастной интервал
Международный симпозиум по возрастной периодизации **[26]**	Период новорожденности	1-10 дней
	Период грудного возраста	10 дней — 1 год
	Период раннего детства	1—3 года
	Период первого детства	4-7 лет
	Период второго детства	8-11 лет
	Подростковый период	12-15 лет
	Юношеский период	16-20 лет

В европейской литературе наиболее распространена классификация периодов созревания женского организма, основанная на признаках морфологической и эндокринной зрелости.

Классификация периодов созревания, предложенная Международным симпозиумом по возрастной периодизации [26], не нашла широкого распространения в силу того, что в ней учитывались лишь параметры общего развития и не делалось акцента на особенностях развития репродуктивной системы.

Нам представляется, что, исходя из анатомо-функциональных особенностей репродуктивной системы, в процессе ее становления целесообразно различать 6 периодов:

1)внутриутробный;
2)новорожденности;
3) нейтральный, или период детства (до 7 лет);
4)препубертатный (от 7 лет до менархе);
5)пубертатный (от менархе до15 лет);
6) юношеский (от 15 до 18 лет).

В период внутриутробного развития формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как генетических, так и эпигенетических факторов (внутренних и внешних).

Определяющее значение имеют генетические факторы, действующие с момента зачатия. При слиянии яйцеклетки, в которой имеется Х-хромосома, со сперматозоидом, обладающим Y-хромосомой, развивается зародыш, формирование которого идет по мужскому типу. Y-хромосома способствует увеличению в первичной гонаде мозгового слоя. Сперматозоид, несущий Х-хромосому, при слиянии с яйцеклеткой предопределяет развитие зародыша по женскому типу. В этом случае в первичных гонадах преимущественное развитие получает корковый слой.

Таким образом, генетический пол будущего ребенка предопределяется в момент слияния яйцеклетки со сперматозоидом и обусловлен набором половых хромосом, образующихся в зиготе

Скачано с портала MedWedi.ru

при соединении материнских и отцовских гамет (XX — женский, XY— мужской).

Эпигенетические факторы подразделяются на внутренние (ферментные системы, индукторы генома, гормоны) и внешние (воздействие окружающей среды, физические, химические, инфекционные и др.).

Роль внутренних эпигенетических факторов в формировании репродуктивной системы была показана в классических экспериментальных работах Yost, применившего метод внутриутробной кастрации плода кролика; эти работы позволили сформулировать следующие основные положения. Так, при отсутствии гонад у зародыша *(агенезия)* дифференцировка половых протоков происходит по женскому типу независимо от пола плода. Этот основной, т.е. женский, тип дифференцировки половых протоков сохраняется при наличии у зародыша яичников. Развитие половых органов у плодов генетически мужского пола по мужскому типу происходит исключительно под морфогенетическим влиянием семенников.

Мужские и женские половые железы развиваются из одного недифференцированного зачатка, который до 6 нед. эмбриональной жизни по морфологическому строению одинаков как для женского, так и для мужского пола и состоит из коркового и мозгового слоев. В последующем из коркового слоя образуется яичник, из мозгового — яичко.

Данные литературы последнего десятилетия дополняют наши представления о формировании в индифферентной гонаде первичных структур (семенных или овариальных тяжей) [182]. Доказано, что ген, детерминирующий дифференцировку зачатка гонады по мужскому типу, определяет биосинтез специфического мембранного белка, H—Y-антигена. В клетках развивающегося организма вообще и в клетках, покрывающих поверхность примордиальной гонады, в частности, содержатся рецепторы к H—Y-антигену. Захват H—Y-антигена этими клетками индуцирует развитие первичной гонады в семенник. Первичная структура гонады, зависящая от H—Y-антигена, определяет ее гормональную активность в антенатальном периоде развития.

Дифференцировка первичной гонады в яичник индуцируется специфическими молекулами, аналогичными H—Y-антигену у мужской особи [185]. Дифференцировка яичников определяется наличием локусов X-хромосомы, расположенных в области ее центромеры, ближе к короткому плечу хромосомы.

Скачано с портала MedWedi.ru

Развитие *мужских* и *женских гонад* начинается однотипно, с образования на медиальной стороне первичной почки половых валиков — будущих гонад. Элементы развивающихся гонад — гоноциты — являются родоначальниками овогоний и сперматогоний. Будущие эпителиальные элементы половых желез представляют собой производные целомического эпителия, а соединительнотканные и мышечные элементы половых желез — производные мезенхимной ткани. Интерстициальная ткань гонады, происходящая из клеток мезенхимы, образует у эмбрионов мужского пола клетки Лейдига, а у эмбрионов женского пола — тека-ткань.

Дифференцировка семенников начинается несколько раньше, чем яичника, что обусловлено необходимостью высокой гормональной активности фетального семенника для дальнейшего формирования полового тракта мужского плода. Яичники в период внутриутробной жизни в гормональном отношении малоактивны [18]. Впрочем, не все разделяют эту точку зрения. Так, согласно данным Ю. А. Гуркина [19], гормональная активность фетальных яичников начинается с 18-й недели внутриутробного развития. Гистохимические исследования яичников у плода в 18—28 нед. показали, что их эндокринная активность обусловлена преимущественно голокриновым типом секреции, связанным с массовой гибелью в это время герминативных элементов гонады: оогоний, прегранулезных клеток и примордиальных фолликулов. В дальнейшие сроки развития плода прогрессирует созревание фолликулов. Активность фетальных яичников возрастает в сроки 32—34 нед. и не снижается до родов. Показана синхронность функциональных преобразований в яичниках и матке, что свидетельствует о начале формирования овариально-эндометриальной связи, характерной для взрослой женщины, еще в антенатальном периоде.

Следующим этапом внутриутробного полового развития является дифференцировка наружных и внутренних гениталий. На ранних стадиях эмбриогенеза половая система имеет бисексуальные закладки внутренних и наружных половых органов. Основой развития внутренних половых органов служат индифферентные мезонефральные (вольфовы) и парамезонефральные (мюллеровы) протоки. Внутренние половые органы развиваются в тесной связи с мочевыделительной системой. Обе системы происходят из срединной мезодермы, лежащей с каждой стороны корня брыжейки под целамическим эпителием. Пронефрос появляется сначала в виде не-

Скачано с портала MedWedi.ru

скольких экскреторных трубочек в шейной области зародыша. Затем они сравнительно быстро дегенерируют, но проток, находящийся в каудальном конце пронефроса, — мезонефротический (вольфов) проток — остается и открывается в клоаку. Мезонефрос (вторичная примитивная почка) развивается в виде длинного выпячивания на дорсальной стороне целома в грудной и верхней поясничной областях. Впоследствии мезонефрос подвергается обратному развитию, степень которого различна у зародышей разного пола: у мужского зародыша он остается как выделительная часть половой системы, у женского — продолжает существовать в виде рудиментарных образований. Вопрос о происхождении парамезонефральных (мюллеровых) каналов, времени их закладки и слияния остается дискуссионным. Большинство исследователей считают, что мюллеровы каналы формируются путем погружения целомического эпителия в область латеральной поверхности мезонефроса. Впоследствии образуется канавка, которая, погружаясь вглубь, образует трубку. Закладка мюллеровых каналов, по данным ряда авторов, происходит на 4—8-й неделе эмбрионального развития. Не исключено, что разные сроки закладки, приводимые различными исследователями, обусловлены индивидуальными различиями в онтогенезе.

В образовании мезонефроса и мюллеровых каналов принимает участие мезодерма. Целомический эпителий участвует в формировании эпителия мюллеровых каналов, мезенхима мезонефроса — остальных слоев его стенки. Слияние мюллеровых каналов происходит в направлении от каудального конца к краниальному. Данные о сроках их слияния разноречивы, колеблясь от 8-й до 12-й недели развития плода.

При развитии плода женского пола мезонефральные протоки регрессируют, а парамезонефральные — дифференцируются в матку, яйцеводы, свод влагалища (рис. 1.26). В дифференцировке гениталий по определенному типу имеет значение чувствительность половых органов к действию гормонов. Так, развитие внутренних и наружных гениталий по женскому типу связано с генетически обусловленной потерей реакции ткани на андрогены. Повышение порога чувствительности тканевых рецепторов к указанным веществам происходит, по-видимому, еще на эмбриональной стадии развития.

Матка. Развитие матки начинается у плода длиной 65 мм, когда происходит слияние парамезонефральных протоков в нижней

Скачано с портала MedWedi.ru

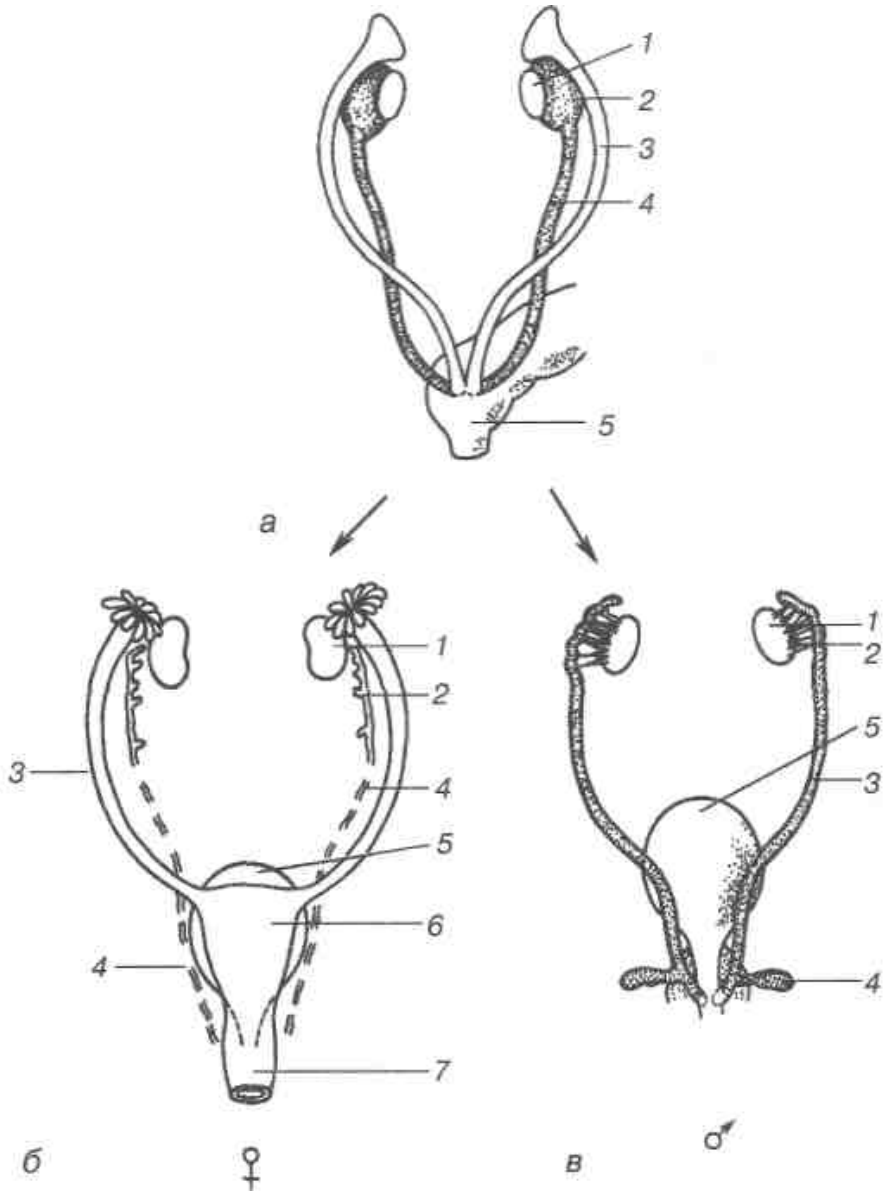


Рис. **1.26. Дифференцировка внутренних половых органов:**

а — индифферентная стадия: *1* — гонада, 2 — первичная почка, 3 — мюл-леров проток, *4*— вольфовы протоки, 5— урогенитальный синус; *б*— дифференцировка по женскому типу: *1* — яичник, 2 — остатки первичной почки, 3 — маточная труба, *4* — остатки мезонефрального протока (гартнеров ход), 5 — мочевой пузырь, 6 — тело матки, *7* — шейка матки; в — дифференцировка по мужскому типу: 7 —яичко, 2 — придаток яичка, 3 — семявыносящий проток, *4* — семенные пузырьки, 5— мочевой пузырь

части. Матка, а также трубы и верхняя треть влагалища происходят из парамезонефральных протоков. В образовании мочеполовых органов принимают участие все зародышевые листки, но главным об-

Скачано с портала MedWedi.ru

разом — средний (мезодерма). Из мезодермы развивается эпителий матки, труб и влагалища.

Развитие матки начинается с образования ее шейки. Парамезонефральные протоки у плодов длиной 40-45 мм, сливаясь в каудальном отделе, образуют шейку матки [20].

Разграничение между шейкой и влагалищем происходит в конце 4-го — начале 5-го месяца. Шейка сначала имеет цилиндрическую, а в конце внутриутробного развития коническую форму с расширением влагалищной части, причем задняя губа шейки нередко больше передней. Наружный зев до срока 27—28 нед. внутриутробного развития точечный, а в дальнейшем становится щелевидным.

У 12-недельного плода тело матки имеет двурогую форму, в 3,5 мес. оно в результате слияния становится седловидной формы, которая остается такой до 4,5 мес. Размер шейки матки превышает размер ее тела; на 33—34-й неделе шейка составляет $^{3}/_{4}$ общей длины матки, к концу беременности — $^{2}/_{3}$ длины органа. Темп роста особенно выражен на 6-м и 9—10-м месяцах развития.

Миометрий на 18—24-й неделе развития представлен в основном циркулярно расположенными пучками; в срок 27—28 нед. впервые обнаруживается продольный подслизистый мышечный слой — гистогенез миометрия можно считать завершенным. В последующие сроки антенатального развития происходят лишь усложнение строения и утолщение всех его слоев.

В развитии эндометрия можно выделить три основных этапа: 1) завершение гистогенеза к 24-й неделе; 2) пролиферативные изменения — до 32-й недели; 3) секреторные изменения — 33—40-я неделя.

В срок 18—19 нед. эндометрий не дифференцирован, сосудов мало, желез нет. В 21—22 нед. внутриутробного развития появляются закладки эндометриальных желез в виде углублений, выстланных эпителием. Вначале железы появляются в области внутреннего зева. Гистогенез эндометрия завершается в срок 24 нед., что совпадает с появлением немногочисленных трубчатых желез с призматическим эпителием, клетки которого имеют светлую протоплазму и расположенные на разном уровне овальные ядра. С этого момента эндометрий готов к функциональным преобразованиям, напоминающим изменения эндометрия в репродуктивном периоде, что свидетельствует о функциональной дифференциации эндометрия в процессе внутриутробного развития.

Скачано с портала MedWedi.ru

Пролиферативные изменения выявляются в срок 25—32 нед. Железы многочисленны, обнаруживаются и в дне матки, где на более ранних стадиях их не было. В 33—40 нед. внутриутробного развития в эндометрии фетальной матки отмечаются секреторные изменения.

Гистогенез гистоцервикса и эндометрия однотипен. С 33-недельного возраста призматический эпителий начинает покрывать влагалищную часть шейки матки. Эта гистологическая картина может считаться физиологическим явлением для плодов поздних сроков беременности и новорожденных и, по-видимому, связана с воздействием гормонов на органы-мишени в конце внутриутробного развития.

Маточные трубы формируются в виде парных образований из неслившихся в верхней трети мюллеровых тяжей. Единого мнения о времени закладки маточных труб нет, но большинство авторов считают, что зачатки труб возникают в 2,5 мес. и к 4 мес. внутриутробной жизни они уже анатомически сформированы, а к моменту рождения маточные трубы имеют относительно большую длину, извитую форму, развитый мышечный слой и узкий просвет. В срок 16—17 нед. циркулярный слой мышечных волокон отсутствует, внутренняя поверхность труб выстлана однослойным кубическим эпителием с округлыми ядрами. В 18—19 нед. уже хорошо выражен слой циркулярных мышечных волокон. Дифференциация эпителиальных клеток на мерцательные и секреторные начинается в 20—21-ю неделю внутриутробного развития. В 26-27 нед. циркулярные и продольные слои становятся отчетливыми, хорошо выражена складчатость слизистой оболочки.

В эти сроки гистогенез всех слоев завершается. В последующие периоды внутриутробного развития усиливается складчатость, появляются функциональные изменения — признаки секреции эпителия слизистой маточной трубы, отчетливо выражены реснички, хорошо заметны к концу беременности слои циркулярных и продольных мышечных волокон, менее выраженных в ампулярном конце маточных труб и хорошо — в истмическом и, особенно, в интерстициальном отделах. Таким образом, к моменту рождения девочки маточные трубы полностью сформированы.

Наружные половые органы закладываются одинаково у эмбрионов обоего пола в области клоачной перепонки (вентральная стенка клоаки). Уроректальная складка (выпячивание цел ома) делит клоаку

Скачано с портала MedWedi.ru

на два отдела: дорсальный (закладка прямой кишки) и вентральный (более обширный первичный мочеполовой синус). У эмбриона длиной 15 мм уроректальная складка достигает клоакальной мембраны, делит ее на анальную и мочеполовую части, формируя первичную промежность. С этого момента развитие кишечника и мочеполовой системы происходит изолированно.

Данные о времени закладки наружных гениталий разноречивы. Одни авторы считают, что это происходит на 5-й неделе при длине эмбриона 13—15 мм, другие — на 6-й, третьи относят их появление к 7-й неделе эмбриональной жизни. Формирование наружных гениталий соответственно полу происходит с 12-й по 20-ю неделю внутриутробного развития. У плодов мужского пола формирование наружных гениталий происходит раньше, чем у зародыша женского пола, причем их развитие контролируется андрогенами. У плодов женского пола зависимость процесса морфогенеза гениталий от состояния яичников очень слабая [9].

Основой развития наружных половых органов обоего пола является половой бугорок, лабиоскотальные валики и урогенитальный синус (рис. 1.27). У плода женского пола из этих образований формируются влагалище (его нижние две трети), клитор, большие и малые половые губы, преддверие влагалища с раздельными наружными отверстием мочеиспускательного канала и входом во влагалище. Наружные половые органы эмбрионов и плодов в срок 8—10 нед. имеют бисексуальный характер, в 11—13 нед. у плода женского пола изменяется лишь направление полового бугорка: из вентрального оно становится дорсокаудальным.

На стадии 14—16 нед. состояние наружных гениталий существенно не меняется — они только увеличиваются в размерах. Половой бугорок (клитор) выглядит особенно большим. Сохраняя дорсокаудальное направление, он резко выступает из слаборазвитых больших половых губ, которые в это время остаются узкими и плоскими. Значительные формообразовательные процессы происходят на 17—19-й неделе внутриутробного развития, когда наружные гениталии плода приобретают специфически женские черты. Происходит быстрое развитие больших половых губ; переходя спереди в лонный бугорок, а сзади сходясь под острым углом в заднюю спайку, они замыкают половую щель. Клитор увеличивается в поперечных размерах, становясь относительно короче. Из краев урогенитальной щели формируются малые половые губы, которые смыкаются над

Скачано с портала MedWedi.ru

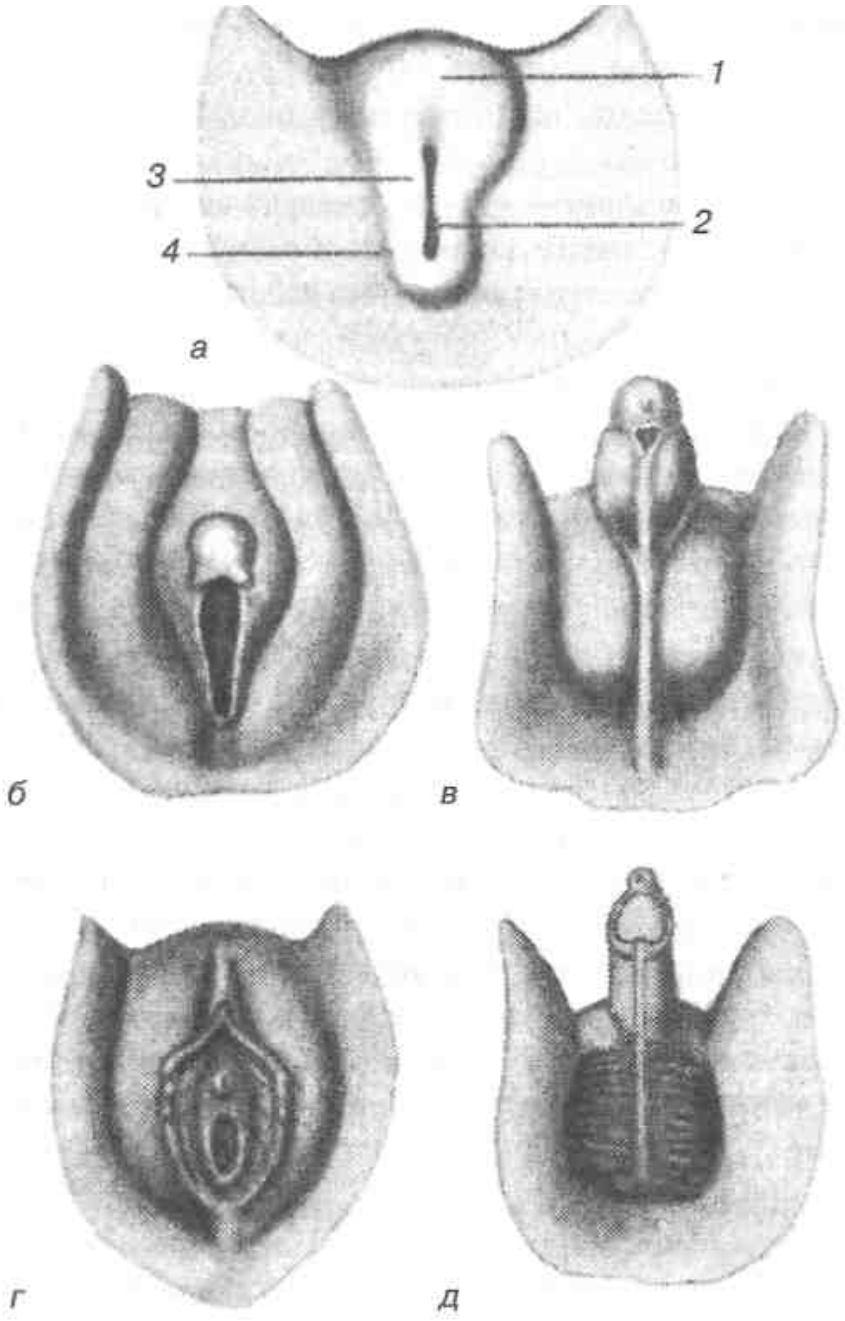


Рис. 1.27. Развитие наружных половых органов:

а — индифферентная стадия: *1* — половой бугорок, 2 — половая щель, *3* — половые складки, *4* — урогенитальная складка; б, г— стадии формирования женских органов; *в, д*— стадии формирования мужских органов

клитором в виде крайней плоти. На последующих стадиях внутриутробного развития имеет место равномерное увеличение наружных гениталий. Длина больших половых губ, как правило, равна половой

Скачано с портала MedWedi.ru

щели, они к моменту рождения упруги и замыкают половую щель. Клитор с ростом плода становится шире, не увеличиваясь в длину; у доношенного плода отношение длины клитора к его ширине приближается к 1:1.

Преддверие влагалища до 19—20-й недели внутриутробного развития сохраняет выраженную воронкообразную форму, в глубине его выявляется едва выступающая кайма девственной плевы. До сих пор нет единой точки зрения на происхождение гимена. Одни считают, что гимен и влагалище развиваются из различных частей, так как гимен имеется при аплазии влагалища. Большинство исследователей полагают, что гимен происходит из урогенитального синуса; однако существует точка зрения, что эмбриональное происхождение гимена пока неизвестно. К 24—25-й неделе преддверие значительно уплощается, девственная плева увеличивается. До 28—30-й недели она чаще имеет округлую форму со щелевидным отверстием. После 30 нед. отмечается рост нижней полуокружности девственной плевы без изменения верхней полуокружности, в связи с чем отверстие приобретает форму поперечно-серповидной щели.

Вопрос о происхождении влагалища дискутируется до сих пор. Некоторые авторы считают, что влагалище происходит из мюллеровых каналов (большая часть) и урогенитального синуса. Полагают также, что влагалище развивается только из урогенитального синуса, некоторые утверждают, что из мюллеровых каналов. Влагалище начинает формироваться на 8-й неделе внутриутробного развития. У зародыша длиной 26-47 мм влагалище — отдел парамезонефральных протоков, образовавшийся в результате слияния их каудальных концов. Это полое тонкостенное образование находится в плотном тяже мезенхимы между прямой кишкой и мочеполовой пазухой. Дистальный конец влагалищной закладки колбообразно расширен и слепо оканчивается у задней стенки мочеполовой пазухи, где происходит закладка дистального отдела. Вверху влагалище без четкой границы переходит в матку. В 17—19 нед. начинается обособление влагалища от матки. Своды закладываются в виде пролифератов, отходящих от влагалищного тяжа вверх и латерально. В 17 нед. появляется закладка заднего свода, к 18-й неделе намечается передний свод, в 19 нед. определяются и боковые. Полная канализация влагалища наступает в срок 20—21 нед. В период с 19-й по 28-ю и после 35-й недели наблюдается усиленный рост влагалища, и к моменту

Скачано с портала MedWedi.ru

рождения длина его достигает 4—5 см. Складки слизистой влагалища, хорошо выраженные при рождении, появляются в срок от 20 (продольные) до 24 нед. (поперечные). Слизистая закладка влагалища у зародыша 8—10 нед. выстлана однослойным призматическим эпителием (парамезонефрального происхождения). На 17-й неделе этот эпителий замещается многослойным плоским (эктодермального происхождения). В срок 22 нед. отмечается формирование трех основных зон эпителия (ростковая, промежуточная, поверхностная) и собственного слоя, чем и завершается гистогенез слизистой влагалища. В дальнейшие сроки внутриутробного развития, особенно в последние 2-3 нед. перед родами, в слизистой влагалища происходят выраженные процессы пролиферации, в функциональной зоне эпителия отмечается накопление гликогена.

Как видно из вышеизложенного, процесс эмбриогенеза половых органов плода женского пола весьма сложен и охватывает период времени примерно с 4-5-й до 20-й недели внутриутробного развития. Под влиянием эндо- и экзогенных факторов этот процесс может быть нарушен на любом этапе, а клиническое проявление, как правило, наблюдается в период полового созревания [58, 62, 159]. Более того, как показали исследования Н. В. Кобозевой, Ю. А. Гуркина и их учеников [19], неблагоприятные условия внутриутробного развития могут нарушить динамику формообразования гениталий, что сказывается в последующем на состоянии репродуктивной системы взрослой женщины.

Неблагоприятное течение беременности (поздний токсикоз, соматические заболевания, многократная угроза прерывания беременности, инфекции, интоксикации, профвредности и др.) может нарушать динамику формообразования гениталий, причем степень выраженности патологического процесса находится в прямой зависимости от длительности воздействия повреждающего фактора и времени этого воздействия по отношению к срокам органогенеза. Так, было показано, что при патологическом течении беременности в сравнении с физиологической беременностью у 14 % плодов выявлено отставание в развитии наружных и внутренних гениталий на срок от 2 до 17 нед. Показано также, что применение прогестерона в больших дозах может нарушать морфогенез женских гениталий. Это подтверждается данными ряда исследователей [68].

Скачано с портала MedWedi.ru

При неблагоприятном течении беременности замедлено также развитие матки у плода; особенно это касается формирования мышечного слоя, причем такое замедление нередко сочетается с незавершенной тканевой дифференцировкой эндометрия и эндоцервикса. В последующие годы постнатального развития это может привести к гипоплазии матки. При особо неблагоприятных условиях в период органогенеза *аномалии матки* (двойная матка, ее агенезия) обнаруживались в 6 % наблюдений.

Исследование труб плода показало, что при действии неблагоприятных факторов в 1-й половине беременности происходит запаздывание гистогенеза эндосальпинкса, а при действии в более поздние сроки — отставание развития секреторной функции слизистой оболочки. Кроме того, при патологическом течении беременности обнаружена выраженная асимметрия труб (правая труба значительно длиннее), что объясняет более частое возникновение первой беременности в правой маточной трубе. (Известно также, что у значительного числа первобеременных с внематочной беременностью преморбидный фон отягощен неблагоприятным антенатальным развитием.)

Таким образом, внутриутробный период развития репродуктивной системы является не только сложным, но и весьма важным в отношении возможного формирования различных патологий в постнатальном периоде жизни женщины; отсюда очевидна необходимость мер по созданию оптимальных условий развития плода. В фетальном периоде особо уязвимыми являются как период эмбриогенеза (имплантация, плацентация), так и периоды дальнейших морфологических и функциональных преобразований гениталий. Характер возможных отклонений во внутриутробном развитии определяется не столько типом повреждающего фактора, сколько продолжительностью его воздействия и сроком беременности, в котором действует этот фактор.

Проявление неполноценности репродуктивной системы редко наблюдается сразу после рождения. Чаще всего патология проявляется в период полового созревания, когда происходит активизация функции репродуктивной системы.

Период новорожденности. Период новорожденности продолжается 2-3 нед. после рождения. При рождении девочка (при нормальных условиях внутриутробного развития) имеет четко дифференцированные по женскому типу наружные и внутренние половые органы. Большие половые губы достаточно хорошо развиты, но часто не

Скачано с портала MedWedi.ru

полностью прикрывают малые. Нередко отмечается при рождении отечность и легкая гиперемия половых губ. Клитор хорошо заметен и несколько больше по своим размерам, чем в последующие периоды жизни девочки. Малые губы, как правило, хорошо заметны, не полностью прикрыты большими половыми губами. Кожа тонкая, слегка пигментированная, часто покрыта первородной смазкой. Вестибулярные железы не функционируют.

Девственная плева расположена более глубоко, чем в последующие годы. Величина, форма и вид девственной плевы у новорожденной девочки вариабельны.

Влагалище расположено параллельно вертикальной оси тела, длина его колеблется от 25 до 50 мм. Своды влагалища, особенно задний, можно визуализировать. В этот период складчатость влагалища выражена значительно больше, чем в последующий период жизни девочки. Более того, кольпоцитограмма свидетельствует о значительном эстрогенном влиянии на влагалищный эпителий. В мазке, взятом из влагалища новорожденной девочки, определяется высокий эозинофильный и кариопикнотический индекс (КПИ). Реакция влагалищного содержимого кислая: обнаруживаются палочки молочнокислого брожения (палочки Дедерлейна). К концу периода новорожденное™ эпителиальный пласт значительно уменьшается, в мазках начинают преобладать парабазальные и базальные клетки, микрофлора кокковая.

Матка новорожденной девочки располагается в брюшной полости. Средний размер матки 3 см, масса ее около 5 г. Тело матки имеет чечевицеобразную форму со слегка вогнутым (седловидным) дном. Соотношение длины тела и шейки 3:1. Угол между телом и шейкой не выражен. Миометрий у новорожденной девочки хорошо развит. Эндоцервикс, как и эндометрий, образует большое количество складок, а при микроскопическом исследовании эндометрия обнаруживают, как правило, секреторные изменения. Внутренний зев не сформирован, наружный имеет щелевидную форму, причем в области наружного зева нередко можно обнаружить псевдоэрозию. Цервикальный канал заполнен густой слизью, которая может находиться и во влагалище. После рождения секреторный эндометрий подвергается десквамации, что может сопровождаться менструальноподобными выделениями из половой щели.

У новорожденной девочки маточные трубы длинные (в среднем, 3,5 см), извиты вследствие относительно широких связок, с хорошо

Скачано с портала MedWedi.ru

развитым мышечным слоем, правая труба обычно несколько длиннее левой (разница около 5 мм).

Яичники новорожденной девочки расположены в брюшной полости, имеют цилиндрическую или призматическую форму, вытянуты в длину которая составляет от 15 до 25 мм. Гистологическое строение яичников по сравнению с яичниками взрослых женщин отличается обилием примордиальных фолликулов. Количество ооцитов в яичниках колеблется, согласно разным авторам, в пределах от 500 000 до 700 000 в каждом. Кроме того, яичник новорожденной девочки характеризуется выраженным процессом атрезии фолликулов на всех стадиях их развития. К особенностям яичника новорожденной девочки относятся: наличие тонкой белочной оболочки, анизоцитоз гранулезных клеток, умеренная лютеинизация тека-клеток [20].

Таким образом, период новорожденности отличается от следующего периода — нейтрального — размерами матки, состоянием эндометрия, эндоцервикса и эпителия влагалища. Особенности состояния репродуктивной системы в период новорожденности свидетельствуют, во-первых, о способности органов-мишеней к реакции на гормональное воздействие вследствие достаточно высокой дифференцировки уже к моменту рождения и, во-вторых, о наличии достаточного количества гормонов, воздействующих на репродуктивные органы перед рождением. Внешние проявления такого воздействия, возникающие у некоторых новорожденных, получили название гормонального или полового криза (менструальноподобная реакция, отек наружных половых органов, нагрубание молочных желез). Это транзиторное состояние, связанное с изменением гомеостаза после рождения, является физиологическим и не требует врачебного вмешательства.

В нейтральном периоде, или периоде детства (до 7 лет), наружные и внутренние половые органы развиваются медленно. У девочки до 7 лет большие половые губы не полностью прикрывают малые, клитор небольшой. Малые вестибулярные железы на латеральной поверхности половых губ появляются в 3 года, на медиальной — в 4 года; созревание этих желез наступает в 6 лет. Большие вестибулярные железы в период детства мало дифференцированы.

В период детства влагалище увеличивается медленно, длина его в 6—7 лет 4,5—5,5 см; слизистая тонкая, бледно-розового цвета, эпителиальный пласт имеет не более 4-5 слоев, состоит из базаль-

Скачано с портала MedWedi.ru

ных и парабазальных клеток. Складчатость влагалища выражена очень слабо. Реакция влагалищного содержимого щелочная или нейтральная, флора влагалища изменчива: чаще встречаются диплококки, стафилококки, стрептококки, кишечная палочка. В мазках из влагалища обнаруживаются только клетки глубоких слоев и единичные лейкоциты. Особенности влагалища в период детства предрасполагают к частому возникновению вульвовагинитов именно в этом возрасте.

Матка в первые 2 года жизни по сравнению с периодом новорожденности уменьшается в размерах. В последующем увеличение ее размеров происходит медленно, причем в основном в длину. На эхограмме у девочек 6—7 лет матка определяется как образование цилиндрической формы, длина ее в среднем составляет 3,3 см. Шейка матки на эхограмме не визуализируется, а при вагиноскопии она выглядит конической. В этот период начинает изменяться соотношение тела и шейки матки, к 7 годам составляя 1,5:1. К 3-летнему возрасту дно матки опускается до уровня плоскости входа в малый таз. Следует помнить (при оперативных вмешательствах на органах малого таза), что маточная артерия в детстве не извилиста и располагается не у самой боковой поверхности матки, а на 10-12 мм латеральнее ее. Мочеточник соприкасается со средней частью шейки матки, а затем, до вхождения в мочевой пузырь — с передней стенкой влагалища.

Яичники в период детства по размерам меняются незначительно, небольшое увеличение их размеров происходит в возрасте 4-6 лет. Согласно данным *эхографического исследования,* яичники в детстве располагаются или высоко в малом тазу, или на границе входа в малый таз у его стенок; размеры яичников в детстве в среднем составляют 1,7 х 1,3 х 1,6 см. В яичниках имеется небольшое количество растущих и созревающих фолликулов, количество примордиальных фолликулов снижается по сравнению с периодом новорожденности вдвое. Созревание фолликулов не имеет циклического характера.

Таким образом, в периоде детства наружные и внутренние половые органы увеличиваются медленно.

В этом периоде молочные железы, оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, равно как и менструации, при физиологическом развитии отсутствуют.

Период полового созревания. После периода детства начинается период полового созревания, включающий в себя препубертат-

Скачано с портала MedWedi.ru

ный, пубертатный и подростковый периоды. В этот переходный от детства к половой зрелости период происходит активация половых желез, обусловливающая быстрое соматическое половое развитие девочки. К концу периода полового созревания организм девушки в анатомическом и функциональном отношении готов к продолжению рода.

В *препубертатном периоде* наблюдается скачок роста, появляются *вторичные половые признаки,* происходит дальнейшее развитие половых органов. Заканчивается этот период появлением *менархе.* В пубертатном и подростковом периодах завершается развитие вторичных половых признаков, замедляется рост, появляются овуляторные циклы. Завершение полового и соматического развития, наступающее к концу подросткового периода, знаменует собой готовность организма к деторождению.

Период полового созревания, согласно современным представлениям, начинается в 8—9 и заканчивается в 17-18 лет, причем препубертатная фаза заканчивается к 13—14 годам, пубертатная — к 15-16, а подростковая — к 17-18 [20, 159].

В период полового созревания наружные и внутренние половые органы продолжают увеличиваться в размерах.

В препубертатном периоде увеличение наружных половых органов происходит за счет разрастания жировой ткани. К концу препубертатного периода гимен располагается более поверхностно, чем в периоде детства, начинают функционировать большие вестибулярные железы. В пубертатном периоде наружные гениталии приобретают сходство с таковыми взрослых женщин.

Влагалище увеличивается довольно интенсивно, достигая к концу полового созревания длины 10,5-11,0 см. Влагалищные своды, которые в препубертатном периоде становятся более выраженными, к концу пубертатного периода уже хорошо сформированы. Складчатость влагалища хорошо выражена. Уже в препубертатном периоде увеличивается толщина эпителиального пласта: у 9-летней девочки количество промежуточных и поверхностных клеток не превышает 10 % (преобладают в мазке парабазальные), в 11 лет промежуточные и поверхностные клетки превалируют (КПИ достигает 30%, эозинофильный индекс — от 1 до 20 %). Верхняя часть влагалища раньше реагирует на гормональное воздействие, чем эпителий нижней части вагины, о чем свидетельствуют данные *кольпоцитограммы.* Кроме утолщения слизистой, отмечается появление эластичности стенок

Скачано с портала MedWedi.ru

влагалища и паравагинальных тканей; непосредственно перед менархе усиливается секреция цервикальных больших вестибулярных желез (особенно после менархе). Увеличение секреции в этот период является физиологическим (пубертатные бели) и не нуждается в лечении. В этом периоде появляется палочка Дедерлейна, реакция влагалищного содержимого сдвигается в кислую сторону. В пубертатном периоде кольпоцитограмма уже нередко отражает цикличность изменений во влагалищном эпителии.

Матка в период полового созревания быстро увеличивается в размере, изменяется соотношение между длиной ее тела и шейки, которое в препубертатном периоде составляет 1:1, а в пубертатном — 2:1, причем угол между телом и шейкой к концу пубертатного периода хорошо выражен. Масса матки быстро нарастает: в 10 лет она составляет в среднем 4,2 г, в 11—12 лет — около 7 г, в 16 лет — 23 г, а к концу периода полового созревания — около 50 г (т.е. достигает массы матки нерожавшей взрослой женщины). Особенно быстрое увеличение внутренних половых органов наблюдается после менархе. Маточная артерия располагается вдоль боковой поверхности, появляется извилистость, характерная для зрелого возраста; эндометрий утолщается, происходит четкое разделения на функциональный и базальный слои; уже в препубертатном периоде появляется перистальтическое сокращение труб. *Эхографические исследования* в период полового созревания выявляют четкую динамику размеров матки (рис. 1.28), причем эхографическая картина коррелирует с

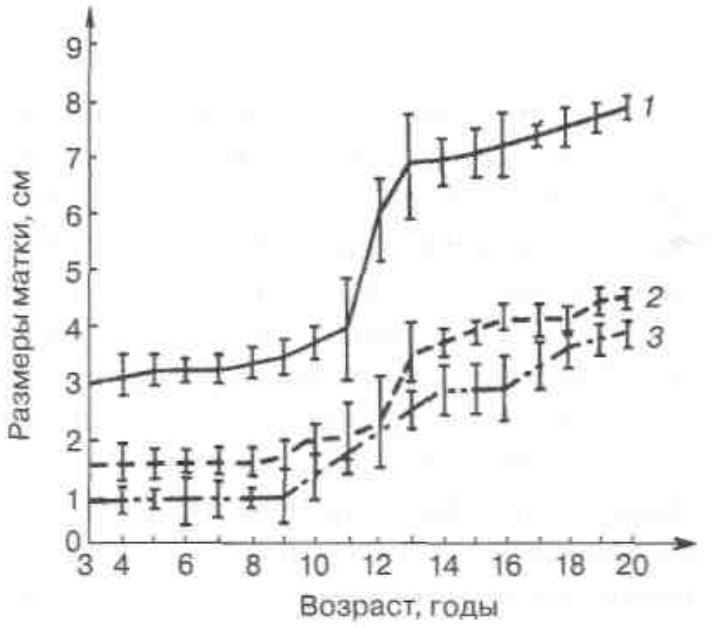


Рис. 1.28. Динамика роста размеров матки в детстве и в период полового созревания:
1 — длина; 2 — ширина; 3 — переднезадний размер матки

Скачано с портала MedWedi.ru

развитием вторичных половых признаков и гинекологическим возрастом девушки. У менструирующих девушек при ультразвуковом исследовании (УЗИ) определяется срединная структура матки.

Яичники в период полового созревания увеличиваются, **что** наглядно видно при УЗИ (рис. 1.29). В препубертатном периоде, согласно данным УЗИ, в 8—9 лет яичники находятся еще высоко, объем их в среднем составляет около 2,49 см^3. В 10—11 лет яичники смещаются в полость малого таза, располагаются приблизительно на 2—4 см выше от углов матки, объем их около 3—4 см^3. В 12—13 лет у менструирующих девочек яичники располагаются у углов матки, объем их около 5,15 см^3.

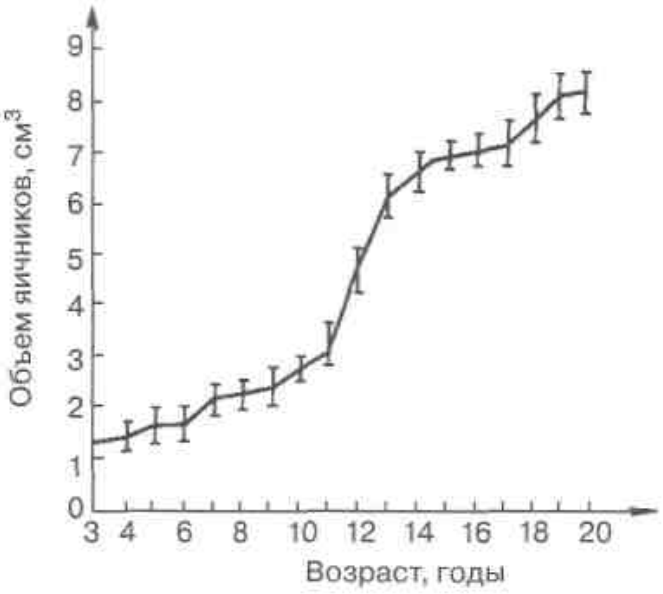


Рис. 1.29. Динамика роста объема яичников в детстве и в период полового созревания

В пубертатном и подростковом периодах яичники расположены так же, как у взрослой женщины, а объем их составляет 6,88 и 8,81 см^3 соответственно. В яичниках и эндометрия в пубертатном и подростковом периодах преобразования приобретают циклический характер аналогично репродуктивному периоду.

В конце полового созревания завершается анатомическое и функциональное формирование половых органов и они становятся готовы полноценно осуществлять репродуктивную функцию.

Параллельно с изменениями в репродуктивной системе, несколько отставая от них по времени, наблюдаются соматические изменения, характерные для периода полового созревания. Соматические изменения, сопровождающие начало, развитие и окончание

Скачано с портала MedWedi.ru

полового созревания у девочек, определяются влиянием эстрогенов и андрогенов, выделяемых яичниками и, в меньшей степени, надпочечниками. Под влиянием эстрогенов увеличиваются молочные железы, матка, жировая клетчатка распределяется по женскому типу. Андрогены у девочек способствуют появлению и развитию лобкового и подмышечного оволосения. Совместное действие этих гормонов обусловливает ускорение роста костей, а также увеличение наружных половых органов.

Роль прогестерона в формировании вторичных половых признаков невелика. Он способствует пролиферации альвеол молочных желез.

Последовательность внешних проявлений периода полового созревания имеет свои закономерности.

Вначале происходит рост костей таза и усиливается отложение подкожной жировой клетчатки в этой области, а в пубертатном периоде у девушки формируется характерный женский облик. На фоне изменения общего облика развиваются вторичные половые признаки, причем характерна строгая последовательность их возникновения, что является одним из критериев правильности течения периода полового созревания: вначале наблюдается скачок роста, затем начинают развиваться молочные железы, появляется оволосение, и только после этого наступает менархе.

Ряд анатомических и антропометрических признаков, по которым уже новорожденного ребенка можно причислить к одному или другому полу, называют первичными половыми признаками. В препубертатном периоде усиливается выраженность вторичных половых признаков. Этот процесс продолжается в пубертатном периоде. Признаки появляются примерно в такой последовательности: 8—9 лет — быстрое увеличение окружности таза, появление жировой ткани на бедрах; 9—10 лет — рост сосков; 10—11 лет — начало роста молочных желез; 11 лет — рост волос на лобке; 12—13 лет — пигментация сосков, увеличение молочных желез; 13—14 лет — рост волос в подмышечных впадинах. Менархе наступает в 12— 13 лет; в 15 лет — установление двухфазных менструальных циклов; в 15—16 лет могут возникать угри; 16—18 лет — замедление роста скелета.

Возможны отклонения от названных сроков. Например, такой признак, как появление менархе, подвержен большим колебаниям.

Оценка развития вторичных половых признаков проводится по степеням. Развитие вторичных половых признаков отечествен-

Скачано с портала MedWedi.ru

ные и зарубежные авторы обозначают по-разному. Большинство отечественных авторов отсчет полового развития начинают с нулевой стадии, т.е. $Ma_0P_0Ax_0$ — отсутствие развития молочных желез и оволосения, $Ma_1P_1Ax_1$ — обозначает начальные стадии, а формула Ma_{3_4}, $P_3Ax_3Me_+$ свидетельствует о завершении развития вторичных половых признаков при наличии менструальной функции.

В зарубежной литературе принята система условных обозначений развития вторичных половых признаков, предложенная Tanner, где отсчет начинается с $Ma_1P_1Ax_1$ (препубертатной стадии).

Развитие молочных желез на начальных этапах затрагивает лишь ареолу, которая становится более сочной, пигментируется. Вслед за этим начинается формирование железистой ткани. Сначала она определяется в виде субареолярного узелка, а позднее распространяется за пределы ареолы, в последующем формируется молочная железа, соответствующая контурам ее у взрослой женщины.

Оволосение на лобке и в подмышечной области. При сравнении сроков начала и характера оволосения у девочек и мальчиков выявляется различие: оволосение у девочек наступает раньше, чем у мальчиков. Однако во времени их появления имеются индивидуальные различия. У большинства детей обоего пола оволосение подмышечной области начинается через 1,5—2 года после оволосения на лобке и достигает максимума развития в возрасте старше 20 лет. Характер оволосения и его интенсивность определяются полом и наследственными факторами. Так, женский тип оволосения на лобке характеризуете горизонтальной границей, в то время как мужскому типу соответствует рост волос и по белой линии живота. Интенсивность оволосения в подмышечных впадинах и на лобке, как правило, несколько меньше выражена у представителей монголоидной расы.

Первая менструация — менархе. Особого внимания заслуживает время наступления менархе, которое, согласно современным данным, происходит обычно в возрасте 12—14 лет.

Существует понятие «гинекологический возраст», который исчисляется годами, прошедшими после появления менархе; таким образом, его можно считать одним из критериев половой зрелости.

В месяцы, предшествующие появлению менархе, у большинства девочек обнаруживается непродолжительная, неинтенсивная ежемесячно возникающая боль в животе. Кроме того, меняется характер белей, которые становятся более обильными.

Скачано с портала MedWedi.ru

Средний возраст девушек в момент наступления менархе — 13 лет, физиологические вариации — в пределах от 9 до 15 лет По-явление менархе вне обозначенных пределов является одним из тре-вожных признаков. В этом случае девочка нуждается в серьезном обследовании.

С самого начала для большинства девочек характерна 28-30-дневная продолжительность *менструального цикла;* собственно менструация (регулы) продолжается, как правило, 3-5 дней (максимум — 7). У 80% девушек менструальные циклы сразу становятся регулярными. Нередко первые приходы менструации характеризуются большими и неодинаковыми интервалами — от 1,5 до 3 мес. и даже больше (последнее обстоятельство требует обращения к врачу). Продолжительность кровоотделения и количество теряемой крови при менархе тоже весьма вариабельны. В патологических случаях возникает гиперполименорея. Срок наступления менархе зависит от ряда обстоятельств, из которых одни (климат, географическая широта, национальность и некоторые другие) малозначимы, иные (материально-бытовые условия, состояние здоровья, конституция, наследственность и т.д.) более существенны. Относительно влияния различных экзо- и эндогенных факторов на возраст, когда наступает менархе, имеется много разноречивых данных. Например, условия антенатального развития, если они были неблагоприятными, могут существенно отразиться на течении пубертатного периода. Определенное значение имеют генетические факторы. Так, по некоторым данным, разница в возрасте появления менархе у однояйцовых близнецов значительно меньше, чем у двуяйцовых.

Интересны данные относительно возраста появления менархе в зависимости от климата и температуры окружающей среды. До сих пор существует мнение, что у детей, живущих в жарком климате, половое созревание начинается раньше, чем в странах с умеренным климатом. Современные данные опровергают зависимость возраста менархе от климата. Так, возраст наступления менархе у девочек в тропиках и в холодной Аляске примерно одинаков. По данным, имеющимся в нашей стране, в различных климатогеографических условиях в возрасте наступления менархе также не обнаруживается существенной разницы. Исключение составляет высокогорье, где, как правило, менструации наступают позже.

Особое значение в определении сроков появления менархе имеет стресс. Принято считать, что психофизиологическая реакция на

Скачано с портала MedWedi.ru

различные стрессорные воздействия стереотипна, а развитие различных нарушений при воздействии стресса определяется теорией «слабого звена» или «слабого органа». Эффект стрессорного воздействия, согласно мнению Selye, иногда обусловлен не столько воздействием, сколько восприятием его человеком. Это обстоятельство приобретает особое значение для подростка, когда даже незначительные, с общепринятой точки зрения, события могут приобретать силу тяжелого стресса. Известно, что подростки по сравнению со взрослыми хорошо переносят катастрофы и стихийные бедствия и очень сильно реагируют на конфликтные ситуации, касающиеся их личности, потерю близких, развод родителей и т.д. [24]. В связи с этим особое место в подростковой психиатрии занимают психогенные факторы в микросоциальной среде. Влияние стресса на становление менструальной функции у подростков не вызывает сомнения, и ему как фактору, влияющему на возраст менархе и нарушение менструальной функции в ранние периоды полового созревания, придается большое значение [6].

Освещенность и сезонность тоже играют определенную роль в рассматриваемом процессе, однако сведения по этому поводу крайне малочисленны и касаются, в основном, экспериментального материала. Так, например, одну из причин более раннего полового созревания у детей ряда технически развитых стран усматривают в широком применении искусственного освещения.

Для своевременного начала и правильного течения периода полового созревания имеет значение величина массы тела [57]. Показано, что у полных девочек менструальная функция начинается раньше, чем у худых. Принято считать, что менархе наступает после того, как девочка достигает определенных массы тела и роста.

Ряд авторов показали, что менархе у девочек США наступает в 12,9 ±0,1 лет при достижении массы тела 47,8 ± 0,5 кг. Особая роль отводится количеству подкожной жировой клетчатки и ее соотношению с массой тела девочки. Так, менструальная функция начинается, когда жировой слой составляет 22 % массы тела; к 18 годам этот показатель увеличивается до 28 %, а при снижении жирового слоя до 10—15 % общей массы тела менструальная функция прекращается.

Согласно нашим данным, менархе наступает при достижении девочкой роста 159,6—162,3 см при массе тела 44—47 кг. Более того, выявлена зависимость частоты нарушений менструальной функции в периоде полового созревания от массы тела.

Скачано с портала MedWedi.ru

При дефиците и, особенно, при избыточной массе тела у подростков нарушения менструальной функции наблюдаются в 2—4 раза чаще по сравнению с девушками с оптимальной массой тела.

Для периода полового созревания характерен и пубертатный скачок роста. Как известно, наружные размеры тела определяются в первую очередь размерами и формой его костных элементов, а также развитием скелетной мускулатуры и распределением жировой ткани. Длина тела зависит от интенсивности и продолжительности роста компонентов скелета.

Изменение скелета, костный возраст. Наиболее высокий темп роста костного скелета наблюдается в конце внутриутробного периода, затем темп резко замедляется, и второй, наиболее выраженный подъем наступает накануне периода полового созревания. Таким образом, пик роста у человека расщеплен на две фазы — внутриутробный период и время, предшествующее созреванию. Еще с конца XIX в. было известно, что у девочек отмечается значительное ускорение роста в течение последних лет перед наступлением менархе, причем скачок роста тем интенсивнее, чем раньше наступает первая менструация.

Пубертатный скачок роста у девочек начинается раньше, чем у мальчиков, но выражен в меньшей степени.

На протяжении препубертатного периода рост девочек преобладает над ростом мальчиков. Особенно интенсивный рост костей таза относят к 10—14 годам. Однако и в 17 лет размеры таза девушки все еще уступают (на 0,5—2,0 см) размерам таза половозрелой женщины. Это относится в первую очередь к наружной конъюгате. Возрастные изменения некоторых костей настолько специфичны, что учитываются при изучении патологии полового созревания. Биологический (костный) возраст должен соответствовать календарному (± 1 год). Чаще всего используется рентгенологическая характеристика костей кисти и лучезапястных суставов. Так, например, первичные ядра окостенения в трехгранной кости появляются в 2-4 года, в полулунной — в 3—5, в ладьевидной — в 5—6, в гороховидной — 8—11 лет. Окончательное слияние ядер окостенения кисти относится к 16—20 годам. Детские гинекологи должны учитывать показатели физического развития девочек. Если костный возраст опережает паспортный, то можно думать, в частности, о гиперандрогении.

Имеются сведения о прямой зависимости прорезывания постоянных зубов от процессов соматического и полового развития.

Скачано с портала MedWedi.ru

Так, 1-я фаза ускоренного развития постоянных зубов у девочек наблюдается в возрасте с 5 до 6 лет (развиваются первые моляры и центральные резцы, а в нижней челюсти — латеральные резцы); затем годовые прибавки уменьшаются, и 2-я фаза ускоренного развития постоянных зубов наступает в конце препубертатного периода — в 10—11 лет. Состояние костей кисти также позволяет установить срок наступления периода полового созревания. По костному возрасту гораздо точнее, чем по росту, массе и ежегодному приросту тела и, тем более, календарном возрасту, определяют и возраст, в котором наступает менархе.

Так, многие авторы показали, что независимо от календарного возраста появление сесамовидной кости I пальца совпадает с началом оволосения на лобке и увеличением молочных желез и предшествует менархе на 1,5—2 года. Другие авторы считают, что появление сесамовидной кости (к 10,5 годам) свидетельствует о начале пубертатного периода. Появление синостоза I пястной кости совпадает по времени с началом менструальной функции.

Наибольшая прибавка роста происходит в 10—11 лет, составляя в эти годы в среднем 8 см. Увеличение роста в этом возрастном периоде в основном связано с удлинением ног, а после 14 лет — преимущественно с увеличением длины туловища.

Увеличение роста и массы тела до 14 лет происходит синхронно. Так, если в 14 лет среднегодовое увеличение длины тела составляет 4 см (в 11 лет — 8 см), то увеличение массы — 6,2 кг (в 11 лет — 4,8 кг). Ширина плеч больше всего увеличивается в возрасте 14 лет, а размер таза, особенно поперечный, — в возрасте 13—15 лет. С 16 лет интенсивность роста таза снижается, но и после 17 лет у большинства девушек он еще продолжается. Так, по данным многих авторов, лишь у 50 % обследованных девушек размер таза в возрасте 17—18 лет соответствовал таковому взрослых женщин.

Суммируя возрастную последовательность появления вторичных половых признаков у девочек в период полового созревания, можно согласиться с Л. Н. Улановой и соавт. [42], которые предлагают стандарты развития, приведенные в табл. 1.3.

Согласно нашим данным, у 5 % девочек уже в 8 лет отмечается увеличение молочных желез до Ma1, почти у половины девочек (45 %) начало увеличения молочных желез происходит в возрасте 11 лет.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 1.3

Возрастные параметры полового развития

Половая формула	Средний возраст, годы	Возрастные границы, годы
PoAXoMa1	10,3	8,7-11,9
$P_1Ax_0Ma_1$	11,7	9,9-13,5
$P_2Ax_2Ma_2$	11,9	10,3-13,5
$P_3Ax_{2-3}Ma_3$	12,8	11,2-14,4
$P_2Ax_{12}Ma_3Me_+$	12,8	11,2-14,4
$P.Ax_2Ma_3Me_+$	13,8	12,2-15,4
$P_3Ax_2Ma_3Me_+$	14,2	12,8-15,6
$P_3Ax_3Ma_{3\_4}Me_+$	15,2	13,6-16,8

Примечание: P — лобковое оволосение; *Ax* — оволосение подмышечных впадин; *Ma* — развитие молочных желез. Цифры при обозначениях указывают на степень выраженности соответствующих признаков.

Литературные данные и собственный опыт позволяют считать, что появление вторичных половых признаков до 8 лет, отсутствие молочных желез и оволосения в 13-14 лет и менархе в 15—16 лет следует расценивать как отклонение полового развития девушки от нормы.

Обсуждая течение периода полового созревания в современных условиях, нельзя не упомянуть о проблеме ускорения темпов развития *Homo sapiens* за последнее столетие, что получило название *акселерации* развития, при этом постепенное смещение в сторону более раннего созревания трактуется как одно из проявлений вековой тенденции развития. Анализ изменения полового и физического развития московских школьниц за 10 лет (с 1963 по 1973 г.) показал, что в среднем рост школьниц увеличился на 4 см, масса тела — на 4 кг, окружность грудной клетки — на 3 см.

Как полагают ученые, изучающие вопросы акселерации, последняя проявляется в изменении исходного уровня развития (более крупные размеры тела при рождении), ускорении его темпов, более раннем наступлении менархе и абсолютном увеличении показателей физического развития (у взрослых).

Проблема акселерации еще до конца не исследована. Упоминание о ней при рассмотрении периода полового созревания необхо-

Скачано с портала MedWedi.ru

димо прежде всего потому, что нередко понятие ускорения начала периода полового созревания ошибочно отождествляют с наступлением половой зрелости.

В связи с доказанным многими авторами ускорением процесса полового созревания нередко возникает вопрос, а не отмечается ли более раннего наступления половой зрелости в современных условиях. Согласно представлениям как отечественных, так и ряда зарубежных ученых о половой зрелости, на этот вопрос следует ответить отрицательно.

Под термином «пубертатный период» подразумевают достижение способности к воспроизведению жизнеспособных половых клеток и их выделению. Однако применительно к женскому организму, как писали Б. Донован и Д. Тен Бош в 1965 г., в это понятие следует включить также способность выносить плод. Еще в древности было известно, что есть два понятия — puberty и nubility. Если puberty обозначало возраст, когда определенные участки тела покрываются волосами, то nubility (nubis — покрывало) означало возраст, в котором девушка может надеть брачные одежды, т.е. выйти замуж. Во французском словаре 1819 г., как отмечает Montague, уже подчеркивалась разница между nubility и puberty; способность вступить в брак предполагает достижение всеми органами той степени развития, которая достаточна для того, чтобы мужчине зачать ребенка, а женщине вынести все тяготы беременности, родов и их последствий.

Анализируя данные литературы и исходя из собственного опыта, мы полагаем, что *половую зрелость* следует связывать не столько с появлением менструации, развитием половых признаков и способностью к зачатию, а главным образом — со способностью выносить, родить, вскормить и воспитать здорового ребенка без ущерба для его здоровья и здоровья самой женщины.

Согласно мнению большинства отечественных ученых, половая зрелость во всех климатогеографических областях нашей страны наступает не раньше 17—18 лет.

Таким образом, *период полового созревания* является очень ответственным и своеобразным критическим периодом постнатального развития женщины, который зачастую определяет всю ее дальнейшую жизнь.

Изложенные выше морфофизические особенности развития женского организма ставят вопрос о функциональной активности

Скачано с портала MedWedi.ru

различных звеньев репродуктивной системы в этот период, механизмах, обеспечивающих эту активность, а также о взаимодействии между репродуктивной системой и другими эндокринными системами организма.

По данным литературы, наименее изученными являются внутриутробный период, период новорожденности (от рождения и до 10 дней) и нейтральный период (1—7 лет).

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями было продемонстрировано, что основные звенья эндокринной системы, в том числе и элементы репродуктивной системы, начинают функционировать еще в антенатальном периоде онтогенеза.

В силу того, что особенности функционального состояния репродуктивной системы и эндокринного статуса плода в динамике внутриутробного развития детально описаны во многих отечественных и зарубежных монографиях, посвященных этой проблеме [19, 21, 61], мы лишь коротко остановимся на основных закономерностях формирования функций репродуктивной системы и некоторых других эндокринных систем, влияние которых на репродуктивную систему установлено.

Патоморфологические и гистохимические исследования гипоталамо-гипофизарных структур плода в условиях нормы и патологии крайне ограничены в связи с трудностями работы с человеческими эмбрионами. Установлено, что первый период активации нейронных структур гипоталамуса (активация нейросекреции) относится к 20—25-й неделе беременности и соответствует формированию прямых связей между гипоталамусом и гипофизом. Следующее повышение нейросекреторной активности имеет место в 32—34-ю неделю эмбрионального развития и, по всей видимости, сопряжено с формированием тесных внутритканевых связей между нейросекреторными клетками и элементами нейроглии, а также со снижением чувствительности к нейрогормонам клеток органов-мишеней. Известно, что именно в этот период внутриутробного развития происходит повышение функциональной активности почти всех эндокринных желез плода.

Возможно, именно в это время формируются прямые и обратные связи между гипоталамусом и железами эндокринной системы. Высказываются предположения, что гипоталамическая нейросекреЦия уже внутриутробно обеспечивает высокий уровень защитно-

Скачано с портала MedWedi.ru

приспособительных реакций и способствует адаптации организма плода в процессе родового акта и сразу после рождения [170].

При физиологическом развитии плода дифференцировка клеточных элементов аденогипофиза происходит поэтапно. Для I этапа характерно преобладание базофильных клеточных элементов с активизацией в срок 18—20 и 27—29 нед. беременности; на II этапе происходит увеличение оксифильных клеточных элементов с активизацией в срок 27-35 и 36—40 нед. внутриутробного развития.

Показано, что период повышения функциональной активности аденогипофиза имеет место в 9-12-ю и 26-30-ю недели внутриутробного развития. Между 36-й и 40-й неделей снижаются и метаболические процессы в аденогипофизе. Авторы рассматривают этот период как подготовительный к раннему постнатальному периоду, когда происходят гистофизиологические изменения аденогипофиза плода, приуроченные к моменту родов и биологически предопределенные [19].

Согласно природе генетического определения пола, слияние яйцеклетки со спермием — носителем Х-хромосомы определяет развитие из образовавшейся зиготы зародыша женского пола. Для формирования яичников, половых органов и всех признаков женского организма не требуется каких-либо дополнительных эндокринных индукторов, кроме тех, которые обеспечивает материнский организм. В процессе развития яичник проходит ряд последовательных стадий, результатом которых являются его клеточная дифференцировка и становление функции.

Половая железа в 7—8 нед. эмбрионального развития содержит все элементы, необходимые как для будущего яичника, так и для семенника. Размножение половых клеток наблюдается на всех стадиях внутриутробной жизни, однако наибольшей интенсивностью оно отличается в срок 8—10 нед. Есть данные, указывающие на наличие стероидогенной активности женских половых желез в это время. В 10—20 нед. внутриутробного развития все половые клетки проходят начальные стадии оогенеза. Первые примордиальные фолликулы обнаруживаются на 18—20-й неделе внутриутробного развития на границе мозгового и коркового слоя. В дальнейшем этот процесс распространяется на более периферические зоны яичника. К моменту родов в коре яичников практически нет яйцевых шаров.

Исследование функционального состояния яичников плода обнаружило постоянную активность в клетках яйцевых (пфлюге-

Скачано с портала MedWedi.ru

ровыгх) шаров в половых клетках, гранулезе, ткани теки, интерстициоцитах и блуждающих клетках. Стероидпродуцирующая активность клеток теки, образующих два типа скоплений — внутреннюю оболочку фолликулов и интерстициальную железу, — проявляется примерно в 30 нед. внутриутробного развития, т.е. к моменту стадии полостных фолликулов, причем максимум активности наблюдается в последний месяц внутриутробного существования. В ряде случаев имеет место под влиянием хорионического гонадотропина (ХГ) псевдолютеинизация ткани теки в яичниках зрелых плодов и новорожденных [19].

Как упоминалось выше, на всем протяжении внутриутробного развития размер и масса правого яичника больше, чем левого. Эту асимметрию в развитии яичников связывают с неодинаковой (неравноценной) иннервацией и кровоснабжением гонад. Соответственно анатомо-морфологической правосторонней асимметрии обнаруживается и большая стероидогенная (функциональная) активность правого яичника.

Ряд авторов [19, 20] выделяют два критических периода во внутриутробном развитии половой железы; 1-й период характеризуется заселением гоноцитами закладки и относится к 5—9-й неделе внутриутробной жизни; 2-й период связан с усиленным развитием фолликулов и приходится на 28—33-ю неделю.

Остановимся теперь на внутриутробном развитии двух эндокринных желез, играющих большую роль как в формировании репродуктивной системы, так и в реализации функции зрелой системы. Речь идет о *щитовидной железе* и надпочечниках.

Закладка щитовидной железы у зародыша человека происходит в срок 4—5 нед. Зачаток в это время находится в дне ротовой полости и представляет собой скопление энтодермальных клеток глотки. Клетки, дающие начало щитовидной железе, врастают в подлежащую мезенхиму (при отсутствии контакта с мезенхимой, исключающем индукционное влияние тканей, происходит *аплазия щитовидной железы).* Зачаток вскоре опускается к месту окончательной локализации железы. В антенатальном периоде происходит полное формирование гистологической и цитологической структур железы.

Для физиологического развития плода необходимы тиреоидные гормоны, которые оказывают влияние на рост плода, формирование ЦНС. Они обеспечивают компенсаторно-приспособительные реакции плода при изменении условий окружающей среды. На самых

Скачано с портала MedWedi.ru

ранних этапах развития плод получает гормоны щитовидной железы от матери (в основном, тироксин).

В дальнейшем (после 12-й недели беременности) в силу растущих потребностей и относительной непроницаемости плаценты для тиреоидных гормонов, с одной стороны, и прогрессивного созревания гипоталамо-гипофизарных структур плода — с другой, плод снабжается уже собственным тироксином.

Относительная непроницаемость плацентарного барьера как для ТТГ, так и для тиреоидных гормонов по сути делает систему гипофиз—щитовидная железа плода автономной. Концентрация свободного тироксина у плода во II триместре беременности выше, чем у матери, а трийодтиронина — ниже. Однако плод характеризуется наличием еще одного гормона — резервного трийодтиронина. Окончательное соотношение гормонов щитовидной железы устанавливается к 1—1,5 мес. постнатальной жизни.

Следует особо отметить, что часто следствием фетоплацентарной недостаточности является транзиторный гипотиреоз. Даже кратковременный гипотиреоз резко отрицательно воздействует на формирование ЦНС, вызывая нарушение адаптации новорожденного. Физиологическое развитие щитовидной железы в антенатальном периоде — это условие нормального функционирования железы в постнатальной жизни.

В постнатальном периоде гормоны щитовидной железы оказывают существенное влияние на созревание репродуктивной системы (половое развитие, менструальная функция, овуляция), влияют на рост и дифференцировку тканей, стимулируют синтез белка и другие метаболические процессы.

Надпочечники человека, как и других млекопитающих, по существу представляют собой две железы, соответствующие корковому и мозговому слоям. Они различны не только морфологически и функционально, но и по своему происхождению: кора надпочечников образуется из целомического эпителия, мозговой слой — из группы клеток ганглионарной пластинки. Они объединяются вторично в процессе внутриутробного развития.

В период от 6 до 40 нед. антенатального развития размеры надпочечников увеличиваются неравномерно: левая железа имеет преимущество в росте и развитии. Усиленный рост надпочечников обнаруживается в период от 12 до 22 нед., максимальное увеличение размеров — с 36-й по 40-ю неделю.

Скачано с портала MedWedi.ru

Развитие коры надпочечников у плода начинается раньше, чем мозгового слоя. Особый интерес вызывают общность эмбриональной закладки коры надпочечников и половых желез и идентичность ферментов, включенных в стероидогенез. Это дало основание ряду авторов называть надпочечники половыми железами без половых клеток. Сходство стероидогенеза и идентичность части продуктов синтеза коры надпочечников и гонад позволяют рассматривать их как функциональных антагонистов или агонистов.

Мозговой слой надпочечников, развиваясь из симпатических ганглиев, имеет нейроэктодермальное происхождение и дифференцируется из тех же эмбриональных элементов, что и симпатические постганглионарные нейроны. Дифференцировка клеток ганглиев идет в двух направлениях: образование симпатобластов и феохромобластов. Последние постепенно превращаются в хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников. На 6—7-й неделе внутриутробного развития хромаффинные клетки отделяются от ганглиев, мигрируют в область кортикальных клеток, прослаивая их тяжами. Вскоре они образуют скопления — хромаффинные шары. Хромаффинная реакция клеток проявляется в конце 4-го месяца внутриутробного развития. Внедрение симпатических волокон вместе с симпатобластами и хромаффинобластами в мезодермальный зачаток, из которого формируется кора надпочечников, происходит на 3-м месяце жизни плода. Мозговое вещество располагается в центре надпочечников и составляет 20 % массы железы.

К моменту рождения плода кора надпочечников образована наружной (дефинитивной) зоной, дифференцированной по пучковому и клубочковому типу, и внутренней (фетальной) зоной. Сетчатая зона не выражена. К этому времени фетальная зона составляет $^{3}/_{4}$ объема железы.

После рождения масса надпочечника уменьшается за счет инволюции фетальной зоны, которая завершается ко 2-му году жизни ребенка. Феномен инволюции фетальной зоны ряд авторов рассматривают как «регрессивную трансформацию»; некоторые считают инволюцию результатом устранения действия гормонов плаценты, другие — клеточной деградацией в результате перенапряжения надпочечников в критических условиях пре-, интра- и постнатального периодов.

Секреция гормонов из надпочечников плода играет существенную роль в поддержании его гомеостаза. Как было сказано выше,

Скачано с портала MedWedi.ru

надпочечники плода во время внутриутробной жизни претерпевают морфологические и функциональные изменения. Продукция гормонов определяется зрелостью ферментативных систем в зонах коры надпочечников.

Показано, что надпочечники плода человека к концу беременности могут секретировать около 200 мг стероидных гормонов в сутки. Большинство из них относится к группе С19-стероидов. Значительную долю этих стероидов составляет дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭА-С). Основным предшественником, утилизируемым в процессе стероидогенеза в надпочечниках и гонадах плода, является холестерин. Уровень холестерина меняется в течение внутриутробной жизни плода, значительно уменьшаясь к концу беременности. Считается, что источником холестерина служит печень матери. Синтез его стимулируется эстрогенами и *глюкокортикоидами,* образующимися в фетоплацентарной единице [64].

В дополнение к большому количеству ДЭА-С, являющегося предшественником плацентарных эстрогенов (Э), надпочечники плода продуцируют *кортизол.* Считается, что кортизол играет большую роль в образовании многочисленных ферментных систем во время развития плода. В экспериментах *in vitro* показано, что в надпочечниках плода человека кортизол в основном образуется из прогестерона плазмы, концентрация которого во время беременности велика. Синтез кортизола выявлен в фетальной зоне железы, что совпадает с данными морфологических исследований [170]. *АКТГ* представляет собой основной тропный гормон гипофиза, регулирующий функциональную активность надпочечников, хотя показано, что на ранних сроках беременности эту роль может выполнять также ХГ. Факторы, контролирующие рост надпочечников плода, четко не определены. Имеются указания на участие в этом процессе, наряду с АКТГ, и специфического для внутриутробного развития инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) [50].

Вскоре после рождения устанавливается низкий уровень гонадотропных гормонов в периферической крови, и у девочек 1—2 лет уровень ЛГ и ФСГ составляет 1,0—2,3 и 0,7-1,6 МЕ/л соответственно, что ниже базального уровня у женщин репродуктивного возраста [25, 50, 170].

При этом в течение первых месяцев жизни наблюдаются подъемы концентрации гонадотропинов, сопровождаемые увеличением уровня $Э_2$. В фундаментальной работе P. Amendt и соавт. [50],

Скачано с портала MedWedi.ru

изучивших содержание гонадотропинов в крови 350 детей обоего пола, показано, что имеются половые различия в концентрациях и соотношении гонадотропинов. Уровень ФСГ до 4—5 лет у девочек выше, чем у мальчиков. Напротив, концентрация ЛГ в крови мальчиков оказывается выше в неонатальный период. Обращает на себя внимание увеличение концентрации ЛГ в середине нейтрального периода с последующим падением к 6 годам.

В первые 2 месяца жизни содержание ПРЛ в периферической крови остается высоким: уровень гормона у детей обоего пола по абсолютным величинам соответствует показателям, характерным для гиперпролактинемии у взрослых [50]. В нейтральном периоде уровень ПРЛ в крови девочек практически не меняется и приближается к нижней границе показателей, характерных для женщин репродуктивного возраста.

Изучение стероидогенной активности гонад в период новорожденное™ и в нейтральный период показало, что после рождения наблюдается быстрое снижение концентрации в крови Э, ДЭА и его сульфата, прогестерона, прегненолона, 17а-оксипрогестерона (17-ОП). Концентрация последнего увеличивается к 6—9 мес. жизни [27, 50, 167]. К 2—3 мес, жизни, когда было отмечено увеличение концентрации ЛГ в плазме крови, продемонстрирован подъем и последующее падение уровня $Э_2$. Максимальные значения концентрации гормона в этот период достигают величин, соответствующих таковым в пубертатный период [167].

В нейтральном периоде концентрация $Э_2$ в крови низка (30-80 пмоль/л) и не достигает уровня базальной секреции гормона у женщин в активном репродуктивном возрасте [27]. По нашим данным, содержание прогестерона в крови в этот период остается низким, колеблясь от 0,9 до 1,7 нмоль/л, а по данным других авторов [173], — от 0,3 до 0,6 нмоль/л. Эти концентрации практически соответствуют нижней границе уровня базальной секреции гормона у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Концентрация 17-ОП в периферической крови девочек нейтрального периода прогрессивно увеличивается, достигая к его концу базального уровня, характерного для здоровых женщин репродуктивного возраста. Что касается концентрации *тестостерона,* то она оказывается монотонно низкой. Обращает на себя внимание уменьшение почти в 2 раза уровня тестостерона у 4-летних девочек с последующим его восстановлением к 5—6 годам (см. прил. 1, табл. 1 и 2).

Скачано с портала MedWedi.ru

Одним из первых эндокринных процессов, предшествующих началу активации гонад, является нарастание андрогенпродуцирующей активности коры надпочечников, известное в литературе под термином «адренархе» [151, 173]. Многочисленные исследования показали, что в *препубертатном периоде* происходит увеличение секреции и экскреции ряда гормонов: ДЭА и его сульфата, андростерона, 17-ОП, прегненолона, прегнандиола, эстрона ($Э_1$) [51, 52]. Повышение концентрации ДЭА и его сульфата наблюдается у девочек в 7—8 лет. Рост же концентрации андрогенов происходит несколько позже — в 8—10 лет. Эти изменения могут происходить и в более раннем возрасте в виде преждевременного адренархе — нарушения, связанного с ранним созреванием андрогенпродуцируюгдей зоны коры надпочечников. Повышение концентрации андрогенов, синтезирующихся в коре надпочечников, совпадает с появлением полового оволосения и ростом тела в длину [173].

Для объяснения активации стероидогенеза в сетчатой зоне коры надпочечников в период адренархе были выдвинуты различные теории. Несколько лет назад Parker и Odell предложили гипотезу о существовании специфического гипофизарного фактора, способного стимулировать стероидогенез в ретикулярной зоне коры надпочечников. Наличие этого фактора обсуждалось на основании таких наблюдений, как стабильность уровня АКТГ и кортизола в препубертатном и пубертатном периодах при увеличении содержания ДЭА и его сульфата и росте сетчатой зоны надпочечников [96].

Было предложено и иное объяснение механизма адренархе, а именно: не существует гормона, стимулирующего продукцию андрогенов надпочечников, увеличение же содержания андрогенов обусловлено постоянным внутринадпочечниковым действием кортизола, вызывающего повышение активности 17,20-десмолазы и сульфатазы с одновременным уменьшением активности 3р-гидроксистероиддегидрогеназы. Автор гипотезы Anderson считает, что благодаря особенностям кровоснабжения в надпочечниках (ток крови от коры к мозговому слою со слабым кровотоком в сетчатой зоне) после каждого импульсного выброса АКТГ клетки этой зоны подвергаются действию высокой концентрации кортизола в течение длительного периода и это может индуцировать морфологические и функциональные изменения, ведущие к упомянутым ферментным эффектам. Значительное развитие сетчатой зоны во время адренархе

Скачано с портала MedWedi.ru

предполагает избирательные изменения в митотической активности именно этой популяции клеток.

Имеются данные о включении в механизм адренархе *опиоидных пептидов*. Так, сообщалось, что Р-липотропин, р-эндорфин и другие опиоиды оказывают митогенный эффект на клетки надпочечников *in vitro*. В работе A. Genazzani и соавт. [97] было показано, что уровень в-липотропина, Р-эндорфина и ДЭА-С в крови прогрессивно увеличивается к началу полового созревания, в то время как содержание АКТГ и кортизола не меняется. Авторы предположили, что продукция опиоидных пептидов и АКТГ в препубертатный период регулируется разными путями. Имеются данные о разнонаправленных изменениях в уровне этих пептидов при некоторых физиологических (постменопауза) и патологических (депрессия, мигрень) состояниях. С нашей точки зрения, более справедливо общепринятое мнение о едином контроле АКТГ и опиоидов кортиколиберином, что можно обосновать одинаковым хронобиологическим ритмом увеличения их секреции при стрессовых ситуациях или при фармакологической стимуляции.

Наличие в препубертатном периоде корреляции между концентрацией в крови Р-липотропина, Р-эндорфина, ДЭА-С и возрастом, с одной стороны, и отсутствие подобной корреляции между АКТГ и кортизолом — с другой, позволяет предположить участие опиоидных пептидов и их фрагментов в механизме адренархе.

Что касается глюкокортикоидной функции надпочечников, то большая часть опубликованных данных свидетельствует о постепенном нарастании концентрации кортизола в крови в период становления функции репродуктивной системы. Однако работами Научного Центра акушерства и гинекологии РАМН было продемонстрировано увеличение концентрации кортизола в периферической крови в нейтральном периоде с максимумом в 5 лет. Минералокортикоидная функция надпочечников, косвенно тестируемая по уровню альдостерона в крови, также оказалась повышенной у девочек 5 лет и возвращалась к исходному уровню к 6 годам. Активация функции надпочечников в середине нейтрального периода происходит на фоне увеличения секреции АКТГ (см. прил. 1, табл. 2).

Функциональное состояние как центрального (тиреотропная функция гипофиза), так и периферического (тиреоидная функция щитовидной железы) звена системы гипофиз—щитовидная железа в середине нейтрального периода также имеет тенденцию к актива-

Скачано с портала MedWedi.ru

ции. В этот возрастной период резко повышается и соматотропная функция гипофиза (см. прил. 1, табл. 2).

Таким образом, приведенные данные позволяют констатировать, что уже в нейтральном периоде имеет место заметная секреция гонадотропинов и половых гормонов. Обращает на себя внимание активация этого процесса в середине нейтрального периода.

Одновременно происходит повышение функциональной активности систем гипофиз—щитовидная железа, гипофиз—надпочечники и соматотропной функции гипофиза. Активация стероидогенной функции коры надпочечников, повышение гипофизарно-гонадальной активности и соматотропной функции гипофиза в нейтральный период резко уменьшаются к моменту перехода к препубертату. Обнаруженные факты заставляют по-иному взглянуть на физиологическую значимость нейтрального периода. Само название этого периода свидетельствует о существовавшей точке зрения на состояние репродуктивной системы в это время. Однако приведенные выше данные дают основание считать, что середина нейтрального периода, по всей видимости, является важным моментом в развитии девочек на этапе перехода к препубертатному периоду. Необходимым условием этого перехода служит активация основных звеньев эндокринной системы организма в целом.

В препубертатном периоде (7—10 лет) концентрация гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) и ПРЛ в крови остается постоянной и не достигает низшей границы, характерной для базального уровня (ранняя фолликулиновая фаза) секреции гонадотропинов у женщин репродуктивного возраста, и соответствует базальному уровню ПРЛ (см. прил. 1, табл. 3).

Стероидогенная активность гонад к концу препубертатного периода несколько увеличивается, о чем свидетельствует повышение концентрации $Э_2$ и *тестостерона* в крови в сравнении с началом этого периода. В пубертатном периоде содержание гормонов остается на этом уровне в том случае, если менструация не появляется, или прогрессивно нарастает при появлении менструального цикла. Эта закономерность подтверждена в исследованиях ряда авторов.

В яичниках девочек нейтрального и препубертатного периодов обнаруживаются зреющие фолликулы наряду с атретическими. Количество примордиальных фолликулов в сравнении с периодом раннего детства уменьшается. Процесс созревания фолликулов носит

Скачано с портала MedWedi.ru

асинхронный характер [80]. Уровень прогестерона в периферической крови девочек препубертатного периода соответствует нижней границе базального уровня гормона у женщин детородного возраста (см. прил. 1, табл. 3).

В препубертатный период происходит активация глюкокортикоидной функции надпочечников. Она сопровождается нарастанием концентрации ДЭА в периферической крови, в то время как уровень 17-ОП практически не меняется. Активация стероидогенной функции коры надпочечников в этот период происходит без повышения уровня АКТГ в крови. Не меняется минералокортикоидная функция надпочечников.

Функциональная активность щитовидной железы, тестируемая по концентрации тироксина и трийодтиронина в крови, повышается к концу препубертатного периода. Активация функции щитовидной железы проходит на фоне стабильной секреции тиреотропина. Соматотропная функция гипофиза к началу этого периода увеличивается.

Возраст менархе в различных регионах мира колеблется от 12,5 до 13 лет [20, 29,107, ПО]. К моменту менархе концентрация гонадотропинов в крови прогрессивно увеличивается, достигая максимума к 13-14 годам. К этому времени абсолютные значения базального уровня ЛГ и ФСГ в периферической крови достигают величин, характерных для нижней границы базального уровня зрелой женщины [29, 167, 173, 180]. Увеличение содержания гонадотропинов в крови совпадает по времени с менархе, а не предшествует ему. Имеет место одновременное нарастание концентрации ЛГ и ФСГ, что противоречит распространенной в литературе точке зрения об опережении секреции гипофизом ФСГ в сравнении с ЛГ в процессе созревания репродуктивной системы. Правда, анализ доступных литературных данных [29, 167, 180] не выявил убедительных фактов, подтверждающих эту точку зрения.

К концу пубертатного периода увеличивается доля овуляторных циклов. Так, по данным одних авторов, в 13 лет уже 31 % девочек имеют овуляторный цикл, а к 14 годам — 65 % [30]. Согласно другим исследованиям, к середине пубертатного периода обнаруживается овуляторный цикл только у 10-20 % девочек [179]. Характер менструального цикла (ановуляторный, овуляторный) не отражается на базальном уровне гонадотропинов в крови девочек пубертатного периода.

Скачано с портала MedWedi.ru

Концентрация ПРЛ в этот период возрастает [51, 107]. По данным литературы, увеличение концентрации гормона в плазме крови наблюдается между 10—13 годами [173]. По нашим данным, максимальное увеличение уровня этого гормона приходится на возраст 14 лет. Каких-либо различий в концентрации ПРЛ у девочек с наличием или отсутствием менструаций обнаружить не удалось. В то же время имеется зависимость уровня ПРЛ от характера менструального цикла. Эти факты позволяют предположить, что переломный момент в созревании репродуктивной системы — переход к овуляторным циклам — сопровождается не только активацией секреции гонадотропинов, но и ПРЛ.

Появление цикличности функционирования гонад, обусловленное периодичностью трансформации фолликулярного аппарата, сопровождается увеличением продукции половых гормонов. При этом базальные уровни $Э_2$, прогестерона и тестостерона в крови в ановуляторных и овуляторных циклах не различаются [109]. Формирование желтого тела сопровождается увеличением продукции прогестерона, которое, однако, не достигает значений, характерных для женщин репродуктивного возраста. Стероидогенная функция желтого тела с возрастом нарастает постепенно.

Активация стероидогеннои функции гонад имеет место к концу пубертатного периода (14 лет), что выражается в увеличении уровня $Э_2$, прогестерона и тестостерона в периферической крови. Характер менструального цикла не отражается на уровне $Э_2$ и тестостерона [30, 110, 173].

Функциональное состояние системы гипофиз—кора надпочечников в пубертатный период константно. Следует обратить особое внимание на то, что, в то время как концентрация кортизола в периферической крови в течение пубертатного периода практически не меняется, уровни 17-ОП и ДЭА существенно возрастают.

В течение пубертатного периода остается неизменной и функциональная активность комплекса гипофиз—щитовидная железа. Период активации функции щитовидной железы заканчивается к 12 годам.

Итак, пубертатный период является основным периодом формирования репродуктивной системы. Стабильность систем гипофиз—надпочечники и гипофиз—щитовидная железа свидетельствует об избирательной активации в пубертатный период звеньев репродуктивной системы, специфических для реализации ее зрелости.

Скачано с портала MedWedi.ru

В юношеский период (15—17 лет) в норме все девушки имеют регулярный менструальный цикл, характер которого претерпевает изменения в сравнении с пубертатным периодом. В это время большинство девушек имеют овуляторный менструальный цикл (табл. 1.4). Неожиданным было уменьшение доли овуляторных циклов у 17-летних девушек. Возможно, это обусловлено стрессорной ситуацией при дополнительной нагрузке в связи с окончанием школы и поступлением в учебные заведения. Аналогичная зависимость характера менструального цикла от психоэмоциональных состояний отмечается многими авторами.

Базальный уровень гонадотропинов в периферической крови в юношеский период несколько ниже, чем в репродуктивный. Во вторую фазу менструального цикла концентрация гормонов не отличается от соответствующих значений у женщин детородного периода. Уровень ПРЛ в крови у девушек в обеих фазах цикла соответствует таковому у женщин репродуктивного возраста.

Стероидогенная активность яичников, тестируемая по концентрации $Э_2$ и прогестерона в периферической крови, в первой фазе цикла у девушек практически не отличается от таковых у зрелых женщин [50]. Концентрация $Э_2$ во второй фазе цикла достигает уровня, характерного для женщин репродуктивного периода, лишь к 17 годам. Уровень прогестерона во второй фазе цикла во всех возрастных группах этого периода значительно ниже, чем у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что у женщин детородного возраста в динамике менструального цикла изменения в уровне 17-ОП коррелируют с изменениями концентрации в периферической крови прогестерона. Это позволяет связывать происхождение этого стероида во вторую фазу цикла с функцией желтого тела. Поэтому особый интерес вызывает установленный нами факт, что в юношеский период базальный уровень 17-ОП в периферической крови выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Поскольку продукция 17-ОП в первой фазе цикла в основном связана со стероидогенной функцией надпочечников, это может свидетельствовать о повышенной функциональной активности коры надпочечников в этой фазе менструального цикла. Уровень 17-ОП во второй фазе цикла, отражающий, как говорилось выше, стероидогенную активность желтого тела, приближается к таковому женщин репродуктивного возраста лишь к концу юношеского периода. Этот факт еще раз подтверждает по-

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица

Параметры физического развития и характер менструального цикла здоровых девушек в возрасте 15—17 лет

ноло-ский аст,	Кол-во обсле-дован-ных	Кол-во мен-струи-рую-щих	%	Ановуляторный цикл					Овуляторный цикл				
				Кол-во	%	Масса тела, кг	Длина тела, см	Возраст менархе, годы	Кол-во	%	Масса тела, кг	Длина тела, см	Возра менар годы
-15,5	25	25	100	8	41,3	55 + 2,1	165,0 + 2,4	12,7 + 0,2	17	58,7	55,0+1,5	157,0 + 6,3	12,9 +
-16,5	12	12	100	2	23,1	62+1,5	169,0+1,5	12,5 + 0,2	10	76,9	58,0+1,7	169,0+1,4	12,9 +
-17,5	17	17	100	5	36,9	51,0+1,9	160,0 + 2,6	12,8 + 0,2	12	63,1	57,0 + 2,1	163,0+1,3	12,9 +

Скачано с портала MedWedi.ru

ложение о недостаточной (в сравнении со зрелыми женщинами) активности желтого тела в данный период.

Продукция тестостерона достигает «взрослых» значений лишь к 17 годам. Концентрация ДЭА в периферической крови девушек этого периода соответствует значениям, характерным для женщин репродуктивного возраста.

Адренокортикотропная активность гипофиза в *юношеский период,* так же как и глюкокортикоидная функция коры надпочечников, соответствует таковой женщин репродуктивного возраста.

Тиреотропная функция гипофиза снижена в сравнении с таковой у женщин репродуктивного возраста только в начале юношеского периода. Функция щитовидной железы, тестируемая по концентрации тироксина и трийодтиронина в крови, колеблется. Лабильность уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы, по всей видимости, можно объяснить еще не установившимся окончательно механизмом регуляции в системе гипофиз—щитовидная железа.

С началом пубертатного периода происходит заметное усиление ночной импульсной секреции гонадотропинов. В конце пубертатного периода повышается амплитуда импульсов ЛГ и в дневное время, но все же она остается ниже амплитуды ночных импульсов [74, 162]. Частота импульсов секреции ЛГ составляет примерно 1 импульс каждые 2—3 часа днем и ночью. Отсутствие изменения частоты импульсов секреции ЛГ у детей в пубертатном периоде в этих исследованиях может быть связано с чисто методической погрешностью — редким забором крови. Роль в половом созревании увеличения частоты импульсов секреции ЛГ и соотношения дневной и ночной секреции гонадотропинов и половых стероидов была продемонстрирована в экспериментах на овцах и приматах [86, 87]. В дальнейшем при более частом взятии проб крови (каждые 10 минут) было показано увеличение частоты импульсной секреции ЛГ с началом сна у детей как в препубертатном, так и в раннем пубертатном периоде [87, 113].

Средняя частота импульсной секреции ЛГ у детей в пубертатном периоде составляет 1 импульс каждые 2,8 часа в течение дня. У девочек ночью она увеличивается (свыше 1 импульса каждые 2 часа). Аналогичный процесс имеет место и у мальчиков в раннем пубертатном периоде.

Четких представлений о природе механизмов, участвующих в созревании репродуктивной системы, пока нет. Предложено несколько

Скачано с портала MedWedi.ru

гипотетических схем для объяснения перехода к активной стадии в состоянии репродуктивной системы у детей в пубертатном периоде.

Так, Marshall и Kelch (см. [87]) считают, что во время детства частота и амплитуда импульсной секреции ГЛ низкие, но имеет место ночное увеличение секреции гормона. Низкий уровень гонадолиберина сопряжен с малой гонадотропной чувствительностью гипофиза к нему, высоким отношением ФСГ/ЛГ в плазме и низкой активностью гонад. При приближении к пубертатному периоду ночное увеличение выброса ГЛ заметно возрастает, что в свою очередь усиливает гипофизарную секрецию гонадотропинов, особенно ЛГ, и способствует волнообразному развитию фолликулов в яичниках. Частота импульсов секреции ГЛ увеличивается во время первых часов сна, но следующий за этим подъем $Э_2$ не снижает частоту импульсов и даже может ее стимулировать. Повышение уровня $Э_2$ ведет к постепенному возрастанию чувствительности гипофиза к действию ГЛ, хотя могут иметь место ановуляторные менструальные кровотечения. Эстрадиол играет роль положительного механизма обратной связи, так что *овуляция* возможна вплоть до момента установления регулярного цирхорального (1 импульс в час) ритма секреции ГЛ. Последний устанавливается примерно к середине пубертатного периода. Повышенная секреция прогестерона при образовании желтого тела уменьшает частоту импульсов секреции ГЛ, а также вызывает заметные изменения в амплитуде импульсов гипоталамического гормона. Уменьшение секреции ГЛ во время поздней лютеиновой фазы цикла и резкое уменьшение продукции $Э_2$ и прогестерона после отмирания желтого тела приводят к преобладанию секреции ФСГ, что важно для созревания следующих фолликулов в яичниках.

Таким образом, начало пубертатного периода характеризуется появлением выраженной импульсной секреции гонадотропинов, отражающей соответствующий характер секреции ГЛ гипоталамусом. Можно считать, что ночное увеличение уровня секреции гонадотропинов у детей в препубертатном и раннем пубертатном периоде является результатом увеличения частоты и амплитуды импульсной секреции ГЛ. Ночные импульсы секреции гонадотропинов являются первым индикатором созревания. Проявление импульсной секреции в ночные часы убедительно демонстрирует нейронную природу гипоталамических механизмов регуляции ре-

Скачано с портала MedWedi.ru

продуктивной функции. Снятие в ночные часы отвлекающих внешних воздействий дает возможность проявиться зарождающемуся в гипоталамусе процессу. Механизм уменьшения секреции ГЛ в дневное время неясен. Экстраполяция механизма секреции ГЛ у взрослых на аналогичный процесс у детей позволяет говорить о возможности включения в этот процесс опиоидных структур гипоталамуса. Однако роль опиоидов в регуляции функциональной активности гипоталамуса у детей в раннем пубертатном периоде иная, чем у взрослых. Блокада рецепторов опиатов препаратом налоксон не вызывает у детей в препубертатном и раннем пубертатном периодах увеличения секреции ЛГ в течение дня, как это имеет место у взрослых при введении того же препарата [166].

Ступенями созревания репродуктивной системы, показателем которого служит формирование цирхорального ритма (1 импульс каждые 60-90 мин) секреции ГЛ и гонадотропинов с равной амплитудой в ночные и дневные часы, являются нарастание дневной импульсации, увеличение амплитуды и частоты импульсов.

В течение ряда лет для объяснения начала пубертатного периода ■ использовали гипотезу гонадостата. Эта гипотеза, признавая участие в процессе становления репродуктивной системы гипоталамо-гипофизарных структур, отводит определенную роль в этом процессе зрелости механизмов обратной связи между уровнем стероидов и секрецией гонадотропинов и изменению чувствительности гонадотрофов гипофиза к действию гипоталамического гормона — гонадолиберина.

Авторы этой гипотезы считают, что созревание гипоталамо-гипофизарной оси включает несколько этапов:

- уменьшение чувствительности механизма отрицательной обратной связи между гипофизом и гонадами, которое приводит к увеличению выброса ГЛ и секреции гонадотропинов;
- усиление импульсного выброса гонадотропинов;
- формирование механизма положительной обратной связи между продукцией гонадальных стероидов и гонадотропинов и, как следствие, инициация предовуляторного выброса гонадотропинов.

Результатом названных выше процессов является нарастание продукции гонадальных стероидов. Доказательства, приводимые в пользу этой гипотезы, мало убедительны.

Скачано с портала MedWedi.ru

Основываясь на том, что во внутриутробный период гипоталамо-гипофизарно-гонадальная система плода развивается функционально автономно, а в первые месяцы жизни у новорожденных детей обнаружены периоды активации секреции гонадотропных и гонадальных гормонов, авторы гипотезы считают возможным существование механизма отрицательной обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов половыми стероидами еще во внутриутробный период. При этом низкий уровень половых стероидов вплоть до пубертатного периода является для сторонников этой теории доказательством высокой чувствительности гонадотрофов к действию гонадальных гормонов.

Представляется, что убедительные доказательства высокой чувствительности гипофиза к половым стероидам в этот возрастной период отсутствуют. В то же время совершенно очевидно, что к действию ГЛ чувствительность гипофиза в пубертатный период увеличивается, что определяется как прямым усилением реакции гонадотрофов на каждое последующее действие ГЛ, так и опосредованным — через эстрогены, уровень которых в этот период прогрессивно возрастает.

Сомнительным кажется и положение гипотезы о роли механизма положительной обратной связи между *гонадами* и гипофизом в инициации пубертатного периода. Известно, что более 50 % циклов в раннем постпубертатном периоде ановуляторны, увеличение доли овуляторных циклов происходит постепенно в течение нескольких лет. Это говорит о необходимости длительного воздействия эстрогенов на переднюю долю гипофиза для формирования зрелых механизмов регуляции.

Более убедительно другое представление о механизме инициации активности репродуктивной системы [117, 151]. Согласно этой гипотезе, гипофиз и гонады способны функционировать сразу после рождения, а для начала процесса необходим определенный сигнал, исходящий из гипоталамических нейронов, продуцирующих ГЛ.

После выделения и идентификации гипоталамического гормона ГЛ были проведены многочисленные исследования его концентрации в периферической крови и моче у человека в различные возрастные периоды и при различных физиологических состояниях. При этом не было обнаружено разницы в уровне ГЛ в плазме и его метаболитов в моче детей и взрослых. Измерение концентрации ГЛ в биологических жидкостях представляет существенные труд-

Скачано с портала MedWedi.ru

ности из-за того, что гормон попадает в периферическую кровь в ограниченных количествах, а имеющиеся в крови протеазы могут расщеплять декапептид.

Для решения вопроса о значимости гипоталамического сигнала в инициации активности гипофизарно-гонадальной системы прямое определение ГЛ в портальной крови гипофиза у детей было невозможно. Выход был найден в использовании в качестве экспериментальной модели близкого к человеку вида обезьян — Macaca rhesus. В результате работ, выполненных на этой модели группой Knobil [117], получен информативный и показательный материал, однозначно решающий эту проблему.

У неполовозрелых Macaca rhesus с помощью введения ГЛ в импульсном режиме с интервалом 1—1,5 ч был индуцирован овуляторный цикл. Следовательно, определяющим моментом в инициации созревания репродуктивной системы является активация гипоталамических механизмов, которые обеспечивают адекватную стимуляцию аденогипофиза. Необходим ли для контроля за синтезом и выбросом гонадотропинов только гипоталамус как источник ГЛ или в этот процесс сразу же должны включаться гипофиз и гонады, взаимодействуя посредством системы обратных связей? Было показано, что при прекращении введения ГЛ происходило возвращение репродуктивной системы в состояние, соответствующее препубертатной стадии. Имплантация подкожно эстрадиолсодержащей силастиковой капсулы в отсутствие экзогенного ГЛ у таких животных вызывала увеличение концентрации $Э_2$ в крови, но не выброс ЛГ. Тем самым было показано, что воздействие на «незрелый» гипоталамус «взрослым» уровнем циркулирующих стероидов не обеспечивает функционирования репродуктивной системы по «зрелому» типу.

Еще более убедительные доказательства независимости секреции гонадотропинов в пубертатном периоде от уровня гонадальных стероидов продемонстрированы в работе T. Plant [151]. У гонадэктомированных при рождении самцов Macaca rhesus ко времени наступления пубертатного периода была зафиксирована импульсная секреция гонадотропинов. Следовательно, изменение секреции гонадотропинов — это прежде всего результат изменения гипоталамического сигнала.

Таким образом, зрелость репродуктивной системы является следствием реализации ряда процессов в ЦНС (гипоталамусе), в

Скачано с портала MedWedi.ru

конечном итоге обеспечивающих поступление в гипофизарную систему потока импульсов ГЛ, имеющих определенные параметры. Принципиальным является вопрос о том, что же препятствует поступлению такого гипоталамического сигнала до пубертатного периода: незрелость центральных гипоталамических структур, продуцирующих и транспортирующих ГЛ, или существование механизмов, ингибирующих или стимулирующих определенные гипоталамические структуры.

Экспериментальные данные последних лет позволяют считать, что активация секреции гонадотропинов в пубертатном периоде зависит от величины сигнала, который поступает от продуцирующих ГЛ нейронов. Является ли гипоталамический сигнал только стимулятором гипофизарно-гонадальной системы или, кроме того, он включается в той или иной форме в систему блокады функциональной активности репродуктивной системы до момента пубертатного периода — остается неясным. Установлено, что, для того чтобы активность нейронов, секретирующих ГЛ, достигла пубертатного уровня, нейронная цепь гипоталамуса должна структурно сформироваться окончательно. Так, T. Wray и G. Hoffman-Small [186] показали, что в период полового созревания нейроны, продуцирующие ГЛ, могут существовать в двух формах: «гладкий» тип, имеющий гладкую поверхностную мембрану, и «колючий» тип, характеризующийся неравномерной поверхностью. Показано преобладание «колючей» формы ГЛ-нейронов в препубертатном и «гладкой» формы в пубертатном периодах. Морфология нейрона служит индикатором формирования синаптических связей между ГЛ-нейронами и другими нейронными клетками к моменту пубертатного периода [69, 163].

Исследование синаптических структур в специфических зонах гипоталамуса экспериментальных животных во время постнатального развития продемонстрировало, что с возрастом количество синапсов увеличивается и достигает плато в препубертатном периоде. Возрастает площадь поверхности аксонов, дендритов, глиальных отростков. Созревание синапсов связано с началом пубертатного периода. Авторы считают, что, по всей видимости, эстрогены играют значительную роль в постнатальном созревании нейронов. Так, акселерация синаптогенеза совпадает с процессом овуляции [128].

В работах последних лет показано, что в молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений синаптической цепи в пери-

Скачано с портала MedWedi.ru

од перехода от препубертатного к пубертатному периоду, включен аппарат генной экспрессии цитоскелетных белков [59]. Эти данные могут служить указанием на то, что созревание собственно нейронов, продуцирующих ГЛ, и нейронной цепи гипоталамуса в целом играет фундаментальную роль в становлении репродуктивной функции.

Уже давно внимание исследователей было привлечено к явлению адренархе (активация функции коры надпочечников) как к возможному фактору инициации репродуктивной зрелости. Как уже говорилось выше, биологический смысл адренархе до сих пор неизвестен. Несмотря на данные о том, что недостаточность функции надпочечников не отодвигает начала полового созревания, в литературе установилось представление о стимулирующем функциональную активность репродуктивной системы эффекте адренархе. Имеются указания и на участие глюкокортикоидов надпочечников в становлении репродуктивной системы [170, 173]. Механизм включения гормонов надпочечников в стимуляцию гонад до настоящего времени неизвестен. Высказывались предположения о возможно прямом или наступающем после превращения в эстрогены стимулирующем действии андрогенов надпочечников на уровне гипоталамуса [173].

Можно предположить и другой вариант инициации функциональной активности репродуктивной системы.

Представляется логичным рассматривать повышенный уровень андрогенов и глюкокортикоидов крови как своеобразную блокаду преждевременной для еще не сформировавшегося женского организма функции репродуктивной системы. Снятие этой блокады — резкий спад андрогенов и глюкокортикоидов в периферическом кровотоке — может служить разрешающим фактором (своеобразным «поворотом ключа») для запуска осцилляторного механизма выброса ГЛ гипоталамусом с последующим включением гипофизарно-гонадальной системы в формирование цикличности ее функционирования. Эта гипотеза более обоснована по сравнению с существующими теориями инициации гонадархе, в которых адренархе рассматривается в качестве необходимого этапа предварительной стимуляции центральных звеньев репродуктивной системы. Последней точке зрения противоречат данные о непосредственно предшествующем началу функционирования репродуктивной системы спаде андроген-глюкокортикоидной активности надпочечников.

Скачано с портала MedWedi.ru

Предложенная нами рабочая гипотеза эти данные легко объясняет. А тот факт, что при врожденной патологии, связанной с повышенной андрогенной функцией коры надпочечников *(адреногенитальный синдром* — АТС), отсутствует менструальная функция и только назначение препаратов, блокирующих избыточную продукцию андрогенов, способствует восстановлению физиологического ритма менструаций, подкрепляет высказанные нами положения.

Подводя итог изложенному, следует сказать, что инициация развития и последующее созревание репродуктивной функции (системы) — процесс длительный и сложный. Он начинается еще до момента рождения и проходит несколько критических этапов.

Принято считать, что в основе процесса лежит изначальное взаимодействие двух компонентов: *инициатора,* локализованного в гипоталамусе и представляющего собой так называемый аркуатный осциллятор, и *хронометра,* который представлен яичниками. Инициатор оперирует посредством гонадолиберинсекретирующей системы, запускающей (инициирующей) гонадотропную функцию гипофиза. Эффектором хронометра служит основной гормон яичников — $Э_2$. Определяющим звеном в созревании репродуктивной системы является включение функциональной активности гипоталамического инициатора, т.е. поступление в гипофиз сигнала ГЛ в физиологическом импульсном цирхоральном режиме. Подготовка к этому процессу занимает продолжительный период времени в развитии женского организма — нейтральный и препубертатный периоды, а его реализация составляет суть пубертатного и юношеского периодов.

Надпочечникам принадлежит важная роль в инициации созревания репродуктивной системы. Биологический смысл адренархе заключается в том, что высокий уровень андрогенов и глюкокортикоидов, продуцируемых корой надпочечников, служит своеобразной блокадой для начала функционирования гипоталамического индуктора в еще не созревшем женском организме. Снятие этой блокады, как поворот ключа, запускает в действие готовую во всех своих звеньях к этому моменту репродуктивную систему.

Механизм включения надпочечников в процесс становления репродуктивной системы, уровни взаимодействия этих эндокринных систем в ходе созревания — область, требующая внимания исследователей; ее изучение может дать принципиально новые подходы к коррекции нарушений в становлении репродуктивной функции

Скачано с портала MedWedi.ru

(преждевременное половое созревание (ППС), задержка полового развития (ЗПР) и т.д.).

Начало функционирования гипоталамического индуктора еще не означает окончательного созревания репродуктивной системы. Функционирование репродуктивной системы по зрелому типу — это зрелость всех ее компонентов и их взаимодействие на всех уровнях с включением механизмов отрицательной и положительной обратной связи между периферическим и центральным звеньями. Созревание не завершается даже к концу юношеского периода, функционирование репродуктивной системы в этот момент нестабильно и обладает повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов. Это диктует необходимость выделить данный период в жизни женщины как период риска развития нарушений генеративной функции. Следовательно, должны быть разработаны профилактические мероприятия и система диспансеризации для девушек этого возрастного периода с целью обеспечения их будущего гинекологического здоровья.

1.5. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период ее активного функционирования

Последнее двадцатилетие отмечено значительными достижениями в анализе механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования дали возможность существенно расширить представления об основных закономерностях процессов роста фолликула, овуляции и развития желтого тела, охарактеризовать особенности гонадотропной и гипоталамической регуляции этих процессов. Полученные данные в совокупности с результатами изучения секреции половых и гонадотропных гормонов в динамике менструального цикла послужили основой для создания стройной концепции о системе взаимосвязей, обеспечивающих циклическую активность репродуктивной системы женщины.

Для общей характеристики функционирования репродуктивной системы хотелось бы вернуться к аналогии, предложенной классиками репродуктивной эндокринологии [53, 155], которые сравнили

Скачано с портала MedWedi.ru

деятельность репродуктивной системы с игрой оркестра, в котором роль дирижера выполняют гонады. На основе полученных нами новых данных, а также анализа данных литературы к этому можно было бы добавить, что, поскольку ведущие музыканты оркестра играют на электроинструментах, для исполнения программы необходим не только дирижер, но и источник питания инструментов — переменный ток. Более простой аналогией может служить обычный телевизор, внутри которого (в черном ящике) происходят прием, переработка и выдача сигналов, однако необходимым условием его работы является питание от сети током определенной частоты и напряжения. Изменение же параметров тока, как известно, приводит к тому, что совершенно исправный телевизор может дать искаженное изображение или вообще перестать работать. Выявление природы «источника питания» — пульсирующего выброса ГЛ — позволило не только получить новые представления о патогенезе нарушений репродуктивной функции, но и поставить вопрос о механизмах и сроках формирования «черного ящика», т.е. всей репродуктивной системы в целом.

Соответственно этим представлениям до последнего времени было принято считать, что как у низших млекопитающих, так и у человека секреция гонадотропных гормонов находится под контролем двух центров в гипоталамусе — циклического, расположенного в преоптической области промежуточного мозга, и ациклического (тонического) — в аркуатной зоне. Клетки тонического центра, секретирующие гонадотропин-рилизинг гормон — ГнРГ (люлиберин, или гонадолиберин), специфически воспринимают ингибирующее влияние половых гормонов и тем самым определяют базальный уровень секреции гонадотропинов у особей как мужского, так и женского пола. Циклический же центр, функционирующий только у женских особей, способен принимать стимулирующие эффекты $Э_2$ и обеспечивает овуляторный выброс гонадотропных гормонов. Однако в течение последнего десятилетия эта традиционная концепция была существенно пересмотрена на основе новых клинико-экспериментальных данных. Этому в значительной мере способствовало внедрение в экспериментальные исследования новых методических приемов, а также совершенствование способов определения пептидных гормонов, и в частности ГЛ, как в периферической крови, так и в портальной системе гипофиза.

Переоценка старых понятий также связана со сменой объекта исследований в эксперименте. Так, в последние годы в крупных

Скачано с портала MedWedi.ru

исследовательских центрах в качестве экспериментальной модели все чаще используют низших обезьян Старого и Нового Света (главным образом, Macaca rhesus), временные и количественные характеристики менструального цикла которых наиболее близки к человеку. Оказалось, что регуляция менструального цикла у обезьян существенно отличается от регуляции астрального цикла у грызунов (крыса, кролик, морская свинка) [118, 150]. Переход от исследований на низших млекопитающих к приматам в значительной мере способствовал разработке основных положений современной концепции гипоталамо-гипофизарно-гонадальных взаимосвязей.

Первый камень в фундамент новой концепции был заложен открытием периодической флуктуации (или, как ее называют, пульсации) уровня ЛГ в периферической крови Macaca rhesus [79]. Поскольку подъем уровня ЛГ наблюдается приблизительно 1 раз в час, обнаруженное явление было названо цирхоральным ритмом секреции ЛГ. Цирхоральный ритм секреции гонадотропинов был выявлен также у грызунов, птиц, овец, телят и у человека [71, ПО].

Успехи в изучений природы и регуляции пульсации гонадотропинов и современное состояние теории нейроэндокринного контроля менструального цикла связаны в основном с работами лабораторий E. Knobil и Ferin в США, которые подробно рассмотрены в разд. 1.1. В ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что в норме частота и амплитуда импульсов гонадотропинов существенно меняется в зависимости от фазы менструального цикла, причем при сопоставлении пульсаций ЛГ и ФСГ в течение всего цикла у женщины и астрального цикла у животных (крыса, корова, обезьяна) выявлена их полная идентичность [53, 87, ПО]. W. Crowley и соавт. [75] приводят результаты, полученные в 62 нормальных овуляторных циклах у женщин репродуктивного возраста, у которых кровь для исследования гормонов брали с 10-минутными интервалами в течение 24 ч в разные фазы цикла. Было установлено, что в ранней и средней фолликулиновой фазе частота импульсов ЛГ близка к цирхоральной. По мере нарастания уровня 17в-эстрадиола в крови отмечено снижение амплитуды импульсов гонадотропинов до 3—4 мМЕ/мл. По достижении определенного критического уровня секреции $Э_2$ авторы наблюдали кратковременное, но четко выраженное увеличение частоты и амплитуды импульсных выбросов ЛГ и ФСГ; непосредственно после овуляции происходит восстановление цирхорального ритма пульсации гонадотропных гормонов. Об-

Скачано с портала MedWedi.ru

разование желтого тела и увеличение секреции прогестерона меняли характер пульсации ЛГ и ФСГ: снижение частоты импульсов ЛГ до 5—6, а позднее до 2—3 в течение суток сопровождалось увеличением их амплитуды в 4—10 раз по сравнению со средней фолликулиновой фазой. При этом пульсация гонадотропинов приобрела бимодальный характер: после каждого высокого пика ЛГ следовало несколько пиков с малой амплитудой. Такой характер пульсации ЛГ определяется, скорее всего, угнетающим действием прогестерона на секреторную активность аркуатного осциллятора. Приведенные данные о значительном колебании уровня гонадотропинов в крови (в особенности в лютеиновую фазу) необходимо учитывать при исследовании ЛГ и ФСГ в диагностических целях. Они объясняют также неоднозначность данных, получаемых разными авторами при 1—2-разовом определении гормонов в крови.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что циклическое выделение гонадотропных гормонов, наблюдаемое на протяжении репродуктивного периода жизни женщины, определяется гормонами яичника. Данные многих исследователей позволили прийти к заключению, что точкой приложения действия половых гормонов является как гипоталамус, так и (преимущественно) гипофиз. Влияние гормонов яичника опосредуется через механизмы отрицательной и положительной обратных связей, временные и количественные параметры которых подробно изучены. Известно, что созревание доминантного фолликула из примордиального — процесс, зависящий от ФСГ. По мере увеличения секреции $Э_2$ доминантным фолликулом усиливается (по механизму отрицательной обратной связи) торможение секреторной функции аденогипофиза. При достижении критического уровня $Э_2$ проявляется его кратковременный стимулирующий эффект на секрецию гонадотропинов, обусловливающий выброс ЛГ (в меньшей степени — ФСГ) и последующую овуляцию. После образования желтого тела проявляется совместный угнетающий эффект $Э_2$ и прогестерона на секрецию гонадотропинов. По мере снижения секреторной функции желтого тела в поздней лютеиновой фазе уровень гонадотропных гормонов в крови постепенно возрастает вплоть до наступления следующего цикла.

Таким образом, гормоны яичников регулируют процессы, протекающие не только в самом яичнике, но и в гипоталамо-гипофизарном комплексе через механизмы отрицательных и положительных

Скачано с портала MedWedi.ru

обратных связей, временные и количественные параметры которых изложены в работах [93, 94].

17Р-эстрадиол является у приматов основным гормоном, уча ствующим в обеспечении функциональных связей между отдельны ми звеньями репродуктивной системы. Нейтрализация 17в-эстрадиола в крови у обезьян введением антисыворотки к нему приводит к нарушению циклической активности репродуктивной системы [90]. Увеличение концентрации 17в-эстрадиола в крови предшествует активации секреции ЛГ и играет важную роль в реализации его предовуляторного выброса. Насколько велика роль $Э_2$ в поддержании циклической секреции ФСГ, пока остается неясным, поскольку по вышение содержания ФСГ можно расценивать и как сопутствующее увеличение ЛГ в результате воздействия общего рилизинг-фактора (гонадолиберина).

К настоящему времени получены новые данные о механизмах, обусловливающих предовуляторный выброс ЛГ. Если раньше считалось, что этому предшествует активация секреции ГЛ, то с помощью современных методов установлено, что у приматов, в отличие от животных с астральным циклом, центр циклической секреции гонадотропинов отсутствует [150]. Показано, что как у обезьян, так и у человека выделение ГЛ из гипоталамуса происходит в виде импульсов. Характер изменений частоты импульсов и их амплитуды на протяжении менструального цикла еще обсуждается [53]. Известно, однако, что постоянное введение одной и той же дозы ГЛ (в режиме 1 инъекция/90 мин) обезьянам с поврежденным гипоталамусом, у которых нет эндогенного ГЛ, индуцирует восстановление менструального цикла, не отличающегося от спонтанного [90]. Введение ГЛ в таком же режиме женщинам с гипоталамической формой аменореи приводит к созреванию фолликула, овуляции и формированию полноценного желтого тела [122, 123]. В зависимости от характера и степени нарушений в ритмическом выделении ГЛ у женщин могут наблюдаться ановуляция, олигоменорея, недостаточность желтого тела, аменорея, причем все эти явления можно рассматривать как стадии одного патологического процесса [123]. Аналогичные события, но в обратном порядке происходят в процессе становления менструальной функции у девочек, когда постепенная стабилизация выделения ГЛ вначале обусловливает появление олигоменореи, затем ановуляторных циклов с недостаточностью лютеиновой фазы и только затем — нормальных циклов.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таким образом, можно полагать, что в регуляции менструального цикла гипоталамус осуществляет роль пермиссивного механизма, тогда как регуляция циклической секреции гонадотропинов контролируется преимущественно на гипофизарном уровне содержанием $Э_2$ (и прогестерона) в периферическом кровотоке. В ряде работ было показано, что ЛГ (а возможно, и ФСГ) присутствует в гипофизе в виде двух пулов — легко освобождаемого и резервного [93, 104]. Предполагается, что соотношение обоих пулов регулируется как гормонами яичника, так и самим ГЛ посредством самостимулирующего эффекта, развивающегося под влиянием $Э_2$. На протяжении менструального цикла прослеживается динамическое изменение соотношения обоих пулов гонадотропинов [104], что рассматривается авторами как существенно важный элемент механизма, определяющего циклический выброс гонадотропинов.

Роль других гормонов яичника в поддержании циклического ритма образования гонадотропинов у приматов нельзя считать окончательно выясненной. В экспериментах на обезьянах и в серии клинических исследований установлено, что прогестерон только в сочетании с $Э_2$ способен вызывать изменения секреции гонадотропинов [117,118]. Эффект прогестерона может быть стимулирующим или тормозящим в зависимости от его содержания в крови, эстрогенной насыщенности организма и характера временных сочетаний его взаимодействия с эстрогенным компонентом. В литературе широко обсуждается вопрос о роли ПРЛ и гиперпролактинемии в регуляции фертильности.

В экспериментах, проведенных в лаборатории Knobil, перевязка ножки гипофиза у крыс и разрушение аркуатных ядер гипоталамуса сопровождались резким повышением уровня ПРЛ в периферической крови — до 500 нг/мл (при норме — 20 нг/мл). Вместе с тем это не являлось препятствием для индукции у этих животных при импульсном введении ГЛ. Имеются данные о снижении ритма импульсного выделения ГЛ при всех типах гиперпролактинемии. Однако снижение уровня ПРЛ у женщин, получающих парлодел по поводу гиперпролактинемии, не оказывает влияния на характер пульсации гонадотропинов [88, 183]. Импульсное введение ГЛ было также применено у 4 мужчин с пролактиномами [60]. На фоне лечения отмечалась нормализация ритма секреции гонадотропинов, их уровня и уровня тестостерона, тогда как содержание ПРЛ в крови повышалось в еще большей степени. Авторы пришли к заключе-

Скачано с портала MedWedi.ru

нию, что непосредственной причиной гипогонадизма у больных с гиперпролактинемией является недостаточность ГЛ, сопровождаемая увеличением секреции ПРЛ. Приведенные результаты подтверждает и Leendecker, которому удалось индуцировать овуляцию у женщин с пролактиномой с помощью импульсного введения ГЛ [122]. В описанном им случае лечение ГЛ привело к нормализации уровней гонадотропинов и $Э_2$ в крови на фоне высоких значений ПРЛ и овуляция наступила в те же сроки, что и у пациенток, имеющих нормальный уровень ПРЛ.

Таким образом, имеются основания считать, что в описанных случаях основной причиной аменореи и гипогонадизма у больных с гиперпролактинемией являлась недостаточность ГЛ.

Экспериментальные и клинические данные о взаимном влиянии ГЛ и ПРЛ многочисленны и противоречивы. Несомненно, что недостаточность функции аркуатного осциллятора прямо или косвенно влияет на секрецию ПРЛ [126], тогда как существование обратного эффекта на функции гипоталамуса еще требует подтверждения. К настоящему времени представления о механизмах регуляции репродуктивной системы существенно расширились. Было показано, что секреция ФСГ контролируется не только половыми гормонами, но и белковыми факторами — прежде всего ингибинами А и В [78]. Каждый из ингибинов состоит из двух полипептидных субъединиц — а и в. Ингибин А сформирован из общей а-субъединицы и специфичной для него [З-А-субъединицы, а ингибин В — из а- и в-В-субъединиц. Первый секретируется преимущественно желтым телом, а второй — растущими полостными фолликулами.

Физиологическая роль ингибинов заключается в торможении аденогипофизарной секреции ФСГ. По мере роста доминантного фолликула содержание ингибина В в крови начинает прогрессивно увеличиваться, в результате чего снижается секреция ФСГ и тем самым предотвращается новая волна фолликулогенеза. Ингибин А, активно секретируемый желтым телом, обеспечивает дополнительную блокаду синтеза ФСГ.

Поскольку концентрация ингибинов в крови зависит от числа фолликулов в яичнике, в лабораторной практике определение ингибинов широко используется для оценки «овариального резерва» — количества фолликулов, способных отвечать на стимуляцию гонадотропинами.

Скачано с портала MedWedi.ru

Постоянно развиваются представления об участии в регуляции менструального цикла и таких соединений, как опиаты (эндорфин, энкефалины, динофрин). Они синтезируются в гипофизе, гипоталамусе и во многих органах и тканях (гонады, плацента, легкие, ЖКТ).

Эстрадиол усиливает секрецию опиатов, а они в свою очередь снижают частоту пульсов ГЛ. Таким образом эндогенные опиаты угнетают секрецию гонадотропинов, воздействуя на гипоталамический центр, синтезирующий ЛГ.

В заключение следует отметить, что открытие аркуатного осциллятора в гипоталамусе и его роли в репродуктивной функции человека позволило объяснить нарушения этой функции при ряде патологических состояний, связанных с поражениями ЦНС, в стрессорных ситуациях, при лактации и т.д.

В физиологических условиях аркуатная область гипоталамуса служит, по-видимому, интегратором, воспринимающим и кумулирующим как высшие нейронные сигналы, так и влияние гонад и других эндокринных желез, переводя «нервный сигнал на язык эндокринной системы» [3, 118]. Афферентная информация в виде нервного импульса воспринимается аркуатным осциллятором и реализуется в виде изменения ритма его секреторной активности. Примером могут служить стрессорные ситуации. При их устранении или при искусственном наведении ритма секреции ГЛ могут наблюдаться восстановление цирхоральной пульсации гонадотропинов и нормализация деятельности репродуктивной системы. Так, например, введение ГЛ в импульсном режиме больным с нервной анорексией способствует восстановлению менструального цикла, несмотря на продолжающуюся потерю массы тела [87].

Появление в начале 1960-х гг. принципиально новых методов количественного определения гормонов повлекло за собой интенсивное изучение динамики секреции гонадотропных и половых гормонов на протяжении менструального цикла женщины. Полученные данные послужили основанием для выявления объективных критериев нормы, т.е. такого состояния репродуктивной системы, при котором возможна реализация генеративной функции [94, 155]. Вместе с тем по мере расширения исследований, посвященных изучению эндокринного профиля менструального цикла, выяснилось, что наличие нормальной продукции гормонов не всегда оказывается свидетельством сохранности репродуктивной функции [1, 90, 118],

Скачано с портала MedWedi.ru

так что далеко не каждый цикл является фертильным. Отсюда возникает вопрос о значении информации, получаемой при оценке гормональных параметров периферической крови, а именно: позволяют ли эти данные судить о готовности всей репродуктивной системы к реализации генеративной функции? Возникает предположение, что нормальные значения этих параметров свидетельствуют лишь о сохранности овуляции и характеризуют функциональную активность органов, обеспечивающих ее осуществление.

Изучение гормональных параметров менструального цикла здоровых женщин показало следующее. Средние значения базальной секреции ЛГ на протяжении обеих фаз цикла сохраняются практически на постоянном уровне и не превышают 10 МЕ/л, амплитуда овуляторного пика составляет 39,5 МЕ/л (от 30,9 до 50,5). Содержание ФСГ начинает возрастать в конце предыдущего цикла и удерживается на высоком уровне до «-7» дня (колебания от 4,0 до 10,0 МЕ/л), после чего временно снижается и затем вновь повышается одновременно с пиком ЛГ до значения 9,5 (7,4—14,1) МЕ/л. В последующем до «+9» дня наблюдается снижение уровня ФСГ, за которым следует очередное возрастание базальной секреции гормона.

Секреция $Э_2$ характеризуется двухфазным увеличением. Прогрессирующее нарастание уровня гормона в фолликулиновой фазе длится в среднем 5 дней и достигает максимума за день до пика содержания ЛГ — 1152 (986—1335) пмоль/л. В лютеиновой фазе секреция $Э_2$ увеличивается до значений, приблизительно вдвое меньших предовуляторного пика. Секреция прогестерона достоверно увеличивается в день пика ЛГ и непрерывно возрастает до «+8» дня, достигая значения 28,0 (24,0—33,0) нмоль/л.

Следует подчеркнуть, что, согласно полученным нами данным, процесс овуляции в индивидуальных циклах протекал при значительно различающихся уровнях секреции гормонов. Так, значения пиков циклической секреции как ЛГ, так и ФСГ различались в отдельных наблюдениях почти в 5 раз, а их отношения колебались от 0,8 до 3,4. Значения предовуляторного пика секреции $Э_2$ колебались от 900 до 2000 пмоль/л. Содержание $Э_2$ и прогестерона в плазме периферической крови в период расцвета желтого тела различалось в 7 и 5 раз соответственно, а отношение прогестерон/эстрадиол колебалось в этот период от 34,5 до 170,3.

Можно полагать, что количественные параметры секреции гормонов не являются определяющими в системе эндокринного

Скачано с портала MedWedi.ru

контроля процесса овуляции. Подтверждением этого могут служить результаты изучения секреции гормонов в циклах с искусственно измененными гормональными параметрами. Так, например, в циклах, индуцированных пергоналом при *гипогонадотропной аменорее,* показатели секреции гормонов, сопровождавшие процесс овуляции, не обнаруживают количественных закономерностей не только в циклах разных пациенток, но и в повторных лечебных циклах у одной и той же женщины; кроме того, не выявлено значимых различий в уровнях продукции гормонов в циклах, завершившихся беременностью (фертильных) и не завершившихся ею.

Возможность реализации полноценной овуляции при резком изменении уровня секреции гонадотропинов свидетельствует в пользу широко признаваемого в настоящее время положения о том, что ритмический характер активности репродуктивной системы определяется яичником. Гонадотропная функция гипофиза, находящаяся под множественным контролем факторов внутренней и внешней среды и, кроме того, обладающая собственным ритмом активности, оказывается гораздо более лабильной, нежели функция яичников. Определенная независимость процесса фолликулогенеза от гонадотропной стимуляции является, по-видимому, эволюционно обусловленной, поскольку яичник представляет собой физиологически более древний орган по сравнению с центральными структурами.

В отличие от количественных характеристик, временные параметры секреции гормонов характеризуются большей стабильностью. Примечательно, например, что длительность предовуляторного нарастания уровня $Э_2$ в отдельных циклах, как спонтанных, так и индуцированных пергоналом, колеблется в узких пределах (4—6 дней, в среднем 5,5 ± 0,3 дня), причем продолжительность этого периода не зависит от общей продолжительности фолликулиновой фазы цикла. Более того, этот период остается постоянным и при значительных изменениях длительности циклов на фоне приема *норэтистерона.* Предовуляторный максимум концентрации $Э_2$ в наибольшем количестве циклов прослеживается за день или в день пика ЛГ, тогда как первое достоверное возрастание секреции прогестерона отмечается в день пика ЛГ [1].

На основании сказанного выше можно выдвинуть ряд предположений по вопросу о принципах функциональной организации репродуктивной системы женщины — вопросу, который и на сегодняшний день остается открытым. По-видимому, в основе этой ор-

Скачано с портала MedWedi.ru

ганизации лежат не количественные, а временные факторы. Одним из наиболее вероятных принципов функциональной организации репродуктивной системы является стохастический. Известно, что сконструированные по данному принципу саморегулирующиеся системы обладают очень высокой прочностью, и неслучайно, что при попытках разработать математические модели менструального цикла был использован именно стохастический подход. Определенная неадекватность ряда разрабатываемых моделей связана, скорее всего, с абсолютизацией количественных управляющих параметров, что приводит к ограничению их применимости для описания ряда конкретных ситуаций. Существование пороговых значений продукции гормонов, необходимых для реализации циклической активности репродуктивной системы, не может рассматриваться как факт, противоречащий сформулированному выше положению. Действительно, указанные параметры могут, с одной стороны, расцениваться как триггерные элементы, а с другой — как показатели, характеризующие деятельность отдельных звеньев репродуктивной системы.

Последнее предположение нашло обоснование в исследованиях, посвященных выяснению источника половых гормонов в периферической крови [41]. С помощью многофакторного корреляционного анализа различных параметров, характеризующих рост и созревание доминантного фолликула, в сопоставлении с уровнем половых гормонов в периферической крови удалось подтвердить гипотезу, выдвинутую рядом авторов [55, 131], о наличии двух тканевых структур, синтезирующих $Э_2$ в развивающемся фолликуле. Исходя из этой гипотезы, можно принять, что клетки теки способны как продуцировать андрогены, так и ароматизировать их до эстрогенов. Ткань теки фолликула хорошо васкуляризована, и образующийся $Э_2$, не попадая во внутреннюю среду фолликула, поступает непосредственно в кровяное русло. В то же время васкуляризованные клетки гранулезы продуцируют прогестерон и ароматизируют поступающие к ним от теки андрогены; их продукция аккумулируется в фолликулярной жидкости и не поступает в периферический кровоток. Однако в данном контексте практически отсутствует информация о внутренней среде фолликула — фолликулярной жидкости и самого объекта овуляции — яйцеклетки.

В связи с этим особый интерес представляют данные о гормональных параметрах периферической крови в сопоставлении с гор-

Скачано с портала MedWedi.ru

мональным составом фолликулярной жидкости и морфологическим состоянием ооцитов, аспирированных из доминантного фолликула. В отдельных наблюдениях выявлено, что на фоне предовуляторных значений $Э_2$ в периферической крови в фолликулярной жидкости концентрация гормона была низкой и присутствовал ооцит с признаками явной дегенерации. В других случаях при низких концентрациях половых гормонов в фолликулярной жидкости обнаруживался полноценный ооцит, а при высоком уровне гормонов находили ооцит, носящий явные признаки дегенерации. При этом гормональные параметры крови соответствовали предовуляторным показателям. Сказанное выше позволяет предположить определенную разобщенность двух функций фолликула: эндокринной, заключающейся в выработке половых стероидных гормонов, которым принадлежит интегрирующая роль в деятельности всей репродуктивной системы, и собственно репродуктивной функции. Таким образом, понятия нормальный и фертильный менструальный цикл неравнозначны. Понятие фертильного цикла должно включать в себя наличие нормальных гормональных параметров крови, необходимых для функционирования всей репродуктивной системы, и выхождение в процессе овуляции полноценной яйцеклетки. Учитывая известную зависимость между продукцией гормонов и состоянием органов-мишеней, можно предположить, что при интактности всех звеньев системы реализация репродуктивной функции более вероятна в циклах с нормальными гормональными показателями. В то же время нормальная продукция гормонов не служит гарантией активности системы, оптимальной для наступления беременности. Вследствие многокомпонентности репродуктивной системы сохранение синхронности всех процессов, обеспечивающих ее функциональную целостность, является лишь вероятностным событием. В связи с этим правильнее рассматривать гормональные параметры менструального цикла как характеристики циклической деятельности репродуктивной системы и функциональной активности ее компонентов.

Одним из элементов, определяющих реализацию репродуктивной функции женского организма, является состояние специфического акцептора тканей органов-мишеней — рецепторного аппарата, осуществляющего реализацию действия гормонов, вырабатываемых элементами репродуктивной системы. Исследования по изучению субклеточных процессов, происходящих в гормоно-

Скачано с портала MedWedi.ru

зависимых тканях-мишенях репродуктивной системы под влиянием экзо- и эндогенных гормонов, послужили основой для нового этапа развития репродуктивной эндокринологии. На первых порах накапливались данные о механизме действия пептидных и стероидных гормонов на субклеточные структуры органов и тканей репродуктивной системы — фундаментальные аспекты проблемы, которые позволили получить реальное представление о внутриклеточных процессах, инициируемых этими гормонами и обеспечивающих их специфический эффект (рис. 1.30).

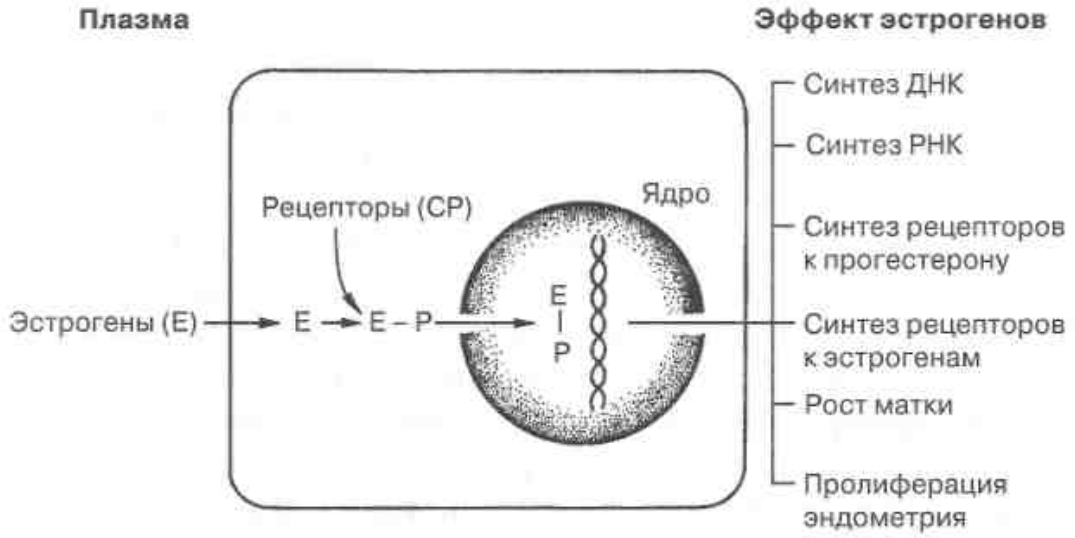


Рис. 1.30. Механизм действия эстрогенов

Так, было установлено, что механизм действия пептидных гормонов на клеточном уровне состоит в их связывании с рецепторами, расположенными на мембране клетки, последующем влиянии на процессы в цитозоле и ядре клетки до возникновения опосредованного эффекта. В противоположность этому местный эффект стероидных гормонов реализуется путем пассивной диффузии их в клетки организма. Они проникают в любые клетки организма, задерживаясь лишь в клетках гормоночувствительных тканей, где образуют комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокаций в ядро клетки и воздействием на генетический аппарат. Таким путем реализуется эффект на уровне генетического кода клетки — специфический эффект, свойственный данной ткани. Исследования этого процесса опубликованы во многих оригинальных и обобщающих работах последнего десятилетия [36].

Скачано с портала MedWedi.ru

Многочисленные исследования посвящены изучению внутриклеточного распределения эстрадиол- и прогестерон-рецепторных систем эндометрия матки женщины. Так, группой авторов была проделана серия работ, посвященных изучению внутриклеточного распределения рецепторов стероидных гормонов в клетках эндометрия. В работе E Bayard и соавт. [56] приводятся данные о содержании рецепторов эстрогенов и гестагенов в цитоплазматической и ядерной фракциях клеток эндометрия в ходе менструального цикла (определение методом лигандного обмена). Показано, что максимальный уровень рецепторов $Э_2$ и прогестерона приходится на периовуляторный период и в дальнейшем постепенно снижается к концу менструального цикла. При этом к началу лютеиновой фазы в цитозоле происходит более резкое снижение уровня рецепторов, чем в ядерной фракции. К концу цикла вдвое снижается уровень ядерных рецепторов $Э_2$, причем в фолликулиновой фазе цикла наблюдается превалирование цитозольной фракции над ядерной, а в лютеиновую — наоборот. Что касается рецепторов прогестерона, то превалирование уровня их цитоплазматической фракции над ядерной наблюдается в течение всего цикла, кроме начала лютеиновой фазы, когда связывающие места в указанных компонентах клетки распределены равномерно. Суммарное количество рецепторов прогестерона больше, чем $Э_2$, на протяжении всего цикла, за исключением начала пролиферативной фазы.

P. Robel и соавт. [160] приводят сравнительные данные о внутриклеточном распределении рецепторов эстрогенов и прогестерона в динамике нормального *овуляторного цикла* и соответствующие данные для *ановуляторных циклов* и циклов с недостаточной лютеиновой фазой. Авторы обнаружили, что содержание ядерных рецепторов эстрогенов, а следовательно, отношение уровней рецепторов в цитозольной и ядерной фракциях, в эндометрии женщины с недостаточностью лютеиновой фазы существенно отличается от значений, характеризующих нормальный овуляторный цикл вне зависимости от его фазы. Что касается уровня рецепторов прогестерона в цитозоле и ядрах эндометрия при данной патологии, то он соответствует таковому в начале лютеиновой фазы. В ановуляторных циклах авторы обнаружили увеличение доли ядерных рецепторов $Э_2$ и снижение ядерных рецепторов прогестерона по сравнению с показателями предовуляторного периода. Полученные в Научном Центре акушерства и гинекологии РАМН данные по характеристике уровня стероидных рецепторов не-

Скачано с портала MedWedi.ru

сколько отличаются от изложенных в предыдущей работе [47], что, по-видимому, обусловлено различиями как в подборе обследованных пациенток, так и в методах измерения рецепторов стероидных гормонов в ядрах клеток эндометрия. Более поздние сведения о внутриклеточном распределении рецепторов эстрогенов, представленные P. Jungblut и соавт. [111], указывают на то, что более половины рецепторов внеядерной локализации ассоциированы с цитоплазматическими структурами, в основном с шероховатым эндоплазматическим ретикулумом. Авторы связывают выявленную локализацию с местом синтеза рецепторов женских половых гормонов.

При интерпретации данных, приводимых различными исследователями, об уровнях рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия, следует иметь в виду, что соответствующие значения могут различаться в зависимости от участка эндометрия, из которого получена ткань для исследования. Так, например, D. Robertson и соавт. [161] и J. Tsibris и соавт. [176] показали, что концентрация стероидных рецепторов в эндометрии снижается от дна матки по направлению к каналу шейки. F. Bayard и соавт. [56] также отмечают различия в концентрации рецепторов стероидных гормонов в слизистой различных отделов матки, однако, по их наблюдениям, эти различия не носят систематического характера. Соотношение же между уровнями содержания рецепторов $Э_2$ и прогестерона остается постоянным вне зависимости от локализации биоптата эндометрия. В рамках данного исследования авторы отметили также высокую положительную корреляцию между уровнем содержания $Э_2$ в плазме крови и концентрацией рецепторов эстрогенов в эндометрии в фолликулиновой фазе цикла. Вместе с тем между концентрацией прогестерона в крови и концентрацией цитозольных рецепторов женских половых гормонов была обнаружена отрицательная корреляция [135], хотя A. Sevey и соавт. [168] отмечают низкий уровень значимости этих корреляций.

Измерение содержания $Э_2$ и прогестерона в ткани эндометрия в течение менструального цикла выявило, что в пролиферирующем эндометрии содержится около 1 нг эстрадиола и от 2 до 9 нг прогестерона на 1 г ткани, в то время как в стадии секреции количество $Э_2$ в эндометрии снижается в два раза, а прогестерона, наоборот, возрастает 3—4 раза. Данные, полученные J. Poortman и соавт. [152] по внутриклеточному распределению $Э_2$ в эндометрии, свидетельствуют о превалировании $Э_2$ в ядерной фракции независимо от фазы

Скачано с портала MedWedi.ru

цикла. При этом максимальный уровень $Э_2$ приходится на периовуляторный период — 0,9 и 2,5 нг/г ткани в цитозольной и ядерной фракциях соответственно. К концу секреторной фазы цикла внутриклеточное содержание $Э_2$ достигает минимума.

Приведенные выше данные дают возможность сформулировать следующие представления о состоянии эстрадиол- и прогестерон-рецепторных систем эндометрия в динамике нормального овуляторного цикла. Повышение уровня рецепторов $Э_2$ в предовуляторном периоде соответствует выбросу в периферический кровоток, что обусловливает повышение синтеза рецепторов в цитоплазме и ядерную транслокацию гормон-рецепторных комплексов. Одновременно возрастает концентрация цитоплазматических рецепторов прогестерона, индуцируемых $Э_2$ [36, 109]. Постовуляторное снижение внутриклеточного содержания рецепторов $Э_2$ является следствием повышения уровня прогестерона. Соответственно снижается эстрогензависимый синтез ПР и прогестерон сам тормозит синтез своих собственных рецепторов [36]. Вместе с тем непосредственно после овуляции снижается только количество цитоплазматических рецепторных мест, тогда как концентрация рецепторов прогестерона в ядрах повышается, возможно, в связи с транспортом гормон-рецепторных комплексов в ядра [120]. По данным ряда авторов, в течение менструального цикла концентрация рецепторов $Э_2$ и прогестерона в ядрах не превышает таковую в цитоплазме, так как уровень обоих гормонов в эндометрии ниже необходимого для насыщения рецепторных мест. Соответственно, большая доля рецепторов остается незанятой и локализуется в цитоплазме.

Понятен интерес к определению содержания рецепторов половых гормонов в клинико-диагностических целях при ановуляторных циклах, недостаточности лютеиновой фазы, гиперплазии эндометрия [138]. Высокий риск развития гиперплазии эндометрия и аденокарциномы у женщин с ановуляторными циклами может быть обусловлен несдерживаемой и пролонгированной секрецией $Э_2$, что создает основу для накопления в высокой концентрации ядерных эстроген-рецепторных комплексов и формирует повышенную чувствительность и восприимчивость к эстрогенным влияниям. Результаты многочисленных исследований показали также, что указанные общие свойства рецепторных систем репродуктивной системы женщины сохраняются на протяжении большей части жизни, в том числе после угасания гормональной активности яичников.

Скачано с портала MedWedi.ru

Любопытные данные получены при сравнительном изучении эстроген-рецепторных систем органов-мишеней человека. Установлено, что рецепторные системы матки и маточных труб женщины имеют ряд общих свойств: в обоих случаях взаимодействие гормона с рецептором осуществляется в основном посредством водородных связей; специфичность стероид-рецепторного взаимодействия определяется преимущественно природой кольца А стероидной молекулы. Указанные свойства присущи аналогичным рецепторным системам, выделенным из тканей животных разных видов [119]. В то же время имеют место и четкие различия между рецепторами матки и труб. Так, несмотря на принципиально общий характер специфичности исследованных систем, выявлена достоверная разница в их сродстве к одним и тем же стероидам. Кроме того, было показано, что вклады идентичных функциональных групп стероидной молекулы во взаимодействие с рецепторными системами слизистой матки и маточных труб значительно различаются между собой. Все это позволяет сделать вывод о неидентичности активных центров рецепторных систем разных органов-мишеней. Представляется, что этот вывод достаточно обоснован. Действительно, $Э_2$ в различных органах-мишенях вызывает биологические ответы, характерные для данного органа, но не равнозначные между собой.

В эндометрии под действием $Э_2$ происходит активная пролиферация, в яйцеводах млекопитающих — стимуляция секреторной активности, в яйцеводах птиц — активация синтеза белков яйца [36]. Изменения, возникающие под влиянием этого гормона в эстроген-чувствительных ядрах гипоталамуса, имеют значительные качественные особенности [138]. Очевидно, в каждом отдельном случае происходит активация различных участков генетического аппарата, что указывает на присутствие тканеспецифичных эстроген-рецепторных комплексов. В последние годы были обнаружены два класса эстроген-рецепторных систем — а и (3, различающиеся по локализации и специфичности.

Положение о неидентичности рецепторных систем различных органов-мишеней открывает практические перспективы направленного воздействия на определенные звенья репродуктивной системы. К сожалению, возможность изучения соответствующих свойств рецепторных систем мозга человека отсутствует. Вместе с тем сведения такого рода крайне необходимы в связи с широким распространением в клинической практике гормональных препара-

Скачано с портала MedWedi.ru

тов с выраженной центральной активностью. Для изучения особенностей действия подобных препаратов на гормонозависимые ткани репродуктивной системы необходимы исследования на адекватных экспериментальных моделях. Выбор подобной модели для изучения специфического эффекта эстрогенов весьма затруднителен вследствие значительных видовых различий. Обычные лабораторные животные (мыши, крысы, кролики) не подходят для этих целей, так как специфичность их эстрадиол-рецепторных систем принципиально отличается от таковой у человека [119]. В нашей лаборатории эндокринологии при проведении подобных исследований в качестве модельного животного была использована морская свинка. Выбор модели определялся прежде всего характером эстрального цикла у этих животных, характеризующегося спонтанной овуляцией и длительной лютеиновой фазой. По указанным параметрам морские свинки в большей степени, чем другие лабораторные животные, сходны с человеком; кроме того, принципиальные закономерности эстрадиол-рецепторного взаимодействия в матке и яйцеводах морских свинок аналогичны таковым в соответствующих органах-мишенях человека.

В рамках проведенных исследований у морских свинок были обнаружены выраженные различия свойств рецепторных систем матки и яйцеводов. Как и у человека, константа ассоциации $Э_2$ с рецепторами слизистой матки оказалась выше, чем с рецепторами яйцеводов. Существенно различается также специфичность обоих систем у морских свинок. При сравнении специфичности эстрадиол-рецепторных систем гипофиза и переднего гипоталамуса морских свинок [29] выявились, как и предполагалось, отличия этих систем как друг от друга, так и от систем периферических органов-мишеней. Таким образом, было получено подтверждение тому, что тканевая специфичность эстрадиол-рецепторных систем является биологической закономерностью.

Представляется, что специфика указанных систем находит объяснение с эволюционной точки зрения. Как известно, первые позвоночные появились около 500 млн лет назад в Кембрии. В последующем ходе эволюции у них возникли эстроген-чувствительные органы репродуктивной системы. Согласно представлениям одного из ведущих эволюционных эндокринологов Barrington, эволюция эндокринной системы могла осуществляться несколькими путями, а именно: 1) с возникновением новых функций возникла

Скачано с портала MedWedi.ru

способность к синтезу новых гормонов; 2) с появлением новых органов и функций произошла адаптивная молекулярная эволюция имевшегося гормона; 3) обеспечение новых функций произошло путем адаптации тканевых структур к предшествующему гормону. По мнению Barrington и Вагг, с которым мы согласны, синтез эстрогенов был генетически детерминирован задолго до возникновения эстроген-чувствительных органов-мишеней. Действительно, в обзорной работе [145] приводится обширный материал о наличии синтеза $Э_2$ у растений, беспозвоночных, а также у позвоночных, стоящих на самых разных ступенях эволюционной лестницы. В то же время первый орган-мишень репродуктивной системы — яйцевод — появляется лишь у некоторых рыб, а матка — только на самых поздних стадиях эволюции у млекопитающих. Таким образом, отдельные органы-мишени репродуктивной системы имеют различный эволюционный возраст. Тем самым наши данные о неидентичности эстрадиол-рецепторных систем разных органов-мишеней находят объяснение в закономерностях эволюционного процесса.

Имеются основания предположить, что в ходе эволюции по мере усложнения структурной организации и специализации функций диффузная чувствительность к эстрогенам оказалась сконцентрированной в определенных морфологических структурах [146, 165].

Способы гормональной регуляции деятельности органов-мишеней также эволюционно обусловлены. Наиболее общим и, вероятно, наиболее древним способом влияния на гормонозависимые ткани является количественное изменение продукции гормонов соответствующей железой. Классическим примером может служить система гипофиз—надпочечники—гормоночувствительные ткани. Аналогичный подход широко применяется в клинике при ЗГТ после удаления гормонпродуцирующих органов. Подобный способ регуляции, очевидно, неадекватен для тканей, претерпевающих под действием гормона длительные постепенные изменения.

В последние годы было обнаружено существование более совершенного механизма регуляции гормонального эффекта на уровне органов-мишеней. Было показано, что гормоны-антагонисты (например, $Э_2$ и прогестерон) оказывают соответствующий биологический эффект путем блокады синтеза реципрокных рецепторных систем. Так, прогестерон и, вероятно, андрогены блокируют синтез ЭР в матке, снижая тем самым чувствительность этого органа к $Э_2$

Скачано с портала MedWedi.ru

[165]. Интересно, что эмпирически этот способ регуляции нашел применение в клинике задолго до выяснения его механизма.

Результаты исследований [47,125] позволяют постулировать наличие еще одного физиологического способа регуляции чувствительности органов-мишеней к соответствующим гормонам, а именно временного блокирования рецепторных систем малоактивными метаболитами природных гормонов. Образование метаболитов с низким, но заметным сродством к соответствующим рецепторным системам является хорошо установленным фактом. Поскольку взаимодействие таких метаболитов (как и активных гормонов) с рецепторами подчиняется закону действующих масс, возможна ситуация, когда количественное превалирование неактивных соединений снижает доступность рецепторов для активных гормонов. Конкурентный характер блокирования рецепторов обусловливает обратимость эффекта.

Факт образования больших количеств малоактивных стероидов отмечался отдельными исследователями неоднократно, но не получил убедительного объяснения. Примером может служить интенсивный синтез фетоплацентарной системой *эстриола* ($Э_3$) — соединения, практически лишенного гормональной активности; концентрация $Э_3$ в крови беременных женщин на порядок превышает концентрацию $Э_2$. К тому же вследствие связывания $Э_2$ с тестостерон-эстрадиол-связывающим глобулином (с этим белком $Э_3$ практически не связывается) отношение концентраций свободных стероидов в крови сдвинуто в пользу $Э_3$ в еще большей степени. Учитывая значения констант ассоциации $Э_3$ и $Э_2$ с рецепторной системой, логично предположить, что в указанных условиях конкуренция этих стероидов за связывающие места может быть фактором, ограничивающим эффект $Э_2$, несмотря на меньшую прочность эстриол-рецепторного комплекса [89]. В нашей лаборатории было показано, что введение морским свинкам $Э_3$ в количестве 250 мкг/животное приводило к 3-кратному снижению связывания $Э_2$ рецепторной системой маток [47].

Таким образом, вопрос о биологической роли $Э_3$, неоднократно ставившийся в литературе, может быть по-новому освещен с позиций участия этого соединения в регуляции эффекта $Э_2$. Известно, что при метаболизме других групп стероидных гормонов также образуются большие количества соединений с выраженным сродством к соответствующим рецепторным системам, но не обладающих соб-

Скачано с портала MedWedi.ru

ственной биологической активностью. Представляется, что регуляция чувствительности органов-мишеней посредством обратимого блокирования рецепторов метаболитами гормонов имеет общее физиологическое значение и заслуживает дальнейшего изучения. Указанный способ регуляции может оказаться перспективным и в плане практического использования. Действительно, возможность локальной коррекции состояния органов-мишеней при помощи препаратов, не оказывающих общего биологического эффекта, является заманчивой.

К числу неотъемлемых компонентов репродуктивной системы, состояние которого обеспечивает поддержание репродуктивного гомеостаза в организме женщины, необходимо отнести также и перитонеальную жидкость, являющуюся биологической средой, в которую попадает яйцеклетка после овуляции. Физиологические ее свойства и роль в норме и при различных патологических состояниях репродуктивной системы, особенно сопровождающихся бесплодием, служит предметом пристального изучения в настоящее время. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста объем перитонеальной жидкости непостоянен, представлен отделяемым маточных труб, секреторными выделениями яичников и брюшины и контролируется преимущественно эстрогенными влияниями. Содержание эстрогенов в перитонеальной жидкости постепенно возрастает в периовуляторном периоде с незначительным подъемом после овуляции, тогда как концентрация прогестерона резко возрастает непосредственно после овуляции. Контролируемый гормональными влияниями клеточный состав перитонеальной жидкости, куда входят (наряду с прочими элементами) находящиеся на разных стадиях созревания моноцитарные клетки, играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза, необходимого при реализации оптимальных условий для жизнедеятельности ооцита и процесса оплодотворения. В этом смысле обеспечение адекватной биологической среды в соответствующем отделе репродуктивной системы за счет перитонеальной жидкости может считаться одной из барьерных функций этой системы.

Параллельно процессу становления сложной и многообразной функции репродуктивной системы в организме женщины формируются и защитные механизмы, обеспечивающие устойчивость ее к различным возможным повреждающим воздействиям, в том числе

Скачано с портала MedWedi.ru

со стороны инфекционных агентов, которые могут экзо- или эндогенным путем вызывать нарушения этой функции. Биологическая роль этих физиологических барьеров особенно значима у женщин детородного возраста и снижается по мере угасания гормональной активности яичников.

К числу упомянутых защитных механизмов следует прежде всего отнести анатомо-физиологические особенности строения женских половых органов с четким разграничением верхнего и нижнего отделов, что может в значительной мере служить препятствием для интраканаликулярного распространения инфекции. Так, в частности, разобщение влагалища и внешней среды достигается за счет своеобразного строения мышц промежности и тазового дна, которое способствует созданию так называемого «Бульварного кольца» и смыканию половой щели. Большие половые губы с волосяным покровом и малые половые губы прикрывают вход во влагалище и служат дополнительным препятствием для проникновения патогенной флоры в расположенные выше отделы половой системы; этот эффект усиливает также влияние специфического отделяемого больших желез преддверия влагалища.

Не меньшее значение имеет и биологический барьер — способность влагалища к самоочищению в результате циклических превращений гормонозависимого многослойного плоского влагалищного эпителия. Эстрогены (в зависимости от уровня) регулируют процесс созревания последнего и способность к отложению в его ороговевающих клетках гликогена, а цитолиз непрерывно слущивающихся эпителиальных клеток с последующим ферментативным превращением гликогена в сахар — субстрат гликолиза — обеспечивает образование свободной молочной кислоты, концентрация которой в содержимом влагалища соответствует примерно 0,5% раствору. В результате распад гликогена до молочной кислоты (и воды) оказывается одним из механизмов, поддерживающих кислую реакцию влагалищного содержимого и, следовательно, бактерицидные свойства. При pH 3,8—4,3 отсутствует рост патогенных микроорганизмов и обезвреживаются токсины. Как отмечалось, данный механизм биологической защиты присущ главным образом репродуктивному возрасту и снижение его отмечается в конце беременности, после родов и абортов и в процессе старения.

Верхний отдел половой системы ограничен еще одной преградой — шейкой матки с содержащейся в ее канале слизистой

Скачано с портала MedWedi.ru

пробкой и выраженным сужением просвета в области внутреннего зева и перешейка (рис. 1.31). Таким образом, в обычных условиях в половых органах женщины имеется как бы многоступенчатый барьер, отграничивающий их верхний отдел (матку, трубы, яичники) от нижнего. Эта граница проходит в области внутреннего зева и перешейка. Описанные механизмы обеспечивают в физиологических условиях постоянство внутренней среды и устойчивость к восходящей инфекции; последнее особенно важно потому, что интраканаликулярный путь занимает основное место среди других путей проникновения болезнетворных инфекционных агентов в женскую половую систему.

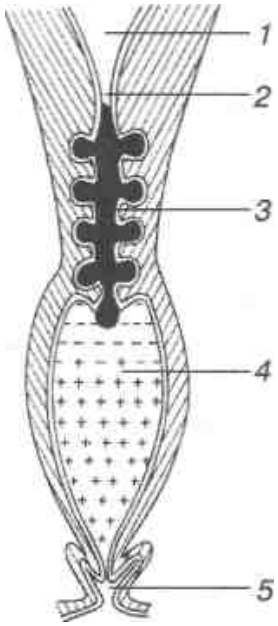


Рис. 1.31. Механические и биологические защитные механизмы женских половых органов: *1* — полость тела матки; *2* — перешеек матки (верхний затвор); *3*— слизистая пробка шейки матки, преимущественно со щелочной реакцией (средний затвор); *4* — содержимое влагалища — биологический защитный аппарат («-» — щелочная реакция, «+» — кислая реакция); *5* — вульва (нижний затвор)

Высокая чувствительность к гормональным влияниям, обусловленная изменением содержания внутриклеточных рецепторов, вызывает циклические изменения морфологической структуры эндометрия, толщина которого к концу второй фазы цикла возрастает по сравнению с первой в 10 раз. По данным ультразвукового сканирования, толщина предменструального эндометрия достигает 1 см. Как уже указывалось в разд. 1.3, наряду с ростом эндометрия в нем происходят циклические изменения желез, стромы и сосудов. В дополнение к приведенным данным в табл. 1.5 дана схема этих циклических изменений, которую можно использовать для уточнения фазы цикла при морфологических исследованиях соскобов эндометрия.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 1.5

Изменения эндометрия на протяжении овуляторного менструального цикла

Фаза менструального цикла	День менструального цикла	Железы	Строма эндометрия
Ранняя пролиферация	-10...-8	Прямые, маленькие, круглые; выстилающий их эпителий одноядерный, ядра мелкие, митозы редкие	Клетки веретенообразные с небольшими ядрами и малым количеством цитоплазмы; митозы редкие
Средняя пролиферация	-6...-4	Удлиненные, слегка извитые; ядра клеток эпителия крупнее, чем в стадии ранней пролиферации; множественные митозы	Разрыхлена, отечна; количество цитоплазмы в клетках увеличено; множественные митозы
Поздняя пролиферация	-2...0	Извитые с широким просветом; выстилающий их эпителий многоядерный, ядра клеток крупные, митозы редкие	Отек нерезко выражен; митозы редкие
Ранняя секреция	+2...+4	Сильно извитые; ядра клеток эпителия расположены базально; митозы отсутствуют	Относительно компактная, митозы редкие
Средняя секреция	+6...+8	Пилообразные, в просвете — секрет; митозы отсутствуют	Выраженный отек, предецидуальная реакция
Поздняя секреция — предецидуаль	+ 10...+12	Регрессия желез, складчатость их стенок; выстилающий эпителий однорядный с пикнотическими ядрами	Выраженная реакция, инфильтрация лейкоцитами

В конце лютеиновой фазы менструального цикла наступает менструация, во время которой отторгается функциональный слой эндометрия. Менструация является следствием спада уровня гормонов яичника (Э и прогестерона) в плазме периферической крови, нарушений кровообращения в эндометрии (расширение и тромбоз вен, спазм артерий, очаговые некрозы), повышения внутрисосудистого фибринолиза, снижения коагуляции крови в сосудах, возрастания

Скачано с портала MedWedi.ru

концентрации простагландинов в матке и усиления сократительной активности миометрия. Прекращение кровянистых выделений обусловлено в основном регенерацией эндометрия за счет эпителия остатков желез, сохранившихся в его базальном слое. Регенерация начинается со 2-го дня нового менструального цикла еще до окончания выделений. Остановке кровотечения способствует также усиление агрегации тромбоцитов в сосудах эндометрия под влиянием простагландинов. Указанные механизмы биологической защиты дополняются циклическим отторжением функционального слоя эндометрия, что в ряде случаев может способствовать самоизлечению как при чрезмерной пролиферации слизистой, так и при эндометрите, если инфицирование слизистой оболочки матки произошло вне периода менструации, без поражения ее базального слоя. Определенную роль играет и характер строения слизистой оболочки маточной трубы с множественными складками, а также периодические перистальтические сокращения ее мускулатуры с мерцанием ресничек на поверхности трубного эпителия в сторону просвета полости матки. Покрывающий поверхность яичников зародышевый эпителий служит препятствием к распространению воспалительного процесса на этот орган, который реже вовлекается в воспалительный процесс в сравнении с другими отделами половой системы. Возможность же проникновения в яичники патогенных микроорганизмов связана преимущественно с нарушением целости их эпителиального покрова во время овуляции. Специфическая роль перитонеальной жидкости как бы завершает эту цепь биологических барьеров репродуктивной системы. Циклические изменения в репродуктивной системе происходят на фоне циклических изменений многих физиологических функций организма женщины, обеспечивающих гомеостаз не только в нормальных, но и меняющихся условиях существования [10].

1.6. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского организма в период угасания ее функции

Половое созревание и наступление менопаузы представляют собой два критических периода в жизни женщины. Первый из них характеризуется активацией, второй — прекращением функции гонад.

Скачано с портала MedWedi.ru

Как формирование, так и выключение циклической функции гонад влечет за собой целый ряд существенных изменений в нейроэндокринном статусе организма женщины.

Современные представления о созревании женской репродуктивной системы, о ее взаимодействии с другими системами организма рассмотрены подробно в разд. 1.4. В данном разделе мы проанализируем те процессы в репродуктивной системе, которые происходят в ходе ее угасания. Особое внимание будет уделено особенностям функционального состояния репродуктивной системы на различных ее уровнях и их взаимодействию, ибо эти знания являются основой не только адекватной диагностики и коррекции нарушений собственно репродуктивной системы в этот период, но и определения роли этой системы в возникновении ряда специфических для периода старения патологий. Все эти вопросы важны не только в теоретическом, но и в практическом отношении, так как увеличение продолжительности жизни человека, а тем самым и удлинение реального периода работоспособности, ставит перед биологией и медициной новые задачи. Согласно прогнозам ВОЗ, средняя продолжительность жизни будет возрастать и дальше [175]. Известно, что угасание функции репродуктивной системы женщины сопровождается комплексом вегетососудистых, метаболических, психоневротических и эндокринных нарушений различной степени выраженности. Общепринято считать, что эти нарушения вторичны и причиной их возникновения являются необратимые изменения состояния репродуктивной системы. Вместе с тем накопленные клинические и экспериментальные данные не позволяют считать эту проблему окончательно решенной. Очевидно, что только совершенствование представлений о физиологических параметрах функционирования репродуктивной системы во взаимодействии с другими нейроэндокринными системами в период старения организма женщины позволит разработать адекватные и эффективные пути коррекции разнообразных системных нарушений в указанный период. Наибольшей интенсивности возрастные изменения репродуктивной системы достигают в климактерический период.

Климактерический (от греч. *klimakter* — ступень лестницы) период — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне общих возрастных изменений организма преобладают инволютивные изменения в репродуктивной системе,

Скачано с портала MedWedi.ru

обусловленные угасанием функции яичников. Климактерический период состоит из трех фаз: 1) пременопаузы; 2) собственно менопаузы, т.е. момента последнего менструальноподобного кровотечения; 3) постменопаузы, которая характеризуется стойким прекращением менструаций в результате потери фолликулярного аппарата яичников. Первая фаза климактерия — *пременопауза* — это период жизни женщины от начала снижения функции яичников до полного прекращения менструаций. Признаками ее наступления являются изменения менструального цикла, появление эмоциональной лабильности, склонности к увеличению массы тела, колебаниям АД, жара.

Обычно при характеристике женского климактерия условно выделяют *перименопаузу* — отрезок времени, охватывающий период примерно ± 1 год от менопаузы, наступление которой оценивается ретроспективно; перименопауза простирается на периоды пре- и постменопаузы. Именно в это время усиливаются клинические проявления, сопровождающие угасание репродуктивной функции. Нередко имеет место диссоциация между тремя возрастными категориями — хронологическим, биологическим (иногда его называют менструальным) и социальным возрастом.

Наступление *постменопаузы* определяют по дате последней менструации, но установление этого срока возможно только по наличию спонтанной аменореи в течение 12 мес. Постменопауза характеризуется развитием атрофических изменений в половой системе на фоне стабильно низкого уровня половых гормонов.

Наряду с традиционной трактовкой понятий, связанных с перименопаузальным периодом, иногда можно встретить использование термина «пременопауза» в несколько ином контексте, в частности для характеристики функционального состояния репродуктивной системы женщин после 35-летнего возраста при стабильном ритме менструаций до момента появления его нарушений. Группа экспертов ВОЗ рекомендует более конкретное использование данного термина, т.е. в первом его значении.

В современной женской популяции *менопауза* наступает обычно в 48—50 лет; продолжительность пременопаузы в соответствии с ее клиническими проявлениями составляет 1—2 года, а первого этапа постменопаузы, при котором сохраняется сниженная гормональная активность яичников (секреция эстрогенов), — до 3—5 лет. Вместе с тем в современных условиях продолжительность указанных этапов

Скачано с портала MedWedi.ru

возрастной инволюции женского организма обладает значительной индивидуальной вариабельностью, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике, особенно при попытках трактовать патогенез различных гормонассоциированных патологических состояний репродуктивной системы. Учитывая совокупность возрастных морфофункциональных сдвигов в организме женщины и продолжительность их развития во времени, N. Utian [177] предлагает выделять в периоде климактерия три декады: ранний климактерий (35—45 лет), перименопаузальный климактерический период (46—55 лет) и поздний климактерий (56—65 лет). Более детальное изложение сопутствующих этому периоду клинико-физиологических изменений можно найти в монографии М. Л. Крымской [22].

Основной особенностью периода угасания активности репродуктивной системы женщины является изменение функции гонад. Этот возрастной процесс запрограммирован генетически заложенным в них количеством фолликулов. В яичнике плода 20-недельного гестационного возраста содержится около 7 млн ооцитов, к моменту рождения — около 1 млн, к периоду менархе — 300—400 тыс., к возрасту менопаузы — несколько сотен. В репродуктивном возрасте достигают стадии овуляции всего 300-400 ооцитов, причем в течение каждого дня этого периода происходит атрезия 30—40 фолликулов. Таким образом, старение яичника как органа, к числу основных функций которого относятся оогенез и гормонообразование, начинается с формирования женской особи и продолжается в течение всей жизни. Старение органа сопровождается тремя процессами: атрезией и/или дегенерацией фолликулов, образованием желтых тел, трансформацией различных клеточных популяций атретических и лютеиновых компонентов в клетки стромы. Известно, что средняя масса яичников начинает уменьшаться уже после 30 лет, а после 40 лет яичник женщин превращается в орган, богатый стромальными элементами и характеризующийся развитием в нем различного рода регрессивных процессов. На этом фоне наступление менопаузы служит клиническим маркером потери яичниками репродуктивного потенциала. Вместе с тем и в периоде перименопаузы в яичниках нередко обнаруживаются фолликулы, находящиеся на различных стадиях развития, нередко наблюдаются мелкокистозные изменения.

Литература по изучению функции яичников в климактерическом периоде обширна. Известно, что переход от характерных для

Скачано с портала MedWedi.ru

репродуктивной фазы регулярных менструальных циклов к аменорее сопровождается нарушениями ритма менструаций, причем продолжительность этого этапа климактерия подвержена значительным индивидуальным вариациям. Согласно данным литературы, обобщенным группой экспертов ВОЗ, в годы, предшествующие менопаузе, увеличивается частота появления *ановуляторных менструальных циклов.* Так, у женщин в возрасте от 26 до 40 лет число их колеблется от 3 до 7 % от общего числа циклов, тогда как между 41 и 50 годами — от 12 до 15 %. Между тем у значительной части женщин в пременопаузе сохраняются регулярные овуляторные циклы с таким же примерно уровнем стероидогенной активности фолликула и желтого тела, как и в активный репродуктивный период [132].

У женщин, вступивших в перименопаузальный период, состояние активности гонад варьирует в широком диапазоне от овуляторных циклов до эпизодов выключения функции яичников по постменопаузальному типу. В интервале между этими крайними ситуациями могут встречаться самые разнообразные уровни гормонсекреторной активности аденогипофиза и гонад. По клиническим и гормональным признакам период перименопаузы имеет отличия от пре- и постменопаузы. Менструальные циклы имеют склонность к большей продолжительности, нередко свыше 50 дней, однако овуляторные циклы встречаются на всех стадиях пременопаузы. Например, по данным M. G. Metcalf, R. A. Donald и J. H. Livesey [132], у 50 % женщин, находившихся под динамическим наблюдением, овуляторный цикл был зафиксирован за несколько недель до последней менструации.

После менопаузы уровни ФСГ и ЛГ в крови возрастают в несколько раз, что связывают с постепенной утратой функции фолликулярного аппарата яичников (рис. 1.32). В период постменопаузы происходят изменения в источниках секреции циркулирующих в периферической крови половых гормонов. Концентрация $Э_2$ резко снижается (ниже базального уровня репродуктивной фазы жизни женщины), концентрация же прогестерона сохраняется на базальном уровне. Ряд исследователей описали флуктуации гонадальной активности в первые годы постменопаузы, сопровождающиеся подъемом концентрации эстрогенов в плазме крови и увеличением уровня экскреции эстрогенов с мочой. В связи с этим возникают затруднения в дифференциации по гормональному статусу непосредственно постменопаузального периода от длинных циклов в

Скачано с портала MedWedi.ru

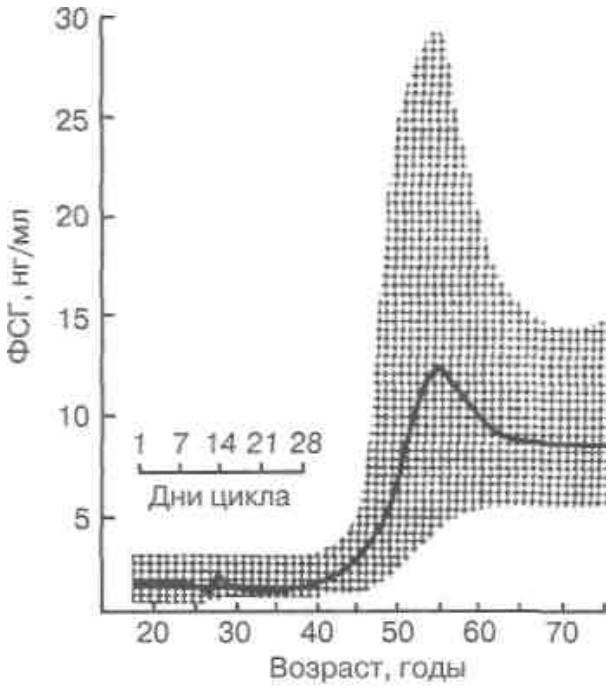


Рис. 1.32. Возрастные изменения содержания ФСГ в плазме периферической крови (по [177])

период пременопаузы. Хотя циклическая активность репродуктивной системы в постменопаузальном периоде прекращается, это еще не означает полного прекращения процесса гормонообразования в яичниках. Известно, что в организме некоторых женщин в этом периоде отмечаются признаки эстрогенизации и уровень половых гормонов в периферической крови снижается после гонадэктомии [133]. Основным половым гормоном, образующимся в организме женщины в постменопаузе, является $Э_1$.

В пременопаузе циркулирующие в периферическом кровотоке эстрогены имеют и яичниковое, и надпочечниковое происхождение. Образующийся в этих структурах андростендион подвергается превращениям в периферических тканях (преимущественно, в жировой ткани) в $Э_1$ и тестостерон. До 50 % тестостерона образуется в этом возрасте за счет периферического превращения андростендиона, остальное количество гормона образуется поровну в яичниках и надпочечниках. Прогестерон образуется преимущественно в яичниках, в меньшем количестве — в надпочечниках. В перименопаузе снижается продукция эстрогенов, постепенно достигая такого уровня, который недостаточен для запуска пролиферативных процессов в эндометрии, необходимых для обеспечения менструальноподобного кровотечения. В постменопаузе почти полностью прекращается выработка эстрогенов фолликулярным аппаратом, но в строме

Скачано с портала MedWedi.ru

яичников продолжается секреция их андрогенных предшественников. Источником циркулирующего в периферическом кровотоке $Э_1$ является преимущественная конверсия андростендиона в $Э_1$ в жировой ткани, печени и коже. С увеличением возраста и массы тела постепенно возрастает периферическая конверсия андростендиона в $Э_1$. Лишь очень небольшие количества $Э_2$, обнаруживаемые у женщин в постменопаузе, образуются путем превращения непосредственно из $Э_1$ [169]. Секреция тестостерона яичниками в постменопаузе аналогична таковой в пременопаузе, но секреция андростендиона понижена. После менопаузы 85 % андростендиона имеет надпочечниковое происхождение.

Имеются данные, что в постменопаузе с возрастом постепенно снижается секреция Δ^5-андрогенов, ДЭА и ДЭА-С, в то время как уровни Δ^4-андрогенов, андростендиона и тестостерона не меняются [133]. В приложении 1 представлены возрастные уровни содержания стероидных гормонов в плазме периферической крови. Согласно полученным данным, снижение уровня тестостерона отмечается только в пери-, но не в постменопаузе.

Результаты многочисленных исследований *in vitro* (инкубация ткани яичников и надпочечников с различными радиоактивными субстратами) и *in vivo* (сочетанные исследования уровня стероидных гормонов в периферической крови и оттекающей от яичников и надпочечников крови) позволяют сделать следующие заключения:

1. В постменопаузе прогестерон и 17-ОП почти исключительно, а ДЭА преимущественно имеют надпочечниковое происхождение. Значительные количества ДЭА секретируются также яичниками.
2. Андростендион, тестостерон, дигидротестостерон имеют смешанное надпочечниково-яичниковое происхождение. В период постменопаузы яичники секретируют в периферический кровоток около 50 % тестостерона и 30 % андростендиона.
3. Эстрогены являются продуктом периферической ароматизации стероидов, секретируемых в основном корой надпочечников, но отчасти и яичниками.
4. Инкубация жировой ткани *in vitro* с использованием в качестве субстрата меченого андростендиона и 19 а-гидроксиандростендиона приводит к образованию $Э_1$, в то время как тестостерон превращается в $Э_2$.

Скачано с портала MedWedi.ru

5. С возрастом превращение андростендиона в $Э_1$ прогрессирует.

Вывод об яичниковой природе определенной доли стероидных соединений, определяемых в периферическом кровотоке у женщин постменопаузального возраста, подтвержден в ряде работ. Для изучения этого вопроса обычно определяют содержание половых стероидных гормонов в артериальной и венозной крови сосудов яичников в процессе хирургических вмешательств на органах репродуктивной системы женщин, в этих же условиях используют функциональные пробы, направленные на подавление и стимуляцию надпочечников. Так, например, при комплексном обследовании 79 женщин в постменопаузе, оперированных по поводу рака матки, было установлено, что содержание $Э_1$ и $Э_2$ выше в оттекающей от яичников крови, чем в крови кубитальной вены. При этом выявилась положительная корреляция между этими результатами и данными морфологических исследований ткани яичников. Вместе с тем авторы не нашли различий в уровнях $Э_1$ и суммарных эстрогенов при раке эндометрия и у больных контрольной группы, за исключением несколько более высокого уровня $Э_2$ у больных раком. Авторы пришли к выводу, что в постменопаузе яичники способны вырабатывать как андрогенные предшественники, так и непосредственно эстрогены [99]. К аналогичным выводам приходят Nocke [134] и другие исследователи.

Результаты многочисленных работ позволяют заключить, что в постменопаузе образование $Э_1$ не снижается, поскольку усиливается превращение андростендиона в $Э_1$. Однако, несмотря на повышение преобразования тестостерона в $Э_2$, данный путь стероидогенеза не играет существенной роли из-за малой его интенсивности.

Как уже указывалось, второй особенностью периода угасания репродуктивной системы является изменение уровня продукции гонадотропинов гипофизом.

В исследованиях нашей лаборатории было показано, что у женщин в пременопаузе, у которых гормональные параметры менструального цикла еще не изменены, реализация процесса фолликулогенеза требует усиления гипофизарного сигнала — концентрация гонадотропинов в периферическом кровотоке оказывается в 2 раза выше, чем у женщин активного репродуктивного возраста, при этом концентрации ЛГ и ФСГ возрастают в равной мере. В последующие годы постменопаузы нарастание секреции гонадотропинов продолжается, причем концентрация ФСГ в периферической крови

Скачано с портала MedWedi.ru

повышается в 6—8 раз, а ЛГ — в 4—4,5 раза по сравнению с периодами пре- и перименопаузы. Однако были опубликованы данные, согласно которым самым ранним сигналом инволюции яичников, даже тогда, когда все еще имеется овуляция и формируется желтое тело, является повышение уровня только ФСГ в крови. Большее повышение уровня ФСГ, чем ЛГ, принято объяснять различиями в метаболическом клиренсе этих гормонов, а в последнее время — снижением секреции ингибина яичниками.

Ранее мы отметили, что у женщин для гонадотропной функции гипофиза в перименопаузе, как и для функции яичников, характерна вариабельность — от овуляторных циклов с нормальными уровнями гонадотропинов до эпизодов состояния постменопаузы с высокими концентрациями ФСГ и ЛГ. В промежутках между этими крайними ситуациями отмечаются эпизоды, редко наблюдаемые в репродуктивном периоде: подъемы уровня обоих гонадотропинов при высоких концентрациях эстрогенов в крови, кратковременные повышения уровней раздельно ЛГ и ФСГ.

Наступлению менопаузы предшествует увеличение количества случаев подъема уровня гонадотропинов до значений, характерных для постменопаузы. У женщин в постменопаузе с возрастом и длительностью периода постменопаузы степень повышения концентрации гонадотропинов в крови практически не меняется, хотя имеется тенденция к ее возрастанию в течение первых 10 лет и к снижению в последующие годы. Максимальное повышение гонадотропинов происходит уже через 3 года после менопаузы. При взятии проб крови в определенном временном интервале был показан пульсирующий характер секреции гонадотропинов с более высокой амплитудой импульсов для ФСГ по сравнению с ЛГ.

Особый интерес вызывают параметры активности других тропных функций гипофиза в период климактерия. По мнению ряда авторов, в постменопаузе уровень ПРЛ и ТТГ в крови понижен в сравнении с фертильным возрастом; по мере увеличения длительности постменопаузы уровень этих гормонов нарастает, а затем снижается [184, 185]. В исследованиях, проведенных в нашей лаборатории, не обнаружено достоверных различий в концентрации ПРЛ, СТГ и ТТГ у женщин в периодах пре-, пери- и постменопаузы в сравнении с женщинами активного репродуктивного периода, причем по мере увеличения длительности периода постменопаузы уровень ПРЛ, ТТГ и СТГ практически не менялся [27]. С другой стороны,

Скачано с портала MedWedi.ru

у экспериментальных животных показано снижение уровня СТГ в периферической крови с возрастом [174]. Вместе с тем чувствительность аденогипофиза к действию половых стероидов сохранена или несколько повышена [134]. Приводимые данные свидетельствуют о том, что повышение уровня гонадотропинов в пери- и постменопаузе не является результатом нарушения реактивности гипофиза, а лишь следствием снижения секреции половых гормонов. Высказываются предположения о том, что биологические свойства гонадотропинов в климактерии могут меняться. Не исключено, что гонадотропины постменопаузальных женщин лишаются биологической активности в результате диссоциации их молекул на биологически неактивные субъединицы [154]. Сохраняется и чувствительность гипофиза к стимулирующему действию ГЛ. Следовательно, в генезе возрастных изменений репродуктивной системы речь может идти о возможности изменения уровня и характера гипоталамического сигнала. Действительно, ряду исследователей при определении ГЛ биологическим и радиоиммунологическим методом в крови женщин в пре- и постменопаузе удалось обнаружить концентрации этого гормона, превышающие в 2 раза таковые у молодых женщин. Однако в дальнейшем это не было подтверждено в основном из-за чрезвычайно низкой концентрации гормона в общем кровотоке.

В связи с особой ролью надпочечников в реализации специфической функции репродуктивной системы заслуживает внимания вопрос о состоянии системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников в период ее старения. Литература, посвященная характеристике функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в период угасания репродуктивной функции, не очень многочисленна. В основном имеются лишь экспериментальные данные относительно возрастных особенностей гипоталамического контроля адренокортикотропной функции гипофиза. С одной стороны, в этих исследованиях показано, что при старении снижается кортиколиберинова активность гипоталамических экстрактов. С другой стороны, при проведении функциональных проб у старых животных обнаружены инертность включения центральных регуляторных механизмов и нарушение взаимодействия (рассогласование) центрального и периферического звена гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Адренокортикотропная функция гипофиза, тестируемая по уровню АКТГ в плазме крови, по данным ряда авторов, в пери- и постменопаузальный периоды

Скачано с портала MedWedi.ru

практически не меняется. Вместе с тем в литературе приводятся данные о снижении функции надпочечников с возрастом. Показано, что у людей старше 50 лет масса надпочечников достоверно снижается. Инволюция надпочечников происходит в основном за счет сетчатой и клубочковой зоны; пучковая зона, продуцирующая преимущественно глюкокортикоиды, сохраняется [10, 39].

Представления о функциональном состоянии надпочечников неоднозначны. В ряде работ имеются указания на стабильность глюкокортикоидной функции надпочечников в возрастном аспекте; в то же время имеются данные о снижении в постменопаузе андрогенной функции надпочечников. Однако степень снижения уровня секреции отдельных андрогенов неодинакова — в большей степени снижается синтез ДЭА и ДЭА-С, в меньшей — андростендиона. A. Tolino и соавт. [175] показали, что по мере увеличения постменопаузального возраста (до 5 лет) уровень ДЭА-С и 17-ОП в крови достоверно возрастает, а в дальнейшем (после 5 лет) начинает снижаться. В противоположность этому D. R. Meldrum и соавт. [133] не обнаружили у женщин в постменопаузе изменений концентрации 17а-гидроксипрегненолона, 17-ОП, кортизола в крови. Одновременно авторы обнаружили достоверное снижение в крови тех же женщин концентраций ДЭА и ДЭА-С. Поскольку снижение уровня $\Delta^{5,}$ -андрогенов имело место без соответствующих изменений содержания их предшественников, авторы исследований делают вывод о возрастных изменениях ферментативной активности (17,20-дес-молазы) в надпочечниках. Есть указания и на снижение минерало-кортикоидной функции надпочечников — уменьшение с возрастом концентраций альдостерона и активности ренина плазмы.

Согласно результатам исследований, проведенных в НЦ АГ и П РАМН, адренокортикотропная функция гипофиза снижается у женщин в пременопаузе и, наоборот, увеличивается в пери- и постменопаузе. При этом глюкокортикоидная функция коры надпочечников оказывается сниженной только в период перименопаузы, в постменопаузе она возвращается к уровню функционирования, характерному для активного репродуктивного периода. Концентрация 17-ОП в крови в постменопаузе остается на уровне базальной секреции гормона в репродуктивном возрасте, в то время как уровень ДЭА в периферической крови женщин в постменопаузе снижен. Приводимые данные (см. прил. 1) подтверждают высказанную ранее в литературе точку зрения, опирающуюся на экспериментальные

Скачано с портала MedWedi.ru

исследования, о дискоординации взаимодействия центрального и периферического звена гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Итак, согласно современным данным, в периоде климактерия происходит снижение андрогенной функции надпочечников, снижение или неизменность глюкокортикоидной функции надпочечников при возрастающей или стабильной адренокортикотропной функции гипофиза, что может свидетельствовать как о дискоординации взаимодействия в системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, так и о возрастных изменениях биологических свойств АКТГ по аналогии с гипотезой, сформулированной для гонадотропинов постменопаузального гипофиза.

Таким образом, в противоположность периоду становления репродуктивной системы, которому предшествует фаза активации функции коры надпочечников, наступление менопаузы не связано с какими-либо заметными изменениями в системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Скорее изменения появляются как следствие прекращения циклического функционирования гонад.

В то время как причины выключения функции гонад не требуют объяснения вследствие своей генетической заданности, представляется крайне важным и необходимым понимание процессов, являющихся следствием этого биологического феномена. Как отмечалось выше, в период постменопаузы реактивность гипоталамо-гипофизарной оси практически не меняется. Снижение, а затем выключение функции гонад периферии по принципу обратной связи должно вести (и действительно приводит) к максимальной активности гипофиза. Возникает вопрос, чем обеспечивается и как объясняется активация гонадотропной функции гипофиза.

В последнее время определяющая роль в гипоталамической регуляции тропных функций гипофиза отводится взаимодействию трех групп биологически активных соединений: адренергическим соединениям, катехолэстрогенам, *опиоидным* и *опиатным пептидам*. Как говорилось выше, нейроны, продуцирующие эти пептиды, локализуются в той же области гипоталамуса (аркуатные ядра), где и ГЛ-нейроны, и имеют с ними тесный контакт. Общепринятой ныне точкой зрения является представление о том, что катехоламинергические вещества являются необходимыми компонентами системы стимуляции синтеза и секреции гипоталамических факторов (либеринов). Катехолэстрогенам отводится особая роль в функционировании гипоталамуса в связи с их

Скачано с портала MedWedi.ru

уникальными структурными свойствами, благодаря которым эти соединения могут выступать в качестве буферной системы, меняя тем самым функциональную активность гипоталамуса (продукцию и секрецию специфических либеринов, в том числе ГЛ). В связи с этим можно предположить, что снижение секреции эстрогенов в период климактерия приводит к дефициту катехолэстрогенов, образующихся из них, повышению «адренергического» тонуса гипоталамуса и увеличению продукции ГЛ.

Поскольку гипоталамус является структурой, не только связанной с эндокринными функциями организма, но и средоточием различных центров, регулирующих вегетососудистые реакции организма, повышение его «адренергического» тонуса может стать причиной появления у женщин в пре- и постменопаузальном периодах вегетососудистой гиперреактивности и ряда других симптомов, характерных для климактерического синдрома (КС). Представляется, что осложнение физиологического течения периода возрастной инволюции репродуктивной системы КС, отличающимся от физиологического только степенью выраженности характерных для этого периода реакций организма на действие неблагоприятных факторов, является индивидуальной реакцией, связанной с особенностями состояния организма в этот период (соматического, эндокринного, психического).

Известно, что группа опиоидных и опиатных пептидов способна подавлять адренергическую активность гипоталамуса и, в конечном итоге, блокировать секрецию гонадотропинов гипофизом. В ряде работ показана эстрогенная зависимость эффективности действия опиатов, опиоидов и их блокаторов. В связи с этим можно полагать, что одним из следствий дефицита эстрогенов в постменопаузе может оказаться изменение уровня продукции этих соединений. Действительно, в плазме крови женщин в постменопаузе показано снижение концентрации в-липотропина и в-эндорфина [66, 171]. Были обнаружены различия в поведении опиоидных пептидов и АКТГ у женщин в постменопаузе. В то время как уровень опиатов и опиоидов снижается, содержание АКТГ в крови остается стабильным и уменьшается только в старости. С другой стороны, при введении опиатов отмечено блокирование выброса ЛГ [156]. Роль эстрогенов в развитии дефицита опиатов и опиоидов подтверждается тем фактом, что кастрация женщин фертильного возраста сопровождается 50 % падением уровня опиоидов в крови. Аналогичны и опубликованные

Скачано с портала MedWedi.ru

в литературе экспериментальные данные, согласно которым после кастрации самок Macaca rhesus в их портальной крови снижается уровень опиатов и опиоидов, а ЗГТ эстрогенами сопровождается восстановлением уровня этих соединений. Имеются данные, что в постменопаузе «опиоидный» тонус организма, оцениваемый по реакции ЛГ на действие блокатора опиоидов налоксона, нарушается или полностью исчезает. Подобным образом в условиях кастрации у женщин или экспериментальных животных не отмечается адекватной реакции со стороны лютеинизирующей функции гипофиза на введение налоксона.

ЗГТ эстрогенами у женщин со спонтанной или хирургической менопаузой либо у кастрированных животных сопровождается значительным увеличением содержания опиоидов в периферическом кровотоке и «опиоидного» тонуса ЦНС, что подтверждает концепцию о роли половых гормонов в этом феномене.

Таким образом, на фоне дефицита эстрогенов в климактерии, сопровождающегося уменьшением выработки как катехолэстрогенов, так и опиоидных и опиатных пептидов, создаются благоприятные условия для повышения «адренергического» тонуса гипоталамуса, с одной стороны, и снятия блокады гипоталамического индуктора опиатами и опиоидами — с другой, что в конечном итоге проявляется в виде гиперпродукции ГЛ и, как следствие этого, гонадотропинов. Изложенная схема пока еще в значительной части гипотетична и требует дальнейшего углубления экспериментального и клинического анализа. Многообразные клинико-физиологические изменения, развивающиеся в организме женщины в периоде климактерия, дали возможность Utian [177] на основании собственного 20-летнего опыта изучения постменопаузы выдвинуть положение о том, что сопутствующие ей изменения функции яичников с потерей циклической гормональной активности протекают по типу истинной эндокринопатии. С точки зрения автора, критериями эндокринопатии в этих условиях являются морфологические изменения, функциональные, а также изменения в уровне гормонов, сопровождающиеся соответствующими сдвигами в состоянии гормонозависимых органов.

Как известно, в рамках репродуктивной системы такими органами являются: вульва, влагалище, шейка и тело матки, маточные трубы, яичники; гормонозависимы также и внерепродуктивные системные структуры — молочные железы, нижние отделы моче-

Скачано с портала MedWedi.ru

выделительной системы. Кроме того, половые гормоны оказывают определенное влияние на ЦНС, кожу, мышцы, печень, костную ткань, сердечно-сосудистую систему. В связи с развивающимися в периоде климактерия патофизиологическими системными сдвигами возникают факторы риска развития ряда патологических состояний, являющихся следствием как дефицита эстрогенов (КС, дистрофические заболевания нижних отделов мочеполовой системы, системный остеопороз, атеросклеротические изменения сердечно-сосудистой системы), так и повышенной продукции половых гормонов (гиперпластические процессы и опухоли гормонозависимых органов).

К факторам риска указанных изменений, имеющих отношение к упомянутым выше состояниям избытка и дефицита гормонов, с равной степенью значимости относятся изменения липидного обмена. Возрастные изменения *липидного спектра крови* развиваются как у мужчин, так и у женщин (рис. 1.33), что является дополнительным доказательством протекторной роли половых гормонов. К числу довольно распространенных и постоянных признаков постменопаузы относится увеличение массы тела, с которым в определенной мере связано поддержание адекватного гормонального гомеостаза в организме женщины в переходные годы ее жизни. С другой стороны, у женщин, вступающих в период климактерия с выраженным *ожирением,* резко возрастает риск сердечно-сосудистой патологии. Получены

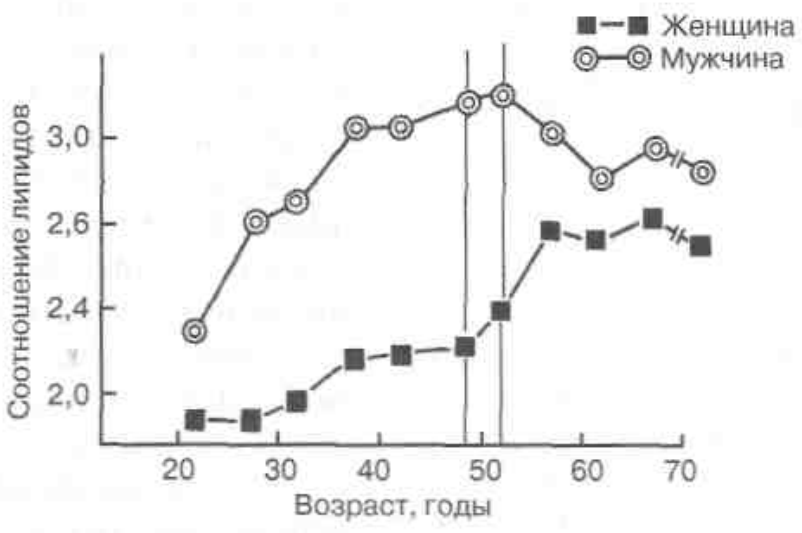


Рис. 1.33. Соотношение липидов низкой и высокой плотности у лиц различного возраста (по [102])

Скачано с портала MedWedi.ru

доказательства того, что при ожирении угасание функции яичников наступает заметно раньше, чем у женщин с нормальной массой тела. Согласно данным K. Klinga, Th. Hoist и B. Runnebaum [116], полученным при обследовании 186 здоровых женщин и 176 страдающих тяжелым ожирением, у женщин с ожирением и повышенным уровнем ФСГ климактерий наступает на 4 года раньше.

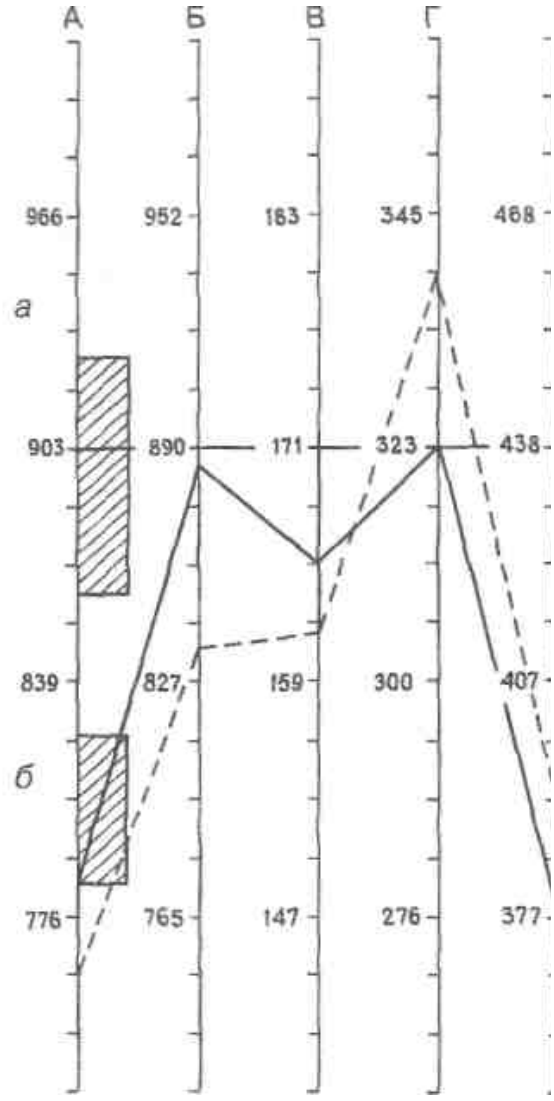


Рис. 1.34. Антропометрические показатели (см), характеризующие нормальный женский морфотип:

А — окружность грудной клетки со стандартами для 20-25 лет (а) и 45-49 лет *(б);* Б — длина нижних конечностей; В — рост; Г — межвертельный размер; Д — поперечный диаметр плеч

Параллельно с повышением ФСГ отмечено преждевременное снижение уровня $Э_1$ и $Э_2$ и при одинаковом уровне ЛГ — пониженный уровень андростендиона в сравнении с таковым при нормальной массе тела у женщин различных возрастных категорий в пределах от 40 до 60 лет. Параллельно с увеличением массы тела отмечаются возрастные изменения типа телосложения, характеризующиеся увеличением окружности грудной клетки и межвертельного размера (рис. 1.34). В процессе общего осмотра женщины в климактерическом периоде обращают на себя внимание возрастные изменения кожных покровов, характеризующиеся истончением эпидермиса, снижением общего тургора, появлением морщин, наличием симптома «стеганого одеяла» и другими типичными признаками старения организма.

К числу наиболее типичных возрастных изменений органов репродуктивной системы непосредственно отно-

Скачано с портала MedWedi.ru

сятся атрофические изменения вульвы, прогрессирующее выпадение волос на лобке, истончение кожи наружных гениталий. В результате постепенного исчезновения подкожной жировой клетчатки уменьшаются большие половые губы и исчезают малые половые губы. Отсутствие эстрогенной стимуляции проявляется нарушениями процесса созревания многослойного плоского эпителия стенок влагалища, в результате чего кольпоцитограмма приобретает вначале промежуточный характер, а в последующем характеризуется преобладанием клеток парабазального типа. В результате снижения количества гликогена во влагалищном эпителии pH влагалищного содержимого возрастает до 6,0—8,0. Соответственно этому снижается сопротивляемость к микробному фактору и создаются условия для развития старческого кольпита. Влагалище становится уже и короче, происходит облитерация влагалищных сводов, потеря складчатости, может возникать диспареуния.

Уменьшаются размеры матки, масса ее снижается со 120 до 50—60 г и позже даже до 25—30 г. Слизистая тела матки истончается, железы ее становятся короткими, окружены фиброзированной стромой. Вместе с тем в течение длительного времени она сохраняет способность реагировать на эндо- и экзогенные эстрогенные влияния. Атрофия эндометрия в сочетании с олигоменореей и эпизодами аменореи обычно являются первыми клиническими проявлениями климактерия. Истончение мышечного слоя стенки шейки матки способствует тому, что граница многослойного плоского и цилиндрического эпителия в области наружного зева шейки матки как бы смещается в просвет шеечного канала и эта область перестает быть доступной для осмотра с помощью кольпоскопа. Маточные трубы после менопаузы находятся в состоянии покоя, их мышечный слой и слизистая претерпевают те же изменения, что и тело матки. Размеры яичников уменьшаются, они сохраняют характерную неровную поверхность. У женщин в постменопаузе возрастает число урологических симптомов. Особой подверженностью к изменениям атрофического характера отличается дистальная часть уретры, вследствие которых могут образовываться структуры с последующей обструктивной цистопатией и накоплением остаточной мочи. В целом наиболее характерными признаками локальных возрастных изменений в органах репродуктивной системы являются нарушения биологических барьеров и подверженность в связи с этим различным бактериальным и вирусным инвазиям. Этому способствуют

Скачано с портала MedWedi.ru

атрофия наружных гениталий, зияние половой щели и опущение стенок влагалища, снижение защитных способностей влагалищного эпителия и барьерных функций содержимого влагалища. Тело матки приобретает срединное положение вследствие потери тонуса дном матки и ослабления связочного аппарата; в этих условиях резко возрастает подвижность матки и ее неустойчивость не только к чрезмерным, но и к повседневным физическим напряжениям и усилиям. Этому способствуют также и атрофические изменения со стороны поддерживающего аппарата половых органов в области промежности и тазового дна.

Изложение материалов, касающихся характеристики состояния репродуктивной системы в период угасания ее функции, целесообразно завершить рассмотрением конкретных данных об особенностях течения климактерия в современных условиях на примере одного из регионов нашей страны. Так, исследования Э. И. Слепышевой и Г. А. Лопыриной [38] в сравнении с опубликованными Е. М. Вихляевой в 1966 г. данными, а также данными других авторов, показали отчетливую тенденцию к удлинению репродуктивного периода и более позднему наступлению климактерия и менопаузы за 25-летний промежуток времени, разделяющий исследованные женские популяции.

В этом исследовании изучение возрастных границ и особенностей течения физиологического климактерия проведено в популяции 749 женщин 45-58 лет с помощью специальной квалификационной шкалы. Свидетельством начал климактерия является комплекс психоэмоциональных, вегетососудистых изменений, нарушений менструальной функции и возрастной инволюции половых органов. Для определения периода, соответствующего окончанию климактерия, служили такие признаки, как стойкое прекращение менструальной функции, выявление выраженной атрофии половых органов, уменьшения размеров матки и стабильного (на протяжении 3—4 мес.) атрофического типа кольпоцитограммы, а также исчезновение психоэмоциональной и вегетососудистой симптоматики. Несмотря на известную схематичность подобной оценки при довольно широком диапазоне индивидуальных характеристик возрастной инволюции женского организма в современных условиях, подобный подход дает возможность уловить общие тенденции в характеристике этого процесса.

Согласно полученным данным, физиологическое течение климактерия имеет место у 60 % представительниц изученной со-

Скачано с портала MedWedi.ru

временной популяции. При осложненном его течении у 52,3% женщин выявлены признаки КС различной степени тяжести, у 34,2% — дисфункциональные маточные кровотечения, у 14,6% обследованных — сочетание этих симптомокомплексов. Тяжелое течение осложненного климактерического периода требовало стационарного лечения у 9,8 % из общего контингента обследованных. При обследовании женщин с физиологическим течением климактерического периода было установлено, что началу климактерия соответствовал возраст 49,6 ± 0,2 лет, наступлению менопаузы — 51,4 ± 0,3 года, средняя продолжительность периода регулярных менструальных циклов — 38,2 ± 0,4 лет, длительность климактерического периода — 3,3 ± 0,8 года. Авторами отмечена частота двух клинических вариантов физиологического течения климактерия. У 1\3 женщин на фоне прогрессирующего нарастания гипоэстрогении наблюдался плавный переход от нормального менструального цикла к *гипоменструалъному синдрому* и наступлению менопаузы в возрасте до 50 лет. У $^{2}/_{3}$ женщин менструальноподобные кровотечения приобретали на фоне гиперэстрогении ациклический характер с периодами кратковременного восстановления циклических менструаций, склонностью к развитию гиперпластических изменений в эндометрии, более позднему наступлению менопаузы.

Из числа локальных признаков возрастной инволюции репродуктивной системы наиболее ранними, появляющимися в начале пременопаузы, являются уменьшение интенсивности оволосения в области лобка, снижение тургора тканей и утончение кожи половых губ. Следующими по времени появления и частоте признаками являются уменьшение размеров матки, сужение наружного зева, уплощение сводов влагалища. Эти изменения у половины женщин появляются в пременопаузе и, как правило, почти у каждой женщины отмечаются спустя 2 года после менопаузы.

Несмотря на то что продолжительность периода гормональной активности яичников детерминирована генетически, различные факторы могут оказывать влияние как на время наступления менопаузы, так и на особенности течения различных фаз климактерического периода. Это и общий соматический статус, и условия труда и быта, и особенности питания, и климатогеографические условия. Необходимо, кроме того, отметить, что у женщин, выкуривающих более 1 пачки сигарет в день, менопауза наступает в среднем почти на 1,5 года раньше, чем у некурящих.

Скачано с портала MedWedi.ru

При преждевременном наступлении менопаузы, куда, в соответствии с современными представлениями, относят случаи прекращения менструальной функции у женщин 38—43 лет, климактерический период приобретает тяжелое течение. Частота преждевременного климакса в современных популяциях колеблется от 1,4 до 12,5%.

Психологические реакции на наступление климактерия протекают неоднозначно. У каждой пятой (20 %) женщины имеет место пассивная реакция с принятием его как неизбежности; у 15 % реакция имеет невротический характер и протекает в виде своеобразного сопротивления с нежеланием принимать происходящие изменения, при этом преобладает, как правило, нейропсихическая симптоматика; у 10 % женщин развивается повышение социальной активности, возникает критическое отношение к жалобам сверстниц. Адекватная реакция с постепенным приспособлением к возрастным нейрогормональным реакциям организма отмечается у 55 % вступающих в период климактерия женщин.

Литература

1. *Анашкина Г. А.* Гормональные параметры овуляторного менструального цикла женщины в норме и при некоторых формах нарушений репродуктивной функции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.
2. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / Под ред. *О. В. Волковой, В. А. Шахламова, А. А. Миронова.* — М.: Медицина, 1987. — С. 385-435.
3. *Бабичев В. Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М.: Медицина, 1984. — 238 с.
4. *Беляева Л. А.* «Система канальцев» в железистом эпителии и ее клиническое значение // Акуш. и гин. — 1984. — № 5. — С. 5-8.
5. *Беляева Л. А., Бухвалов И. Б., Железное Б. И. и др.* Влияние прогестинов на ультраструктуру клеток эндометрия при его предопухолевых изменениях и раке (исследование органной культуры) // Архив пат. — 1982. — № 44. — Вып. 4. — С. 5-12.
6. *Богданова Е. Н.* Эмоциональный стресс как причина вторичной аменореи у девушек // Акуш. и гин. — 1981. — № 7. — С. 6—8.

Скачано с портала MedWedi.ru

7. *Волкова О. В., Малиновский М. С.* Матка // БМЭ. — 3-е изд. — 1980. — № 13. — С. 476-480.
8. *Волкова О. В.* Функциональная морфология женской репродуктивной системы. — М.: Медицина, 1983. — 224 с.
9. *Вундер П. А.* Эндокринология пола. — М.: Медицина, 1980.
10. Гинекологическая эндокринология / Под ред. *К Н. Жмакина.* — М.: Медицина, 1980.
11. *Глуховец Б. И., Лебедев С. С, Рязанцев Е. Л.* Значение сосудистых нарушений в патогенезе хронического сальпингита // Акуш. и гин. — 1983. — № 9. — С. 67-68.
12. *Глуховец Б. И., Ухов Ю. П., Лебедев С. С. и др.* Гормонально-обусловленные реакции эпителия эндосальпинкса // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1983. — № 85. — Вып. 7. — С. 72-78.
13. *Ежова Л. С, Железное Б. И., Антипова Н. Б.* Влияние внутриматочных контрацептивов на митотический режим эндометрия //Акуш. и гин. — 1980. — № 3. — С. 39-40.
14. *Железное Б. И.* Принципы гистологической диагностики патологии эндометрия // Акуш. и гин. — 1978. — № 1. — С. 68—73.
15. *Железное Б. И.* Принципы гистологической диагностики патологии яичников и маточных труб // Акуш. и гин. — 1978. — № 10. — С. 67-71.
16. *Железное Б. И., Беляева Л. А.* Изменения пролиферативных процессов эндометрия под влиянием прогестерона и норэтистерона в условиях органной культуры // Акуш. и гин. — 1980. — № 3. — С. 32-35.
17. *Железное Б. И., Беляева Л. А., Бухвалов И. Б. и др.* Ультраструктура и электронно-гистохимические свойства железистого эпителия эндометрия женщины // Арх. анат., гистол. и эмбриол. — 1986. — № 91. — Вып. 8. — С. 65-75.
18. *Жуковский М. А., Лебедев Н. Б., Семичева Т. В. и др.* Нарушения полового развития. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
19. *Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А.* Перинатальная эндокринология. — Л.: Медицина, 1986. — 312 с.
20. *Кобозева Н. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А.* Гинекология детей и подростков. — Л.: Медицина, 1988. — 293 с.
21. *Кондриков Н. И.* Патофизиологические особенности маточных труб // Акуш. и гин. — 1989. — № 2. — С. 38-44.
22. *Крымская М. Л.* Климактерический период. — М.: Медицина, 1989. — 271 с.

Скачано с портала MedWedi.ru

23. *Куперт А. Ф.* Эпителий экто- и эндоцервикса в онтогенезе // Акуш. и гин. — 1981. — № 6. — С. 18-21.
24. *ЛичкоА. Е.* Подростковая психиатрия. —Л.: Медицина, 1985. — 416 с.
25. *Лукин В. А.* Исследование катехоламинов и активности моноаминоксидазы в эндометрии на протяжении менструального цикла // Акуш. и гин. — 1975. — № 12. — С. 22-24.
26. Международный симпозиум по возрастной периодизации / Матер, симпозиума. — М., 1965. — 31 с.
27. Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы // Сб. науч. трудов ВНИЦ ОЗМР СССР / Под ред. *Н. Д. Фонченко.* — М., 1986. — 200 с.
28. *Мицкевич М. С.* Гормональная регуляция в онтогенезе животных. — М.: Наука, 1979. — 156 с.
29. Нарушения репродуктивной системы в период детства и полового созревания // Сб. трудов ВНИЦ ОЗМР МЗ СССР / Под ред. *М. П. Кузнецовой.* — М., 1986.
30. *Персианинов Л. С, Железное Б. П., Богоявленская П. В.* Физиология и патология сократительной деятельности матки. — М.: Медицина, 1975. — С. 5-80.
31. *Петрова Е. П.* Гистологическая диагностика заболеваний матки. — М.: Медицина, 1964. — 172 с.
32. *Покровский В. А., Козаченко В. П. и др.* Дисплазии и внутриэпителиальная карцинома шейки матки. — М.: Медицина, 1970. — 245 с.
33. *Прянишников В. А.* Функционально-морфологическая модель организации эпителия нормального, гиперплазированного и опухолевого эндометрия человека // Арх. пат. — 1979. — №41. —Вып. 1. —С. 60-66.
34. *Резников А. Г.* Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев: Наука, 1982.
35. *Розен В. Б., Смирнов А. П.* Рецепторы и стероидные гормоны. — М.: Изд-во МГУ, 1981. — 309 с.
36. *Селезнева Н. Д., Железное Б. И.* Доброкачественные опухоли яичников. — М.: Медицина, 1982. — 287 с.
37. *Серов В. Н.* Послеродовые нейроэндокринные заболевания. — М.: Медицина, 1978. — 246 с.
38. *Слепышева Э. П., Лопырина Г. А.* Современные особенности климактерия у женщин // Акуш. и гин. — 1986. — № 5. — С. 38-40.

Скачано с портала MedWedi.ru

39. *Сметник В. П., Ткаченко Н., М., Глезер Г. А., Москаленко Н. П.* Климактерический синдром. — М.: Медицина, 1988. — 285 с.
40. *Толчиева О. И., Прянишников В. А., Жемкова З. П.* Биопсия эндометрия. — М.: Медицина, 1978. — 232 с.
41. *Торганова И. Г., Коханский И. Н., Адамян Л. В. и др.* Множественный корреляционный анализ зависимости между содержанием половых гормонов в периферической крови, фолликулярной жидкости и размерами фолликула // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 2. — С. 30-34.
42. *Уланова Л. Н., Володина Н. Н., Жаховская Р. И. и др.* О стандартизации показателей полового созревания детей и подростков // Педиатрия. — 1981. — № 4. — С. 70-72.
43. *Фонченко Н. Д., Алексеева М. Л., Щедрина Р. Н., Новиков Е. А.* Некоторые функциональные характеристики репродуктивной системы самки зеленой мартышки // Акуш. и гин. — 1986. — № 3. — С. 68-70.
44. *ХаррисонД., Уайнер Д., ТэннерД. и др.* Биология человека: Пер. с англ. — М.: Мир, 1979. — 611 с.
45. *ХэмА., КормакД.* Гистология: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Т. 5. — 296 с.
46. *Шахламова М. Н.* Морфофункциональные и цитологические особенности эндоцервикса при применении оральных контрацептивов // Акуш. и гин. — 1988. — № 8. — С. 50-54.
47. *Щедрина Р. Н., Стурчак С. В., Боброва Е. Г. и др.* Изучение специфичности эстрадиолсвязывающей системы маток морских свинок // Бюл. экспер. биол. мед. — 1976, 83. — № 8. — С. 989-993.
48. *Щедрина Р. Н., Минина Л.* Изучение особенностей связывания ряда эстрогенов с эстрогенрецепторными системами гипоталамо-гипофизарных структур морских свинок // Бюл. экспер. биол. мед. — 1980, 54. — № 10. — С. 478-480.
49. *Яковлева И. Л., Черный А. П. и др.* Эпителий шейки матки в процессе малигнизации. — Кишинев: Штиинца, 1981. — 128 с.
50. *Amendt P., Rohde W., Dormer G.* Alters-undgeschltchts-abhangige Serum Konzentratiftnen von LH, FSH una Prolaktin in Kindesalter // Dtsch. Gesundheitswes. — 1983. — Vol. 38. — № 15. — P. 577-583.
51. *ApterD., Vinko R.* Serumpregnenolone, progesterone, 17a-hydroxyprogesterone, testosterone and 5a-dihydrotestosterone during female puberty // J. clin. Endocr. — 1977. — Vol. 45. — P. 1039-1042.

Скачано с портала MedWedi.ru

52. *Apter D., Pakarinen A., Vihko R., Hammond G. L.* Adrenocrotical function in puberty, serum АСГН, Cortisol and dehydroepiandrosterone in girls and boys // Acta paediat. scand. — 1979. — Vol. 68. — P. 420-423.
53. *Backstrom C, McNettyA., Leask R. et al.* Pulsatile secretion of LH, FSH, prolactin, oestradiol and progesterone during the human menstrual cycle // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 17. — P. 29-42.
54. *Baggish S., Pauerstein C, Woodruff J.* Role of stroma in the regeneration of the endometrial epithehum // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1967. — Vol. 98. — P. 459-465.
55. *Baird D.* Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human // J. Reprod. Fertil. — 1983. — Vol. 69. — P. 343-352.
56. *Bayard ¥., Damilano S., Robel P. et al.* Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium // J. clin. Endocr. — 1978. — Vol. 46. — № 4. — P. 635-648.
57. *Baker E.* Body weight and the initiation of puberty // Clin. Obstet. Gynecol. — 1985. — Vol. 28. — № 3. — P. 573-579.
58. *Bergman K. S., Schwaizberg S. D., Harris B. H.* Pregnancy following repair of vaginal atresia // J. pediat. Surg. — 1988. — Vol. 23. — №11. —P. 1063-1064.
59. *Bond J., Robinson G, Farmer S.* Differential expression of two neutral cell-specific (3-tubulin mRNAs during rat brain development // Molec. cell Biol. — 1984. — Vol. 4. — P. 1313-1327.
60. *Bouchard P., Lagoggicy M., Brailly S. et al.* Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores LH pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia // Endocrin. Matabol. — 1985. — Vol. 60. — № 2. — P. 258-262.
61. *Branchard C, Goodyer C, Refebere J.* Functional zonation of the human fetal adrenal cortex pathways of Cortisol synthesis in the fetal and definitive zones // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20. — № 6B. — P. 1424.
62. *Buttman V.* Mullerian anomalies and their management // Fertil. and Sterh. — 1983. — Vol. 40. — № 2. — P. 159-163.
63. *Carmel P., Araki S., Ferin M.* Pituitary stalk blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GHRH) // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 243.

Скачано с портала MedWedi.ru

64. *Carr B. R., Parker C. R., Simpson E. R.* The regulation of cholesterol metabolism in the human fetus // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20. — № 6B. — P. 1415.
65. *Casper R., Yen S.* Simultaneous pulsatile release of prolactin and luteinizing hormone-releasing factor agonist // J. clin. Endocr. — 1981. —Vol. 51. —P. 934.
66. *Casper R. F., Yen S. C. C.* Neuroendocrinology of menopausal flushes, a hypothesis of flush mechanisms // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 23. — № 3. — P. 293-312.
67. *Chappel S. C, Ulloa-Agurre A., Ramaley J.* Sexual maturation in female rats: time-related changes in the isoelectric focusing pattern of anterior pituitary follicle-stimulating hormone // Biol. Reprod. — 1983. — Vol. 28. — № 1. — P. 198-205.
68. *Check Y, Rankin A., Techman M.* The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy // Fertil. and Steril. — 1986. — Vol. 45. — № 3/4. — P. 575-577.
69. *Claugh R., Radrigues-Siers J.* Synaptic changes in the hypothalamus of the prepubertal female rat administered estrogen. // Amer. J. Anat. — 1983. — Vol. 167. — P. 205-211.
70. *Clark S., Ellis N., Styne D. et al.* Hormone ontogeny in the ovine fetal demonstration of pulsatile luteinizing hormone secretion by the fetal pituitary // Endocrinology. — 1984. — Vol. 115. — P. 1774-1777.
71. *Clarke J., Cummings J.* The temporal relationship between gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes // Endocrinology. — 1982. — Vol. 111. —P. 1737.
72. *Clarke J., Cummings J.* Increased GnRH pulse frequency associated with estrogen-induced LH surge in ovariectomized ewes // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 2376-2381.
73. *Clyman M. A* new structure observed in the nucleoulus of the human endometrial epithelial cell // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1963. — Vol. 86. — № 4. — P. 430-432.
74. *Corley K., Valk T., Kelch R., Marshall J.* Estimation of GnRH pulse amplitude during pubertal development // Pediat. Res. — 1981. — Vol. 15. — P. 157-161.
75. *Crowley W., Fillicori M., Spratt D. et al.* The physiology of gonadotropin-releasing hormone (Secretion in men and women) // Recent Progr. Hormone Res. — 1985. — Vol. 41. — P. 473-480.

Скачано с портала MedWedi.ru

76. *Dallenbach F., Vonderlin D.* The innervation of the human endometrium //Arch. Gynak. — 1973. — Bd. 215. — P. 365-376.
77. *Dallenbach-Hettweg G.* Endometrium. Pathologische Histologic in Diagnostik und Forschung. Zweite Aufl. — Heidelberg — New York, 1981.— 351 p.
78. Diagnosis and treatment of fertility/ Eds. *P. Rowl, E. Vikhlyaewa.*— Toronto: Hans Huber Publ., 1985.
79. *Dierschke D., Attacharya A., Atkinson L. et al.* Circhoral oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized monkey // Endocrinology. — 1970. — Vol. 87. — P. 850-853.
80. *Dubrauszky V., Pohlmann G.* Strukturveranderungen am Nucleolus von Korpusendometriumzellen wahrend der Sekretionsphase // Naturwissenschaft. — 1960. — Bd. 47. — P. 523-524.
81. *Elkind-Hirsch K., Ravnikar U., SchiffL. et al.* Determination of endogenous immununoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma // J. clin. Endocr. — 1982. — Vol. 54. — P. 600-602.
82. *Elkind-Hirsch K., Platia M., SchiffL.* Elevation of plasma immunoreactive LH-RH in hyperprolactinemiac-amenorrheic women on bromocryptine therapy // J. Reprod. Med. — 1987. — Vol. 32. — № 1. — P. 5-9.
83. Endocrinology and physiology of reproduction / Ed. *P. Leung* et al. — New York — London: Plenum Press, 1987. P. 23.
84. Endocrinology and physiology of reproduction / Eds. *P. Leung, D. Armstrong, K. Ruf, W. Aoger.* — New York and London: Plenum Press, 1987. — 359 p.
85. Endocrine rhythms / Ed. *D. T. Krieger.* — New York: Raven Press, 1979. — P. 143.
86. Endocrinology of human infertility: New aspects / Ed. *P. G. Crosignani, B. L. Rubin.* — London: Academic Press. — 1981. — 306 p.
87. Episodic Hormone Secretion (from Basic Science to Clinical Application) / Eds. *T. Wagner, M. Filicori.* — Hamelin: TM-Verlag, 1987. — 260 p.
88. *Espey L.* Ovulation as an inflammation reaction // Biol. Reprod. — 1980. — Vol. 22. — № 1. — P. 73-107.
89. *Evans E., Baskevritch P., Rocherford H.* Estrogen-receptor-DNA activation. Difference between activation by estrogen and antiestrogen // Europ. J. Biochem. — 1982. — Vol. 128. — № 1. — P. 185-191.

Скачано с портала MedWedi.ru

90. *Ferin M., Dyrenfurth L., Cowchock S. et al.* Active immunization to 17p-estradiol and its effects upon the reproductive cycle of the rhesus monkey // Endocrinology. — 1974. — Vol. 94. — P. 765-776.
91. *Ferin M., Van Vugt D., Wardeaw S.* The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides // Recent Progr. Hormone Res. — 1984. — Vol. 40. — P. 441-456.
92. *Ferruhn V.* Die Ektopie in der neugeborenen Periode. Bine vaginoskopische Studie // Geburtsh. u. Frauenheilk. — 1979. — Bd. 39. — № 7. — P. 568-573.
93. *Fritz M., Speroff R.* The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms // Fertil. and Steril. — 1982. — Vol. 38. — № 5. — P. 509-529.
94. *Fritz M., Speroff R.* Current concepts of the endocrine characteristics of normal menstrual function: the key to diagnosis and management of menstrual disorders //Clin. Obstet. Gynec. — 1983. —Vol. 26. — № 3. — P. 647-689.
95. *Gambacciani M., Liu J., Swartz W. et al.* Intrinsic pulsatility of luteinizing hormone from the human pituitary in vitro // Neuroendocrinology. — 1987. — Vol. 45. — P. 402-406.
96. *Genazzani A., Petralgia F., Facchinetti F. et al.* Puberty and body weight: the role of circulating opioids // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20. — P. 1426-1430.
97. *Genazzani A., Facchinetti F., Petralgia F. et al.* Correlations between plasma levels of opioid peptides and adrenal androgens in prepuberty and puberty // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 19. — № 1. — P. 891-895.
98. The Gonadotropins: Basic science and clinical aspects in females. — London — New York: Academic Press, 1982.
99. *Gronros M., Ktemi P., Salmi T., Rauramp L., Punnonen R.* Ovarian production of estrogens in postmenopausal women // Int. J. Gynec. Obstet. — 1980. — Vol. 18. — № 2. — P. 93-98.
100. *Hafez E.* Structural and ultrastractural parameters of the cervix // Obstet. Gynecol. Survey. — 1982. — Vol. 37. — № 6. — P. 507-506.
101. *Haus E., Lakatua D., Halberg F. et al.* Chronobiological studies of plasma prolactin in women in Kyushu, Japan, and Minnesota, USA // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51. — P. 632-636.
102. *Heiss G., Tamir J., Davis C. et al.* Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations // Circulation. — 1980. — № 1. — P. 302-315.

Скачано с портала MedWedi.ru

103. *Hodgen G.* The dominant ovarian follicle // Fertil, and Steril. — 1982. — Vol. 38. — № 5. — P. 281-300.
104. *HoffJ., Lasley B., Wang C. et at.* The two pools of pituitary gonadotropin-regulation during the menstrual cycle // J. Clin. Metab. — 1977. — Vol. 44. — P. 302-312.
105. *Hoffman A., Crowley W.* Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 1237-1243.
106. *Honore L., O'Hara K.* Ovarian hilus cell heterotopia // Obstet. and Gynec. — 1979. — Vol. 53. — № 4. — P. 561-564.
107. Hormones and Breast Cancer / Ed. *M. C Piko, P. K. Silters, C. N. Welsh.* — New York: Banbury Report & Cold Spring Harbor Laboratory. — 1981. — 262 p.
108. *Jakackl R., Kelch R., Sander S. et al.* Pulsatile-secretion of luteinizing hormone in children // J. clin. Endocr. — 1982. — Vol. 55. — P. 453-458.
109. *Janne O., Kontlla K, Vlnko R.* Progestin receptors in human tissues: concentrations and finding kinetics // J. Steroid Biochem. — 1976. — Vol. 7. — № 11/12. — P. 1061-1068.
110. *Johnson M., Everitt B.* Essential Reproduction. — Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne: Blackwell Scientific Publication, 1984. — 367 p.
111. *Jungblut P., Heklm N. Mayer H. et al.* Subcellular distribution, properties and interrelationship of oestrogen receptors in endometrium and other target tissues // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1983. — Vol. 21. — P. 473-480.
112. *Kaufman J., Kesner J., Wilson R. et al.* Electrophysiological manifestation of LHRH pulse generator activity in the rhesus monkey: influence of alpha-adrenergic and dopaminergic blocking agents // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 1327-1331.
113. *Kelch R., Hopwood N, Sauder S. et al.* Evidence for decreased secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in pubertal boys during short term testosterone treatment // Pediat. Res. — 1985. — Vol. 19.— P. 112-117.
114. *Kesner J. S., Kaufman J. M., Wilson R. C et al.* The effect of morphine on the electrophysiological activity of the hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone pulse generator in the rhesus monkey // Neuroendocrinology. — 1986. — Vol. 43. — P. 686-691.

Скачано с портала MedWedi.ru

115. *King R.* Structure and function of steroid receptors // J. Endocr. — 1987. — Vol. 114. — № 3. — P. 341-343.
116. *Klinga K, Hoist Th., Runnebaum B.* Influence of severe obesity on peripheral hormone concentrations in pre- and postmenopausal women // Europ. J. Obstet. Gynec. — 1983. — Vol. 15. — № 2. — P. 103-112.
117. *Knobil E., Plant T., Wildt L. et al.* Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // Science. — 1980. — Vol. 207. — P. 1371-1375.
118. *Knobil E.* The neuroendocrine control of the menstrual cycle // Recent Progr. Hormone Res. — 1980. — Vol. 36. — P. 53-88.
119. *Korenman S.* Relation between estrogen inhibitory activity and binding to cytosol of rabbit and human uterus // Endocrinology. — 1970. — Vol. 87. — № 8. — P. 1119-1112.
120. *Lenasi H., Hudnik-Plevnik R., Rakar J. et al.* Distribution of progesterone receptors between the cytosol and nuclear fraction in normal and neoplastic human endometrium // J. Steroid Boichem. — 1987. — Vol. 26. — № 4. — P. 457-463.
121. *Lenton E., Sulaiman R., Soborvale O. et al.* The human menstrual cycle plasma concentrations of prolactin, LH, FSH, oestradiol and progesterone in conceiving and non-conceiving women // J. Reprod. Fertil. — 1982. — Vol. 65. — № 1. — P. 131-139.
122. *Leyendecker G., Struve T., Plotz C.* Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea // Arch. Gynec. — 1980. — Vol. 229. — № 3. — P. 177-191.
123. *Leyendecker G., Wildt L.* Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of gonadotropin releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea // J. Reprod. Fertil. — 1983. — Vol. 69. — P. 397-409.
124. *Leyendecker G., Wildt L.* Pulsatile administration of GnRH in hypothalamic amenorrhea // Uppsala J. Med. Sci. — 1984. — Vol. 89. — P. 19-25.
125. *Lovgren F., Petterson K, Konvonen G. et al.* Binding characteristics of estrone, estradiol and estriol to the human myometrial estrogen receptors // J. Steroid Biochem. — 1978. — Vol. 9. — № 8. — P. 803-811.
126. *Mais V., Len S.* Prolactin-releasing action of GnRH in hypogonadal women // J. Clin. Endocr. — 1986. — Vol. 62. — № 6. — P. 1089-1092.

Скачано с портала MedWedi.ru

127. *Marshall J., Jones D.* An immunohistochemical study of lymphoid tissue in human endometrium // Int. J. Gynec. Pathol. — 1988. — № 3. — P. 225-235.
128. *MatsumotoA.* Synaptic correlates of maturation of the neuroendocrine hypothalamus: possible impUcation for onset mechanisms of puberty // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20. — № 6B. — P. 1420.
129. *McCann S.* Control of anterior pituitary hormone release by brain peptides // Neuroendocrinology. — 1980. — Vol. 31. — P. 355-357.
130. *McCormick J., Plant T., Hess D.* The effect of LHRH antiserum administration on gonadotropin secretion in the rhesus monkey // Endocrinology. — 1977. — Vol. 100. — P. 663-667.
131. *McNatty K., Maklris A., Degrazia C et al.* The production of progesterone, androgens and estrogens by granulosa cells, thecal tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro // J. clin. Endocr. — 1979. — Vol. 49. — P. 687-699.
132. *MetcalfM. G, Donald R. A., LiveseyJ. H.* Pituitary ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study // Clin. Endocr. (Oxford). — 982. — Vol. 175. — P. 489-494.
133. *Meldrum D. R., Davidson R. J., Tatarum J. V., Judd H. C* Changes in circulating steroid with aging in postmenopausal women // Obstet. and Gynec. — 1981. — Vol. 57. — № 5. — P. 624-628.
134. A Modern Approach to the Perimenopausal Years. New Developments in Biosciences / Ed. *R. B. Greenblatt.* — Berlin — New York: Walter de Grunter, 1986.
135. Molecular mechanism of steroid hormone action/Ed. *V. K. Moudgil.* — Berlin: Walter de Grunter, 1985.
136. *Morris H, Gutter R. et al.* Langerhans cells in human cervical epithelium: an immunohistological study // Brit. J. Obstet. Gynec. — 1983. — Vol. 90. — № 5. — P. 400-420.
137. *Nakai Y., Plant T., Hess D., Keogh E., Knobil E.* On the sites of the negative and positive feedback actions of estiadiol in the control of gonadotropin secretion in the Rhesus monkey // Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — P. 1008-1012.
138. *Neumannava M., Kauppula A., Vihko R.* Cytosol and nuclear estrogen and progesterone receptors and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in norm and carcinomatous endometrium // Obstet. and Gynec. — 1983. — Vol. 61. — P. 181-188.
139. Neuroendocrine aspects of reproduction / Ed. *R. L. Reid.* — New York: Academic Press, 1983. — 229 p.

Скачано с портала MedWedi.ru

140. *Nicosia S. V.* The aging ovary// Med. Clin. North Amer. — 1987. — Vol. 71. — № 1. — P. 9-12.
141. *Norman R., Lindstrom S., Gliessman P., Spies H.* Reinitiation of ovulatory cycles in pituitary stalk-sectioned (SS) rhesus monkeys: observations on the use of silastic membranes as barriers / The Sixty-Fourth Meeting of the Endocrine Society: Annual Meeting. — San Francisco, California, 1982. — P. 815.
142. *Novak E., Woodruff J.* Novak's gynecologic and obstetric pathology with clinical and endocrine relations. — Philadelphia — London — Toronto, 1979. — 795 p.
143. *Noyes R., Hertig A., Rock J.* Dating the endometrial biopsy // Fertil. and Steril. —1950. — Vol. 1. — P. 3-25.
144. Pathology of the female genital tract, 2nd ed. / Ed. *A. Blaustein.* — New York — Heidelberg — Berlin, 1982. — 543 p.
145. Perspectives in endocrinology / Eds. *E. J. Barrington, C. B. Jurgensen.* — London: Academic Press, 1968. — 973 p. (см. P. 19-23).
146. Perspectives in Endocrinology / Eds. *E. J. Barrington, C. B. Jurgensen.* — London: Academic Press, 1968. — 973 p. (см. P. 397-399).
147. *Peters H.* Human ovary in childhood and early maturity // Europ. Gynec. — 1979. — Vol. 9. — № 3. — P. 137-144.
148. *Petraglia P., DeLeb V., Nappi C et al.* Differences in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic states // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64. — P. 508-512.
149. *Plant T., Krey L., Moossy J. et al.* The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (Macaca mulatta) // Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — P. 52-56.
150. *Plant T., Krey L., Moossy J. et al.* The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey// Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — № 1. — P. 57-61.
151. *Plant T.* Pulsatile luteinizing hormone secretion in the neonatal male rhesus monkey // J. Endocr. — 1982. — Vol. 93. — P. 71-75.
152. *Poortman J., Thijssen J., Lakkenghem A. et al.* Subcellular distribution of androgens and oestrogens in target tissue // J. Steroid Biochem. — 1983. — Vol. 19. — № 1. — P. 933-945.
153. *Quigley M., Pupert J., Yen S.* Acute prolactin release triggered by feeding // J. clin. Endocr. — 1981. — Vol. 52. — P. 1043-1047.

Скачано с портала MedWedi.ru

154. *ReaderS., Robertson W., Diczfalusy E.* Microheterogeneity of luteinizing hormone in pituitary glands from women of pre- and postmenopausal age // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 19. — № 3. — P. 355-363.
155. Regulation of human fertility / Ed. *E. Diczfalusy.* — Copenhagen: Scriptor, 1977.
156. *Reidi R. L., HoffJ. D., Jen S. S. C, Li C. H.* Effects of exogenous p-endorphin on pituitary hormone secretion and its disappearance rate in normal human subjects // J. clin. Endocr. — 1981. — Vol. 52. — P. 1179-1182.
157. Research on the menopause. Report of a WHO Scientific Group. Techn. Ser. 670. — Geneva, 1981. — 120 p.
158. *Richardson S., Twente S.* Inhibition of rat hypothalamic somatostatin release by fcmatostatin: evidence for somatostatin ultrashort loop feedback // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 2075-2080.
159. *Roch Y., Assiz R.* Genital anomalies in childhood // Clin. Obst. Gynec. — 1987. — Vol. 30. — № 3. — P. 689-694.
160. *Rebel P., Mortel R., Baulieu E.* Estradiol and progesterone receptors in human endometrium // Biochem. Actions of Hormones. — 1981. —Vol. 8. —P. 494-510.
161. *Robertson D., Mester L., Beliby S. et al.* The measurement of high affinity oestradiol receptors in human uterine endometrium and myometrium // Acta Endocr. — 1971. — Vol. 68. — № 3. — P. 534-542.
162. *Ross J., Loriaux D., Culter G.* Developmental changes in neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 57. — P. 288-292.
163. *RufK.* Synaptogenesis and puberty//Front. Horm. Res. — 1982. — Vol. 10. — P. 65-69.
164. *Sahten R., Bardin C* Episodic luteinizing hormone secretion in man: pulse analysis, clinical interpretation, physiological mechanisms // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 52. — P. 2617-2628.
165. *Sarker D., Fink G.* Luteinizing hormone releasing factor in pituitary stalk plasma from long term ovariectomized rats: effects on steroids // J. Endocrinol. — 1980. — Vol. 86. — P. 511-516.
166. *Sauder S., Case G., Hopwood N. et al.* The effects of opiate antagonism on gonadotropin secretion in children and in women with hypothalamic amenorrhea // Pediat. Res. — 1984. — Vol. 18. — P. 321-326.

Скачано с портала MedWedi.ru

167. *SchindlerA.* Endokrine und morphologische Veranderungenwahrend PubertatundAdoleszenz//Gynakologe. — 1983, Bd. 16. — P. 2-12.
168. *Sevey G., Robinson A.* Introduction to the general principles of hormone-receptor interaction // Metabolism. — 1982. — Vol. 31. — № 7. — P. 639-645.
169. *Stiteri P.* Post-menopausal estrogen production. In: Estrogens in the post-menopause//Front. Hormone Res., Karger, Basel. — 1975. — Vol. 3. — P. 40-44.
170. *Sklar C A., Kaplan S. L., Grumbach M. M.* Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesic isolated gonadotropin deficiency and constitutionally delayed Jrowth and adolescence // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51. — P. 548-553.
171. *Snowden E. U., Khan-Dawood F. S., Dawood M. Y.* The effect of naloxone on endogenous gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle // Endocrinology. — 1984. — Vol. 59. — № 2. — P. 298-302.
172. *Soules M., Clifton D., Steiner R. et ah* Gonadotropin-RP-induced changes in testosterone secretion in normal women // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 48. — P. 423-427.
173. *Syzonenko P. C* Endocrinology in preadolescents and adolescents // Amer. J. Dis. Child. — 1978. — Vol. 132. — P. 704-712.
174. *Takahashi S., Gottschall P. E., Quigley K. R. etal.* Growth hormone patterns in young, middle-aged and old female rats // Neuroendocrine!. — 1987. — Vol. 46. — P. 137-142.
175. *Tolino A., Lombardi G., Panza N. et ah* Hormone changes after the menopause // Minerva Gynec. — 1981. — Vol. 33. — № 9. — P. 747-756.
176. *TsibrisJ., Guzenave C, Cantor B.* Distribution of cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in human endometrium // J. Obstet. Gynec. — 1978. — Vol. 132. — № 3. — P. 443-454.
177. *Utian W.* Overview on menopause // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 156. — № 5. — P. 1280-1283.
178. *Van Vugt D. A., Bakst G., Dyrenfurth J., Ferin M.* Naloxone stimulation of luteinizing hormone secretion in the female monkey: influence of endocrine and experimental conditions // Endocrinology. — 1983. — Vol. 113. — P. 1858-1862.
179. *Vihko R., Apter D.* The role of androgens in adolescent cycles // J. Steroid Biochem. — 1980. — Vol. 12. — P. 369-372.

Скачано с портала MedWedi.ru

180. *Vihko R., Apter D.* Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycle: impact of early menarche // J. Steriod Biochem. — 1984. — Vol. 20. — P. 231-236.
181. *Villard M., Ladosky W., Janets D. et al.* Inhibition of the preovulatory LH surge after a catecholestrogen (2-hydroxyestrone) antiserum injection in the third ventricle of cycling female rats // Neurosci. Lett. — 1987. — Vol. 78. — P. 187-192.
182. *Wachtel S., Haley J., Cahill J.* H—Y antigen in primary sex differentiation. In: Bioregulators in Reproduction / Eds. G. Yagiello, A. H. Vogel. — New York, 1981. — P. 6-26.
183. *Wiebe H, Handwerger S.* Episodic LH secretion in hyperprolactinemic women // Fertil. Steril. — 1984. — Vol. 41. — № 2. — P. 53-56.
184. *Wildt L., Marshall G., Knobil E.* Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey // Science. — 1980. — Vol. 207. — P. 1373-1375.
185. *Wolf U.* Genetics of primary gonadal differentiation // Oligozoospermia: recent progress in andrology / Ed. G. Frajese et al. — New York: Raven Press, 1986. — P. 225-237.
186. *Wray J., Hoffman-Small G.* Postnatal maturation of the LH—RH-system // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20. — № 6B. — P. 1420.
187. *Yen S., Jaffe R.* Reproductive endocrinology. — Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders Сотр., 1986. — 283 p.

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 2

Патогенетические механизмы нарушения функции репродуктивной системы

2.1. Повреждения структурных элементов репродуктивной системы: влияние на реализацию функции

Репродуктивная система, как всякая истинная система, характеризуется устойчивой структурой, взаимодействием составляющих ее элементов и определенными связями с другими системами организма. Эти свойства делают возможным предсказание причин нарушения в функционировании системы и разработку адекватных схем диагностики и коррекции.

Исходя из принципов структуры и регуляции репродуктивной системы женского организма, подробно изложенных ранее, одной из первых причин нарушения ее функционирования могут быть структурные изменения в ее органах. В состав системы, как отмечалось выше (см. рис. 1.1), входят внерепродуктивные структуры (гипоталамус, гипофиз) и репродуктивные органы (яичники, матка, маточные трубы, влагалище, вульва), возможны повреждения структуры каждого из этих элементов.

Какого рода повреждения элементов репродуктивной системы на разных ее уровнях могут иметь место и к каким последствиям в ее функционировании в разные возрастные периоды жизни женщины они могут привести — эти вопросы являются предметом обсуждения в данном разделе.

Скачано с портала MedWedi.ru

Внерепродуктивные органы репродуктивной системы — это область аркуатных ядер гипоталамуса и гонадотрофы аденогипофиза. Очевидно, любая патология аркуатных ядер гипоталамуса, будь то опухоль, рубцовые изменения, гематома и т.д., должна привести к отклонению от физиологического режима работы генератора импульсов секреции ГЛ, локализованного в этой области, и тем самым к нарушению функционирования репродуктивной системы в целом. Проявится ли это в виде прекращения функционирования системы или просто отклонения от нормы — это, по всей видимости, будет зависеть от степени повреждения данных структур.

Тесные внутригипоталамические (между ядрами гипоталамуса) и внегипоталамические (между гипоталамусом и другими структурами мозга) нейронные контакты делают весьма затруднительным выявление локализации нарушений, вызывающих патологию репродуктивной системы. Трудность подтверждения гипоталамической природы патологии, а тем более патологии области аркуатных ядер гипоталамуса, при нарушении функционирования репродуктивной системы определяется несколькими факторами.

Прежде всего, из-за многофункциональности гипоталамуса повреждение его структур может вести к многообразной соматической симптоматике, сопровождающей нарушение репродуктивной функции. Поэтому клиницисту не всегда ясна необходимость проведения специфической нейрологической диагностики, в частности диагностики нарушений гипоталамо-гипофизарных структур.

Далее, методические возможности оценки состояния гипоталамо-гипофизарных структур до последнего времени были весьма ограничены. Введение в клиническую практику принципиально новых, высокоинформативных методов обследования (различные виды ультразвукового *и радиоизотопного сканирования,* разные способы томографии и т.д.) существенно расширило эти возможности. Прогресс методов исследования ЦНС нашел свое выражение в том, что реже стали прибегать к диагнозу «идиопатическая форма» при ряде патологий (таких, например, как преждевременное половое созревание, задержка полового созревания, первичное и вторичное бесплодие), которые обусловлены сложными для диагностики заболеваниями ЦНС.

Можно предположить, что доля патологий репродуктивной системы, связанных с повреждением гипоталамических структур, значительно выше, чем представлялось до сих пор. Основанием

Скачано с портала MedWedi.ru

для такого предположения служит ряд фактов. Например, сегодня уже известно, что большинство патологий репродуктивной системы развиваются или протекают на фоне измененного гипоталамического сигнала. Показано нарушение цирхорального ритма секреции гонадотропинов (как зеркального отражения ритма секреции ГЛ) при таких патологиях, как *гипогонадотропная аменорея, синдром поликистозных яичников* (СПКЯ), *гиперпролактиновая аменорея* и т.д. С другой стороны, из нейрологии, нейрохирургии, ревматологии давно известна высокая чувствительность структур ЦНС, особенно диэнцефальных, к действию повреждающих факторов (инфекция, воздействие токсических веществ, гамма- и других жестких излучений и т.п.). Правда, дифференциация патологий репродуктивной системы, обусловленных локальным повреждением собственно области аркуатных ядер гипоталамуса, от тех, что вызваны нарушением соседних и функционально связанных с ней структур гипоталамуса, представляет, как отмечалось выше, известную трудность. Например, при различных формах диэнцефалитов, когда речь идет о поражении всей диэнцефальной области, ревматических и иных васкулитах, поражающих сосудистую систему диэнцефальной области в целом, объемных опухолях гипоталамуса или обширных механических повреждениях ЦНС невозможно выделить повреждения только области аркуатных ядер гипоталамуса.

Важно иметь четкое представление, к каким последствиям в реализации функций репродуктивной системы могут привести повреждения гипоталамо-гипофизарной области и сопряженных с ней структур.

Нарушения целости *гипоталамо-гипофизарных структур* могут быть результатом развития разнообразных опухолей внутри и вне *турецкого седла* (краниофарингиомы, герминомы, гипоталамические и оптические глиомы, эпиндиомы, тератомы, гамартомы, кисты, саркоидные и туберкулезные гранулемы) [27]. Правда, пока практически невозможно идентифицировать, вовлечены ли в патологический процесс собственно нейроны аркуатных ядер или нарушение их физиологического функционирования (всегда являющееся результатом таких патологий) связано с поражением соседних нейронных структур, функционально с ними связанных.

Целость *гипоталамических структур* может быть нарушена вследствие воспалительных заболеваний различной этиологии, об-

Скачано с портала MedWedi.ru

разования рубцов, кровоизлияний, родовых и иных травм или же пороков эмбрионального развития, часто генетически обусловленных *(болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена, синдром Прадера—Вилли, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта* и т.д.) [20, 22]. Результатом всегда оказывается изменение гипоталамического сигнала, что нарушает или полностью прекращает физиологическое функционирование репродуктивной системы.

Что касается *гипофиза,* то особый интерес представляет биологическая прочность и защищенность гипофизарных структур в целом и гонадотропного аппарата в частности. Анатомическое расположение гипофиза в углублении турецкого седла обеспечивает ему достаточную защищенность от травм. Гипофиз практически не подвержен воспалительным заболеваниям, что, возможно, связано с анатомическими особенностями его кровоснабжения. Относительно распространены опухоли гипофиза — микро- и макроаденомы, астроцитомы. Однако если аденомы лактотрофов и соматотрофов встречаются довольно часто, то избирательные аденомы гонадотрофов — более редкое явление. Нарушение структуры аденогипофиза может проявляться в виде его частичной или полной атрофии — генетически запрограммированной или являющейся результатом воспалительных, либо травматических процессов (пороки развития или родовые травмы).

К репродуктивным органам (см. гл. 1, разд. 1.3) относятся яичники — истинный элемент репродуктивной системы — и периферические органы (матка, маточные трубы, влагалище, вульва) — мишени действия гормонов, продуцируемых другими элементами репродуктивной системы (гонадами, аденогипофизом, гипоталамусом).

Основные причины нарушения структуры *гонад {яичников)* — развитие доброкачественных и злокачественных опухолей и травмы. К другим причинам, способным приводить к практически полному отсутствию гонад, относятся генетические факторы и оперативное вмешательство. Доброкачественные и злокачественные образования могут быть представлены различными типами серозных, муцинозных и эндометриодных опухолей, светлоклеточными опухолями, опухолями Бреннера, смешанными эпителиальными опухолями, различными опухолями стромы полового тяжа, гонадобластомами; возможны опухолевидные процессы, которые включают образование кист [5,10,14]. Подробное рассмотрение патогенеза и лечения опухолей и кист яичника будет представлено в соответствующих разделах книги.

Скачано с портала MedWedi.ru

Рассмотрим вопрос, как отражается нарушение структуры отдельных репродуктивных органов на функционировании системы в целом.

Известно, что в большом количестве случаев доброкачественных и злокачественных опухолей яичника функциональная активность репродуктивной системы и генеративная функция организма сохраняются [10, 14]. Однако остается неясным, можно ли рекомендовать беременность или сохранять ее после практического выздоровления при ряде форм злокачественных опухолей яичника (в частности, эпителиальных). Исследования гормональных параметров менструального цикла при его сохранности в случае злокачественных (и особенно доброкачественных) опухолей пока немногочисленны. Так, у пациенток с дермоидными кистами яичников при наличии овуляторного менструального цикла несколько уменьшен предовуляторный пик ЛГ и увеличен уровень $Э_2$ в лютеиновую фазу цикла [14, 18]. Более глубокие изменения происходят у пациентов с кистомами яичников. Здесь выявляются нарушения базальной и циклической секреции ФСГ и ЛГ, снижение уровня секреции $Э_2$ в фолликулиновую фазу цикла и нарушение динамики секреции прогестерона [1,14]. У больных с эндометроидными кистами яичников выявлены значительные изменения в секреции гонадотропных (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов, что свидетельствует, с одной стороны, об активации репродуктивной системы, а с другой — о нарушении стероидогенеза в яичниках. Последнее более выражено в лютеиновую фазу цикла и свидетельствует об изменениях в развитии желтого тела [14, 15].

Таким образом, при нарушении целости гонад, обусловленном развитием доброкачественных или злокачественных образований, изменение функциональной активности репродуктивной системы зависит от природы патологического процесса. При тератогенных опухолях яичника отмечаются минимальные нарушения функций репродуктивной системы, несмотря на значительные поражения ткани яичника. При кистомах яичника и эндометриоидных кистах изменения функциональной активности репродуктивной системы отчетливо выражены и не зависят от величины опухоли, а следовательно, и от степени поражения самого яичника. При этом снижается генеративная функция организма.

Нарушение структуры яичников в результате воспалительного процесса в них возникает только вследствие восходящей инфекции

Скачано с портала MedWedi.ru

маточных труб или матки, но не первичного воспаления. При этом изменения функционального состояния репродуктивной системы определяются характером и продолжительностью воспалительного процесса в матке или трубах и вторичным изменением гонад.

Генетические аномалии развития закладки яичника, возникающие на ранних стадиях эмбриогенеза, — это *дисгенезия гонад,* при которой яичники представляют собой соединительнотканные тяжи с отдельными скоплениями клеточных элементов коркового или мозгового слоя, а также редко встречающаяся аплазия гонад. Эти аномалии естественно сопровождаются отсутствием менструальной и генеративной функции.

Нарушение структуры *матки, маточных труб* или *влагалища* может быть следствием пороков развития в процессе эмбриогенеза либо действия повреждающих факторов — воспалительных заболеваний, опухолей, травм.

Анатомические аномалии этих органов (аплазия влагалища, удвоение матки и влагалища и т.д.) не влияют на функциональную активность репродуктивной системы, но оказываются механическим препятствием для реализации функции. Что касается воспалительных процессов различной этиологии, то они по существу так же сказываются на функциональной активности репродуктивной системы в целом, как и развитие опухолей в указанных органах.

Многообразные формы доброкачественных и злокачественных опухолей матки, маточных труб, вульвы и влагалища (так же как и яичников), нарушая целость структуры этих органов, могут не влиять на функциональное состояние системы в целом либо вызывать отклонения разной степени выраженности, но с сохранением генеративной функции. Степень изменений функционального состояния репродуктивной системы определяется характером и размерами опухоли.

Следует подчеркнуть, что нарушение структуры матки, труб или влагалища в период созревания репродуктивной системы (в результате воспалительного заболевания или опухоли) приводит к более серьезным отклонениям в ее функционировании. Примером могут служить стойкие ювенильные кровотечения у девушек в пубертатном периоде при наличии даже малых форм эндометриоза и туберкулеза матки [25].

Итак, можно четко сформулировать роль нарушений структуры отдельных элементов репродуктивной системы в реализации

Скачано с портала MedWedi.ru

ее функции. Любое повреждение центральных гипоталамических структур, будь то истинные нейронные структуры аркуатных ядер гипоталамуса (гипоталамический индуктор) или соседствующие и физиологически тесно связанные с ними структуры, ведет к изменению ритма секреции ГЛ и, в конечном итоге, к нарушению физиологического функционирования репродуктивной системы. К столь же серьезным последствиям приводят нарушения структуры аденогипофиза, с той лишь разницей, что аденогипофиз характеризуется, как подчеркивалось выше, особой биологической прочностью по отношению к повреждающим факторам.

Множество повреждающих факторов (к их числу относятся воспалительные заболевания различной этиологии) способно вызвать нарушение структуры гипоталамического элемента репродуктивной системы, а также матки, маточных труб и влагалища. Наиболее уязвима структура собственно репродуктивных органов в пубертатный период. Нарушение их целости именно в этот период приводит к более серьезным отклонениям в функции репродуктивной системы, чем это имеет место в период зрелости женского организма.

Для иллюстрации изложенных положений рассмотрим две распространенные патологии периода полового созревания — ППС и ЗПР — и некоторые *аспекты женского бесплодия* [8, 27].

Подробный анализ причин ППС или ЗПР [20, 22, 27] наглядно демонстрирует удельный вес в этих процессах нарушений целостности элементов репродуктивной системы. По данным Branner и соавт. [20], среди причин, вызывающих ППС, органическая патология гипоталамо-гипофизарных структур составляет около 40 %. При этом часто (в 30 % случаев) отмечается врожденная и приобретенная гидроцефалия. В то же время ППС или ЗПР редко возникает после перенесенных энцефалитов, диэнцефалитов, арахноидитов и других специфических для ЦНС воспалительных заболеваний. Следует отметить, что благодаря совершенствованию методов обследования гинекологических больных среди заболеваний, приводящих к нарушениям полового развития, доля идиопатических форм в диагностике этих нарушений постоянно уменьшается [20, 22]. В этиологии рассматриваемых патологических состояний в периоде полового созревания довольно велика роль нарушений структуры гонад: наличие в них атрофических изменений или развитие опухолей. Таким образом, основные причины нарушений полового развития — это разнообразные повреждения как структурных элементов репродук-

Скачано с портала MedWedi.ru

тивной системы непосредственно, так и центральных звеньев ее регуляции. Можно предположить, что в гинекологической патологии зрелого возраста при более тщательном обследовании состояния структур ЦНС доля их нарушений, в частности нарушений гипоталамо-гипофизарного уровня репродуктивной системы, окажется значительно выше, чем принято считать в настоящее время.

Нарушения целости гипоталамо-гипофизарных структур, возникающие во внутриутробном и неонатальном периодах или в раннем детстве, проявляются уже в процессе созревания репродуктивной системы. Гипоталамо-гипофизарная патология зрелого возраста является чаще результатом действия повреждающих факторов в активный период жизни женщины — это *нарушение функции репродуктивной системы* на фоне диэнцефального синдрома (как следствие различных инфекций), *вторичная гипогонадотропная аменорея* (как результат атрофии гипофиза), аменорея на фоне гиперпролактинемии как следствие микро- и макроаденом гипофиза и т.д. [13].

В классификации причин, приводящих к женскому *бесплодию,* предложенной ВОЗ (см. [8]), из 22 факторов, обусловливающих бесплодие, 10 связано с нарушениями структуры элементов репродуктивной системы. Таким образом, как и в пубертатный период, у женщины детородного возраста нарушение функции репродуктивной системы в значительной мере связано с поломками структуры ее элементов.

Следует заметить, что в репродуктивном возрасте в сравнении с периодом полового созревания среди причин, вызывающих нарушение функций репродуктивной системы, уменьшается доля повреждений структуры ЦНС и возрастает вклад повреждений собственно органов репродукции. Причины этого явления обсуждались выше.

В период угасания функции репродуктивной системы выявление патологий, связанных с нарушением структуры ее элементов, минимально, поскольку они в основном уже реализовались в предшествующие периоды жизни женщины. В постменопаузе на 1-е место среди повреждений структуры элементов репродуктивной системы, вызывающих нарушение ее физиологического состояния, выходят опухоли яичников и периферических органов репродукции.

Реализация действия гормонов на уровне соответствующих органов-мишеней зависит от состояния специфических для каждого гормона рецепторов. Любые отклонения в состоянии рецепторно-

Скачано с портала MedWedi.ru

го аппарата тканей органов-мишеней ведут к искажению или невозможности реализации действия гормона, специфического для данного элемента репродуктивной системы, а следовательно, и к отклонениям или прекращению функционирования соответствующего органа.

Природа и особенности регуляции синтеза рецепторов половых гормонов, рассмотренных в части I [10, 27], предопределяют возможные отклонения от физиологических параметров состояния рецепторного аппарата клеток соответствующих органов-мишеней. Так, белковая природа рецепторов позволяет предположить, что нарушение их продукции может быть генетически запрограммировано либо обусловлено функционально. Уменьшение синтеза рецепторов создает их дефицит в органах-мишенях, и в этих условиях эффективность действия соответствующих гормонов при использовании в качестве корригирующей терапии весьма сомнительна или ограничена.

В качестве примера первой ситуации рассмотрим *синдром тестикулярной феминизации* — это одна из немногих патологий рецепторного аппарата, генетическая природа которой строго доказана [11]. При тестикулярной феминизации у пациентов генетически мужского пола отсутствуют рецепторы андрогенов, вследствие чего биологический эффект тестостерона и его активного метаболита — дигидротестостерона — не проявляется. Поскольку рецепторы эстрогенов у данных больных сохранены, происходит полная феминизация пациентов под влиянием небольших количеств эстрогенов, вырабатываемых в мужском организме.

Более мягкой формой этой патологии является *пуэрториканский синдром,* при котором из-за недостаточности андроген-рецепторного аппарата маскулинизация мальчиков наступает лишь в постпубертатный период, когда возрастает продукция тестостерона. Существование подобной патологии у женщин не доказано, однако предполагается, что такие состояния, как *определенные формы гирсутизма,* гипогонадотропной аменореи, а также *синдром резистентных яичников,* связаны с генетически обусловленными поломками рецепторного аппарата органов репродуктивной системы.

Примером второй ситуации — функционально обусловленного снижения синтеза рецепторов — может служить *первичное невынашивание беременности* на фоне изолированной гипоплазии матки [19]. Для женщин, имеющих эту патологию, характерны беремен-

Скачано с портала MedWedi.ru

ности, заканчивающиеся самопроизвольным выкидышем в сроки 5—7 нед., что до недавнего времени объясняли недостаточностью желтого тела. Однако было установлено, что у пациенток с гипоплазией матки как во время беременности, так и вне ее концентрация $Э_2$ и прогестерона в плазме крови соответствует норме. Кроме того, гормональное лечение этих женщин в циклах, предшествующих беременности, в большинстве случаев оказалось неэффективным. Не было обнаружено также различий в суммарном содержании указанных гормонов в цитозоле эндометрия женщин при самопроизвольном выкидыше в сравнении с женщинами, прерывающими нормальную беременность. Сопоставление этих фактов позволило предположить, что в данном случае имеет место нарушение в реализации эффекта эстрогенов на уровне органа-мишени — матки.

Показательно, что у женщин с неразвивающейся беременностью содержание в эндометрии связанного с цитоплазматическими рецепторами $Э_2$ было почти в 4 раза ниже, чем у здоровых. То же самое наблюдалось у женщин с гипоплазией матки вне беременности. Снижение количества связанного с рецепторами $Э_2$ в цитоплазме клеток эндометрия может быть следствием уменьшения количества рецепторов, или связывания с ними $Э_2$.

Однако измерение константы ассоциации *($К_а$),* характеризующей связывание $Э_2$ с цитоплазматическими рецепторами, показало, что и в норме, и при гипоплазии матки связывание осуществляется с одинаково высоким сродством. Количество же цитоплазматических ЭР (как суммарных, так и занятых) в клетках эндометрия женщин с гипоплазией матки во время беременности и вне ее оказалось снижено по сравнению с нормой в 2—3 раза и более. Это уменьшение количества рецепторов, вероятно, и является причиной снижения содержания в цитоплазме связанного $Э_2$.

С приведенными данными хорошо коррелируют результаты определения количества ядерных рецепторов. Их концентрация в ядрах клеток эндометрия женщин с гипоплазией матки как во время беременности, так и вне ее тоже оказалась сниженной. В итоге уменьшение количества ЭР в клетках эндометрия служит, по-видимому, причиной отсутствия нормальной реакции ткани на действие $Э_2$. Отсюда становится понятной низкая эффективность проводимой этим больным гормональной терапии.

У женщин с гипоплазией матки особенности эстроген-рецепторной системы эндометрия, выявленные во время менструального

Скачано с портала MedWedi.ru

цикла, сохраняются при беременности. Это, вероятно, и приводит к гибели плода и самопроизвольному прерыванию беременности.

Одной из причин уменьшения содержания рецепторов в эндометрии женщин, страдающих гипоплазией матки, можно считать нарушение синтеза рецепторного белка. Действительно, использование в этих случаях в качестве лечебных мероприятий неспецифических воздействий, усиливающих синтез белка в организме (курсы гипербаротерапии, различные физиотерапевтические воздействия), приводило к нормализации состояния рецепторного аппарата матки и восстановлению генеративной функции.

В регуляции синтеза рецепторов половых стероидов активная роль принадлежит самим стероидам. Отсюда следует, что нарушение продукции рецепторов в органах-мишенях может возникать вследствие изменения по тем или иным причинам содержания гормонов в периферической крови. Однако из-за многоступенчатости взаимоотношений между половыми стероидами и рецепторным аппаратом органов-мишеней трудно определить, что является первичным при той или иной патологии репродуктивной системы: нарушения в рецепторном аппарате стероидов или снижение продукции и секреции самих стероидов. Именно этим, вероятно, можно объяснить полиморфизм состояния рецепторного аппарата эндометрия матки при различных формах его гиперплазии [6, 7]. Так, стойкая гиперплазия эндометрия может развиваться на фоне нормального (физиологического) содержания в нем ЭР и ПР (прогестероновых рецепторов); в то же время при железисто-кистозной гиперплазии обнаруживается повышение концентрации рецепторов эстрогенов и прогестерона. Изменения в рецепторном аппарате эндометрия отмечены и у пациенток с полипами эндометрия.

Такие феномены, как особая гормонально независимая форма рака эндометрия, называемая автономным раком, при котором в ткани опухоли отсутствуют рецепторы $Э_2$ и прогестерона, или дефицит рецепторов половых стероидов у части пациенток с бесплодием неясного генеза, — позволяют предположить важную роль нарушений рецепторного аппарата органов-мишеней в развитии этих, а возможно и других, еще не исследованных в этом плане патологий репродуктивной системы.

Сказанное выше относится не только к цитоплазматическим рецепторам половых стероидов, но в равной степени и к мембранным рецепторам гонадотропинов и ПРЛ в яичнике, рецепторам ГЛ и ДА

Скачано с портала MedWedi.ru

в гипофизе. Это подтверждается, в частности, результатами исследования мембранных рецепторов ЛГ, ФСГ и ПРЛ в ткани яичников женщин с синдромом поликистозных яичников. Было выявлено, что количество рецепторов ЛГ и, в меньшей степени, рецепторов ФСГ в ткани поликистозных яичников повышено. В то же время у этих пациенток был повышен уровень ЛГ в плазме периферической крови и увеличено отношение $Э_1/Э_2$ при нормальном уровне ФСГ. Это дало основание полагать, что уровень связывания ЛГ с соответствующими рецепторами в поликистозных яичниках выше, чем в нормальных яичниках в поздней фолликулиновой фазе регулярного цикла. По-видимому, отсутствие механизма обратной связи между ГЛ и уровнем ЛГ в крови можно отнести к одному из компонентов патофизиологического механизма развития поликистоза яичников.

2.2. Влияние эндокринных заболеваний на функционирование репродуктивной системы

Выше подчеркивалось, что репродуктивная система, являясь самостоятельной физиологической единицей со всеми особенностями структуры и свойств, в то же время — лишь часть организма. Она находится в определенных отношениях с другими системами организма, испытывает их воздействие. Сверх того, сама репродуктивная система составляет один из специфических эндокринных элементов организма. Согласно современным представлениям, механизмы регуляции репродуктивной и других эндокринных функций женского организма имеют большое сходство. Оно определяется анатомической близостью локализации гипоталамических и гипофизарных структур, кольцевой структурой индукторов секреции различных либеринов и единым пульсирующим ритмом секреции гормонов. Поэтому логично предположить наличие межнейрональных внутригипоталамических связей между центрами, контролирующими функциональное состояние различных эндокринных желез, их взаимовлияние и взаимодействие.

Исходя из вышеизложенного, нарушение функции одних элементов эндокринной системы может оказать влияние на функционирование других и быть причиной возникновения в них патологи-

Скачано с портала MedWedi.ru

ческих изменений. В клинической практике хорошо известна связь гонадотропной функции с тиреотропной, соматотропной и адренокортикотропной функциями гипофиза. Взаимовлияние элементов эндокринной системы во многом обусловлено однотипностью их структуры и характера функционирования и дополнительно усиливается анатомической близостью локализации центральных эндокринных структур (гипоталамических и гипофизарных). В итоге нарушение функции одних элементов эндокринной системы может оказать влияние на функционирование других и быть причиной возникновения в них патологических изменений.

Наиболее изучено влияние на репродуктивную функцию женского организма таких эндокринных желез и систем, как гипоталамус—гипофиз—надпочечники, гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа, поджелудочная железа [2, 3, 9, 16, 17, 24, 26]. В последние годы появляются указания на связь соматотропной функции гипофиза с характером менструального цикла [23] и роль паращитовидной железы в реализации репродуктивной функции [25]. Имеется обширная литература о влиянии клинически выраженных эндокринных заболеваний на функционирование репродуктивной системы [9, 12, 21, 24, 26]. В качестве иллюстрации такого влияния рассмотрим состояние репродуктивной системы при ряде заболеваний надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

К наиболее распространенным заболеваниям надпочечников относятся: *болезнь Аддисона (недостаточность коры надпочечников), врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Иценко—Кушинга, первичный альдостеронизм.* Болезнь Аддисона в большинстве случаев связана с туберкулезом коры надпочечников, но иногда — с сифилитическим процессом, скарлатиной, тифом, амилоидозом и опухолями надпочечников (ангиомы, ганглионевромы). В ¼ случаев недостаточность надпочечников развивается на фоне ревматизма, ангины, гриппа, малярии. Гипоплазия и атрофия надпочечников возникают при длительном применении глюкокортикоидных препаратов. Влиянию нарушений функции коры надпочечников на функцию репродуктивной системы посвящено большое количество исследований [17].

Установлено, что недостаточность функции надпочечников часто сопровождается нарушениями менструального цикла, иногда — аменореей. Однако у некоторых больных менструальный цикл

Скачано с портала MedWedi.ru

сохраняется. Среди заболеваний надпочечников у детей наиболее распространена *врожденная гиперплазия коры надпочечников,* когда вследствие недостаточности ряда ферментных систем наблюдается рост концентрации андрогенов. Патогенез, классификация, особенности течения этого заболевания будут рассмотрены в соответствующих разделах части III. Блокада синтеза кортизола приводит к выделению (по принципу обратной связи) большого количества АКТГ и усиленной продукции андрогенных стероидов, синтез которых сохраняется.

Одним из основных клинических симптомов этой патологии у девочек является *ППС по гетеросексуальному типу.* При этом отчетливо выражена гипоплазия гонад, с возрастом у больных увеличивается процент кистозно-измененных яичников. Степень гипоплазии внутренних половых органов девочки зависит от уровня гидрогенизации. Нарушение функции репродуктивной системы при врожденной гиперплазии коры надпочечников является вторичным, и адекватная терапия глюкокортикоидами приводит к восстановлению генеративной функции.

Среди различных форм *гиперкортицизма* 1-е место принадлежит *болезни Иценко—Кушинга.* Основа этой патологии — гиперпродукция гормонов коры надпочечников, проявления ее аналогичны наблюдаемым при гормонально-активных опухолях надпочечников. Выделяют две формы заболевания: болезнь Иценко—Кушинга, обусловленная прежде всего поражением гипоталамических структур, и синдром Иценко—Кушинга, возникающий при кортикостеромах (опухолях пучковой зоны коры надпочечников, продуцирующих кортизол).

У детей заболевания сопровождаются выраженной в различной степени *вирилизацией.* У взрослых в начале заболевания в 30 % случаев наблюдается аменорея, еще в 20 % — олигоменорея, которая в дальнейшем переходит в аменорею. Вирилизация наступает в начале заболевания у $^{1}/_{3}$ больных, а при полном развитии болезни наблюдается у $^{3}/_{4}$ пациентов.

При опухолях клубочковой зоны (болезнь Конна) или мозгового слоя надпочечников (феохромоцитома) менструальный цикл и генеративная функция, как правило, не нарушаются. Беременность у женщин с болезнью Иценко—Кушинга, если и возникает, то чаще всего заканчивается самопроизвольным абортом. Аналогичная ситуация имеет место при гиперкортицизме любого генеза.

Скачано с портала MedWedi.ru

Итак, врожденная или приобретенная патология надпочечников, связанная с гиперсекрецией стероидных гормонов (прежде всего андрогенных стероидов коры надпочечников), всегда сопровождается серьезными нарушениями функции репродуктивной системы. Гипофункция надпочечников может привести к нарушениям менструального цикла, как правило, в результате анемизации организма. Вторичность возникновения нарушений функции репродуктивной системы при патологии надпочечников доказывается тем фактом, что назначение пациенткам с такой патологией препаратов, подавляющих секрецию стероидов коры надпочечников (в частности, дексаметазона) приводит к нормализации этих функций и восстановлению генеративной функции. В периоде климактерия происходит снижение андрогенной функции надпочечников при возрастающей или стабильной адренокортикотропной функции гипофиза, что может свидетельствовать как о дискоординации взаимодействия в системе гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, так и о возрастных изменениях биологических свойств АКТГ по аналогии с гипотезой, сформулированной для гонадотропинов гипофиза женщин в постменопаузе.

Таким образом, во все периоды своего функционирования репродуктивная система тесно связана с функцией коры надпочечников.

К числу самых распространенных эндокринных патологий относится патология тиреоидной системы. Заболевания щитовидной железы носят семейный характер почти в 50 % случаев. Наиболее известным из этих заболеваний является *гипертиреоз {тиреотоксикоз),* при котором наблюдаются расстройства менструального цикла, олигоменорея, аменорея и, как следствие, бесплодие.

Недостаточность функции щитовидной железы *{гипотиреоз)* встречается чаще, чем тиреотоксикоз, и тоже преимущественно у женщин. Выраженная форма этого заболевания у взрослых обозначается как микседема. Причинами гипотиреоза могут быть:

- врожденная аплазия или недоразвитие щитовидной железы (чаще наблюдаемое в очагах эндемического зоба);
- полное или частичное выключение щитовидной железы (тиреоидэктомия, рентгеновское облучение);
- ослабление гормонообразовательной функции щитовидной железы в результате действия тиреостатических веществ (природных или синтетических);

Скачано с портала MedWedi.ru

- ослабление гормонообразовательной функции щитовидной железы в результате воспалительных и атрофических процессов;
- генетически обусловленное нарушение биосинтеза тиреоидных гормонов.

Вторичный гипотиреоз наступает в результате удаления или поражения гипофиза, вследствие чего прекращается продукция ТТГ.

При первичном или вторичном гипотиреозе наблюдаются нарушения менструального цикла (аменорея, олигоменорея, метроррагия), рано наступает менопауза. Беременность наступает редко, при этом часто возникают самопроизвольные аборты и преждевременные роды.

Эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы (гиперплазия тиреоидной паренхимы при сохранении эутиреоидного состояния организма) поражает население некоторых географических областей, для которых характерно пониженное содержание йода в окружающей среде.

По мнению одних авторов [2], развитие эндемического зоба у женщин сопровождается значительными расстройствами функции репродуктивной системы. Характерно запаздывание полового созревания (отмечено менархе в 16—20 лет), в дальнейшем нерегулярность менструальной функции. Есть указания на то, что половина женщин, проживающих в очагах зобной эндемии, имеют нарушения в виде гипоменструального синдрома или гиперполименореи. При этом наблюдается корреляция между степенью расстройства менструального цикла, запаздыванием полового созревания и величиной зоба. Существует, однако, и прямо противоположное мнение. Имеются данные, что у женщин, проживающих в районах распространения эндемического зоба, сохраняется менструальная функция [4].

При воспалительных заболеваниях щитовидной железы (различные тиреоидиты), как и при любом инфекционном заболевании, могут наблюдаться временные нарушения менструального цикла.

Итак, любое длительное нарушение функций щитовидной железы сопровождается серьезными отклонениями в функционировании репродуктивной системы, большей частью с выключением генеративной функции.

В настоящее время около 1-2 % населения земного шара больны *сахарным диабетом.* При этом увеличение количества больных про-

Скачано с портала MedWedi.ru

должает прогрессировать. Поэтому чрезвычайно важно учитывать влияние диабета на функционирование репродуктивной системы.

Следует помнить, что синтез *инсулина* может быть ослаблен при недостатке в пище полноценных белков, недостаточном поступлении глюкозы (при длительном голодании), выраженном склерозе поджелудочной железы, нарушении ферментных систем в-клеток, участвующих в синтезе инсулина, при различных острых и хронических инфекциях, гипоксии, токсических воздействиях на организм. Нарушения синтеза, выделения, связывания и инактивации инсулина часто обусловлены генетически и могут привести к развитию сахарного диабета.

В доинсулиновую эру (до появления препаратов инсулина) у больных с выраженными клиническими формами диабета наблюдались серьезные нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), гипоплазия полового аппарата и выключение генеративной функции. При современных возможностях медицины и адекватном их использовании у страдающих диабетом женщин, как правило, удается сохранить репродуктивную функцию, однако протекание беременности и роды у таких женщин осложнены и требуют особого внимания, ибо беременность осложняется токсикозом, частыми выкидышами. Плод часто крупный, что создает ряд акушерских проблем.

Следует учесть, что значительно чаще, чем клинический диабет, встречается его скрытая форма. Нередко у женщин с субклиническими формами диабета развивается крупный плод, дети рождаются с различными эмбриопатиями. Эти женщины склонны к преждевременным родам.

Итак, для нечетких клинических форм диабета характерны существенные нарушения функции репродуктивной системы, большей частью с выключением генеративной способности организма. При субклинических формах диабета генеративная функция сохранена, однако страдает развитие плода.

СТГ, не являясь специфическим гормоном репродуктивной системы, тем не менее оказывает большое влияние на процессы репродукции. Известно, что как избыток, так и недостаток продукции СТГ может вызвать нарушения функции репродуктивной системы [84].

Наиболее тяжелым нейроэндокринным заболеванием, вызванным гиперпродукцией СТГ, является акромегалия — результат

Скачано с портала MedWedi.ru

развития аденомы гипофиза (соматотропиномы). Это заболевание развивается в основном у людей активного репродуктивного возраста. В первые годы заболевания, при отсутствии яркой клинической картины акромегалии, у пациенток при обследовании выявляются такие нарушения в репродуктивной сфере, как *галакторея,* нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, а затем и аменорея. В более поздний период заболевания нередко развиваются гипофункция и гипоплазия яичников, равно как и других эндокринных желез. Доказательством отрицательного влияния гиперпродукции СТГ на функцию репродуктивной системы является тот факт, что лечение акромегалии и нормализация уровня СТГ в крови приводят к нормализации функции репродуктивной системы, вплоть до полного восстановления генеративной функции [84].

В последнее время в литературе появились сообщения об увеличении количества пациенток с так называемыми «молчащими» аденомами гипофиза. У таких пациенток с высоким уровнем СТГ и верифицированной аденомой гипофиза клиническая картина акромегалии практически отсутствует. Однако при обследовании у них достаточно часто выявляются нарушения функции репродуктивной системы.

Хорошо известна связь повышенного уровня ПРЛ в крови женщин с нарушениями функций репродуктивной системы. Однако до сих пор остается дискуссионным механизм влияния пролактинсекретирующей функции гипофиза на репродуктивную систему.

В настоящее время принято считать, что основная роль в регуляции секреции ПРЛ принадлежит нейромедиатору ДА, выступающему в качестве ПИФ. Он действует через рецепторы на мембранах лактотрофов, уменьшая внутриклеточную концентрацию АМФ, транскрипцию гена ПРЛ, синтез и секрецию гормона. Действие ДА в аденогипофизе осуществляется с помощью рецепторов, которые принимают участие в подавлении активности аденилатциклазы.

Имеются и другие факторы, которые обусловливают секрецию ПРЛ, — тиролиберин (особенно), вазоактивный интестинальный пептид и, возможно, ГЛ.

Секреция ПРЛ, как и большинства других гормонов аденогипофиза, характеризуется наличием циркадианного ритма. Отмечается увеличение его уровня в ночное время, а после пробуждения концентрация гормона начинает снижаться. Как и другие гормоны

Скачано с портала MedWedi.ru

передней доли гипофиза, ПРЛ секретируется в пульсирующем режиме с частотой 1—2 импульса за 6 ч.

Существует множество физиологических состояний, которые коррелируют с увеличением содержания ПРЛ в крови. К ним относятся: прием пищи, физическая активность, стресс, коитус, беременность, кормление грудью и т.д. Длительное недосыпание вызывает увеличение содержания ПРЛ, которое можно расценивать как функциональную гиперпролактинемию в том случае, если не обнаружена патология турецкого седла.

В течение менструального цикла концентрация ПРЛ в крови растет в поздней фолликулиновой и остается увеличенной в течение всей лютеиновой фазы цикла, в конце которой имеет место снижение уровня этого гормона.

В литературе имеются сведения об изменении характера импульсной секреции гонадотропинов при гиперпролактинемии. Механизм нарушения функции репродуктивной системы у пациенток с аменореей на фоне гиперпролактинемии заключается в нарушении базальной секреции гонадотропинов. Периодически наблюдаемые выбросы ЛГ у таких пациенток сравнимы с предовуляторными пиками ЛГ у здоровых женщин. Это свидетельствует о сохранности у таких пациенток гипоталамо-гипофизарных структур, ответственных за циклическую секрецию гонадотропинов. Показано, что у подавляющего большинства пациенток с функциональной гиперпролактинемией возникают прогестерон-дефицитные состояния, которые клинически проявляются ановуляцией и неполноценной лютеиновой фазой.

Синтез и выброс ПРЛ из лактотрофов интенсивно изучался в последние два десятилетия.

В противоположность другим клеткам аденогипофиза, в отсутствие гипоталамической регуляции лактотрофы синтезируют свой гормон в высокой концентрации. Разрушение срединного возвышения, перерезка ножки гипофиза, пересадка гипофиза под капсулу почки — все это приводит к гиперпролактинемии. Инкубация фрагментов гипофиза или изолированных клеток *in vitro* также ассоциируется с выбросом ПРЛ.

При анатомическом повреждении, действии массы больших гипофизарных или гипоталамических опухолей или при использовании антагонистов ДА в результате нарушения дофаминергического гипоталамического контроля лактотрофов гипофиза возникает

Скачано с портала MedWedi.ru

гиперпролактинемия. Последняя представляет собой результат нарушения гипоталамо-гипофизарной системы и приводит к гипогонадизму, снижению либидо и/или галакторее. Она может также развиваться при действии нейролептических препаратов, подобных резерпину и фенотиазину а также хлорпромазину и галоперидолу. Бромкриптин и (с недавних пор) перголид являются агонистами ДА, которые эффективно подавляют продукцию ПРЛ и используются в клинической практике для лечения гиперпролактинемии. Только 10% случаев гиперпролактинемии устойчивы к действию бромкриптина, остальные реагируют значительным уменьшением гиперпролактинемии.

Помимо этих препаратов выделен целый ряд биологически активных соединений, которые также оказывают блокирующее действие на секрецию ПРЛ. К ним относятся: ГАМК, неочищенный гормон эпифиза и др. Глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны оказывают подавляющее действие на секрецию ПРЛ, эстрогены стимулируют продукцию и секрецию гормона.

Существует мнение, что стимулирующее действие на синтез ПРЛ оказывает тиролиберин. Показано, что тиролиберин является стимулятором секреции не только ТТГ, но и ПРЛ. Имеются данные о том, что тироксин и трийодтиронин не только тормозят секрецию ТТГ, но в некоторых случаях могут снижать секрецию ПРЛ. Установлено также, что в роли стимуляторов секреции ПРЛ выступают серотонин, гистамин, окситоцин, ангиотензин, нейротензин и ряд других веществ.

В последнее десятилетие получен ряд доказательств наличия системы ауторегуляции секреции ПРЛ в лактотрофах, которая осуществляется по механизму обратной связи.

Наряду с принципиальным сходством в характере секреции ПРЛ и других тропных гормонов гипофиза имеются и существенные различия. В отличие от других тропных гормонов, импульсная секреция ПРЛ достаточно нерегулярна. Если характер секреции гормона роста зависит от уровня продукции $Э_2$, то, по мнению ряда авторов, такой зависимости в секреции ПРЛ не обнаруживается. Это указывает на тесную взаимосвязь гонадотропной и соматотропной, но не лактотропной функции гипофиза.

Ранее мы обсуждали положение о взаимодействии и взаимовлиянии отдельных гипоталамических факторов, регулирующих

Скачано с портала MedWedi.ru

отдельные тропные функции гипофиза, основанное на анатомической их близости в гипоталамусе и однотипности строения гипоталамических генераторов (кольцевое строение) секреции тропных гормонов гипофиза. Установлено, что ингибитор секреции СТГ подавляет не только секрецию СТГ и инсулина, но и ПРЛ, а также индуцированную с помощью соматотропин-рилизинг фактора секрецию ТТГ.

Следовательно, один и тот же нейрогуморальный фактор может модулировать секрецию нескольких либеринов, а значит, и нескольких тропных гормонов.

Гиперпролактинемия может иметь место при пролактинсекретирующей аденоме гипофиза, акромегалии (как следствие продукции гормонов аденомой смешанной природы), беременности, хронической почечной недостаточности, гипоталамических нарушениях и терапии фармакологическими препаратами (фенотиазин, метилдофа, метоклопрамид, верапамил и др.)

Уровень ПРЛ выше 1000 мМЕ/л обычно ассоциируется с *пролактиномой.* Гиперпролактинемия, как правило, сопровождается нарушениями менструальной функции и (часто) галактореей у женщин, импотенцией и бесплодием у мужчин, головной болью, нарушениями функций органов чувств.

Пролактиномы в большинстве случаев представляют собой гормонсекретирующие гипофизарные аденомы. Эти моноклональные опухоли классифицируются как микро- (< 10 мм) или макропролактиномы (> 10 мм). Некоторые опухоли продуцируют одновременно ПРЛ и СТГ (смешанные соматотропинома и пролактинома). Лечение может быть фармакологическим (агонисты ДА), а при определенных формах (резистентность к препаратам) — хирургическим (транссфеноидальная резекция).

Таким образом, не только выраженные клинические формы заболеваний надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, но и субклинические формы других эндокринных заболеваний (эндемический зоб, скрытая форма диабета) оказывают влияние на репродуктивную функцию женского организма. Это положение подтверждают данные исследования функционального состояния надпочечников, щитовидной железы, пролактин- и соматотропинсекретирующей функции аденогипофиза у 45 практически здоровых женщин активного репродуктивного возраста и у 234 пациенток с

Скачано с портала MedWedi.ru

гипо- и гипергонадотропными формами аменореи, СПКЯ и трубным бесплодием.

Проведенный анализ выявил специфическое для каждой из исследуемых патологий репродуктивной системы распределение субклинических форм эндокринных отклонений (см. таблицу).

Таблица

Частота субклинических форм эндокринных нарушений при различных патологиях репродуктивной системы

Группа обследованных	Повышение концентрации гормонов в крови обследованных, %						Субклиническое нарушение функции щитовидной железы, %	
	Кортизол	Тестостерон	17-ОП	ДЭА	ПРЛ	СТГ	Гипертиреоз	Гипотиреоз
Практически здоровые (n = 45)	**6**	**14**	**15**	**23**	**4**	**17**	**19**	**19**
Гипогонадотропная аменорея (n = 51)	**30**	**2**	**19**	**16**	**0**	**19**	**38**	**7**
Гипергонадотропная аменорея (« = 15)	**43**	**8**	**70**	**17**	**9**	**17**	**0**	**43**
СПКЯ (n = 48)	**25**	**38**	**39**	**20**	**0**	**18**	**0**	**19**
Трубное бесплодие (n = 75)	**25**	**3**	**30**	**20**	**7**	**35**	**14**	**33**

Все исследованные формы патологий репродуктивной системы сопровождались субклиническими нарушениями стероидогенной функции коры надпочечников. При этом при *гипогонадотропной аменорее* наблюдалось увеличение только глюкокортикоидной продукции, в то время как при *гипергонадотропной аменорее* возрастала концентрация не только кортизола, но и его предшественника

Скачано с портала MedWedi.ru

17-ОП. При СПКЯ и трубном бесплодии увеличивалась секреция как глюкокортикоидов, так и андрогенов.

Заметна обратная зависимость между формой аменореи и типом нарушения функции щитовидной железы: при гипогонадотропной аменорее выявлена преимущественно субклиническая форма гипертиреоза, а при гипергонадотропной аменорее — субклинический гипотиреоз (у практически здоровых женщин эти формы патологии щитовидной железы встречаются с одинаковой частотой).

Особый интерес представляет выявление у 35 % пациенток с трубным бесплодием повышенного уровня СТГ в крови. Подобных результатов не получено ни в одной из других исследуемых групп, и мы не нашли аналогичных данных в доступной литературе. Обнаруженный факт может иметь значение для уточнения генеза и выбора методов стимуляции овуляции при проведении *экстракорпорального оплодотворения* (ЭКО) при данной патологии.

Не менее интересно отсутствие случаев гиперпролактинемии у пациентов с СПКЯ и гипергонадотропной аменореей. При гипо- и гипергонадотропных формах аменореи отмечен низкий уровень ПРЛ в крови, т.е. относительная гипопролактинемия.

Полученные данные свидетельствуют о влиянии субклинических форм нарушения функции таких эндокринных желез, как надпочечники и щитовидная железа, на состояние репродуктивной системы. На специфическую связь репродуктивной системы и системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа указывают сдвиги в функциональной активности щитовидной железы (оцениваемой по поглощению йода, размеру железы и структуре ее паренхимы), происходящие в период полового созревания, на протяжении менструального цикла, во время беременности, после аборта и, наконец, в климактерический период.

Роль надпочечников в созревании репродуктивной системы общеизвестна, но значение системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников в угасании репродуктивной функции продолжает служить предметом широкого обсуждения. Результаты последних исследований привлекают внимание к роли СТГ в репродукции. Нарушение пролактинсекретирующей функции аденогипофиза, видимо, не ведет к развитию патологий репродуктивной системы. Случаи сочетанных нарушений гонадотропной и пролактинсекретирующей функций гипофиза объясняются, скорее всего, общностью регулирующих механизмов. Тот факт, что положительный эффект

Скачано с портала MedWedi.ru

стимуляции овуляции (наступление беременности) у ряда пациенток с перечисленными выше патологиями был получен только после предварительной коррекции субклинических или первоначальных клинических отклонений в состоянии щитовидной железы или надпочечников, свидетельствует о важной роли функционального состояния эндокринной системы женского организма в реализации репродуктивной функции.

Эта проблема требует углубленного исследования, ибо открывает принципиально новые перспективы в лечении целого ряда патологических состояний репродуктивной системы женского организма.

Литература

1. *Алексеева М. Л., Адамян Л. В., Стурчак С. В.* Особенности эстрогенной рецепторной системы эндометрия при физиологических и некоторых патологических состояниях организма // Пробл. эндокринол. — 1980. — № 4. — С. 26-28.
2. *Балаболкин М. И.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1989. — 415 с.
3. *Баймухамедова Х. К.* Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983. — 20 с.
4. *Варламова Т. М., Щедрина Р. Н., Матарадзе Г. Д.* Состояние репродуктивной системы у девочек пубертатного возраста с диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринол. —1988. — №4.— С. 36-41.
5. *Вихляева Е. М., Паллади Г. А.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 300 с.
6. *Вихляева Е. М., Фанченко Н. Д., Запорожан В. Н. и др.* Современные критерии эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия // Акуш. и гин. — 1982. — № 6. — С. 11-15.
7. *Вихляева Е. М., Щедрина Р. Н., Алексеева М. Л. и др.* Клини-ко-прикладное значение исследования гормональной рецепции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия // Акуш. и гин. — 1988. — № И. — С. 26-30.
8. Диагностика и лечение бесплодного брака / Под ред. *Т. Я. Пшеничниковой. Ц* Сб. трудов ВНИЦ ОЗМР МЗ СССР. — М., 1988. — 262 с.

Скачано с портала MedWedi.ru

9. *Клюшина Г. А.* Нарушение толерантности к глюкозе и латентный диабет у беременных женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977. — 19 с.
10. *Краевская И. С.* Рак яичников. — М.: Медицина, 1978. — 158 с.
11. *Остин К., Шорт Р.* Гормональная регуляция размножения у млекопитающих: Пер. с англ. — М.: Мир, 1987. — 360 с.
12. *Прилепская В. Н., Ларичева И. П., Лобова Т. А.* Функция щитовидной железы у больных с вторичной аменореей // Акуш. и гин. — 1987. — № 9. — С. 29-31.
13. *Прилепская В. К, Ларичева И. П., Лобова Т. А.* Вторичная аменорея, обусловленная гипофункцией щитовидной железы // Акуш. и гин. — 1990. — № 2. — С. 15-19.
14. *Селезнева Н. Д., Железное Б. И.* Доброкачественные опухоли яичников. — М.: Медицина, 1982. — 287 с.
15. *Селезнева Н. Д., Стрижаков А. Н., Фонченко Н. Д. и др.* Гормональные параметры овуляции у больных эндометриозом // Акуш. и гин. — 1980. — № 3. — С. 24-29.
16. *Соснова Е. А.* Состояние репродуктивной системы у больных с нарушением функции щитовидной железы // Акуш. и гин. — 1988. — № 5. — С. 46-50.
17. *Соффер Л., Дорфман Р., Габрилав Л.* Надпочечные железы человека: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1966. — 499 с.
18. *Фонченко Н. Д., Адамян Л. В., Минина Л. С, Хельмунд К.* Состояние эстроген- и прогестерон-рецепторных систем эндометрия при доброкачественных опухолях матки и яичников // Акуш. и гин. — 1987. — № 7. — С. 126-128.
19. *Фонченко Н. Д., Алексеева М. Л., Новикова Е. А. и др.* Характеристика эстроген-рецепторного аппарата эндометрия женщин с привычным невынашиванием на фоне гипоплазии матки // Акуш. и гин. — 1985. — № 10. — С. 156-57.
20. *Branner R., Thiband E., Pomarede R. et al.* Puberts precoces. Reflexion sur les conditions de diagnostic et les aspects etiologiques // Ann. d'Endocrinol. (Paris). — 1982. — Vol. 43. — P. 497-508.
21. *Chang I. P., McCoy E. E., Grarter L. et al.* Participation of voltage-dependent calcium channels in the action of gonadotropin-releasing hormone // J. Biol. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P. 174-176.
22. *Foster C M., Ross J. L., Shawker J. et al.* Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune—Albright syndrome // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 58. — № 6. — P. 1161-1166.

Скачано с портала MedWedi.ru

23. *Да X. С, Kalmijn J., Hsuch A. J. W.* Growth hormone enhances follicle-stimulating hormone induced differentiation of cultured rat granulosa cells // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118. — P. 1401-1405.
24. *Johnsson R., Bernander S., Karesson A. et al.* Autoimmune thyroid dysfunction in the posrpartum period // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 58. — № 4. — P. 681-687.
25. Practical pediatric and adolescent gynecology / Ed. Sir /. *Dewhurst.* — New York — Basel: G. V R. Chamberlain, Marcel Dekker, I.N.C., 1980. — 272 p.
26. *Ruedi B., Margalith D., Magrini G. et al.* Diagnostic strategy in hyperandrogenie syndrome // Hormone Res. — 1983. — Vol. 18. — P. 117-124.
27. *Styne M., Kaplan R.* Normal and abnormal puberty in the female // Pediatr. Clin. NorthAmer. — 1979. —Vol. 26. — № 1. — P. 123-148.

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 3

Патология репродуктивной системы в период ее становления

3.1. Нарушение полового созревания

Исследования нейросекреции гипоталамуса и механизмов регуляции функции репродуктивной системы, а также совершенствование методов определения гормонов создали основу для углубленного изучения патологии полового созревания. За последнее десятилетие благодаря внедрению в практику здравоохранения новых диагностических и функциональных тестов появились данные, позволившие сформулировать современные представления об особенностях эндокринного статуса девочек в период созревания и выявить ряд последовательных изменений при его физиологическом течении; это создало базу для адекватной оценки патологии этого периода.

Основываясь на данных литературы и собственном многолетнем опыте, мы предложили классификацию нарушений полового развития у девочек, которая приведена в табл. 3.1.

ППС в настоящее время изучено значительно полнее, нежели ЗПР, что объясняется большей обращаемостью больных при этой патологии. Естественно, что появление вторичных половых признаков у девочек на 1-м десятилетии жизни волнует родителей и заставляет их обращаться за врачебной помощью. Что касается ЗПР, то не только среди родителей, но и среди врачей до сих пор бытует ошибочное мнение, что при отсутствии вторичных половых признаков и менархе в возрасте 16-17 лет следует просто наблюдать за естественным ходом событий до 18-20 лет.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 3.1

Классификация нарушений полового развития у девочек

Характер нарушения полового развития	**Локализация патологического процесса**	**Характер патологического процесса**
ППС	ЦНС	Органические и функциональные нарушения
	Яичники	Гормонально-активная опухоль Фолликулярная киста
	Корковый слой надпочечников	Врожденная дисфункция (врожденный АТС)
Нарушение полового развития в пубертатном возрасте (по типу «стертой» вирилизации)	ЦНС	Функциональные диэнцефальные нарушения
	Яичники	Дисфункция яичников (гиперандрогения)
	Надпочечники	Дисфункция надпочечников (пубертатный АТС)
ЗПР	ЦНС	Органическая и функциональная недостаточность
	Яичники	Анатомическая и функциональная недостаточность

3.1.1. Преждевременное половое созревание по женскому типу

Определение понятия. Под ППС принято понимать появление вторичных половых признаков и менструации до 8 лет [15, 20, 119, 122]. ППС по изосексуальному типу характеризуется появлением вторичных половых признаков, соответствующих полу ребенка.

Клинические наблюдения ППС были известны еще в глубокой древности, но лишь в 1791 г. Halle дал первое подробное описание этого нарушения развития, а в 1965 г. Donovan и Ten Bosh впервые предложили разделить ППС на две формы — церебральную и идиопатическую. Такое разделение условно, и в последующие годы обсуждалось несколько классификаций ППС изосексуального типа. В основу классификаций положено разделение на истинное ППС, сопровождающееся активацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и ложное, или псевдо-ППС, когда выработка го-

Скачано с портала MedWedi.ru

надотропинов и половых гормонов не отражает состояния системы гипоталамус—гипофиз—яичники и осуществляется тканью опухолей различной локализации.

Псевдо-ППС связывают с заболеваниями половых желез и надпочечников, реже — с поражением других тканей, продуцирующих соответствующие гормоны. В отечественной литературе независимо от генеза заболевания принято различать полную и неполную формы. Полная форма проявляется развитием вторичных половых признаков и менструаций, неполная — наличием хотя бы одного из вторичных половых признаков при отсутствии менструаций [20, 24].

ППС относится к довольно редкой патологии и составляет до 2,5 % гинекологических заболеваний у девочек [20].

Этиология и патогенез. Истинное ППС изосексуального типа может быть обусловлено церебральными нарушениями (церебральная форма ППС), причиной которых бывает патология двух типов: а) преимущественно органического и б) преимущественно функционального характера.

Основную роль при органических нарушениях полового созревания центрального генеза играет *перинатальная патология* — гипоксия плода, асфиксия в родах и родовая травма, которые, помимо непосредственно повреждающего влияния, создают благоприятный фон для воздействия токсических и инфекционных факторов в периоде новорожденности и в раннем детском возрасте. Инфекционно-токсические заболевания, помимо непосредственного воздействия на диэнцефальную область, могут вызывать развитие хронического гипертензивного синдрома. Возникающее механическое давление на подбугорную область как со стороны 3-го желудочка, так и основания мозга нередко является следствием энцефалита, кровоизлияния в мозг и т.д. [84]. Пока остается неизвестной топическая локализация центральных повреждений. Можно полагать, что это область срединного возвышения, мамиллярных тел, 3-го желудочка мозга, *эпифиза.* Повреждение или разрушение опухолью этих центров приводит к нарушению секреции ГЛ и неадекватной гонадотропной стимуляции.

Описаны сочетания ППС и таких опухолей мозга, как эпидимомы, оптические глиомы, астроцитомы, краниофарингиомы и хориокарциномы [106, 130]. Особое место занимают гамартомы гипоталамуса, которые, согласно данным последних лет [133], обнару-

Скачано с портала MedWedi.ru

живаются у 1/3 больных с идиопатической формой ППС. Гамартома гипоталамуса — это образование в гипофизотропной его зоне на дне 3-го желудочка, локализованное между срединным возвышением и мамиллярными телами. Гамартома продуцирует ГЛ. Этот врожденный порок развития мозга может сочетаться с другими его пороками. Гамартома морфологически напоминает серое вещество мозга и состоит из гиперплазированных малых ганглиозных клеток, а также волокон, нейронов и глиальных элементов [133].

Наиболее характерный симптом при центральном генезе нарушений полового созревания — внутричерепная гипертензия, причем у ряда больных она проявляется в виде гидроцефалии со значительным увеличением окружности головы; у большинства больных на рентгенограмме черепа выявляется усиленный рисунок пальцевых вдавлений в костях свода и основания черепа. При ППС центрального генеза многие авторы предлагают всем больным без исключения делать компьютерную томографию для выявления гамартомы (на томограмме она имеет вид неяркой плотной ткани в супраселлярной зоне) [69].

При анализе биоэлектрической активности головного мозга у детей с функциональными нарушениями подбугорной области обнаружены патологические признаки типа спайк-волн, комплексов «острая волна — медленная волна» с высокоамплитудными веретенообразными колебаниями Р-активности, что указывает на нарушение функции диэнцефальных структур.

В результате нарушений органического и функционального характера в подбугорно-гипофизарной области происходит преждевременное и гетерохромное созревание структур подбугорья, ответственных за половое развитие.

Исследования последних лет [38, 95, 102] поставили под сомнение ранее существовавшую точку зрения, что при ППС изосексуального типа созревание и активация системы гипоталамус—гипофиз—яичники происходят так же, как при нормальном развитии. Были обнаружены отклонения в этапности этого процесса, характерные для ППС.

Клиника ППС изосексуального типа *(органического характера)* имеет ту особенность, что признаки ППС появляются на фоне выраженной неврологической симптоматики: задержки интеллектуального развития, эмоциональной неустойчивости, различных патологических рефлексов. Наиболее типичными симптомами

Скачано с портала MedWedi.ru

можно считать анизорефлексию, наличие патологических рефлексов, нарушение функций III, VIII и XII пар черепно-мозговых нервов, мышечного тонуса, застойные изменения глазного дна. Характерный симптом этого вида нарушений — церебральная гипертензия, которая подтверждается на рентгенограммах черепа. При гамартоме, и это ее отличительная особенность, не наблюдается неврологической симптоматики. Для эмоционального статуса больных наиболее характерны злобность, агрессивность, резкая смена настроения.

При церебральной патологии *преимущественно функционального характера* особенно типичны обменно-вегетативные изменения, встречающиеся при нарушении функции диэнцефальных структур: гипергидроз, акроцианоз, субфебрилитет, нерезкое ожирение. Грубых неврологических симптомов, как и значительных нарушений интеллекта, у детей этой группы обычно не обнаруживается. Надо помнить, что у девочек с полной формой ППС не наблюдается ускорения эмоционального и умственного развития, поэтому не следует, несмотря на их физическое развитие, намного опережающее хронологический возраст, предъявлять им повышенные требования по навыкам и поведению. Такие требования могут вызвать эмоциональный срыв.

Важно отметить, что при органической церебральной патологии симптомы ППС, как правило, появляются позже неврологической симптоматики или (реже) на фоне ее развития. При церебральной патологии функционального характера первыми появляются признаки ППС, причем иногда они остаются единственными проявлениями нарушения функции подбугорных (гипоталамических) структур.

При наблюдении за детьми с ППС выявляется существенное различие в течении самого периода полового созревания, выражающееся в полной и неполной форме полового развития. При полной (истинной) форме [73] возникает активация всей системы гипоталамус—гипофиз—яичники. Полная форма может быть выражена двумя вариантами. При первом варианте симптомы ППС, как правило, возникают до 2-летнего возраста, при втором варианте появление симптомов ППС имеет место в 6-7 лет. Для обоих вариантов полной формы ППС характерно опережающее физическое и половое развитие, что сопровождается нарушением последовательности появления вторичных половых признаков и менструаций в 40-50 %

Скачано с портала MedWedi.ru

наблюдений [73], быстрым закрытием зон роста и опережением костного возраста, соответствием пубертатному периоду размеров внутренних половых органов, изменением краниограмм и патологическими знаками на ЭЭГ. К полной форме ППС должно относиться последовательное появление двух признаков — увеличения молочных желез и оволосения.

Рис. 3.1. Больная К., 8 лет. Полная форма ППС изосексуального типа при церебральном нарушении органического характера (по [20])

Дети с полной формой ППС во 2-м десятилетии жизни, как правило, характеризуются низким ростом и *диспластическим телосложением* (короткие конечности, длинное туловище, широкий таз, узкие плечи). По достижении репродуктивного периода пациентки с полной формой ППС отличаются низким ростом. Менопауза наступает вовремя.

Неполные формы ППС выделяют многие авторы [33, 37, 119], причем большинство исследователей называют эти формы изолированными. Принято выделять: телархе, пубархе (адренархе) и менархе. Раннее наступление телархе и пубархе встречается часто, изолированное менархе — очень редко.

Чаще всего встречается *телархе* — увеличение молочных желез, обычно с обеих сторон. Изолированное телархе — это увеличение молочных желез у девочек при отсутствии других *вторичных половых признаков* (рис. 3.1). На основании комплексного динамического исследования этой формы М. Г. Мороз [37] разделяет телархе на транзиторное и раннее.

Изолированное транзиторное телархе — самостоятельная форма ППС, частота которого в последнее время увеличивается [37]. В классическом варианте незначительное увеличение молочных желез появляется с рождения. Они то увеличиваются, то уменьшаются и самостоятельно регрессируют в возрасте от 2 до 4 лет. При этой форме другие вторичные половые признаки возникают в обычные

Скачано с портала MedWedi.ru

сроки периода полового созревания. Отмечается большая частота простудных и вирусных заболеваний, возникающих на неблагоприятном преморбидном фоне (перенесенные на 1-м году жизни заболевания, потребовавшие антибиотикотерапии) и являющихся провоцирующим фактором в увеличении молочных желез [111]. Отмечено и увеличение молочных желез после прививок. Возникновение транзиторного телархе связывают с повышенной чувствительностью молочных желез к эстрогенам [37], с временной активацией системы гипоталамус—гипофиз—яичники. При изучении гормонального статуса у ряда больных с данной формой телархе обнаруживали увеличение концентрации ПРЛ в периферической крови. Избирательная гиперсекреция ПРЛ может иметь место вследствие либо функциональной гиперплазии лактотрофов гипофиза, либо недиагностируемой микроаденомы последнего. Описана вспышка изолированного телархе в Пуэрто-Рико в 1979-1981 гг., при которой была установлена прямая связь появления телархе с использованием мясных продуктов, в которые добавлялись диэтилстильбэстрол и церанол (zeranol) [11, 63, 96, 120].

M. Dumic и соавт. [82] полагают, что телархе является результатом нарушения функции надпочечников, так как у пациенток было обнаружено повышение уровней ДЭА и ДЭА-С. По мнению авторов, эти гормоны могут служить источником эстрогенов, что приводит к развитию молочных желез. Большинство исследователей считают телархе обратимым состоянием, не требующим терапии.

Согласно данным М. Г. Мороз [37], при изолированном раннем телархе нередко имеются указания на наличие ППС у родственников I—II степени родства, высокую частоту гестоза во 2-й половине беременности у матерей, патологические краниограммы и ЭЭГ у каждой 4-й пациентки. Это свидетельствует о первичной вовлеченности в патологический процесс центральных регулирующих структур мозга. При раннем телархе молочные железы длительное время остаются единственным симптомом ППС, а в последующем (в сроки, близкие к физиологическим) появляются другие вторичные половые признаки и менструации.

Мы полагаем, что изолированное *пубархе* нецелесообразно выделять при изосексуальной форме ППС, поскольку, согласно данным литературы и нашим наблюдениям, изолированное появление оволосения на лобке может быть проявлением «мягкой» формы АТС, т.е. относиться к *гетеросексуальной форме* ППС [101].

Скачано с портала MedWedi.ru

Изолированное менархе. До сих пор в литературе нет объяснений причин возникновения изолированного менархе. При этой патологии костный возраст соответствует календарному, данные о секреции гонадотропинов и эстрогенов противоречивы. Изолированное менархе часто бывает первым и единственным симптомом при синдроме *Мак-Кьюна—Олбрайта* до появления типичных поражений кожных покровов [89]. У девочек с неполной формой ППС телосложение и рост мало отличаются от таковых при нормально протекающем периоде полового созревания.

Рис. 3.2. Изолированное телархе у девочки 2 лет (по [20])

Полная и неполная формы ППС различаются также по темпу полового развития. При полной форме наблюдается бурное развитие всех вторичных половых признаков, значительно превосходящее темп физиологического полового созревания (рис. 3.2).

Изучение секреции гонадотропинов, эстрогенов, прогестерона и данные кольпоцитологии в динамике показывают, что у детей с полной формой ППС наблюдаются овуляторные циклы.

A. P. Comas [74] показал, что у больных с ППС центрального генеза обнаруживается повышенный уровень гонадотропинов в крови (иногда ФСГ, иногда ЛГ, но чаще отмечается увеличение как ФСГ, так и ЛГ). Концентрация эстрогенов превышала норму у 90 % обследованных.

В. Н. Демченко и А. А. Златник [9], обследуя больных с ППС центрального генеза без выраженной неврологической симптоматики, обнаружили значительную гиперпролактинемию. Одновременно было отмечено повышенное содержание гонадотропинов и эстрогенов.

Реже встречается яичниковая форма ППС изосексуального типа. Она может быть обусловлена наличием гормонально-активных опухолей или фолликулярных кист яичников. Из опухолей яични-

Скачано с портала MedWedi.ru

ков наиболее часто встречаются гранулезоклеточная, текаклеточная или гранулезо-текаклеточная, реже — тератобластома с элементами гормонально-активной ткани, хориокарцинома.

Выработка гормонально-активными опухолями яичников большого количества эстрогенов вызывает ППС. Параллелизма между величиной опухоли и количеством секретируемых эстрогенов не отмечено. Фолликулярные кисты обладают (транзиторно) эстрогенной активностью. Клиническая картина ППС при гормонально-активных опухолях в отличие от церебральной формы характеризуется тем, что первым симптомом являются кровянистые выделения из влагалища нерегулярного характера при незначительном развитии вторичных половых признаков (набухание и потемнение сосков и околососкового поля, увеличение молочных желез до I, редко до II стадии, скудное оволосение лобка и подмышек). При этом наружные и внутренние половые органы имеют выраженные признаки эстрогенных влияний: цианотичность вульвы, развитая складчатость влагалища, симптом «зрачка», увеличение размеров матки. Концентрация эстрогенов в крови соответствует уровню, отмечающемуся у женщин репродуктивного возраста. Секреция гонадотропинов не повышена. У больных с гормонально-активными опухолями яичников не отмечается такого ускорения соматического развития, как при преждевременном половом созревании церебрального генеза. Костный возраст, рост и масса тела девочек находятся в соответствии с календарным возрастом, что вполне объяснимо, если учесть относительную кратковременность эстрогенных влияний при опухолях. Обычно опухоль определяется при ректальном исследовании, а чаще при УЗИ органов малого таза. Весьма информативным диагностическим критерием являются значительное (иногда более чем в 10 раз) увеличение концентрации $Э_2$ в периферической крови по сравнению с возрастной нормой и повышение экскреции суммарных эстрогенов.

При ППС, обусловленным фолликулярными кистами, первым симптомом тоже бывают кровянистые выделения при незначительном увеличении молочных желез. Ускорения соматического развития не наблюдается.

Вопрос о фолликулярных кистах как о причине ППС — спорный. Среди исследователей нет единого мнения о том, являются ли фолликулярные кисты причиной или следствием ППС, т.е. следствием преждевременной активации гипофиза и реакцией яичника

Скачано с портала MedWedi.ru

на гонадотропины, или самостоятельным источником гиперэстрогении. Мы разделяем мнение большинства исследователей [91, 129], считающих фолликулярную кисту возможной причиной неполной и транзиторной формой ППС изосексуального типа.

Существует мнение [72], что стероиды надпочечников могут стимулировать трансформацию мелких кист яичников девочек в большие овариальные кисты, способные вызвать гонадотропиннезависимое ППС. При гинекологическом обследовании у большинства девочек с овариальными кистами отмечаются не соответствующая возрасту «сочность» вульвы, выраженная складчатость влагалища и положительный симптом «зрачка», однако увеличения матки и наличия открытого кпереди угла между телом и шейкой матки — признаков, характерных для пубертатного возраста, — не наблюдается. Выявляется увеличение одного яичника (подтверждаемое УЗИ). Увеличение размеров внутренних гениталий было отмечено при УЗИ в разгар клинических проявлений ППС [33]. Размеры матки соответствуют пубертатному периоду. При гормональном исследовании уровень гонадотропинов в крови очень низок (колеблется в пределах чувствительности метода), уровень эстрогенов повышен. Кольпоцитологическая картина характеризуется наличием промежуточных клеток с пикнотическим ядром.

Кратковременность существования фолликулярной кисты и ее незначительная эстрогенная активность исключают возможность развития полной симптоматики ППС.

Для дифференциального диагноза следует учитывать, что ППС изосексуального типа может иметь (очень редко) конституциональный характер, когда не обнаруживается патологии ни гипоталамо-гипофизарной области, ни яичника. Последовательность и темпы полового развития в этом случае не нарушены. Пубертатный период у таких девочек как бы сдвинут на более ранний возраст.

В анамнезе детей при конституциональной форме ППС нет указаний на инфекционно-токсические заболевания: беременность и роды матерей протекают без осложнений, на ЭЭГ патологических признаков не выявляется, уровень гонадотропинов в крови, экскреция 17-кетостероидов (17-КС), *тесты функциональной диагностики* яичников соответствуют пубертатному периоду.

Причина ускоренного полового созревания у таких девочек остается неясной. Полагают, что конституциональную форму ППС сле-

Скачано с портала MedWedi.ru

дует трактовать как одно из проявлений генетически обусловленной акселерации. Не исключено, что могут быть семейные формы ППС чаще по доминантному, реже по рецессивному признаку [137]. Мы считаем, что девочки с конституциональной формой ППС должны находиться под наблюдением детского гинеколога, так как, согласно нашему опыту, в более отдаленные сроки у них иногда выявляется функциональное, ранее не определявшееся органическое поражение ЦНС. E. Cacciari и соавт. [69] полагают, что всем девочкам с ППС следует проводить компьютерную томографию, особенно если симптомы ППС появляются ранее 2-летнего возраста. Такого же мнения придерживаются R. Brauner и соавт. [65].

Не следует забывать, что ППС может оказаться одним из симптомов различных заболеваний. Так, при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта имеет место не зависимая от системы гипоталамус—гипофиз—яичники секреция половых гормонов [97]. Кроме *изолированного менархе,* при этом синдроме наблюдаются участки пигментации на теле, руках и ногах, рентгенологические признаки костных нарушений типа фиброзной дисплазии. Для данного синдрома характерен высокий уровень кортизола при низком содержании АКТГ, в яичниках обнаруживаются автономные эстрогенпродуцирующие фолликулярные кисты [60, 117, 131].

ППС может встречаться у детей с нелеченным гипотиреозом или гипертиреозом. В литературе имеется казуистическое описание сочетания мозаичной формы синдрома Шерешевского—Тернера и ППС [90], при этом клон клеток 45,X0 у девочки составил 60% общего количества клеток, а 46,XX — 40 %.

Терапия изосексуального преждевременного полового созревания. Проблема терапии указанных нарушений имеет два аспекта:

1) лечение патологии, вызвавшей ускорение развития;
2) торможение процесса преждевременного развития.

При ППС, возникшем вследствие опухоли ЦНС (кроме гамартомы), показано хирургическое лечение у нейрохирургов.

При церебральном генезе заболевания речь идет о последствиях неблагоприятного течения антенатального периода развития: инфекционно-токсических заболеваний, родовой травмы и асфиксии. Лечебные мероприятия определяются особенностями патогенеза, но, к сожалению, невропатологи до настоящего времени не располагают достаточно эффективными средствами лечения диэнцефаль-

Скачано с портала MedWedi.ru

ной патологии у детей. Применяют витамины, дегидратационную терапию, назальный электрофорез с *витамином* B_1 и новокаином. При гамартомах (в связи с очень большой смертностью при оперативных вмешательствах и отсутствием данных о злокачественном ее превращении) применяют консервативное лечение [69].

Для торможения самого процесса полового развития современная эндокринологическая клиника располагает препаратами, подавляющими гонадотропную функцию гипофиза. Чаще всего применяют оксипрогестерона ацетат и *ципротерона ацетат* — ЦА (андрокур), *даназол* и др. [126].

Наиболее благоприятные результаты дает применение ЦА — антиандрогенного препарата с выраженными прогестагенными свойствами, что способствует его антигонадотропной активности. Подавляющее большинство специалистов отдают предпочтение этому препарату, поскольку он эффективнее, чем другие, тормозит развитие ППС. Суточная дозировка 50—75 мг обеспечивает не только регресс у девочек вторичных половых признаков, но и стабилизацию темпов дифференцировки скелета, что предотвращает возможную низкорослость у этих больных [127]. Побочными эффектами ЦА являются астения и недостаточность функции коры надпочечников, а *медроксипрогестерона ацетата* (МПА) — избыточная масса тела, ускоренное созревание скелета.

Даназол при длительном применении (в течение 17 мес. по 9—17 мг/кг массы тела) вызывал уменьшение молочных желез, прекращение менструальной функции [50]. Окостенение не ускорялось, поскольку препарат не влияет на закрытие зон роста.

С относительно недавнего времени в лечении ППС используют аналоги ГЛ, которые вызывают гипофизарную десенситизацию и тем самым подавляют секрецию гонадотропинов и половых гормонов [66, 75]. Эти препараты применяют ежедневно в течение длительного времени (1,5 года). Отмечена их способность избирательно и обратимо тормозить гонадархе и замедлять созревание скелета. Перспективным считается лечение одним из таких препаратов — *бусерелином,* способным всасываться слизистой оболочкой носа; препарат вводят ежедневно интраназально по 400—600 мг [66].

Согласно нашему опыту, проведение гормонального лечения с целью подавления ППС изосексуального типа целесообразно при полной форме ППС, возникающего до 3-летнего возраста. При других формах ППС центрального генеза применение гормонотерапии

Скачано с портала MedWedi.ru

не показано (полная форма ППС, возникшая после 6 лет; изолированное транзиторное или раннее телархе).

По-видимому, окончательное решение вопроса о применении различных гормональных средств при полной форме ППС требует дальнейших исследований. При гормонально-активных опухолях яичников показано только хирургическое лечение, объем вмешательства определяется характером опухоли. При фолликулярных кистах хирургическое лечение не показано, поскольку, как правило, после 2—3 мес. наблюдения симптомы ППС исчезают. Если по истечении этого срока симптомы ППС сохраняются, а по данным УЗИ, размер яичника не уменьшается, то нельзя исключить гормонально-активную опухоль яичника и показано хирургическое лечение.

Прогноз. Отдаленные результаты ППС различного генеза изучены недостаточно. Так, согласно данным литературы, к 1987 г. описаны отдаленные последствия заболевания только у 310 пациенток с ППС. Показано, что при органической форме центрального генеза ППС менструальная и генеративная функции страдают в разной степени, пациентки могут быть и фертильны и бесплодны [113]. Как правило, при истинной форме ППС фертильность наступает рано (описано 18 наблюдений беременности в возрасте до 10 лет) и сохраняется на протяжении всего репродуктивного периода. Единственной жалобой пациенток, достигших репродуктивного возраста, был малый рост — от 130 до 150 см [112], хотя нередко отмечался и нормальный рост. При неполной форме ППС изосексуального типа прогноз благоприятный.

Из-за недостаточной изученности отдаленных последствий, равно как и невозможности во всех случаях четко определить генез заболевания, девочки с клиническими проявлениями ППС подлежат диспансерному наблюдению гинеколога или эндокринолога, длительность которого различна: при изолированном транзиторном телархе — до начала пубертатного периода, с ранним телархе, полной формой ППС центрального генеза, с яичниковым генезом ППС — до окончания периода полного созревания, при гормонально-активных опухолях — и в репродуктивном возрасте. Особого внимания заслуживают девочки с транзиторным телархе при выраженной стойкой гиперпролактинемии. Такие пациентки должны обследоваться у нейрохирурга для исключения (или подтверждения) микроаденомы гипофиза.

Скачано с портала MedWedi.ru

Профилактика. Большое значение в профилактике ППС центрального генеза имеет борьба с перинатальной патологией, закаливание организма девочки с целью предупреждения инфекционно-вирусных заболеваний. Принимая во внимание, что прививки, а также ряд заболеваний (особенно вирусных) приводят к рецидиву увеличения молочных желез, рекомендуется проводить профилактику этих заболеваний и воздерживаться от прививок (кроме полиомиелита) до полного исчезновения клинических проявлений **ППС.**

3.1.2. Преждевременное половое созревание по мужскому типу

Определение понятия. Рождение девочки с неправильным строением гениталий (увеличенный клитор, наличие урогенитального синуса) и появление до 8-летнего возраста вторичных половых признаков, характерных для противоположного пола, является следствием одной из форм внутриутробной гиперплазии коры надпочечников, чаще известной под названием *врожденный адреногенитальный синдром* (АТС).

Впервые это заболевание у ребенка описал Phillips в 1886 г. как псевдогермафродитизм у девочки в возрасте 19 дней. В 1905 г. Filiger сообщил о подобных больных, связав это состояние с изменением функции надпочечников, а в 1924 г. О. В. Верещинский впервые в отечественной литературе описал 12 наблюдений этого синдрома.

Частота АГС, по данным разных авторов, варьирует от 1 на 3500-5000 до 1 на 10 000-15 000 рождений [20].

Этиология и патогенез. Этиологическим фактором в развитии АГС является генетически обусловленная неполноценность ферментных систем в коре надпочечников; ферментная недостаточность приводит к снижению выработки кортизола, регулирующего секрецию АКТГ по механизму обратной связи. Увеличение секреции АКТГ обусловливает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и активацию синтеза гормонов, главным образом андрогенов. Избыток андрогенов, образующихся в надпочечниках, и составляет главный патогенетический механизм, определяющий развитие всех проявлений заболевания. Гиперпродукция андрогенов возникает в различные моменты внутриутробного периода, оказывая на плод вирилизирующее и анаболическое действие.

Скачано с портала MedWedi.ru

В зависимости от конкретного биохимического дефекта, вызвавшего недостаточный синтез кортизола, выделяют пять вариантов врожденной гиперплазии коры надпочечников: 1) дефицит 20,22-десмолазы; 2) дефицит 3р-ол-дегидрогеназы; 3) дефицит 21-гидроксилазы; 4) дефицит 11-гидроксилазы; 5) дефицит 17-гидроксилазы. Наиболее часто, примерно в 90 % случаев, заболевание связано с дефицитом 21-гидроксилазы. При относительном ее дефиците блокируется синтез кортизола на уровне 17-ОП. Недостаточность кортизола по механизму обратной связи способствует еще большему образованию 17-ОП; избыток последнего ведет к увеличению продукции андрогенов, синтез которых не нарушен.

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению генетических аспектов АТС. M. G. New [114] отмечает, что ген, кодирующий синтез 21-гидроксилазы, сцеплен с системой генов HLA, которые локализованы на коротком плече 6-й хромосомы [62]. Описаны две формы дефицита 21-гидроксилазы: классическая (или врожденная) и мягкая; последняя в свою очередь включает латентную форму и синдром с поздним началом [99].

В зависимости от клинического течения врожденную форму АТС разделяют на вирильную, сольтеряющую и гипертоническую. Чаще встречается вирильная форма.

При вирильной форме АТС у ребенка сразу после рождения заметно нарушение строения наружных половых органов. При более значительной вирилизации возникают затруднения в определении пола. Отмечаются следующие анатомические особенности: увеличение клитора различной степени (от гипертрофии до пенисообразного), наличие урогенитального синуса, углубление преддверия влагалища, высокая промежность, недоразвитие малых и больших половых губ.

Соматическое развитие детей с АТС характеризуется очень быстрым ростом в 1-м десятилетии жизни (в 2 раза и более превышает темп роста здоровых девочек в возрасте 7—10 лет). К 12 годам скорость роста резко замедляется, и прирост длины тела в 12—15 лет оказывается в 5 раз меньше, чем у здоровых девочек в это же время.

Быстрый рост объясняется значительным ускорением созревания скелета. Так, костный возраст 3—6-летних девочек с АТС превосходит календарный на 5 лет, 7—11 -летних — на 6 лет. У большинства девочек к 12-летнему возрасту процессы окостенения почти завершены, рост прекращается, не достигая среднего. Конечный

Скачано с портала MedWedi.ru

рост нелеченных больных колеблется от 120 до 160 см. Отставание в росте от сверстниц значительно угнетает психику девочки.

По данным некоторых авторов [39], у большинства девочек с АТС к 12 годам завершается окостенение кисти, а в 16 лет полностью исчезает поперечная исчерченность в области слияния эпифизов лучевой и локтевой костей, что свидетельствует о зрелости костной ткани и соответствует возрасту старше 23 лет. Изучение костной ткани кисти выявляет специфические структурные изменения. Уже в возрасте 5—6 лет отмечается груботрабекулярная, широкопетлистая структура, особенно хорошо заметная в мелких костях запястья и головках пястных костей. В 12 лет эти изменения наблюдаются у всех больных. Происходит избыточное костеобразование за счет эндостального и периостального остеогенеза, что выражается в утолщении костных балок и коркового слоя кости. Это указывает на преобладание остеогенеза над резорбцией кости; при физиологически протекающем половом созревании эти процессы сбалансированы.

Рис. 3.3. Больная Б., 16 лет. Врожденная вирильная форма АГС (по [20])

Телосложение у девочек с АТС имеет диспластический характер: широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, трубчатые кости значительно массивнее, чем у здоровых девочек и даже взрослых женщин (рис. 3.3). Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение: широкие мощные плечи, узкие бедра, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы и мускулатура конечностей. С 5—6 лет на коже лица и спины появляются acne vulgaris. Период полового созревания начинается рано (3—5 лет) и протекает по гетеросексуальному типу: появляются мужские вторичные половые признаки. Характерно раннее половое оволосение на лобке — с 2—5 лет. Ближе к пубертатному периоду появляется гирсутизм, что проявляется избыточным оволосением лица (появляются усы, борода и бакенбарды), рук и ног. Увеличивается клитор (рис. 3.4), понижается тембр голоса (в связи с гипертрофи-

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 3.4. Наружные половые органы больной И., 17 лет (по [20])

ей голосовых связок), увеличивается перстневидный хрящ. Молочные железы не развиты, менструальная функция отсутствует.

Состояние внутренних половых органов (по данным гинекологического исследования, рентгенографии в условиях пневмоперитонеума и УЗИ) показывает, что у больных в возрасте 16—18 лет размер матки значительно отстает от нормы. Рост матки в детстве и периоде полового созревания происходит медленнее, чем у здоровых девочек.

Судя по кольпоцитологическим данным (при наличии развитого урогенитального синуса мазок берется через наружное отверстие синуса из глубины влагалища), с возрастом происходят определенные изменения в клеточном составе мазка, свидетельствующие о наличии эстрогенных влияний. Так, у больных 16—18 лет при наличии парабазальных клеток половина клеточного состава мазка приходится на клетки промежуточного типа.

Уровень ФСГ и Л Г в 1-е десятилетие жизни при вирильной форме АТС выше, чем у здоровых девочек. Гонадотропная функция гипофиза активизируется в более раннем возрасте, чем при физиологически протекающем половом созревании.

Более раннее формирование электрической активности мозга по взрослому типу подтверждается данными электроэнцефалографического исследования девочек с АТС.

Все это дает основание считать, что ускорение соматического развития у девочек с АТС протекает на фоне ускорения созревания церебральных структур. Этот феномен объясняется анаболическим действием андрогенов, содержание которых в организме при указанном состоянии резко увеличено.

Скачано с портала MedWedi.ru

При сольтеряющей форме АТС у новорожденных также имеются симптомы внутриутробной гиперандрогенизации, однако менее выраженные, чем при вирильной форме [15, 39]. Из-за нарушения синтеза не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов на первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов — усиленное выведение натрия и хлоридов и гиперкалиемия. Часто с первых дней жизни, реже на 4-5-й неделе, у ребенка возникает обильная рвота (иногда — фонтаном), не всегда связанная с приемом пищи. В более легких случаях заболевание проявляется только остановкой прибавки массы тела и повторными срыгиваниями. К рвоте иногда присоединяется диарея, что усугубляет обезвоживание и быструю потерю массы тела ребенком. Обычно ребенок отказывается от груди. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой, появляется цианоз кожных покровов вокруг глаз и рта, сухость губ и слизистых оболочек. Мышечная гипотония иногда сменяется судорогами. Без лечения наступает коллапс, и больные обычно погибают при явлениях нарушения сердечного ритма. Основной причиной смерти является нарушение водно-солевого баланса.

При сольтеряющем синдроме вирилизация наружных гениталий девочек такая же, как при вирильной форме, но больше выражена пигментация мошонкообразных половых губ [15, 39].

Гипертоническая форма АТС встречается редко. При этой форме заболевания, кроме обычной вирилизации, развиваются нарушения сердечно-сосудистой системы, обусловленные длительной артериальной гипертензией. Эта форма нередко диагностируется поздно, уже при вторично возникших сосудистых изменениях. Иногда у больных в раннем возрасте развиваются гипертонические кризы, возникают кровоизлияния в мозг, в некоторых случаях с последующим гемипарезом. Степень гипертонии зависит, как правило, от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, определяемого по количеству выделяемых 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола. Нередко у больных имеются вторичные изменения сосудов почек, сердца, глазного дна. В моче могут определяться альбумин, лейкоциты, эритроциты, цилиндры. АД колеблется от нормальных величин до 230/170 мм рт. ст.

Одно из проявлений *ППС гетеросексуального типа* — преждевременное пубархе (или адренархе), которое характеризуется ранним появлением лобкового оволосения. Преждевременное пубархе об-

Скачано с портала MedWedi.ru

условлено повышением концентрации андрогенов в крови девочек. Если в норме увеличение секреции андрогенов, особенно ДЭА, начинается с 7—8 лет, то у девочек с преждевременным адренархе это чаще происходит в 3—4 года и сопровождается оволосением лобка без появления других вторичных половых признаков [125]. Хотя ДЭА у больных с преждевременным адренархе превращается в периферических органах в более активный андроген — тестостерон, тем не менее концентрация тестостерона у этих больных, как правило, невысока. Значительно чаще у них определяют повышенный уровень андростерона, а содержание $Э_2$ в крови не увеличивается. Согласно данным литературы [136], преждевременное адренархе является симптомом внутриутробной гиперплазии коры надпочечников и трактуется как признак «мягкой» формы АТС, обусловленной недостаточностью 21- или 11-гидроксилазы [124].

Диагностика типичных случаев АГС не представляет особых затруднений. Кроме характерных жалоб, установлению диагноза помогает тщательно собранный семейный анамнез — выявление нарушений полового развития у близких родственников, сочетание низкорослости с бесплодием, указания на раннюю смерть новорожденных, имевших неправильное строение наружных гениталий.

Важными диагностическими признаками служат описанные выше клинические симптомы. Характерный признак АГС — увеличение секреции и экскреции андрогенов и их метаболитов. Содержание тестостерона в сыворотке крови повышено у больных в 5-10 раз по сравнению с возрастной нормой.

Для всех форм АТС характерна повышенная экскреция суммарных 17-КС с первых месяцев жизни не менее чем в 2-3 раза по сравнению с возрастной нормой. Патогномоничным признаком АГС является повышение концентрации 17-ОП в крови [125].

Для гипертонической формы АГС показательна высокая экскреция 11-дезоксикортизола [136].

Учитывая, что у больных уже с 2—3-летнего возраста определяется опережение скелетного созревания и в дальнейшем разница между паспортным и костным возрастом увеличивается, для диагностики АГС проводится рентгенологическое исследование кистей рук. Значительную диагностическую ценность имеют исследования органов малого таза *(УЗИ* и *пневмопельвиография)*, которые позволяют обнаружить уменьшенные размеры матки.

Скачано с портала MedWedi.ru

Большое значение для диагностики имеют *пробы с преднизолоном* (или *дексаметазоном)* и *АКТГ.* Дозы глюкокортикоидов для проведения пробы у детей приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Дозы глюкокортикоидов (мг/сут) при проведении пробы с преднизолоном и дексаметазоном (5 дней)

Возраст	Преднизолон	Дексаметазон
До 5 лет	**10**	**2**
6—12 лет	**15-20**	**4**
13 лет и старше	**20-25**	**4-8**

Дифференциальный диагноз проводится с другими формами *гермафродитизма* и вирилизирующей *опухолью коры надпочечников.* Отличительная особенность АТС состоит в том, что у больных наряду с увеличенным клитором и урогенитальным синусом выявляются: яичники, матка и влагалище, открывающееся в урогенитальный синус, положительный половой хроматин, женский кариотип 46,XX, положительная проба с преднизолоном. Иногда возникает необходимость дифференцировать врожденный АТС от ложного женского гермафродитизма без гиперплазии коры надпочечников. Этот вариант гермафродитизма может быть обусловлен избыточной терапией угрожающего выкидыша у матери прогестероном и другими гестагенами или введением с лечебной целью ряда стероидных гормонов, обладающих вирилизирующими свойствами. Наконец, картина ложного женского гермафродитизма у новорожденной девочки может быть вызвана наличием у беременной женщины гормонпродуцирующей опухоли.

Большое значение для выявления дефицита 21-гидроксилазы при небольших дефектах (преждевременное пубархе) имеет исследование системы HLA [112]. У девочек и девушек, имеющих один или несколько признаков вирилизации (гипертрофию клитора, раннее пубархе, гирсутизм и/или acne vulgaris) показано проведение АКТГ-теста с определением концентраций 17-ОП, кортизола, ДЭА. Значительное повышение уровня 17-ОП и снижение уровня кортизола в ответ на введение АКТГ расценивается как проявление скрытого дефекта синтеза 21-гидроксилазы **[125].**

Основным методом терапии при АТС служит применение гормональных препаратов с целью компенсации надпочечниковой не-

Скачано с портала MedWedi.ru

достаточности и подавления избыточной секреции андрогенов. Лечение должно проводиться постоянно, пожизненно. По показаниям проводится хирургическое лечение — пластика наружных половых органов (ампутация гипертрофированного клитора, рассечение урогенитального синуса).

Примерные поддерживающие суточные дозы глюкокортикоидов (преднизолона) при лечении АТС: до 5 лет — 5 мг, в возрасте 6-12 лет — 5-7,5 мг, в возрасте 13-18 лет — 10—15 мг. При определении суточных дозировок дексаметазона учитывают, что 0,5 мг препарата эквивалентны по клиническому эффекту 3,5 мг преднизолона. В начале лечения, как правило, вводят высокие дозы препарата, вызывающие быстрое подавление секреции АКТГ. После пробы индивидуально подбирают лечебную дозу глюкокортикоидов с учетом уровня 17-КС, костного возраста, степени вирилизации к началу лечения. Доза считается адекватной, если 17-КС в суточной моче остаются в пределах возрастной нормы. При правильно подобранной дозе препарата ее не увеличивают длительное время. При присоединении инфекционных заболеваний, а также с возрастом дозу увеличивают под контролем определения экскреции 17-КС.

На фоне лечения глюкокортикоидами ускоряется половое развитие по женскому типу. У девочек, лечение которым было начато в 1-м десятилетии жизни, происходит раннее развитие молочных желез и появление менструальной функции. Быструю феминизацию на фоне приема глюкокортикоидов можно объяснить функциональной активностью собственных яичников. С началом лечения не только увеличивается секреция гормонов яичников, но и нормализуется гонадотропная функция гипофиза.

При данном заболевании возраст, в котором впервые назначают лечение, играет большую роль. Наиболее эффективно лечение, начатое до 7 лет. Как уже было отмечено, наибольшее ускорение роста при этой патологии происходит в возрасте 7—11 лет, в 12—13 лет у нелеченных больных рост заканчивается. Лечение глюкокортикоидами тормозит темп роста и процессы окостенения и в то же время удлиняет сроки прироста длины тела. Под влиянием лечения телосложение приобретает черты, присущие женскому организму. Развитие молочных желез также зависит от времени, в котором начата терапия. У девочек, начавших лечение до 10 лет, молочные железы развиваются нормально, при начале лечения в 12—15 лет молочные

Скачано с портала MedWedi.ru

железы остаются гипопластичными. Гипертрихоз при этой терапии только уменьшается, но не исчезает совсем.

Врожденный АГС может служить моделью для изучения вопроса о существовании половой дифференцировки подбугорной области (гипоталамуса) человека и возможной роли андрогенов. Гиперандрогения при этой патологии развивается внутриутробно. Тем не менее с началом лечения происходит не только повышение секреции гормонов яичников, но и нормализация функции гипофиза, сопровождающаяся наступлением овуляции. Эти наблюдения позволяют полагать, что у человека, в отличие от других видов млекопитающих, половая дифференцировка подбугорной области (гипоталамуса) не имеет места.

Оперативное вмешательство — коррекцию наружных половых органов — рекомендуется проводить в два этапа: первый — удаление пенисообразного клитора осуществляется обычно сразу после установления диагноза независимо от возраста пациентки, поскольку подобная операция оказывает благоприятное воздействие на психику родственников и больной; второй — формирование входа во влагалище целесообразно производить не ранее 10—11 лет, когда лечение глюкокортикоидами, которые способствуют росту и разрыхлению тканей урогенитального синуса, значительно облегчает формирование входа во влагалище и уменьшает риск ранения мочеиспускательного канала.

При сольтеряющей форме АГС, помимо ЗГТ глюкокортикоидами, необходимо введение внутрь поваренной соли и 11-дезоксикортикостерона. Доза препарата зависит от клинической картины болезни. Больные с АГС должны пожизненно находиться под наблюдением гинеколога и эндокринологов.

Прогноз. При своевременном и адекватном лечении АГС прогноз для жизни, менструальной и генеративной функции благоприятный. При гипертонической форме АГС прогноз зависит от степени вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Профилактика. Учитывая наследственный характер заболевания, женщинам с подозрением на возможность рождения больных детей с начала беременности рекомендуют давать (или продолжать) дексаметазон для предотвращения внутриутробной вирилизации (девочек). Определение содержания 17-ОП, тестостерона и андростендиона позволяет судить, происходит ли в результате лекар-

Скачано с портала MedWedi.ru

ственной терапии подавление андрогенной функции коры надпочечников плода. При правильном лечении новорожденные имеют нормальную массу тела и рост. Обследование детей в возрасте до 6,5 лет выявило нормальное физическое и психическое развитие [88]. По-видимому, физиологическая доза дексаметазона, назначаемая беременным женщинам, не оказывает вредного влияния на плод и способствует внутриутробному предотвращению вирилизации у девочек с недостаточностью 21-гидроксилазы.

Тем не менее состояние не только физического, но и полового развития потомства требует более углубленного исследования: необходимы дополнительные данные для обоснованного решения вопроса о том, насколько целесообразно в некоторых случаях продолжение беременности.

3.1.3. Нарушение полового развития в периоде полового созревания по типу «стертой» вирилизации

При возникновении вирильного синдрома в препубертатном возрасте клиника обычно настолько выражена, что диагностика подобных состояний особых затруднений не вызывает.

В клинической практике значительно чаще встречаются больные со «стертой» вирилизацией, симптомы которой у большинства больных появляются после менархе, в связи с активацией системы гипоталамус—гипофиз—яичники—надпочечники. В настоящее время известно, что «стертая» форма вирилизации может быть надпочечникового, яичникового и центрального генеза.

Гиперандрогения надпочечникового генеза, проявляющаяся поздней формой АТС, также является следствием ферментной недостаточности (чаще всего, 21-гидроксилазы) коры надпочечников. Патогенез схож с врожденной вирильной формой АТС, но, как правило, недостаточность 21-гидроксилазы менее выражена. Результаты генетических и гормональных обследований свидетельствуют о том, что все варианты АТС (как классической, так и поздней форм) передаются аутосомно-рецессивным геном, сцепленным с аллелем HLA-B. Считают, что поздно проявляющиеся симптомы АТС — это следствие одного из вариантов дефицита 21-гидроксилазы [100]. По данным A. Bone и соавт. [62], при поздно проявляющейся форме

Скачано с портала MedWedi.ru

АТС наблюдается высокая частота ассоциации дефицита 21-гидроксилазы с HLA-B_{14}.

Клиника. Для гиперандрогении надпочечникового генеза, проявляющейся в постнатальном периоде, характерно раннее появление вирильных симптомов. Гирсутизм появляется до или сразу после менархе. Маскулинизация носит менее выраженный характер, чем при классическом АТС. Первая менструация может запаздывать или быть своевременной. В дальнейшем месячные редкие или отсутствуют. Почти у всех больных возникают acne vulgaris на спине, груди и лице. У ряда больных могут быть смуглая кожа или обширные пятна гиперпигментации. Наблюдается гипоплазия молочных желез. Некоторые больные отмечают уменьшение размеров молочных желез после появления гирсутизма. Характерной особенностью телосложения подобных больных является некоторая вирилизация фигуры: увеличение ширины плеч, узкий таз, укорочение конечностей и невысокий рост. Повышенная концентрация андрогенов в крови приводит к ускоренному закрытию зон роста костей, что вызывает преждевременное прекращение роста тела. Половые органы развиты по женскому типу, иногда наблюдаются некоторая гипертрофия клитора и уменьшение размеров матки.

У больных с поздней формой АТС выделение андрогенов с мочой превышает норму в 1,5—2 раза.

Оценка состояния яичников по тестам функциональной диагностики выявляет ановуляцию при андрогенном типе влагалищных мазков.

За последние годы описаны случаи латентного АТС (без клинических проявлений вирилизации). Так, P. Malta и соавт. [112] проводили скрининг для выявления неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы в популяции, положительной по HLA-B_{14}, но без клинических проявлений АТС. У 15 % обследованных обнаружена реакция на пробу с АКТГ, характерная для типичной формы недостаточности 21-гидроксилазы.

В диагностике большое значение имеют пробы с преднизолоном (или дексаметазоном) и АКТГ. У больных после нагрузки глюкокортикоидами экскреция 17-КС резко снижается (вдвое). При проведении АКТГ-теста наблюдается значительное повышение уровня 17-ОП и снижение концентрации кортизола в крови. Рентгенологически выявляется преждевременное закрытие зон роста костей. Характерно уменьшение размеров матки при нормальных

Скачано с портала MedWedi.ru

размерах яичников, что также обнаруживается при рентгенологическом и УЗ-исследованиях органов малого таза.

Лечение постнатальной формы АТС — ЗГТ глюкокортикоидами в поддерживающих дозах, как и при его классической форме. Обычно назначают преднизолон в дозе 5 мг или дексаметазон в дозе 0,5 мг в день под контролем уровня экскреции 17-КС с мочой.

Яичниковая форма гиперандрогении может проявляться в возрасте 12-16 лет и связана с повышенным образованием мужских половых гормонов в яичниках. Яичниковая гиперандрогения может быть обусловлена: врожденным (генетическим) дефицитом ферментов, обеспечивающих синтез гормонов в яичниках; врожденной неполноценностью гипоталамических структур, приводящей к нарушению ритма секреции ГЛ; «чрезмерным» андренархе, что уже в препубертатный период обусловливает нарушение стероидогенеза в яичниках.

Клиника и диагностика. Классический симптомокомплекс СПКЯ, описанный в 1935 г. Штейном и Левенталем, характеризуется олигоменореей с менархе, ожирением, гирсутизмом, увеличением яичников. Классическая форма СПКЯ встречается относительно редко. Обычно, кроме олигоменореи, наблюдаются и кровотечения, и вторичная аменорея, но неизменным остается одно — нарушение менструальной функции с менархе, чаще в возрасте 12—14 лет. Гирсутизм появляется, как правило, позднее, до или в 1-й год менархе. Каких-либо трофических изменений кожных покровов не отмечается.

Ожирение часто сочетается с олигоменореей или аменореей, причем увеличение массы тела также происходит перед или в год менархе. Антропометрическое исследование выявляет сочетание признаков инфантилизма с вирилизацией: значительно выражены уменьшение размеров таза и увеличение длины ног и рук, широкая грудная клетка. Характерно оволосение наружных половых органов по мужскому типу. Размер матки нормальный, а яичника — увеличен, причем степень увеличения пропорциональна длительности заболевания. Яичники подвижные, безболезненные, плотные, с гладкой поверхностью (рис. 3.5).

При исследовании гормонального статуса отмечаются, как правило, повышение содержания ЛГ в крови при нормальном или сниженном уровне ФСГ (отношение ЛГ/ФСГ больше 3), повышение Уровня тестостерона и андростендиона, снижение уровня эстрогенов крови. Экскреция 17-КС слегка повышена, но может находиться и

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 3.5. Снимок малого таза в условиях пневмоперитонеума при СПКЯ больной Ч., 16лет(по[20])

в пределах нормы. По тестам функциональной диагностики выявляется ановуляция. При постановке диагноза СПКЯ важную информацию дает УЗИ органов малого таза. Патогномоничными для СПКЯ признаками по данным УЗИ служат увеличение размеров яичников и наличие множественных фолликулярных кист диаметром чаще 0,2—0,6 см. Ценным диагностическим признаком является утолщение белочной оболочки, однако этот симптом непостоянен. Наиболее достоверный результат дает анатомо-гистологическая верификация диагноза, поэтому при диагностике СПКЯ у подростков особенно важную роль приобретает лапароскопия.

Лапароскопия позволяет не только уточнить размеры яичников, но и дать их макроскопическое описание: для СПКЯ характерна гладкая и утолщенная капсула яичников беловатого (мраморного) цвета с просвечивающими через нее множественными кисточками. При микроскопии часто обнаруживают утолщенную белочную оболочку, признаки задержки развития фолликулярного аппарата, фолликулярные кисты диаметром 0,2-0,6 см, гиперплазию theca interna и фиброз стромы. Гиперплазия theca interna возникает в результате хронической стимуляции лютеинизирующим гормоном.

Дифференциальная диагностика между яичниковой и надпочечниковой формой гиперандрогении осуществляется с помощью функциональных проб. В первом случае проба с глюкокортикоидами отрицательна, т.е. выделение с мочой 17-КС снижается после пробы менее чем в 2 раза. Наиболее показательна проба с синтетическими эстроген-гестагенными препаратами типа *нон-овлона* или *бисекурина.* Эти препараты подавляют гонадотропную функцию гипофиза, что приводит к торможению синтеза гормонов в яичниках и, следовательно, к уменьшению экскреции 17-КС при яичниковой гиперандрогении.

Скачано с портала MedWedi.ru

Лечение подростков при СПКЯ зависит от клинической картины и направлено прежде всего на борьбу со стойкой ановуляцией. Предпринимались попытки использовать в качестве терапевтических мероприятий физические факторы [29]. Мы предпочитаем консервативное лечение гестагенами или синтетическими гестаген-эстрогенными препаратами без применения стимуляторов овуляции до конца периода полового созревания. Гормоны целесообразно назначать в течение 3—6 мес. с перерывами в 2—3 мес. Мы придерживаемся следующей тактики: консервативная терапия проводится до конца периода полового созревания; после замужества в случае ановуляции назначаются стимуляторы овуляции, при безуспешности терапии производится *клиновидная резекция яичников.*

В то же время некоторые авторы при яичниковой гиперандрогении с выраженными проявлениями заболевания, не откладывая, производят клиновидную резекцию яичников, что, по их данным, дает хороший эффект.

Гиперандрогения центрального генеза, нередко встречающаяся в пубертатном периоде, чаще всего связана с гипоталамическим синдромом периода полового созревания (ГСППС).

3.1.3.1. Гипоталамический синдром периода полового созревания

ГСППС представляет собой симптомокомплекс, выражающийся в полигландулярной дисфункции с нарушением обменных, трофических процессов, менструального цикла и в нарушениях сердечно-сосудистой и нервной систем в период полового созревания.

Чаще всего возникновению ГСППС способствуют хронические интоксикации и инфекции, особенно такие, как хронический тонзиллит и аденовирусные инфекции, а также тяжелые эмоциональные стрессы и черепно-мозговые травмы. Согласно данным Р. П. Миримановой [36], многолетнее переедание в детском возрасте при присоединении любой токсикоинфекции способствует быстрому развитию ГСППС.

Патогенез. Патогенетически эту полигландулярную дисфункцию можно рассматривать как следствие нарушений на уровне гипоталамо-гипофизарной области. В период полового созревания происходит активация гипоталамуса с повышением секреции тройных гормонов гипофиза. Обычное функциональное напряжение системы гипоталамус—гипофиз—периферические эндокринные

Скачано с портала MedWedi.ru

железы, свойственное периоду полового созревания, при воздействии различных вредных факторов в пубертатном периоде может стать основой формирования патологического симптомокомплекса ГСППС. При ГСППС происходят фазовые изменения функции центральных регулирующих механизмов: на ранних стадиях заболевания отмечается повышенная активность структур гипоталамуса и ретикулярной формации, а также соматотропной, гонадотропной и адренокортикотропной функции гипоталамо-гипофизарной области. С прогрессированием заболевания гиперактивность гипоталамо-гипофизарной области переходит в дисфункцию, но с сохранением резервных возможностей системы гипоталамус—гипофиз—периферические эндокринные железы.

Интенсификация роста и увеличения массы тела, происходящие при ГСППС в начале пубертатного периода, обусловлены повышенной секрецией гормона роста. Функциональное состояние *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* характеризуется в начале заболевания повышенной секрецией глюкокортикоидов, а в последующем — умеренной активацией секреции андрогенов корой надпочечников.

Имеются выраженные патологические изменения и в функции *гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;* некоторая гиперсекреция гонадотропинов в начальных стадиях заболевания сменяется хаотическим характером их секреции при прогрессировании заболевания. Вторично в патологический процесс вовлекаются яичники. В начале заболевания, отражая изменения в гипоталамо-гипофизарной области, в яичниках, как правило, происходит усиленный синтез эстрогенов, но в последующем развивается гипоэстрогения.

Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадно-надпочечниковых взаимоотношений формирует типичный ГСППС симптомокомплекс.

Клиника. Развитие клинической симптоматики ГСППС отмечается в возрасте от 10 до 18 лет, причем чаще заболевание начинается в 11-13 лет [20, 35, 36]. Основные клинические проявления — ожирение, нарушенное физическое и половое развитие, трофические поражения кожи, патологический рост волос на лице и теле, нарушение менструальной функции, лабильность АД, различная вегетативная симптоматика. Девушки с ГСППС выглядят старше своих лет и производят мнимое впечатление пышущих здоровьем

Скачано с портала MedWedi.ru

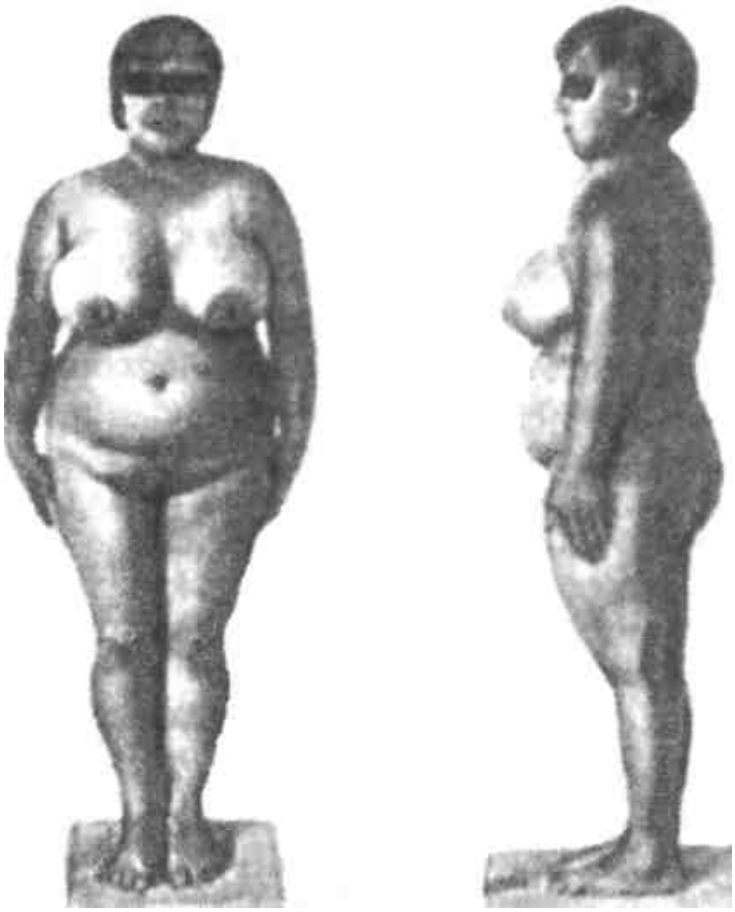


Рис. 3.6. Больная Р., 14лет. Гипотапамический синдром периода полового созревания (по [20])

подростков (рис. 3.6). Это обусловлено в основном особенностями их соматического развития.

Изучение роста и массы тела свидетельствует о более раннем, чем в популяции, пубертатном скачке роста, причем если в 11-12 лет больные превышают своих здоровых сверстниц на 10-15 см, то к 17—18 годам эта разница уменьшается.

При антропометрии выявлено, что у больных с ГСППС преобладает опережающий, сексуальный и интерсексуальный морфотип. Высокорослость, возникающая у части больных, связана с повышенной секрецией гормона роста. Ускорение темпов роста подтверждается и опережением костного возраста на 2—4 года у больных с ГСППС. Излишняя масса тела, являясь одним из ведущих симптомов ГСППС, часто служит первым признаком заболевания, но иногда ожирение отсутствует. При ГСППС распределение под-

Скачано с портала MedWedi.ru

кожной клетчатки равномерное, с некоторым преимуществом в области живота и молочных желез. Очень редко имеется тенденция к кушингоидному типу ожирения, т.е. преимущественному отложению подкожного жирового слоя в области лица, верхней половины туловища и живота при непропорционально худых конечностях.

Постоянный симптом ГСППС — наличие полос растяжения на коже (стрии), причем количество их не зависит от степени ожирения. Стрии отмечаются у больных с ГСППС и без ожирения. Полосы растяжения обычно расположены в нетипичных местах: в поясничной области, подмышечных и подколенных ямках, на боковой поверхности туловища. Окраска стрий различна — от малинового и ярко-розового до бледно-розового и белого. Стрии при ГСППС, как правило, располагаются не продольно, а поперечно. Появление новых стрий, особенно ярко окрашенных, обычно свидетельствует об активности патологического процесса. Происхождение полос растяжения связывают с нарушением метаболических процессов вследствие усиленного распада белков, обусловленного кортицизмом.

Среди нейротрофических изменений кожи преобладают сосудистые нарушения: мраморность кожи, телеангиэктазии, петехии, акроцианоз. Характерна также гиперпигментация. Симптом «грязного локтя» и «грязной шеи» (дисхромии по типу очаговой гиперпигментации складок кожи) связывают с пигментом меланином, который синтезируется в этих участках.

Неврологический статус больных с ГСППС характеризуется неврозоподобными состояниями, что выражается в головной боли, общей слабости, раздражительности, снижении памяти, вегетативных нарушениях: асимметрии и умеренном повышении АД, иногда постоянном субфебрилитете и вегетососудистых кризах. Грубая неврологическая симптоматика отсутствует.

Изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ГСППС выражены нерезко. Кроме артериальной гипертензии, степень которой прямо зависит от продолжительности заболевания, иногда находят небольшие изменения на ЭКГ. Анализ электроэнцефалограмм у больных с ГСППС свидетельствует о нарушениях на уровне диэнцефальных структур мозга.

При рентгенологическом изучении черепа изменений со стороны турецкого седла не обнаруживается, но нередко наблюдаются усиление сосудистого рисунка костей свода черепа, гиперпневма-

Скачано с портала MedWedi.ru

тизация пазухи основной кости и сосцевидных отростков височных костей, обызвествление твердой мозговой оболочки.

Что касается функции надпочечников, то у большинства больных с ГСППС выявлены повышенная экскреция 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и высокое содержание кортизола в крови [36].

Для этого заболевания характерно изменение темпа полового созревания, а именно раннее появление и быстрое развитие вторичных половых признаков. При ГСППС развитие молочных желез часто начинается в возрасте 8—9 лет; половое и аксиллярное оволосение также появляется не только раньше, чем в популяции в целом, но и темпы его развития ускорены в 2-3 раза.

Для больных с ГСППС характерно и раннее менархе (у большинства больных — до 12 лет). Если заболевание началось в препубертатном периоде, нарушение менструального цикла обычно происходит с менархе. При возникновении ГСППС после менархе нарушение менструального цикла происходит, как правило, через 1-2 года после 1-й менструации. В начале заболевания чаще отмечаются гипер- или полименорея и ювенильные кровотечения; по мере прогрессирования патологического процесса и при большой длительности заболевания возникают более тяжелые нарушения менструальной функции — гипоменструальный синдром и вторичная аменорея.

В гинекологическом статусе больных с ГСППС выраженные отклонения в развитии наружных половых органов отсутствуют. При рентгенологическом и УЗ-исследованиях органов малого таза нередко находят увеличение размеров яичников, особенно при большой длительности заболевания. У таких больных при лапаротомии обнаруживается поликистозное изменение яичников [20, 36].

Определение гонадотропинов у больных с ГСППС выявило потерю цикличности их выделения, свойственную пубертатному периоду [20, 36], нередко повышение секреции ЛГ

Функция яичников при ГСППС тоже изменена. Для начальных стадий патологического процесса более характерна умеренная или абсолютная гиперэстрогения, подтверждаемая как биохимически (повышение экскреции эстрогенов), так и тестами функциональной диагностики. По мере прогрессирования заболевания содержание эстрогенов становится умеренным или, чаще, развивается гипоэстрогения. Функциональные нарушения яичников нередко сопро-

Скачано с портала MedWedi.ru

вождаются анатомическими изменениями по типу поликистозного их перерождения. Как правило, эти изменения обнаруживаются у девушек, длительно страдающих ГСППС. Развитие СПКЯ можно расценивать как вторичный процесс, возникающий в овариальной ткани в ответ на изменения секреторной функции гипоталамо-гипофизарной области.

Выраженные проявления глюкокортикоидной и андрогенной гиперпродукции у больных с ГСППС диктуют необходимость проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как болезнь и синдром Иценко—Кушинга, постнатальная форма АТС и СПКЯ.

Основная роль в патогенезе *болезни Иценко—Кушинга* принадлежит поражению гипоталамо-гипофизарной области с вторичной гиперфункцией коры надпочечников [15, 39, 50]. Для этой болезни характерны ожирение, метеоризм, задержка роста и полового развития при преждевременном половом оволосении, acne vulgaris, гипертония, нарушение обмена веществ. Стрии у девочек при болезни Иценко—Кушинга, в отличие от взрослых больных, могут быть не выражены; если же они появляются, то обычно широкие, ярко-малинового цвета. У большинства пациенток выявляется расширение границ сердца, приглушенность тонов и акцент II тона на аорте, изменение ЭКГ.

Неврологическая симптоматика выражается в недостаточности VII—XII пар черепно-мозговых нервов, асимметрии сухожильных рефлексов, неравномерности, снижении или отсутствии брюшных рефлексов.

Нарушения менструальной функции происходят по типу гипоменструального синдрома и аменореи.

При ранних и стертых формах заболевания большое значение придается дополнительным методам исследования: костный возраст отстает от календарного на 1—6 лет, причем нарушаются не только сроки, но и порядок и симметрия окостенения. На рентгенограмме черепа выявляются признаки гипертензии, иногда — аденома гипофиза.

Характерна гиперхолестеринемия, нередко гипогликемия, при томографии на фоне ретропневмоперитонеума надпочечники увеличены в размерах, тени их нечеткие, структура гомогенно-ячеистая и зернистая. Содержание кортизола в крови значительно повышено,

Скачано с портала MedWedi.ru

уровень гормона роста снижен, повышено выделение 17-ОКС с мочой, проба с АКТГ положительная, как и проба с дексаметазоном. Экскреция эстрогенов и прегнандиола низкая.

При синдроме Иценко—Кушинга клинические проявления зависят от вида опухоли, ставшей причиной синдрома [50]. При глюкостероме наряду с явлениями гиперкортицизма наблюдается отставание в физическом и половом развитии, хотя возможна и картина ППС по изосексуальному типу. При глюкоандростероме и сопутствующем избытке как глюкокортикоидов, так и андрогенов наряду с рассматриваемым синдромом развиваются явления вирилизации. Если возникает ППС, то оно протекает по гетеросексуальному типу. Степень выраженности всей симптоматики зависит от гормональной активности опухоли. При синдроме Иценко—Кушинга наблюдается стойкая гипертония, изменения сердечно-сосудистой системы сходны с теми, что описаны при болезни Иценко—Кушинга. Отмечаются также гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, выраженный остеопороз. При глюкостероме возникает деформация позвонков по типу «рыбьих». Отмечаются отставание костного возраста от календарного, нейротрофические изменения кожи, часты acne vulgaris. Патологический рост волос встречается не всегда. Если при глюкостероме гирсутизм не характерен, то при глюкоандростероме наиболее ранние симптомы заболевания — оволосение лобка, туловища, конечностей, вирилизация ктитора, нарушение менструальной функции по типу аменореи. Очень важные данные обнаруживаются при томографии на фоне ретропневмоперитонеума: выявляется опухоль одного надпочечника и уменьшение размеров второго. Содержание 17-ОКС в моче значительно повышено, как и кортизола в крови. Уровень гормона роста в крови снижен. При смешанных опухолях коры надпочечников (глюкоандростероме) повышается уровень как 17-КС, так и 17-ОКС в моче. Проба с АКТГ положительная, проба с дексаметазоном отрицательная. При глюкоандростероме содержание прогестерона в крови повышено, особенно при злокачественном течении, а эстрогенов — снижено.

Поздняя форма АТС и СПКЯ— см. «стертую» форму гиперандрогении надпочечникового и яичникового генеза.

Лечение. Исходя из патогенеза ГСППС, а именно первичного нарушения функции гипоталамических структур, терапевтические мероприятия должны быть в первую очередь направлены на ликви-

Скачано с портала MedWedi.ru

дацию имеющихся изменений в подбугорье и улучшение трофики гипоталамуса. Целесообразно проводить лечение совместно с невропатологом.

Терапия состоит из этиотропной патогенетической и симптоматической рассасывающей терапии [35].

Этиотропная терапия. Учитывая, что ГСППС является полиэтилогическим заболеванием, каждую больную подвергают общему соматическому обследованию; при выявлении хронических воспалительных очагов инфекции в первую очередь проводят лечебные мероприятия, направленные на их ликвидацию (санация ротоглотки, придаточных пазух носа и т.д.).

Если ГСППС развился вскоре после перенесенного инфекционного заболевания, назначают антибактериальные препараты в общепринятых дозировках в течение 7-12 дней. При выявлении специфической инфекции (ревматизм, туберкулез) лечение проводится совместно с ревматологом и фтизиатром.

Патогенетически-симптоматическая терапия

Медикаментозная терапия. Верошпирон — 150-200 мг в сутки, до 20—30 дней. Этот препарат показан потому, что у больных с ГСППС, как и при любом ожирении, наблюдается вторичный альдостеронизм.

При выраженной гипертензии наряду с диуретиками назначают легкие гипотензивные средства.

Глютаминовую кислоту назначают по 1 г 2—3 раза в сутки во время или после еды в течение 1—3 мес. *Пангамат кальция {витамин B15),* с успехом применяемый при ожирении в связи с его действием на липидный обмен, назначают по 50 мг 3-4 раза в сутки в течение 20 дней. При ожирении методом выбора является и лечение *тиреоидином,* поскольку возможны снижение активности щитовидной железы и дефицит тиреоидных гормонов. Показаны *аскорбиновая кислота, витамин* B_1 B_6, *фолиевая кислота* и *витамин Е. Витамин С* назначается по 0,5 г 2 раза в сутки во второй фазе регулярного или «условного» менструального цикла. Витамин В1 дают во второй половине менструального цикла в суточной дозе 2,5 мг. Витамин B_6 — в первой фазе менструального цикла 10—15 инъекций в дозе 2 мг/сут. Фолиевая кислота — также в первую половину менструального цикла в дозе по 0,001 г 3 раза в сутки. Витамин Е назначают в первой половине менструального цикла от 30 до 50 мг через день, а во второй половине — ежедневно (в зависимости от возраста).

Скачано с портала MedWedi.ru

По показаниям, при наличии неврозоподобных состояний, целесообразно в схему лечения включать психотропные препараты типа *седуксена* или *тазепама,* рудотеля по 0,5-1 таблетке в течение 20—30 дней. Вегетотропные препараты при выраженной вегетативной симптоматике назначаются по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 нед., затем 1—2 нед. по 1 таблетке 2 раза в день и 1 нед. по 1 таблетке.

Патогенетически-симптоматическая терапия проводится в среднем 2-2,5 года. Если в течение этого времени менструальная функция не нормализуется, показана гормонотерапия.

Гормонотерапия, направленная на регуляцию менструального цикла, проводится по общепринятым схемам, в зависимости от характера нарушения: при повышенном или умеренном уровне эстрогенной насыщенности назначают гестагены или синтетические прогестины. Гестагены используют за 8 дней до предполагаемого срока менструации в течение 6 дней, эстроген-гестагенные препараты — по 10-дневной схеме во второй половине цикла, 3 цикла подряд. При резко выраженной эстрогенной недостаточности показана циклическая гормонотерапия (эстрогенами и гестагенами) — 3 цикла подряд в общепринятых дозах. Из антиандрогенных препаратов эффективно применение ЦА по 0,5—1 таблетке в день с 5-го по 26-й день цикла продолжительностью 5—8 курсов.

Немедикаментозная терапия. Диетотерапия преследует цель — резкое ограничение калорийности рациона. Сокращение калорийности должно быть пропорционально повышению массы тела. Назначаются продукты, содержащие достаточное количество аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и витаминов. Следует ограничивать введение углеводов, жиров животного происхождения и исключать продукты, возбуждающие аппетит (острые закуски). Ограничивают прием соли до 5 г в сутки и жидкости до 1,0-1,5 л. Такую диету сочетают с разгрузочными днями (1 раз в 7-10 дней). Наряду с диетой рекомендуется увеличение энергозатрат за счет физической нагрузки (лечебная физкультура).

Климато-балънеотерапия — обязательное пребывание на открытом воздухе (активные прогулки) повышает оксигенацию организма и нормализует функции органов дыхания, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Рекомендуются общие индифферентные ванны, контрастные ножные ванны перед сном, что ослабляет спазм сосудов головного

Скачано с портала MedWedi.ru

мозга. Полезны и сульфидные (сероводородные) ванны, способные активизировать гонадотропную функцию гипофиза. Бальнеотерапию можно проводить только после исчезновения клинических признаков гиперкортицизма при стойких нарушениях менструальной функции.

Из физических методов рекомендуется вибрационный массаж паравертебральной зоны, гальванического воротника, особенно с кальцием и *витамином В1,* эндоназальный электрофорез с витамином В, (10-15 процедур).

Хирургическое лечение ГСППС (резекция яичников) производится при поликистозном перерождении яичников и безуспешности консервативных методов терапии СПКЯ. Операцию целесообразно проводить в конце периода полового созревания. Противопоказания: активная форма заболевания, гиперкортицизм.

Курсы лечения проводят поэтапно. После клинического улучшения повторные курсы проводят каждые 3—12 мес. в зависимости от течения заболевания. При возникновении факторов, способствующих ухудшению течения болезни или ее рецидиву (см. этиологию ГСППС), рекомендуется проводить внеочередные курсы терапии.

Прогноз нарушения полового созревания по типу «стертой» вирилизации различен в зависимости от генеза гиперандрогении.

При надпочечниковом генезе прогноз благоприятен при своевременной и адекватной терапии. Менструальная и генеративная функции при условии активного диспансерного наблюдения и лечения больных могут нормализоваться. Показано наблюдение у гинеколога до конца периода полового созревания, передача в женскую консультацию для продолжения соответствующей терапии в случаях нарушения менструальной и генеративной функций (бесплодие, невынашивание беременности), что нередко наблюдается у данного контингента больных.

При СПКЯ, возникшем в период полового созревания, нарушение менструальной функции часто продолжается и в репродуктивном периоде; такие пациентки без соответствующей терапии страдают бесплодием. В конце периода полового созревания необходима передача больной в женскую консультацию с рекомендацией продолжения консервативной терапии, а при ее безуспешности — хирургическое лечение СПКЯ.

При гиперандрогении центрального генеза без активного лечения в период полового созревания прогноз неблагоприятный.

Скачано с портала MedWedi.ru

В отсутствие лечения ГСППС в репродуктивном периоде трансформируется в гипоталамический синдром с выраженными обменно-эндокринными нарушениями; сопутствующие изменения в репродуктивной системе проявляются в виде гипоменструального синдрома и аменореи со стойкой ановуляцией, что может приводить к возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых органах — эндометрии и молочных железах.

Генеративная функция женщин, перенесших ГСППС, характеризуется высоким процентом первичного и вторичного бесплодия, невынашиванием.

Учитывая неблагоприятные отдаленные последствия ГСППС, все девочки и девушки, страдающие этим заболеванием, должны до 18 лет находиться на диспансерном учете в кабинете детской и подростковой гинекологии, им проводится соответствующая терапия, а по достижении 18 лет их передают гинекологу-эндокринологу репродуктивного периода для активного наблюдения, а при необходимости и лечения совместно с невропатологом.

Профилактика гиперандрогении надпочечникового и яичникового генеза еще не полностью разработана. На современном уровне наших знаний профилактические мероприятия заключаются в правильном ведении беременности у женщин, в родословной которых (а тем более у самих женщин) имеются указания на гиперандрогению.

Профилактика гиперандрогении центрального генеза состоит в предупреждении инфекционных заболеваний, адекватных лечебных мероприятиях при наличии соматических заболеваний, рациональной организации питания, труда и отдыха, физической закалке.

3.1.4. Задержка полового развития

Определение понятия. Недоразвитие или отсутствие вторичных половых признаков в 13—14 лет и отсутствие менструации в 15-16 лет следует рассматривать как задержку полового развития.

Частота ЗПР, по данным разных авторов, различна. Согласно исследованиям Е. Н. Богдановой [20], ЗПР в популяции составляет 0,5—0,8 %. В структуре гинекологической заболеваемости у подростков частота ЗПР колеблется от 14 до 33 %.

Особого внимания заслуживают формы ЗПР без соматических аномалий и симптомов вирилизации, ибо, как показывает клинический опыт, именно этому контингенту девушек обычно предлагают

Скачано с портала MedWedi.ru

подождать с обследованием и лечением до 18-20 лет, что нередко приводит к запоздалой диагностике причин **ЗПР,** требующих коррекции в период созревания.

Во всем мире проблеме ЗПР придается большое значение, что послужило основанием для выделения этой патологии в отдельную нозологическую форму (№ 2590) 29-й Всемирной ассоциацией здравоохранения в 1980 г.

Различают две формы ЗПР — центральную и яичниковую в зависимости от первичного звена в патогенезе заболевания. При центральном генезе ЗПР яичниковая недостаточность возникает вторично вследствие недостаточной гонадотропной стимуляции. При первичном поражении гонад наблюдается повышенная секреция гонадотропных гормонов, вызванная отсутствием тормозящего влияния половых гормонов на гипоталамо-гипофизарную область. Это дало основание центральные и яичниковые формы рассматривать как гипо- и гипергонадотропные формы ЗПР.

3.1.4.1. Центральная форма задержки полового развития

Этиология. Наиболее частыми факторами возникновения ЗПР являются такие инфекционно-токсические заболевания, как хронический тонзиллит, ревматизм, вирусный грипп, пневмония, туберкулез, а также стрессовые ситуации, в том числе чрезмерные физические нагрузки.

В возникновении ЗПР большое значение имеет семейная предрасположенность к нарушению репродуктивной системы [11]. В анамнезе матерей девочек с ЗПР центрального генеза более чем в 50 % случаев отмечается позднее менархе, в 20 % — опухоли гениталий и дисфункция яичников, почти в 30 % — самопроизвольные выкидыши. Аналогичные нарушения в системе репродукции отмечаются и у родственников II—**III** степени родства, причем у 76 % — по линии матери и у 50 % — по линии отца. Патологическое течение беременности может обусловить выраженные нарушения в нейросекреторных ядрах гипоталамуса и способствовать гибели до 40 % нейронов, что в конечном итоге приводит к нарушению функции центральных механизмов регуляции [11, 20]. В возникновении ЗПР могут иметь значение асфиксия и родовая травма новорожденных. Показано, что воздействие этих факторов не только у недоношенных, но и у доношенных новорожденных сопряжено с задержкой активации гипоталамо-гипофизарной области в препубертатном периоде [20].

Скачано с портала MedWedi.ru

ЗПР может выявляться и при таких заболеваниях, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы, неврастения, истерический невроз и т.д. [49, **116].**

Патогенез. При центральном генезе ЗПР первичное нарушение происходит на гипоталамо-гипофизарном уровне и выражается в снижении секреции гонадотропных гормонов гипофиза, обусловливающем вторичную недостаточность яичников.

ЗПР центрального генеза может быть связана с функциональной незрелостью гипоталамических структур, ответственных за половое развитие, что проявляется в виде пониженной секреции ГЛ и, соответственно, гонадотропинов.

Реже встречается первичное поражение гипофиза. Кроме уменьшения секреции ФСГ и ЛГ, при ЗПР отмечается гиперпролактинемия, обусловленная, по-видимому, нарушением секреции гипоталамусом ПИФ. Угнетение функции гипоталамуса возникает при стрессе (длительном или одномоментном) [8, 32, 109, 117]. Особое место в возникновении ЗПР занимают большие физические нагрузки, связанные со спортом. Высказывалось мнение, что причина этого — антигонадотропное влияние мелатонина, уровень которого повышается при физической нагрузке, но в дальнейшем это мнение не подтвердилось. С. А. Левенец и соавт. [32] полагают, что ингибирующее влияние на секрецию гормонов гипофиза оказывает гиперфункция коры надпочечников, наблюдающаяся у спортсменок. У них же отмечаются изменения и в симпатоадреналовой системе [43].

R. Counts и соавт. [76] не обнаружили задержки адренархе у детей с гипогонадотропным гипогонадизмом.

Показан эффект времени воздействия патологического фактора на характер нарушения функции гипоталамических структур [61].

За последние годы появилось много работ, свидетельствующих о значении моноаминов и продуктов их метаболизма в развитии ЗПР. При ЗПР отсутствует характерная для здоровых девушек возрастная динамика экскреции катехоламинов и индоламинов. Последние проявляют себя как факторы, тормозящие становление репродуктивной системы [32, 42].

ЗПР может возникать при ювенильной аутоиммунной эндокринопатии. У девушек с ЗПР центрального генеза выявлено повышение антитимоцитарной активности сыворотки крови [12]. При нарушении гематоэнцефалического барьера антитела к ткани мозга

Скачано с портала MedWedi.ru

могут реагировать с тканью тимуса, вызывая изменения в иммунологическом статусе.

Уровень поражения при центральных формах ЗПР, как уже упоминалось, может быть различным. При гипоталамическом гипогонадизме (гипогонадотропный евнухоидизм, синдром Каллмана) ряд врожденных и спорадически возникающих дефектов связан с гипоталамической недостаточностью продукции ГЛ, что приводит к нарушению секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. Реже встречается ЗПР, связанная с первичным нарушением функции гипофиза. Как правило, гипофизарный гипогонадотропный гипогонадизм возникает при органическом поражении турецкого седла (врожденная или возникающая в постнатальном периоде жизни гипоплазия гипофиза). При некоторых заболеваниях выпячивание арахноидальной оболочки через отверстие в диафрагме седла приводит к сдавливанию гипофиза и формированию «пустого» турецкого седла. У большинства девушек с ЗПР выявляются изменения костей черепа, нерезко выраженный гиперостоз внутренней пластинки лобной кости, иногда в сочетании с гиперостозом теменных костей; утолщение или истончение, остеопороз, обызвествление диафрагмы и связок спинки турецкого седла; пневматизация сосцевидных отростков, основных, лобных и гайморовых пазух; у некоторых больных наблюдаются признаки внутричерепной гипертензии. Все эти изменения связывают с недостаточностью половых гормонов [123J.

К редкой патологии гипофиза относится избирательное нарушение синтеза р- или а-цепей гонадотропинов, приводящее к недостаточности ФСГ и ЛГ [56]. Сочетание недостаточности СТГ, ФСГ и ЛГ встречается при краниофарингиоме и может иметь идиопатический или семейный характер.

К наследственно обусловленным формам гипогонадотропного гипогонадизма относятся синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля и болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена. В обоих случаях наблюдаются множественные дефекты гипоталамо-гипофизарной системы (дегенеративные изменения ядер гипоталамуса, уменьшение количества ганглиозных клеток и разрастание на их месте глии).

Каковы бы ни были причины, вызывающие ЗПР центрального генеза, в конечном итоге ведущую роль играет недостаточность секреции гонадотропинов, изолированная или в сочетании с дефицитом других гормонов гипофиза; последнее определяет специфику клинической картины ЗПР.

Скачано с портала MedWedi.ru

Клиника. ЗПР зависит от характера нарушения гипоталамо-гипофизарной области.

При *синдроме Лоренса—Муна—Барде—Бидля,* который встречается очень редко, наблюдаются пигментный ретинит, ожирение, умственная отсталость, аменорея, гипоплазия наружных и внутренних гениталий.

При *болезни Хенда—Шюллера—Крисчена* наряду с половым инфантилизмом наблюдаются нанизм, экзофтальм, несахарный диабет, ксантоматоз, увеличение лимфатических узлов, выраженные изменения со стороны костного скелета. При наследственной форме ЗПР у подавляющего большинства больных (94,4 %) показатели роста и массы тела не выходят за пределы возрастных норм, но костный возраст отстает от календарного почти у 70 % больных. Кариотип при этой форме ЗПР 46,XX, половой хроматин — 18-26%.

Для гипопитуитаризма органического происхождения характерно сочетание низкого роста (вплоть до карликовости) с ЗПР разной степени выраженности (от недостаточности развития вторичных половых признаков до полного их отсутствия, половой инфантилизм, аменорея).

При остальных формах ЗПР клиническая картина более однотипна. Обычно менструальная функция отсутствует или очень редко имеют место скудные менструации (1—2 раза в год). Антропометрическое исследование выявляет евнухоидное телосложение: высокий рост за счет увеличения длины ног, увеличение длины рук, некоторое уменьшение поперечных размеров таза. Задержки процессов окостенения не отмечается. Костный возраст соответствует календарному. Вторичные половые признаки недоразвиты, реже отсутствуют, особенно это касается молочных желез. Задержки адренархе, как правило, не наблюдается. Гинекологическое обследование выявляет гипоплазию наружных и внутренних половых органов, что подтверждается при УЗИ органов малого таза [27]. Гипоплазия матки выражена больше, чем яичников. Яичники располагаются на 2—4 см выше углов матки, объем их составляет около 4 $см^3$. Шейка матки у половины больных ЗПР не дифференцируется, а у остальных недоразвита. Угол между телом и шейкой матки не выражен. Кольпоцитологически выявляется гипоэстрогения.

Продукция ЛГ и ФСГ значительно снижена по сравнению со здоровыми девушками того же возраста, причем она имеет аци-

Скачано с портала MedWedi.ru

клический характер. Секреция половых гормонов нарушена и тоже носит ациклический характер. Имеются данные, что содержание серотонина в крови больных колеблется в широких пределах, а выделение его метаболита, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) снижено [32]. Это свидетельствует об угнетении процессов окислительного дезаминирования при ЗПР.

Особенности ЭЭГ у больных с ЗПР указывают на участие в патологическом процессе диэнцефальных структур: это — гиперсинхронизированный а-ритм, неравномерный по частоте, пароксизмальные разряды медленной активности, иногда — группы веретенообразных а-колебаний на фоне низкоамплитудной активности.

У девочек с ЗПР центрального генеза снижены адаптивные возможности организма. Общая работоспособность у них соответствует их биологическому, а не календарному возрасту.

Диагностика основана на клинической картине ЗПР и данных ряда дополнительных методов исследования, причем для уточнения генеза ЗПР (центральный или яичниковый) широко применяются гормональные пробы.

С этой целью проводятся пробы с ХГ и пергоналом. Эти препараты стимулируют деятельность яичников. Если последние функционально активны, то в ответ на стимуляцию в яичниках появляются фолликулы, растет секреция половых гормонов. Неполноценные яичники не отвечают на стимуляцию даже при применении больших доз препаратов.

ХГ вводится ежедневно по 500—1500 ЕД внутривенно в течение 3—5 дней. До пробы, во время ее проведения и в последующие 7—10 дней исследуют содержание эстрогенов в сыворотке крови и моче. При центральном генезе ЗПР проба положительная. Через 10—14 дней может наступить менструальноподобная реакция.

При проведении пробы с пергоналом (ампула препарата содержит по 75 МЕ ЛГ и ФСГ) в первые 3 дня вводится 1 ампула/сут, а затем 1,5—2 ампулы/сут внутримышечно. Контроль осуществляется определением содержания эстрогенов в крови и моче. Во избежание гиперстимуляции яичников пробу следует прекращать, если их объем увеличивается по данным УЗИ в 2 раза (примерно до 6 $см^3$). При сомнительном результате УЗИ ответную реакцию яичников на экзогенную гонадотропную стимуляцию можно оценить с помощь лапароскопии с последующим гистологическим исследованием биоптата гонад (при положительной реакции в ткани яичников

Скачано с портала MedWedi.ru

определяются множественные примордиальные, единичные зреющие и кистозно-атрезирующиеся фолликулы).

Для дифференциации гипоталамического и гипофизарного уровня поражения проводится проба с ГЛ [20]. Препарат вводят в количестве 100 мкг однократно внутривенно, после чего определяют содержание гонадотропинов в крови на протяжении 3 ч. Повышение уровня ЛГ и ФСГ через 30-120 мин после введения ГЛ указывает на гипоталамический генез заболевания.

Проба с ГЛ не всегда достаточно информативна, ибо ответная реакция аденогипофиза возможна лишь при определенном уровне половых гормонов в крови.

Лечение больных с ЗПР — трудная, не вполне решенная проблема. Ясно лишь одно — ждать до конца периода полового созревания не следует. В зависимости от причины, вызвавшей ЗПР, лечение различно. При опухолях гипофиза — лечение хирургическое. При лечении синдрома Лоренса—Муна—Барде—Билля показана строгая низкокалорийная диета, ЛФК, терапия тиреоидином по 0,05—0,2 г курсами (ежедневно в течение 5 дней с перерывами в 2—3 дня). С 12—13 лет — циклическая гормонотерапия по общепринятым схемам. При болезни Хенда—Шюллера—Крисчена показана диета с ограничением липидов, иногда эффективна рентгенотерапия гипоталамо-гипофизарной области.

При всех остальных ЗПР терапия должна быть комплексной, направленной на нормализацию функции диэнцефальной области (при соответствующих показаниях терапия проводится совместно с невропатологом, психоневрологом).

Во всех случаях рекомендуется общеукрепляющая циклическая витаминотерапия, физиотерапия.

Общеукрепляющие мероприятия включают в себя диетотерапию (увеличение или снижение калорийности пищи в зависимости от массы тела), уменьшение физической и умственной нагрузки, ЛФК, по показаниям — психотропные препараты, а также санация всех очагов инфекции и адекватная терапия экстрагенитальной патологии.

Циклическая витаминотерапия состоит из применения в условно первую фазу цикла (15 дней) витаминов, фолиевой (0,02 г) и глутаминовой (0,25 г) кислот — 3 раза в день, витамина Е в капсулах (50% — 0,2) — по 1 капсуле через день; во вторую условную фазу менструального цикла (последующие 15 дней): витамин Е— по

Скачано с портала MedWedi.ru

1 капсуле ежедневно и витамин С — по 1,0 г в день (по 0,3 г 3 раза или по 0,5 г 2 раза после еды).

Из физиотерапевтических мероприятий показан эндоназальный ионофорез кальция, электрофорез тиамина и 1% раствора новокаина интраназально, гальванизация воротниковой зоны 2% раствором натрия бромида и др. При выраженной гипоплазии матки целесообразно применение различных видов физиотерапии на нижние отделы живота с целью усиления кровоснабжения. Такая терапия проводится 1—2 раза с интервалом 3—6 мес.

При нерезко выраженных формах ЗПР указанного лечения обычно бывает достаточно для нормализации менструального цикла.

При выраженной форме ЗПР, проявляющейся резким недоразвитием или отсутствием вторичных половых признаков, показана гормонотерапия.

Для лечения гипоталамических форм ЗПР используют ГЛ, вводимый в импульсном режиме каждые 90 мин подкожно или внутривенно [61, 115]. Хорошие результаты получены при введении препарата в дозе 2 мг в интервале от 23.30 до 7.30 (12 мг/сут) 3 раза в неделю на протяжении 6 нед. При гипоталамических формах ЗПР с успехом применяли кломифен, действие которого объясняется связыванием его с рецепторами 17(3-эстрадиола в гипоталамических ядрах, что приводит к усилению синтеза и секреции гонадотропинов. Не исключено также, что кломифен стимулирует биосинтез стероидов в яичниках и уменьшает активность эндогенных опиоидных пептидов [108]. Терапию кломифеном следует проводить в конце периода полового созревания.

Введение экзогенных гонадотропинов является патогенетической терапией ЗПР центрального генеза. К указанным препаратам относятся пергонал, профази, ХГ и фоллитропин.

Во всех случаях ЗПР центрального генеза при безуспешности общеукрепляющей терапии, лечения витаминами и физическими методами показано применение ЗГТ половыми стероидами по общепринятым схемам; при выборе схемы лечения учитывают степень развития вторичных половых признаков и состояние гениталий пациентки (см. лечение яичниковой формы ЗПР).

Применение экзогенных эстрогенов в малых дозах при ЗПР центрального генеза связано не столько с их воздействием на органы-мишени (хотя это тоже имеет значение), сколько с их стимулирующим влиянием на образование и выделение ГЛ, а также

Скачано с портала MedWedi.ru

с действием на рецепторный аппарат гипофиза [132]. Применение эстрогенов оказывает выраженное действие на обмен моноаминов, что проявляется в увеличении содержания серотонина в крови, нормализации экскреции с мочой адреналина, НА, ванилилминдальной кислоты. Это способствует восстановлению физиологического взаимодействия между нейромедиаторами, гонадотропными и стероидными гормонами.

При сочетанной недостаточности гонадотропинов и СТГ назначают соматотропин, гонадотропины, негормональные анаболики (инозин, оротат калия), ферментные препараты (абомин, панзинорм).

Вопрос о длительности ЗГТ продолжает обсуждаться. Определяющими факторами для ее продолжения служат половое развитие и характер менструального цикла больной.

Прогноз при органических формах ЗПР в аспекте восстановления менструальной и генеративной функции неблагоприятный или сомнительный. При функциональных нарушениях и адекватной терапии — благоприятный, но девушка с ЗПР должна наблюдаться у гинеколога до конца периода полового созревания, а при отсутствии выраженного клинического эффекта показана активная диспансеризация и в репродуктивном периоде.

Профилактика ЗПР сводится в основном к таким общим мероприятиям, как борьба с интранатальными нарушениями, инфекциями и интоксикациями, разумное чередование труда и отдыха, закаливание организма к различным неблагоприятным воздействиям средовых факторов.

3.1.4.2. Задержка полового развития яичникового генеза

ЗПР гонадного генеза можно рассматривать как гипергонадотропную патологию, так как для нее характерен высокий уровень гонадотропинов при низком содержании эстрогенов.

Наиболее частой причиной гонадной ЗПР служат генетические дефекты. Можно утверждать, что наследственные факторы имеют решающее значение в нарушении становления системы репродукции у девочек с различными формами гипогонадизма [91]. Показано, что у 77 % девочек с ЗПР матери страдали различными нарушениями репродуктивной системы. Аналогичные нарушения выявлены и у родственников II—III степени родства [11, 50].

К метаболическим расстройствам, сопровождающимся первичной или преждевременной яичниковой недостаточностью, относят-

Скачано с портала MedWedi.ru

ся дефицит 17а-гидроксилазы, галактоземия, мистическая мышечная дистрофия (болезнь Штейнерта).

Первичная яичниковая недостаточность отмечена у девочек, родившихся от неблагоприятно протекавшей беременности, причем степень повреждения фетальных яичников зависит от продолжительности патологического воздействия: при непродолжительном воздействии на плод происходит активация, а при длительном — замедление структурной и функциональной дифференциации яичника, вплоть до гибели герминативных элементов.

Из инфекционных болезней овариальную недостаточность чаще всего вызывает паротит (особенно, в фетальном и пубертатном периодах) [91] и коревая краснуха. Полагают, что у девочек с кариотипом 47,XXX недостаточность яичников может быть результатом аутоиммунных нарушений, поскольку в сыворотке крови у них выявляются антиядерные и антитиреоидные антитела [ПО].

Общим патогенетическим признаком для всех форм гонадной ЗПР является высокий уровень ЛГ и, особенно, ФСГ при низком содержании эстрогенов. Уровень ФСГ в 5—6,5 раза, а ЛГ в 1,5—2 раза превосходит предовуляторный пик в менструальном цикле женщины репродуктивного возраста.

Клиника. Менструации отсутствуют. В телосложении отмечаются интерсексуальные черты: увеличение размеров окружности грудной клетки, уменьшение размеров таза, костный возраст, как правило, отстает от календарного. Вторичные половые признаки, особенно молочные железы, сильно недоразвиты.

Для данной группы больных характерен резко выраженный (больше, чем при центральных формах заболевания) половой инфантилизм. При осмотре наружных половых органов выявляется недоразвитие больших и малых половых губ, их депигментация, половое оволосение скудное либо отсутствует. Отмечается сухость вульвы и слизистой входа во влагалище; гимен тонкий, кольцевидный; складчатость слизистой оболочки влагалища не выражена; шейка и тело матки значительно меньше нормы; симптом «зрачка» отрицательный. Кольпоцитологическое исследование соответствует II или II—III типу реакции.

Отставание биологического возраста от календарного у этих больных выражено больше, чем при ЗПР центрального генеза. Судя по состоянию сердечно-сосудистой системы, у 50 % больных с гипогонадизмом яичникового генеза адаптивные возможности организ-

Скачано с портала MedWedi.ru

ма и работоспособность снижены, причем в большей степени, чем при центральных формах заболевания.

УЗИ выявляет значительно уменьшенные размеры матки (передне-задний размер — 1,5 см) и яичников (средний объем — 0,75 $см^3$), вплоть до полного отсутствия последних. Расположение яичников более высокое, чем при центральных формах ЗПР, — на границе входа в полость малого таза.

Содержание серотонина, мелатонина и метаболита серотонина 5-ОИУК снижено или находится на нижней границе нормы, активность моноаминоксидазы ниже возрастной нормы. Повышена экскреция адреналина и НА.

К яичниковым формам ЗПР у больных с нормальным кариотипом можно отнести и синдром резистентных или рефрактерных яичников, который, развиваясь в допубертатном периоде, приводит к гипоэстрогении и половому инфантилизму. При этом заболевании морфологически полноценные яичники не отвечают на эндогенную гонадотропную стимуляцию, что приводит к гиперсекреции гонадотропинов.

Этиология синдрома резистентных яичников до конца не выяснена.

Патогенез. Наиболее частой причиной ЗПР яичникового генеза является врожденный первичный дефект развития половых желез, иногда с полным отсутствием яичниковой ткани (гонадальная аплазия).

Дисгенезия гонад — дефект развития половых желез, чаще всего обусловленный хромосомными аномалиями. Исходя из того, что у рассматриваемых больных, несмотря на повышенное содержание гонадотропных гормонов в крови, развития фолликулов в интактной ткани гонад не наблюдается, было выдвинуто предположение, что в данном случае отсутствие эффекта от гонадотропной стимуляции может быть объяснено недостаточностью ФСГ-рецепторов в яичниках либо нарушением биохимического механизма рецепции, в частности переноса сигнала дистальнее ФСГ-рецепторов на ядра клеток гранулезы.

Этиология и патогенез. Как показали классические опыты Yost, женский фенотип является основным нейтральным фенотипом. Если отсутствует секреция эмбриональной мужской половой железы — «организатора» мужского типа дифференцировки, формируется женский фенотип. Исходя из этого, можно предположить,

Скачано с портала MedWedi.ru

что возникновение дисгенезии гонад связано с неблагоприятными воздействиями на организм матери (инфекция, интоксикация и др.) в критическом периоде развития — в периоде дифференцировки половых желез. Обладающая высокой чувствительностью ткань гонад повреждается, а в последующем погибает, замещаясь соединительной тканью («ранняя внутриматочная кастрация» по Yost). Из-за отсутствия детерминирующего действия формирование идет по нейтральному (женскому) фенотипу, но развитие гонад необратимо нарушается. Как показали исследования последних лет, причины этого нарушения связаны не только с токсическим влиянием на плод. Многие авторы считают, что в основе дисгенезии гонад лежит хромосомный дефект.

Что касается полового хроматина (или третичного признака пола), то было установлено, что при дисгенезии гонад у 80 % больных он отсутствует.

Исследование половых хромосом у больных с дисгенезией гонад показало, что у большинства из них (при отрицательном половом хроматине) имеется неполный набор хромосом 45,X0 (общее число хромосом 45 вместо 46), или мозаицизм. Причина этого — неразделение хромосом в мейозе или выпадение одной из хромосом в анафазе деления, следующей за оплодотворением. При этом единственная половая хромосома X материнского происхождения. На это указывает и частое сочетание дисгенезии гонад с нарушением цветового зрения, передающееся только по материнской линии. В то же время выявлены больные, у которых при отрицательном половом хроматине имеется правильный мужской набор хромосом XY, а при положительном половом хроматине — правильный женский хромосомный набор XX и мозаичный набор хромосом с отрицательным или положительным половым хроматином. Эти данные говорят в пользу токсического влияния на гонады плодов генетически мужского и женского пола.

Таким образом, к дисгенезии гонад приводят как остановка их развития вследствие неразделения половых хромосом на ранних стадиях овогенеза и сперматогенеза, так и неблагоприятное влияние через материнский организм на гонады плода в период их дифференцировки. При дисгенезии гонад в связи с отсутствием реакции «яичников» на гонадотропины возникает компенсаторное усиление секреции гонадотропинов. У больных наблюдаются непропорционально высокий уровень ФСГ по сравнению с ЛГ и гипоэстрогения.

Скачано с портала MedWedi.ru

Клинически различают три формы этого заболевания:

1) синдром Шерешевского—Тернера;
2) чистую форму дисгенезии гонад;
3) смешанную форму дисгенезии.

До сих пор причины разнообразия клинической картины при дисгенезии гонад не выяснены. Полагают, что синдром Шерешевского—Тернера представляет собой комплекс генетических пороков, одним из которых является неспособность тканей к развитию (повреждения мезодермальных зачатков мышц, костей и кожи в эмбриональном периоде). Чистая же форма дисгенезии гонад возникает, вероятно, на почве изолированного дефекта гонад при нормальном развитии мышечной, костной и других систем. Считают также, что в хромосомах находятся три гена: ген I — полового инфантилизма, ген S — карликовость и ген или комплекс генов A (аномалии) — различных костно-мышечных, сердечных, кожных, почечных, глазных аномалий. В зависимости от генного дефекта исследователи предлагают подразделять дисгенезии гонад на следующие группы:

1) I+S+A — налицо все три гена (инфантилизм, карликовость, аномалии): выраженный синдром Шерешевского—Тернера у лиц генетически женского и мужского пола;
2) S+A — малый рост с различными аномалиями без признаков инфантилизма;
3) A — только один набор дефектных генов: различные аномалии у особей с нормальным ростом и отсутствием инфантилизма;
4) I+S — инфантилизм и малый рост;
5) I — инфантилизм: особи нормального роста, без врожденных дефектов, но с первичным отсутствием полового созревания.

Клиника дисгенезии гонад зависит от того, является ли повреждение гонад единственным дефектом эмбрионального развития или же оно сопровождается повреждением мезодермальных зачатков.

Синдром Шерешевского—Тернера. Впервые клиника этого заболевания описана Н. А. Шерешевским в 1926 г. Уже при рождении дети с дисгенезией гонад этого типа отличаются малой массой тела и отеком рук и ног *(синдром Бонневи—Улъриха)*. В дальнейшем больные растут очень медленно, и во взрослом состоянии рост их достигает 120—140 см [24]. По данным некоторых авторов, рост больных составляет не более 55 % возрастной нормы. Больные ха-

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 3.7. Больная К., 16 лет. Синдром Тернера (по [20])

растеризуются коренастым телосложением, наличием непропорционально большой бочкообразной грудной клетки с широко расставленными сосками молочных желез, короткой шеей, нередко с кожными складками (ластовидная шея), вальгусной девиацией локтевых и коленных суставов (рис. 3.7). Нередко встречается короткая «шея сфинкса» с крыловидными складками кожи, идущими от ушей до плечевого отростка. Часты всевозможные сосудистые дефекты, например сужение аорты.

При осмотре больных обращают на себя внимание микрогнатия, ретрогнатия, птоз, эпикантус, косоглазие, низко посаженные уши неправильной формы, высокое верхнее нёбо, низкая линия роста волос на шее, синдактилия. Рентгенологически выявляются остеопороз губчатых костей, таза, позвоночника, черепа, эпифизов и метафизов трубчатых костей, изменение формы тел позвонков, что является результатом неравномерного торможения роста. Для изменений скелета — нарушение структуры костей, множественные аномалии развития, задержка дифференцировки на фазах, свойственных допубертатному периоду, и появление дегенеративно-дистрофических изменений — характерны их множественность и распространенность.

Вторичные половые признаки у больных не появляются. Молочные железы отсутствуют. Оволосение на лобке и в подмышечной области недостаточное. Большие и малые половые губы, влагалище и матка резко недоразвиты. Слизистая оболочка влагалища тонкая, блестящая, картина влагалищных мазков свидетельствует об атрофических процессах. Слизистая оболочка тела матки в соскобе отсутствует или атрофична. Описаны случаи синдрома Шерешевского—Тернера с маскулинизацией, что характеризуется гипертрофией клитора и ростом волос по мужскому типу. Половой хроматин у большинства больных отрицательный.

Скачано с портала MedWedi.ru

Одним из основных симптомов дисгенезии гонад является аменорея, но в литературе описаны единичные случаи появления менструаций у подобных больных. Согласно нашим наблюдениям, при типичной форме дисгенезии гонад у больных выявляются дисфункция яичников по типу гипоменструального синдрома и ювенильные кровотечения.

Часто типичная форма дисгенезии гонад сочетается с патологией щитовидной железы (как правило, с аутоиммунным тиреоидитом), протекающей бессимптомно, в связи с чем у всех больных целесообразно определение концентрации в крови ТТГ [90].

При синдроме Шерешевского—Тернера диапазон хромосомных аномалий очень большой. Обнаружены такие аномалии, как XO/XX, X0/XY, X0/XXX и др. Единственной клинической формой, связанной с определенным хромосомным набором, является синдром с маскулинизацией, для которого характерен набор X0/XY.

При анализе результатов обследования монозиготных близнецов с синдромом Шерешевского—Тернера, обусловленным одинаковым типом хромосомного мозаицизма 45,X0/46,XX с различным соотношением нормального и аберрантного клеточных клонов, выявлена зависимость между величиной аберрантного клона клеток и выраженностью соматических аномалий развития, а также степенью ЗПР.

Характерно, что разнообразие хромосомных аберраций не коррелирует с клинической картиной. Более того, наличие синдрома при нормальном женском наборе хромосом (46,XX) заставляет утверждать, что целесообразнее говорить об аномалиях и патологических/ синдромах как о явлениях, сопутствующих аберрации хромосом, а не вызванных ею.

При лабораторных методах исследования обнаруживают значительное увеличение содержания гонадотропных гормонов в моче за счет ФСГ. Экскреция ФСГ может быть в 13 раз выше по сравнению с экскрецией в первой фазе нормального менструального цикла и в 17,5 раз по сравнению с таковой во второй фазе. Выделение ГЛ с мочой может быть увеличено соответственно в 3,2 и 3,9 раза. 17-КС в суточной моче обычно определяются в количестве, несколько уменьшенном по сравнению с нормой. Редко имеет место нормальное или даже усиленное выделение 17-КС. Снижение экскреции 17-КС может сопровождаться уменьшением выделения ДЭА, андростерона и этиохоланолона.

Скачано с портала MedWedi.ru

При пневмопельвиографии и УЗИ на месте внутренних гениталий выявляются тяжи или резкая гипоплазия матки и яичников. При УЗИ размер матки не превышает 3,0—3,2 см, шейка отдельно не визуализируется, яичники в виде тяжей расположены у входа в малый таз.

При лапароскопии анатомические картины бывают разные. У генетически мужской особи находят относительно хорошо сформированную матку и трубы, а на месте яичников — рудиментарные мужские гонады. Иногда вместо матки и труб имеются рудиментарные структуры первичной почки.

В редких случаях матка вообще отсутствует, а две нити парамезонефрального (мюллерова) протока, напоминающие трубы, соединяются по средней линии в области мочевого пузыря. Рядом с этими нитями находят рудиментарные гонады — белые тонкие соединительнотканные тяжи.

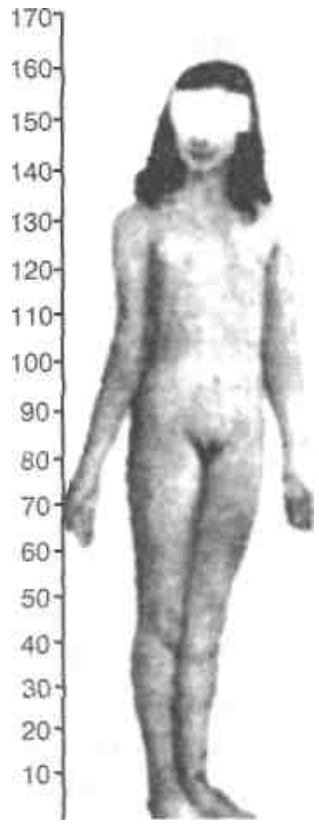


Рис. 3.8. Больная М., 18 лет с чистой формой дисгенезии гонад (по [20])

При синдроме с маскулинизацией при лапаротомии обнаруживаются рудиментарная матка (из парамезонефрального протока) или рудиментарные структуры мужских гонад.

Микроскопическое исследование гонад при синдроме Шерешевского—Тернера выявляет три гистологических типа:

1) рудиментарные гонады, состоящие только из волокнистой ткани;
2) дисгенетические гонады, имеющие хорошо сформированную корковую зону, напоминающую соединительнотканную строму яичника. Медуллярная зона представлена небольшими группами интерстициальных клеток типа Лейдига;

Скачано с подписки MedWebs

Чистая форма дисгенезии гонад впервые описана Swyer в 1955 г. Наиболее характерным клиническим проявлением ее служит резко выраженный половой инфантилизм при отсутствии соматических аномалий развития. Обычно это больные нормального или высокого роста с женским фенотипом и резко выраженным половым инфантилизмом.

Телосложение больных имеет диспластический характер: у одних больных отмечается интерсексуальное телосложение с увеличением окружности грудной клетки, умеренным уменьшением поперечных размеров тела, у других — евнухоидное с сильным уменьшением поперечных размеров таза и увеличением длины ног (рис. 3.8).

У всех больных отмечаются полное отсутствие или значительное недоразвитие молочных желез, скудное оволосение в лобковой и подмышечной областях, резко выраженное недоразвитие наружных половых органов и матки (рис. 3.9). Влагалищные мазки атрофичны. Соматические аномалии отсутствуют. В отличие от больных с синдромом Шерешевского—Тернера, для которых характерно разрежение костной ткани, у больных с чистой дисгенезией гонад изменений костей не обнаруживается. Выделение 17-КС в пределах нормы. Отмечается усиление гонадотропной функции гипофиза.

Половой хроматин у большинства больных снижен, но возможно и нормальное его содержание (при кариоти-пе 46,XX). Многие авторы определяли у больных кариотип 46,XY [56].

Характерно, что так же, как и при синдроме Шерешевского—Тернера, при чистой дисгенезии гонад клиническая картина от кариотипа не зависит.

Кариотип у больных чаще всего 46,XX/46,XY. Наблюдаются семейные случаи чистой формы дисгенезии гонад, что указывает на возможность наследования мутантного гена.

При пневмопельвиографии и УЗИ картина аналогична типичной форме дисгенезии.

Рис. 3.9. Снимок органов малого таза в условиях пневмоперитонеума у больной, представленной на рис. 3.8 (по [20])

Скачано с портала MedWedi.ru

При лапароскопии обнаруживается женский тип внутренних половых органов (матка и маточные трубы). На месте яичников выявляют длинные тонкие белесоватые образования, причем гистологическое их строение сходно с таковым при синдроме Шерешевского—Тернера.

Описаны следующие варианты дифференцировки гонад у больных с чистой формой дисгенезии гонад и кариотипом 46,XX: а) истинный женский агонадизм, при котором не удается обнаружить следов половой железы; б) гонады, состоящие из переплетающихся пучков текаподобной хроматинположительной стромы; в) резко гипопластические гонады, в которых обнаруживаются единичные дегенерирующие примордиальные фолликулы без половых клеток.

Смешанная форма дисгенезии гонад. Данная форма дисгенезии гонад (называемая также «асимметрической») относится к особой форме интерсексуализма. Она выделена в нозологическую единицу. Патогенетически это заболевание можно объяснить тем, что из-за патологии половых хромосом нарушается дифференцировка яичек и развивается их функциональная недостаточность, проявляющаяся уже в эмбриогенезе. Если в норме производные мюллеровых ходов подвергаются инволюции, то при смешанной форме дисгенезии гонад они сохраняются (матка с трубами). Для больных со смешанной формой дисгенезии гонад характерны женский (редко — мужской) фенотип, отрицательный половой хроматин, интерсексуальное строение наружных половых органов с преобладанием женского типа, наличие влагалища, матки. На месте яичников имеется как их соединительнотканный рудимент, так и дисгенетическое яичко.

Полагают, что к смешанной форме дисгенезии гонад можно отнести больных с женским фенотипом и гипертрофией клитора или с мужским фенотипом и наличием в брюшной полости матки и маточных труб.

При смешанной форме дисгенезии больные обычно бывают высокого роста. Молочные железы отсутствуют, оволосение на лобке выражено, имеется гипертрофия клитора, нередко гипертрихоз, а также низкий тембр голоса. Соматические аномалии отсутствуют.

При отрицательном половом хроматине у большинства больных со смешанной формой дисгенезии при цитогенетических исследованиях выявляют кариотипы X0/XY или XY. Описаны случаи кариотипа XO, X0/XY, XX, но чаще всего определяется мозаицизм типа X0/XY.

Скачано с портала MedWedi.ru

Е. Тетер при смешанной форме дисгенезии разделяет кариотипы на две группы: 1) с аберрацией хромосом (в этой группе обнаруживается отдельная система ХО, а также мозаицизм Х0/ХУ); 2) нормальный мужской набор ХУ.

Лабораторное исследование выявляет не только избыток гонадотропинов, но и концентрации $Э_2$ и тестостерона в крови, соответствующие нижней границе нормы для мальчиков. При УЗИ матка видна в виде тяжа; при лапароскопии, которая абсолютно показана, обнаруживаются недоразвитая матка и маточные трубы (иногда только с одной стороны). Одна из гонад рудиментарна и представляет собой белесоватый соединительнотканный тяж, другая — тяж овальной или круглой формы, с элементами яичка. Дисгенетическое яичко находится на месте яичника или в паховом канале, иногда его можно обнаружить в рудиментарной мошонке.

Диагностика гонадных форм ЗПР основывается на клинике (особенно ярко представленной при дисгенезии гонад) и дополнительных методах исследования: определения уровня гормонов, УЗИ и лапароскопии. Показательны пробы с гонадотропинами, которые при гонадной форме ЗПР отрицательны. Пробы с ГЛ при гонадном генезе ЗПР не имеют диагностического значения, ибо отмеченное запаздывание пика ЛГ и ФСГ объясняется длительной гиперстимуляцией гипофиза.

В последние годы для ранней диагностики дисгенезии гонад при медико-генетическом консультировании как экспресс-метод предложена методика дерматоглифического анализа.

При смешанной форме дисгенезии гонад существует особая предрасположенность к образованию опухолей. Новообразование, как правило, развивается на участке рудиментарных, хорошо сформированных канальцев, в которых половые клетки беспорядочно расположены вместе с клетками типа сертоли-гранулезных.

Наиболее частыми новообразованиями являются гоноцитомы, состоящие только из половых клеток, или гонадобдастомы, состоящие из половых клеток, клеток типа сертоли-гранулезных и интерстициальных клеток Лейдига.

Опухоль в дисгенетическом яичке всегда приводит к выраженной вирилизации с резкой гипертрофией клитора, омужествлением фигуры и др. При подозрении на опухоль необходима лапаротомия. Если при лапаротомии на месте гонады обнаруживается образование неправильной формы и неоднородной консистенции, то удаляют и опухоль, и матку.

Скачано с портала MedWedi.ru

Лечение при гонадной форме ЗПР (особенно при дисгенезии гонад) целесообразно начинать рано, в возрасте 10-12 лет. Оно должно быть направлено на устранение диспропорционального соматического развития, уменьшение полового инфантилизма и восстановление нервно-психического равновесия.

Применяют небольшие дозы эстрогенов, прерывистыми курсами до появления 1-й менструации. Использование только эстрогенов преследует цель добиться развития первичных и вторичных половых признаков, сформировать фигуру по женскому типу, избавить подростка от комплекса неполноценности. При появлении менструальноподобной реакции рекомендуется переходить на циклическую гормонотерапию.

Для стимуляции роста (при низком росте) Ю. А. Крупко-Большова [24] предлагает терапию инсулином: ежедневно за 10-15 мин до еды подкожно, начиная с 2 ЕД и увеличивая дозу каждые 2 дня на 2 ЕД до максимально переносимой дозы (в среднем 10—12 ЕД). Курс лечения (1,5-2 мес.) повторяется 2 раза в год.

Девушкам, страдающим чистой формой дисгенезии гонад, особенно при высоком росте, лечение целесообразно начинать с больших доз эстрогенов для обеспечения скорейшего закрытия зон роста костей и ускорения их оссификации.

Некоторые исследователи высказывают опасения по поводу развития гиперпластических процессов в гормонозависимых органах — матке и молочных железах. Нам представляется, что длительное применение гормонов под постоянным наблюдением гинеколога, корригирующего терапию, не представляет опасности. Больные с дисгенезией гонад должны получать терапию гормональными препаратами в течение всего периода полового созревания, тем более что максимальный феминизирующий эффект достигается именно в эти сроки.

При установлении диагноза гонадального дисгенеза у больных с гипоменструальным синдромом или ювенильными кровотечениями и с достаточно развитыми вторичными половыми признаками показана только ЗГТ. Наступление аменореи у таких больных в молодом возрасте можно считать закономерным, поскольку у лиц с нарушенным балансом полоопределяющих генов дегенерация герминативного эпителия в развивающейся гонаде происходит очень бурно и приводит к резкому уменьшению размеров клеток или полному исчезновению герминативного эпителия и превращению гонады в тяж.

Скачано с портала MedWedi.ru

В настоящее время применяют ряд гормональных препаратов, оказывающих длительное и равномерное воздействие на организм, — моно- или трехфазные комбинированные эстроген-гестагенные препараты с перерывами на протяжении длительного периода времени. Для активации рецепторного аппарата половых органов и молочных желез рекомендуют тиреоидин по 0,1 мг и фолиевую кислоту по 10—20 мг ежедневно на фоне приема эстрогенов.

Рекомендуется одновременное проведение физиотерапевтических процедур, усиливающих кровоснабжение органов малого таза, регулирование физических и умственных нагрузок, рациональный отдых. После развития вторичных половых признаков или при появлении менструальноподобных реакций следует переходить на циклическую гормонотерапию: 3 нед. по 0,05 мг этинилэстрадиола с последующим назначением в течение 6-7 дней гестагенов по 5-10 мг в день, в дальнейшем — циклическая гормональная терапия в течение 6—12 мес.

Одни авторы рекомендуют в течение 3-4 мес. этинилэстрадиол или микрофоллин в дозе 0,05—0,1 мг в день циклами по 20 дней с перерывом в 10 дней. Другие рекомендуют при наличии гипопластической матки проводить лечение одними эстрогенами (0,1 мг этинилэстрадиола в течение 21 дня ежедневно с последующим 7-дневным перерывом) или сочетание эстрогенов с гестагенами. Интересно, что независимо от вида гормональной терапии менструальноподобная реакция в среднем наступает на 3-м курсе лечения, что свидетельствует о хорошо сохраненных у подобных больных рецепторах к эстрогенам эндометрия. Н. П. Старкова [50] рекомендует назначать терапию при синдроме Шерешевского—Тернера половыми стероидами не ранее 5 лет, чтобы не ускорять закрытия зон роста костей. Чтобы имитировать становление эндокринной функции яичников в пубертатном периоде, автор рекомендует начинать с непрерывного применения перорально малых доз эстрогенов в течение 6-12 мес, после чего можно переходить на циклическую бигормональную терапию, имитирующую двухфазные циклы (микрофоллин форте — 0,05 мг в день с 1-го по 20-й день и прегнин — по 0,01 г 3 раза в день с 21-го по 26-й день каждого месяца). Хороший эффект дает применение синтетических прогестинов по обычной 21-дневной схеме. Эстрогенный компонент, входящий в препарат, достаточно активен, чтобы способствовать развитию вторичных половых признаков, половых органов и возникновению регулярных индуциро-

Скачано с портала MedWedi.ru

ванных менструальноподобных реакций. Гестагенный компонент предотвращает возможность развития симптомов гиперэстрогении (мастопатии, гиперплазии эндометрия).

При появлении непереносимости к пероральным препаратам следует периодически заменять их парентеральными.

Осложнения при заместительной эстрогенотерапии могут возникать из-за передозировки препарата (мастопатия, гиперплазия эндометрия, миома матки); их можно избежать путем подбора адекватных препаратов и усиления гестагенного компонента комплексной терапии.

В случае, когда лечение женскими половыми гормонами не оказывает должного эффекта на развитие молочных желез и влагалища, Е. Тетер рекомендует местное применение эстрогенов. Он также полагает, что синтетические прогестины благоприятно действуют на развитие молочных желез.

При дисгенезии гонад следует шире ставить вопрос о необходимости гонадэктомии. Как показывают наши наблюдения, у некоторых больных имеется потенциальная бластоматозная активность дисгенетических гонад. Эти больные составляют группу повышенного риска с онкологической точки зрения и подлежат строгому наблюдению.

Гонадэктомия показана во всех случаях, когда имеется подозрение на развитие опухоли гонады с кариотипами 45,X0; 46,XX или их вариантами; удаление гонад обязательно у больных, в кариотипе которых имеется Y-хромосома или ее фрагмент.

Выраженность реакции органов-мишеней на гормонотерапию зависит не от метода введения и дозы эстрогенов, а скорее всего от первично обусловленной чувствительности рецепторов к эстрогенам. Мы полагаем, что применение эстрогенов неопасно в течение 5 лет, тем более что максимальный эффект феминизации достигается именно в эти сроки.

В дальнейшем вопрос о продолжении лечения решается индивидуально с учетом реакции органов-мишеней и нервно-психического статуса больных. Лечение надо проводить в течение всего репродуктивного периода, причем перерывы нежелательны, поскольку вызывают резкую реакцию гипоталамуса на отмену и способствуют тем самым формированию гипоталамических нарушений.

Контроль за гормональной терапией при дисгенезии гонад должен быть динамическим: следует помнить о возможности развития

Скачано с портала MedWedi.ru

при длительном применении эстрогенов гиперпластических процессов в гормонозависимых органах. УЗИ позволяет проследить, как на фоне терапии увеличивается размер матки, дифференцируется шейка, намечается угол между ними. Размеры гонад не изменяются. К очень редким осложнениям при лечении дисгенезии гонад относится развитие эндометриоза [64].

Прогноз. Больные с гонадной формой ЗПР, особенно с дисгенезией гонад, составляют в репродуктивном периоде группу высокого или абсолютного риска по бесплодию. Целесообразно к концу периода полового созревания поставить в известность девушку (а родителей еще раньше) о бесплодии. Как правило, это помогает в дальнейшем избежать тяжелых конфликтных ситуаций в семье. У больных с типичной формой дисгенезии гонад в некоторых случаях возможны спонтанное половое развитие, появление менструальной функции, зачатие и беременность, однако вероятность рождения здорового ребенка составляет не более 25 %. При обращении больных с дисгенезией гонад по поводу бесплодия следует с большой осторожностью решать вопрос о стимуляции у них овуляции.

Профилактика при гонадной форме ЗПР требует дальнейшего изучения. Профилактика осложненного течения беременности, своевременная и рациональная терапия паротита, коревой краснухи уменьшит возможность возникновения гонадной формы ЗПР. В равной степени это относится к выявлению и лечению различных аутоиммунных заболеваний (особенно щитовидной железы). Не следует забывать о необходимости борьбы с инфекциями, интоксикациями, возможностью радиационного облучения во время беременности, особенно в сроки от 2 до 20 нед., и при риске возникновения влияния на потомство ставить вопрос о прерывании беременности. При возникновении беременности у больных с выраженной гонадной формой ЗПР (особенно при дисгенезии гонад) необходима пренатальная диагностика кариотипа плода, а также УЗИ и допплерография для исключения пороков развития.

3.2. Ювенильные маточные кровотечения

Определение понятия. К ювенильным маточным кровотечениям (ЮМК) относятся ациклические кровотечения, которые возникают в период полового созревания. ЮМК нередко называют дисфунк-

Скачано с портала MedWedi.ru

циональными маточными кровотечениями, реже — пубертатными или отроческими.

Частота. ЮМК — одна из наиболее частых форм нарушения менструального цикла в пубертатном возрасте. В популяции девочек-подростков расстройства менструального цикла по типу ЮМК, по данным одних авторов, встречаются с частотой от 2,5 до 10% [38], по другим данным, значительно чаще — от 10—15 до 52 % [20, 34, 48].

Этиология и патогенез. Этиологические факторы, способствующие возникновению ЮМК, чрезвычайно разнообразны. В литературе можно встретить указания на то, что неблагоприятное течение антенатального периода развития может способствовать предрасположенности организма девочек как к некоторым эндокринопатиям, так и к развитию ряда гинекологических заболеваний, в частности ювенильных кровотечений [19]. Поэтому при рассмотрении этиологии и патогенеза ЮМК следует в каждом конкретном случае уточнять особенности течения антенатального периода онтогенеза.

О роли психических травм и физических перегрузок в генезе ЮМК сообщают многие авторы [3, 34]. Стрессорные воздействия сопровождаются активацией системы гипоталамус—аденогипофиз—кора надпочечников, вследствие чего нарушается секреция ГЛ и, соответственно, гонадотропных гормонов. В результате возникает персистенция фолликулов, приводящая к изменениям продукции половых гормонов. При дефиците витамина С снижается прочность сосудистых стенок и нарушается микроциркуляторное звено гемостаза, что наблюдается и при ЮМК [53]. При недостаточности витамина Е нарушаются функция гипоталамуса, биосинтез простагландинов, участвующих в свертывании крови, процессы агрегации тромбоцитов. При дефиците витамина К нарушается функция гепатоцитов [51].

Среди этиологических факторов ЮМК ведущее место занимают инфекционные заболевания. Многие авторы указывают на высокий инфекционный индекс у девушек с ЮМК, причем среди провоцирующих заболеваний обычно отмечаются частые ангины, грипп, хронические тонзиллиты, ОРЗ, а также ветряная оспа, краснуха, ревматизм и паротит. В настоящее время сложилось единое мнение об отчетливом влиянии инфекционного агента на гипоталамическую область в период полового созревания, причем особенно неблагоприятное воздействие оказывает хроническая тонзиллогенная

Скачано с портала MedWedi.ru

инфекция. При хроническом тонзиллите, согласно нашим данным, снижен и иммунный резерв организма. Ю. А. Крупко-Большова [24] обнаружила выраженные изменения в эндометрии и яичниках у животных, зараженных вирусом гриппа и культурой гемолитического стрептококка.

Таким образом, инфекционные заболевания при ЮМК могут оказывать неблагоприятное воздействие как на гипоталамус, так и на яичники. Не исключена возможность воздействия и на орган-мишень эстрогенов — матку.

Изучение секреции гонадотропинов при ЮМК указывает на разнообразные отклонения от нормы: описаны ациклический монотонный низкий или повышенный уровень экскреции ЛГ. При гипоэстрогенной форме ЮМК экскреция ЛГ и ФСГ, как правило, понижена, а при гиперэстрогенной форме наряду с понижением экскреции ЛГ отмечалось постоянно повышенное выделение ФСГ [21, 45]. По мнению В. Ф. Коколиной и соавт. [22], ЮМК связаны не с гиперпродукцией эстрогенов, а напротив, со снижением функциональной активности фолликула, которое вызвано недостаточностью ФСГ.

Согласно нашим данным, экскреция ФСГ и ЛГ при ЮМК имеет беспорядочный характер с синхронизированными по времени максимальными выбросами этих гормонов или с интервалами между максимумами в 1—8 дней. Уровень наибольшей экскреции ФСГ у девушек в возрасте 13-16 лет при ЮМК значительно выше, чем у здоровых девушек того же возраста. В более старшем возрасте отмечается снижение экскреции ФСГ. Средние значения максимальных выбросов ЛГ у больных ЮМК превышали возрастную норму циклической продукции ЛГ лишь в группе 12—13-летних, тогда как в остальных возрастных группах были понижены во всех наблюдениях ниже овуляционного пика у женщин детородного возраста.

Полученные данные позволяют считать, что у больных девушек с ациклическими ановуляторными кровотечениями в период становления менструальной функции (до 13 лет) имеет место повышенная гонадотропная функция гипофиза, а затем происходит ее постепенное угнетение. При этом прежде всего снижается функция звеньев, обеспечивающих циклическую секрецию ЛГ. К 17 годам наступает снижение гонадотропной функции до уровня, обеспечивающего циклическую секрецию ФСГ. У значительного большинства девушек с ЮМК мы обнаружили проявления нарушений функции

Скачано с портала MedWedi.ru

подкорковых структур мозга, причем картина типичных диэнцефальных изменений регистрировалась на электроэнцефалограммах преимущественно при высоком инфекционном индексе и наличии хронического тонзиллита. Определенную роль в патогенезе кровотечения может играть также повышение содержания ТТГ.

Довольно частое возникновение ЮМК у девушек объясняется особой уязвимостью в пубертатном периоде системы гипоталамус—гипофиз—яичник—матка. Как известно, именно в пубертатном периоде наступает морфологическая зрелость структур гипоталамической области, обеспечивающих гипоталамо-гипофизарную активность, формируется и закрепляется цикличность выделения гормонов. В этом возрасте система гипоталамус—гипофиз особенно чувствительна к неблагоприятным воздействиям. Полагают, что в большинстве случаев ЮМК имеет место функциональная незрелость центров гипоталамуса. Нарушение функции переднего отдела гипоталамуса может проявляться в виде отсутствия циклической продукции либеринов, обеспечивающих секрецию гормонов гипофиза. Независимо от первичности или вторичности патологических изменений в системе гипоталамус—гипофиз не происходит циклического выделения гонадотропинов, поэтому отсутствует овуляция и, как следствие, нарушается созревание фолликула по типу персистенции, а чаще — атрезии.

Атрезия фолликулов сопровождается волнообразной секрецией эстрогенов с малыми колебаниями при общем высоком уровне, что создает длительное эстрогенное воздействие. Это длительное воздействие эстрогенов как в больших (при персистенции), так и в сравнительно небольших (при атрезии) количествах приводит в конечном итоге к одинаковым результатам — к гиперпластическим процессам в эндометрии. При обратном развитии фолликулов возникает кровотечение как реакция на спад гормонов. Механизм кровотечения недостаточно изучен, но, по мнению большинства авторов, наибольшее значение имеет взаимосвязь изменений гормонального уровня с колебаниями сосудистого тонуса.

В результате снижения секреции половых гормонов возникают застойное полнокровие эндометрия с расширением капилляров и нарушение кровообращения, ведущее к гипоксии и изменению обмена веществ в ткани. Появляются дистрофические участки, некрозы с последующим длительным и неравномерным отторжением эндометрия. Кроме изменений в сосудах, возникновению крово-

Скачано с портала MedWedi.ru

течений способствует повышение чувствительности эндометрия к эстрогенам при одновременном снижении сократительной способности матки, что в период полового созревания наблюдается особенно часто. Отторжение эндометрия иногда затруднено из-за уплотнения аргирофильной сетчато-волокнистой структуры слизистой тела матки.

В механизме возникновения маточных кровотечений основная роль, как правило, отводится нарушению гормональной регуляции и трофики базального слоя эндометрия. Однако имеются наблюдения, согласно которым кровотечение может возникать и без падения уровня гормонов. По-видимому, механизм развития маточных кровотечений значительно сложнее и не все его составляющие достаточно изучены.

Появившиеся за последние годы новые методы исследования способствуют уточнению генеза ЮМК. Так, наши исследования указали, в частности, на возможность сочетания при ЮМК как нарушений в репродуктивной системе, так и первичных изменений в системе гемостаза [46]. Среди контингента больных с ЮМК, находившихся в отделении гинекологии детского и юношеского возраста, в 40 % наблюдений были обнаружены нарушения только репродуктивной системы *{изолированная форма ЮМК),* а у 60 % пациенток— сочетание нарушений репродуктивной системы и изменений системы гемостаза *{сочетанная форма ЮМК).*

Анализ наследственности показал, что у пациенток с ЮМК сочетанной формы проявления в семье геморрагического синдрома и диагностированные дефекты системы гемостаза имелись в 65 % случаях, в то время как в семьях больных с ЮМК и изолированной патологией репродуктивной системы — в 10-25 % случаев, что лишь немного превышает показатели для популяции в целом (10—12 %) [4]. Экстрагенитальные проявления геморрагического синдрома в анамнезе при сочетанной форме ЮМК наблюдались у каждой 2-й пациентки. Что касается менструальной функции, то в группе с сочетанной формой ЮМК в 60 % случаев выявлены осложнения кровотечением или увеличением продолжительности 1-й менструации сроком более 10 дней, в то время как у девушек с ЮМК без нарушения гемостаза подобные осложнения наблюдались в 2,5 раза реже. У больных с нарушениями гемостаза выявлена также сезонная зависимость первых проявлений (кровотечения при менархе) и рецидивов заболевания. Выявленные нарушения обусловлены де-

Скачано с портала MedWedi.ru

фектами микроциркуляторного гемостаза: тромбоцитопатии (69 %), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (2,7%), синдром Виллебранда (23 %).

Диагноз ЮМК, согласно определению этой патологии, непрост. Для его постановки, помимо анализа родословной, клинических данных, привлечения таких дополнительных методов исследования, как клиническая антропометрия, вагиноскопия, УЗИ, рентгенологические методы, ЭЭГ, определение концентрации гормонов и состояния системы гемостаза и т.д., обязательно проведение дифференциальной диагностики.

При общем обследовании девочек и девушек с ЮМК у большинства отмечаются те или иные отклонения в соматическом развитии.

Согласно нашим данным обследования 350 девочек с ЮМК, в 5 % случаев обнаруживаются некоторые особенности соматического развития. При антропометрическом исследовании чаще всего (у 37 %) отмечается интерсексуальный морфотип; инфантильное телосложение и опережающий норму морфотип выявлены соответственно в 19 и 16 % случаев, нормоскелия — в 15 %. Характерно, что среди девочек с ЮМК в возрасте 11-14 лет преобладает опережающий норму сексуальный морфотип, в то время как в более старшем возрасте (15-17 лет) доминируют интерсексуальные и инфантильные морфотипы.

Данные антропометрии соответствовали степени развития вторичных половых признаков и возрасту менархе. Так, в возрасте 12 лет интенсивность развития превышала возрастную норму, а с 15-летнего возраста имелась тенденция к отставанию от возрастных норм. Характерно, что у девочек с ЮМК нередко менархе наступает раньше, чем в популяции.

Степень биологического созревания (по данным костного возраста) обычно опережает календарный возраст.

При проведении маммографии у большинства девушек с ЮМК обнаруживается фиброзно-кистозная мастопатия различной степени выраженности.

Таким образом, больные с ЮМК в период полового созревания, как правило, отличаются от здоровых сверстниц по своему физическому и половому развитию. Чрезмерное ускорение темпов биологического созревания в начале пубертатного периода сменяется замедлением развития у старших возрастных групп при хроническом,

Скачано с портала MedWedi.ru

рецидивирующем характере ЮМК. В основе этого явления, по-видимому, лежат патологические изменения процессов стероидогенеза и усугубление сдвигов в соотношении эстрогенов и андрогенов в сторону увеличения доли последних по мере прогрессирования заболевания.

По состоянию наружных гениталий и данных вагиноскопии можно судить о *типе кровотечения.* Для больных с гипоэстрогенными типами ЮМК в основном характерно правильное развитие наружных половых органов, бледно-розовая окраска слизистой вульвы, тонкий гимен. По данным вагиноскопии, слизистая бледно-розового цвета, складчатость выражена слабо (особенно у юных пациенток), шейка матки субконической или конической формы, феномен зрачка « ± » или «+», выделения необильные, кровянистые, без примеси слизи. При ректоабдоминальном исследовании обычно обнаруживается типично расположенная матка, угол между телом и шейкой матки выражен недостаточно, размеры матки соответствуют возрасту, яичники не пальпируются.

У больных с гиперэстрогенными типами кровотечения отмечаются правильное развитие наружных половых органов, сочность вульвы, бахромчатый, сочный гимен. При вагиноскопии (в отсутствие выраженной анемии) слизистая влагалища розового цвета, складчатость хорошо выражена, шейка матки цилиндрической формы, феномен зрачка «++», «+++» или «++++», выделения обильные, кровянистые, с примесью слизи.

При ректоабдоминальном исследовании пальпируется увеличенная матка (иногда до размеров 5-недельной беременности), угол между телом и шейкой матки хорошо выражен, нередко пальпируются несколько увеличенные в размерах яичники.

Достаточно полную информацию о состоянии внутренних гениталий дает УЗИ органов малого таза. Согласно нашим наблюдениям, данные УЗИ соответствуют характеру нарушения функций яичников и могут косвенно указывать на тип кровотечения. При гиперэстрогенном типе кровотечения размеры матки превышают возрастную норму, отмечены изменения яичников. При ЮМК объем яичников в 2—2,5 раза больше, чем у здоровых сверстниц.

Толщина эндометрия и кистозные включения в яичниках различны в зависимости от типа кровотечения: при атрезии фолликулов (гипоэстрогенный тип кровотечения) толщина эндометрия на момент кровотечения составляет 0,8-1,0 см, в яичниках кистозные

Скачано с портала MedWedi.ru

включения достигают диаметра 0,3—0,6 см или выявляется мелкокистозная трансформация обоих яичников. При гиперэстрогенном типе кровотечения толщина эндометрия достигает 1,2—2,5 см; при этом в одном или обоих яичников выявляются кистозные образования от 1,0 до 2,2-3,5 см в диаметре.

Данные гормональных исследований при ЮМК разноречивы. Большинство авторов отмечают снижение уровня экскреции эстрогенов с мочой [21]. В отношении содержания прогестерона все исследователи единодушно отмечают при ЮМК его снижение.

При гистероскопии у больных ЮМК гиперэстрогенного типа выявляют слизистую неравномерной толщины, гиперплазию, полипы; по данным гистеросальпингографии (ГСГ) полость матки с зазубренными контурами, небольшими округлыми дефектами наполнения (при гиперплазии и полипах эндометрия); по тестам функциональной диагностики — монофазную базальную температуру, КПИ — 50—80 %; длина натяжения шеечной слизи — 7—8 см. При гипоэстрогенном типе ЮМК данные гистероскопии и рентгенологических методов сходны, тесты функциональной диагностики выявляют монофазную базальную температуру, КПИ — 20—40%, длину натяжения слизи — 3—4 см.

Важное значение в диагностике имеет гистологическое исследование эндометрия. Очень долго (в некоторых клиниках до сих пор) бытовала точка зрения, что выскабливание эндометрия у девушек можно делать только по витальным показаниям. Располагая многолетним опытом по диагностике и лечению ЮМК, мы считаем, что диагностическое выскабливание у больных с частыми рецидивами ювенильных кровотечений проводить целесообразно, но нужно применять для этого специальные детские зеркала с предварительным обкалыванием девственной плевы лидазой. Согласно нашим данным, у подавляющего большинства девушек с часто рецидивирующими кровотечениями (в 87 % наблюдений) развиваются гиперпластические процессы в эндометрии. Нередко выявляются атипические гиперплазии и аденоматозные полипы, а у 2 больных в возрасте 16 и 18 лет нами был обнаружен рак эндометрия.

Учитывая необходимость соблюдения онкологической настороженности при рецидивирующих ЮМК у девушек, можно рекомендовать шире использовать диагностические выскабливания. Если в некоторых стационарах нет возможности производить выскабливания без боязни нарушения девственной плевы, следует направлять

Скачано с портала MedWedi.ru

таких девушек в специализированные отделения гинекологии детей и подростков.

Учитывая возможные (и притом нередкие) сочетания дефектов системы гемостаза и репродуктивной системы, для определения звена повреждения и степени выраженности дефектов гемостаза целесообразно провести поэтапное обследование пациенток.

На *первом этапе* определяются время кровотечения и тип кровоточивости, что наряду с другими результатами клинического обследования позволяет выделить больных с предполагаемыми нарушениями системы гемостаза и больных с патологией только репродуктивной системы. Эти исследования позволяют исключить грубые дефекты системы гемостаза. Определение количества тромбоцитов на первом этапе способствует исключению тромбоцитопении (тромбоцитопенической пурпуры). Измеряются активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время рекальцификации (АВР), цротромбиновый индекс (ПТИ), которые характеризуют суммарную активность плазменных факторов свертывания крови. Возрастание значений перечисленных параметров наблюдается при значительном снижении факторов прокоагулянтного звена системы гемостаза или сочетанных дефектах свертывания. Определение концентрации фибриногена как основного субстрата свертывания крови проводится для исключения гипофибриногенемии, которая может быть следствием нарушения синтеза фибриногена либо активации фибринолитической системы крови. Тромбоэластография на первом этапе проводится с целью определения хронометрической и структурной коагуляции на момент обследования.

На *втором этапе* проводят качественную оценку плазменного и микроциркуляторно-сосудистых звеньев системы гемостаза. При удлинении АЧТВ, АВР целесообразно определять тромбиновое время: этот показатель используется для дифференциальной диагностики приобретенных форм коагулопатий (острая форма ДВС-синдрома, ятрогенные коагулопатий). Увеличение тромбинового времени служит поводом для определения концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена; их повышенные концентрации в сочетании с гипофибриногенемией указывают на тромбогеморрагический синдром. При возрастании параметров АЧТВ, АВР, ПТИ выполняются качественные реакции на содержание плазменных факторов свертывания (VIII, X, IX, XI, XII и II, V, VII). При нормальных показателях плазменного гемостаза проводят качествен-

Скачано с портала MedWedi.ru

ную оценку тромбоцитарного звена гемостаза, определение адгезивной активности тромбоцитов и постановку качественных реакций, характеризующих функциональную активность тромбоцитов при добавлении биологических стимуляторов агрегации. Снижение или отсутствие адгезии тромбоцитов и агрегации тромбоцитов при стимуляции ристомицином наблюдается при болезни Виллебранда и требует последующего определения активности антигена фактора VIII. Снижение коэффициента тромбоэластографической активности тромбоцитов до значения менее 1,0 свидетельствует о гипофункции тромбоците

На *третьем этапе* проводится заключительная оценка дефекта системы гемостаза, с количественным определением активности дефицитного фактора и степени выраженности дефекта тромбоцитарного звена. Вначале выполняются пробы с сильными стимуляторами агрегации тромбоцитов, что дает возможность оценить максимальную способность тромбоцитов к агрегации и охарактеризовать реакцию высвобождения эндогенных стимуляторов; затем ставят пробы со слабыми стимуляторами, которые позволяют оценить вторичную агрегацию тромбоцитов, динамику реакции высвобождения факторов свертывания, а также первичную агрегацию тромбоцитов и дезагрегацию тромбоцитарных агрегатов. Этот этап исследования следует проводить в специализированных гемостазиологических лабораториях, и при выявлении грубых дефектов системы гемостаза больные подлежат переводу в гематологические стационары.

В случаях поражений сосудистых стенок без нарушения свертывающей системы крови (при токсико-аллергических изменениях капилляров, наследственной псевдогемофилии, врожденной патологии стенок сосудов) время кровотечения удлинено, свертываемость крови нормальна, ретракция кровяного сгустка и количество тромбоцитов также не имеют отклонений от нормы.

Для выявления заболеваний крови большое значение имеет анамнез. Десневые, носовые кровотечения, легкость образования синяков с детства, иногда внутрисуставные кровоизлияния, заболевания крови у членов семьи, особенно по женской линии, нарушение менструальной функции по типу меноррагий должны насторожить врача и побудить к проведению расширенного гемостазиологического исследования. В случаях, когда диагностика затруднена, необходима консультация гематолога в специализированном стационаре.

Скачано с портала MedWedi.ru

При ведении пациенток с ЮМК иногда необходимо исключать патологии печени, щитовидной железы и нарушения функции коры надпочечников.

Если экстрагенитальные заболевания исключены, дифференциальный диагноз проводится между заболеваниями гениталий. С этой целью следует обязательно проводить вагиноскопию для исключения полипоза, опухолей влагалища, в том числе сосудистых, инородного тела и других источников кровянистых выделений.

В период полового созревания ЮМК дифференцируют с туберкулезом гениталий, который может проявляться в этом возрасте ациклическими маточными кровотечениями. Не следует забывать и о возможности в этом возрасте беременности и выкидыша, гранулезоклеточной опухоли яичника, рака тела и шейки матки, эндометриоза и не столь уж редких миомах матки. Согласно нашим данным, при маточных кровотечениях миома матки обнаруживается у 5-7 % подростков.

Для проведения дифференциального диагноза широко используют дополнительные методы исследования: вагиноскопию, кольпоскопию, гистероскопию, гистерографию, наложение пневмоперитонеума; в последнее время все чаще используют УЗИ органов малого таза, а при показаниях — и лапароскопию.

Лечение ЮМК должно быть комплексным, индивидуальным, с учетом этиологии и патогенеза. Кратковременные нарушения менструальной функции, не сопровождающиеся обильной кровопотерей, лечения не требуют. Если у девочки было однократное кровотечение с последующей самостоятельной нормализацией менструальной функции, целесообразно понаблюдать за дальнейшими месячными и не торопиться с назначением терапии, особенно гормональной.

При выявлении каких-либо общих заболеваний, при которых маточное кровотечение является одним из симптомов болезни, основное внимание уделяется лечению заболевания у соответствующих специалистов.

Лечение при ЮМК складывается из: 1) общего лечения; 2) применения сокращающих и кровоостанавливающих средств; 3) гормонотерапии; 4) оперативного вмешательства.

Общее лечение, с которого следует начинать, направлено на снятие у больной отрицательных эмоций, создание физического и психического покоя и включает рациональную терапию инфекций и

Скачано с портала MedWedi.ru

интоксикаций, правильный режим труда и отдыха с рациональным питанием, богатым витаминами. Учитывая частый центральный генез ЮМК у девушек, проводят комплекс психотерапевтических мероприятий: электрофорез с бромом и кальцием в виде гальванического воротника, назначение препаратов брома с кофеином, малых доз транквилизаторов.

С целью нормализации гемостаза и регуляции менструальной функции широко применяют физиотерапевтические методы. При возникновении ЮМК на фоне гриппа или ангины у больных с высоким инфекционным индексом и рецидивирующим ЮМК хорошо помогает электрофорез кальция. Ионы кальция проникают через слизистую оболочку носовых ходов, продвигаясь по периневральным щелям обонятельного и тройничного нервов, поступают в спинномозговую жидкость и нервные центры, усиливая парасимпатическую активность и тонус гладкой мускулатуры, обеспечивающей сосудосуживающий эффект. Действие ионов кальция в виде локального обезвоживания и уплотнения клеточных мембран может играть положительную роль при нарушении в гипоталамо-гипофизарной системе, вызванных ранее перенесенными инфекционными заболеваниями. В редких случаях возникновения кровотечения на фоне гиперэстрогении патогенетически обоснованной считается эндоназальная электростимуляция импульсным током низкой частоты. Эффективен и электрофорез новокаина на область верхних шейных симпатических ганглиев. Эту процедуру можно проводить при отсутствии повышенной чувствительности к новокаину. Гальванизация синокаротидной зоны хорошо зарекомендовала себя у нелеченных ранее больных при первом эпизоде кровотечения.

При часто рецидивирующих кровотечениях на фоне гипоэстрогении целесообразен вибрационный массаж паравертебральных зон.

К методам общего лечебного воздействия относится борьба с анемией (антианемические препараты, витамины). Переливание крови можно рекомендовать только при значительных кровопотерях и к этому следует относиться с большой осторожностью, с учетом риска ближайших и отдаленных иммунологических осложнений. Необходимо как можно быстрее достичь гемостатического эффекта, после чего назначать усиленное и дробное питание, препараты железа, инсулинотерапию. В случае серьезной необходимости переливание крови лучше производить с учетом индивидуальной совме-

Скачано с портала MedWedi.ru

стимости, выбирая в качестве доноров ближайших родственников пациентки. Из препаратов железа рекомендуются молочнокислое и закисное железо, гемостимулин, ферроплекс. Пероральное введение железа иногда вызывает явления диспепсии, снижающие его усвоение. В этих случаях желательно внутримышечное или внутривенное введение таких препаратов, как ферковен, антианемин.

Из витаминов с успехом применяют К и B_6, включающиеся в регуляцию белкового обмена и синтеза гемоглобина. Показано сочетание (при назначении не в 1 день) витаминов К, B_6, B_{12}с фолиевой кислотой (B_{12} — по 100-200 мкг внутримышечно через день в течение 2—4 нед.; фолиевая кислота — по 0,01—0,03 г 2—3 раза в день; викасол вводят по 3—5 мл 1% раствора внутримышечно и в виде таблеток по ОД г 3 раза в день в течение 3-7 дней).

Иногда применяют *инсулин* (подкожно 4-5 (до 8) ЕД 1 раз в сутки в течение 20-30 дней). Перед введением инсулина нужно давать сладкий чай (30-50 г сахара на стакан). Можно рекомендовать введение инсулина подкожно, начиная с 2 ЕД с последующим увеличением дозы по 2 ЕД в день (до 10 ЕД), затем постепенно доза аналогичным образом снижается до 2 ЕД, с последующей отменой. Одновременно с инъекцией инсулина больной дают 2 кусочка сахара.

При ЮМК широко применяют рефлексотерапию. Используются два вида рефлексотерапии: электростимуляция рецепторов шейки матки и электропунктура. Механизм действия этих методов основан на возбуждении шеечно-гипофизарного рефлекса, способствующего нормализации процессов в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—матка.

Для электростимуляции рецепторов шейки матки используется гинекологический электростимулятор или аппарат ИСЭ-01 Киевского завода ЭМО с двухполюсным электродом (вводится в цервикальный канал без расширения до внутреннего звена), через который подаются электрические импульсы прямоугольной формы. Длительность импульса — 2 мс, частота — 80 Гц, напряжение — 5 В, продолжительность процедуры — 10 мин, курс лечения — 10 процедур. На протяжении 4—5 последующих менструальных циклов проводится корригирующая противорецидивная терапия (с 11-го по 15-й день менструального цикла). В 80% наблюдений получен быстрый кровоостанавливающий эффект (после 2—5 сеансов). При изучении отдаленных результатов у 62 % пациенток рецидивы заболевания не возникали.

Скачано с портала MedWedi.ru

Метод электропунктуры дает возможность получать аналогичный эффект без прямого воздействия на область гениталий, что особенно важно при лечении девочек и подростков.

Ряд авторов [20] выявили непосредственную связь некоторых биологически активных точек (БАТ) кожи с гениталиями, показана возможность воздействия через них на соответствующие органы. Для нахождения БАТ на поверхности тела девочек и лечебного воздействия на них электрическим током применяется аппарат ЭЛАП-1Б. Используются как сегментарные, так и отдаленные БАТ на верхних и нижних конечностях и на голове. Курс лечения состоит из 8—10 процедур. Быстрый кровоостанавливающий эффект отмечен в 92 % наблюдений. Длительность корригирующего противорецидивного лечения — от 6 до 12 мес. При изучении отдаленных результатов у 74% пациенток отмечено отсутствие рецидива заболевания.

Оба вида рефлексотерапии следует отнести к патогенетическим методам лечения ЮМК, поскольку они вызывают не только кровоостанавливающий эффект, но и нормализуют ритм менструального цикла и способствуют переводу ановуляторных менструальных циклов в овуляторные. Однако предпочтение следует отдать методу электропунктуры как более физиологическому, достаточно эффективному и психологически более приемлемому.

Хорошо зарекомендовал себя и такой вид негормонального метода терапии ЮМК, как воздействие лазерным излучением [23, 44].

Монохроматический красный свет гелий-неонового лазера является физиологическим стимулятором, улучшает обменные процессы в тканях, активизирует гонадотропную функцию гипофиза и созревание фолликулов в яичниках. Источником когерентного монохроматического излучения служит гелий-неоновый лазер ЛГ-44, работающий в непрерывном режиме, выходной мощностью 3 мВт. Этот лазер воздействует на БАТ кожи, сегментарно связанные с маткой и яичниками, а также на точки общеукрепляющего действия. Во время 1 сеанса светопунктуры используют 6 БАТ. Суммарная экспозиция одной процедуры 3 мин. Суммарная энергия (на 1 процедуру) — 0,54 Дж. Лечение проводится ежедневно в течение 7—12 дней.

Использование лазерного излучения приводило к нормализации гемостаза у 70 % больных, наилучшие результаты достигались при кровотечении в период становления менструальной функции [44].

Скачано с портала MedWedi.ru

Рефлексотерапию лазерным излучением низкой интенсивности можно рекомендовать при ЮМК и как самостоятельный метод, и в сочетании с медикаментозными средствами.

Препараты, стимулирующие сокращение матки, и кровоостанавливающие средства применяют для уменьшения кровопотери. Используют 10% раствор кальция хлорида внутривенно или перорально, котарнин-лорид по 0,05 г 2—3 раза в день, питуитрин или маммофизин по 0,3 мл внутримышечно 2—3 раза в день во время кровотечения.

Гемостатическому эффекту за счет улучшения контрактильной способности матки способствует назначение аденозинтрифосфорной кислоты, кокарбоксилазы, мексамина (по 50 мг 3 раза в день, курс 6-7 дней). Последний препарат нередко дает достаточный кровоостанавливающий эффект без сочетания с другими средствами; его не применяют при значительной гиповолемии. Для уменьшения кровопотери применяют и лекарственные растения: крапиву, калину, пастушью сумку и т.д.

При нередко встречающихся выраженных формах геморрагического синдрома (сочетанная форма ЮМК) достаточную эффективность обеспечивает терапия, включающая гемостатические средства: дицинон, глюконат кальция, витамины, утеротонические средства.

При выраженных формах геморрагического синдрома целесообразно проводить лечение в гематологическом стационаре. Однако иногда все же возникает необходимость осуществлять такую терапию в гинекологическом стационаре, в связи с чем следует помнить, что при болезни Виллебранда необходима заместительная терапия свежезамороженной плазмой в дозе 5-10 ЕД/кг массы тела, при использовании криопреципитата — 15—25 ЕД/кг массы тела. При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре показаны глюкокортикоиды: преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела. После достижения гемостаза такие больные должны находиться под совместным наблюдением гематолога и детского гинеколога.

Гормонотерапия при ановуляторных дисфункциональных маточных кровотечениях преследует в период полового созревания две цели: 1) остановку кровотечения (гормональный гемостаз) и 2) нормализацию менструальной функции.

Показаниями к гормональному гемостазу являются обильные кровотечения с анемизацией и отсутствие эффекта от симптома-

Скачано с портала MedWedi.ru

тической терапии при умеренных и длительных кровянистых выделениях. Противопоказания: болезни печени, гиперкоагуляция и ревматизм в стадии обострения.

Методом гормонального гемостаза у девушек может служить применение препаратов эстрогенов или комбинирован эстроген-гестагенных препаратов.

Для эстрогенного гемостаза больной назначают 0,1% раствор эстрадиола дипропионата по 1 мл внутримышечно каждые 3—4 часа, или фолликулин по 10 000—20 000 ЕД с аналогичными интервалами, или этинилэстрадиол (микрофоллин) по 0,1—0,2 мг/сут. Уменьшение интенсивности кровотечения обычно наблюдается в пределах первых 24 часов от начала введения гормональных препаратов с последующей постепенной остановкой кровотечения. В зависимости от характера ответной реакции дозу эстрогенов медленно снижают на фоне общеукрепляющего и противоанемического лечения, после чего прибегают к назначению гестагенных препаратов в течение 6—8 дней для получения менструальноподобной реакции.

С целью остановки кровотечения используют также и комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты: бисекурин, ноновлон, овулен. Гемостаз достигается при приеме 2—3 таблеток препарата в сутки в течение первых 3 дней (чаще — 1 дня), после чего дозу постепенно снижают до 1 таблетки в сутки. Прием препарата в этой дозе продолжают 15—25 дней (в зависимости от показателей красной крови). Через 2—4 дня после отмены препарата наступает менструальноподобная реакция.

Проведение гормонального лечения у девушек-подростков требует от врача особой осторожности и систематического контроля за гормональным статусом организма с 3—6-месячными интервалами. Дозы гормональных препаратов в период формирования менструальной функции должны быть рационально ограничены.

Хирургическое лечение. Для гемостаза и одновременной диагностики функционального состояния эндометрия прибегают к выскабливанию слизистой тела матки. Исследования последних лет показали целесообразность выскабливания эндометрия не только по жизненным показаниям, но и с диагностической целью, особенно у больных с частыми рецидивами скудных длительных выделений при продолжительности заболевания более 2 лет. Лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия является оптимальным методом гемостаза при обильных кровотечениях и наличии данных, свидетельствующих о гипоталамических нарушениях [2]. Целесообразно выскабливание эндометрия производить под гистероскопическим контролем.

Скачано с портала MedWedi.ru

Относительными противопоказаниями к выскабливанию эндометрия являются воспалительные заболевания, а также наличие лейкоцитоза и повышенной СОЭ даже при отсутствии видимых проявлений инфекции.

При рецидивировании заболевания для своевременной дифференциальной диагностики прибегают к лапароскопии с биопсией яичников. *Гистологическое исследование* биоптата яичников позволяет установить состояние гонад, а также обнаружить очаги патологической гормональной активности в яичниках. Иногда результаты гистологического исследования биоптатов последних диктуют необходимость пересмотра тактики дальнейшего консервативного ведения больной.

При рецидивирующих кровотечениях, не поддающихся лечебному воздействию, особенно у пациенток с низким ростом и соматическими аномалиями, показано *медико-генетическое обследование.* Наш опыт позволяет считать, что иногда ЮМК возникают у больных типичной формой дисгенезии гонад.

Корригирующая (противорецидивная) гормонотерапия. Несмотря на высокую противорецидивную эффективность негормональных методов, в клинической практике широко используют и гормональные препараты. В пубертатном периоде при умеренной или повышенной эстрогенной насыщенности организма преимущество отдают назначению гестагенных препаратов.

Механизм лечебного эффекта гестагенов основан на том, что они способствуют отслойке функционального слоя эндометрия («медикаментозный кюретаж») и одновременно регулируют функцию гипоталамо-гипофизарной системы, в частности отношение ФСГ/ЛГ. Хорошо зарекомендовал себя в этом плане препарат Дюфастон(Дидрогестерон). Назначается препарат по 20 мг. в сутки в течен. 5-7 дней совместно с эстрогенами с целью остановки кровотечения и по 20 мг. сутки с 11 по 25 день менструального цикла в течение 3-6 месяцев. Гестагены назначают за 8 дней до предполагаемого срока менструации внутрь в течение 5—7 дней или вводят внутримышечно однократно 1,0 мл 12,5% раствора 17-ОП капроната.

Подобные регулируемые менструальные циклы воссоздают 3 мес. подряд, после чего могут наступить спонтанные овуляторные циклы. Для обнаружения последних после 3 мес. лечения рекомендуется использовать тесты функциональной диагностики и с их помощью (прежде всего по базальной температуре тела) проследить наступление овуляции. В случае наступления овуляции (повыше-

Скачано с портала MedWedi.ru

ние базальной температуры тела, исчезновение симптома «зрачка», уменьшение КПИ во 2-й половине овуляторного цикла) лечение можно прекратить, но еще в течение 2—3 овуляторных циклов следует измерять базальную температуру, чтобы не пропустить рецидива ановуляции. Если в течение 3-месячного лечения спонтанные овуляторные циклы не появятся, лечение можно продолжить до 6 мес. или перейти к применению синтетических прогестинов. Последние предпочтительно назначать по 10-дневной схеме, с 16-го по 25-й день цикла.

Назначение гормонов с целью регуляции менструального цикла необходимо после любого вида гемостаза, в том числе диагностического выскабливания. Количество циклов зависит от данных гистологического исследования. При выявлении гиперплазии эндометрия следует провести не менее 2-3 10-дневных курсов, при аденоматозе — не менее 5-6 курсов лечения комбинированными эстроген-гестагенными препаратами с последующим контрольным выскабливанием эндометрия. При отсутствии предрака эндометрия рекомендуется проведение 2—3 укороченных курсов.

Лечение больных с ЮМК эстроген-гестагенными препаратами может служить одновременно и диагностическим тестом для оценки компенсаторных возможностей репродуктивной системы: восстановление правильного ритма менструаций в течение 6 мес. и более после отмены лечения свидетельствует об отсутствии серьезной патологии в репродуктивной системе. Более того, эффективность лечения зависит от предшествовавшего кровотечению характера менструальной функции: наилучшие результаты (до 73 % случаев излечения) были достигнуты нами у больных, имевших после менархе период регулярных менструаций более 2 лет; менее эффективно (42 %) лечение у больных, страдавших кровотечениями с наступлением менархе.

При рецидиве кровотечений или задержке самостоятельных менструаций сразу после отмены гормонотерапии необходимо продолжить обследование и исключить патологию матки, яичников или гипоталамо-гипофизарной области, провести гистероскопию, ГСГ, УЗИ, краниографию и рентгенографию турецкого седла, расширенное гемостазиологическое исследование.

Таким образом, период реабилитации в случае успешного лечения начинается с восстановления ритма менструации и завершается появлением овуляции. Общая продолжительность периода реаби-

Скачано с портала MedWedi.ru

литации составляет от 2 до 6 мес. Во время кровотечения больные подлежат обязательной госпитализации во избежание наступления выраженной анемии, к чему девочки особенно склонны.

Правильное и своевременное лечение ЮМК имеет большое значение, ибо без должного лечения этих нарушений у многих пациенток в последующем возникают расстройства менструальной и генеративной функций. Следует учитывать и предрасположенность этих пациенток к развитию гормонозависимых патологических состояний (аменорея, бесплодие, миома матки, предраковые состояния эндометрия).

Прогноз для жизни при целенаправленном и патогенетическом лечении благоприятный. Рецидив заболевания возникает у каждой 3-й пациентки. У девушек с рецидивами **ЮМК** иногда обнаруживаются аутоантитела к антигенам яичника, что может быть использовано в качестве дополнительного прогностического теста.

Согласно данным ряда исследователей [16, 25], изучавших отдаленные последствия заболевания у женщин, перенесших ювенильные кровотечения, нарушения менструальной функции в репродуктивном периоде чаще протекают по типу дисфункциональных маточных кровотечений, реже — по типу гипоменструального синдрома и аменореи. Первичное бесплодие и невынашивание беременности отмечено нами в каждом 3-м наблюдении. Частота выявления предрака и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдавших ювенильными кровотечениями, составляет более 2,0%.

Таким образом, девушки, страдающие ЮМК, составляют в зрелом возрасте группу риска как по нарушению репродуктивной функции, так и по патологии эндометрия. В связи с этим данный контингент девушек и женщин подлежит диспансерному наблюдению как в периоде полового созревания, так и в детородном периоде. Не менее актуально активное диспансерное наблюдение в репродуктивном периоде за больными с сочетанной формой ЮМК, ибо они составляют группу риска по возникновению кровотечений во время беременности и родов.

Профилактика. Учитывая многообразие этиологических факторов, способствующих возникновению ЮМК, с целью профилактики кровотечений рекомендуются (особенно при семейной предрасположенности к нарушению функции репродуктивной системы, дефектам системы гемостаза, заболеваниям хроническим тонзил-

Скачано с портала MedWedi.ru

литом) нормализация режима труда и отдыха, строгое соблюдение уровней психических и физических нагрузок, закаливание девочки с рождения с целью уменьшения инфекционных заболеваний, своевременное выявление и рациональное лечение очагов инфекций, экстрагенитальных заболеваний.

Для профилактики ЮМК очень важно также рациональное ведение беременности и родов.

3.3. Аномалии развития половых органов

Определение понятия. К аномалиям развития половых органов женского организма принято относить врожденные нарушения анатомического строения гениталий (ВНАСГ) вследствие незавершенного органогенеза. ВНАСГ проявляются в нарушении размера, формы, пропорций, симметрии, топографии, а иногда и отсутствии (частном или полном) гениталий.

Частота. По данным ВОЗ за 1967 г., частота ВНАСГ составила 1 на 10 000 новорожденных. Среди всех пороков развития ВНАСГ составляют 4% [20]. Различные формы ВНАСГ встречаются с разной частотой. Так, агенезия влагалища составляет 1 случай на 5000 женщин [68], синдром Рокитанского—Кюстера— 1 на 4000-5000 женщин [118], полное отсутствие труб не описано в литературе. Сведения о частоте ВНАСГ у подростков, регистрируемые в клиниках, где сконцентрированы больные со сложной патологией, разноречивы — от 0,3 до 12,4% [20, 78]. По данным нашего Центра, ВНАСГ составляют 2,7 % среди оперированных больных; из 24 815 больных отделения оперативной гинекологии за период с 1958 по 1967 г. 730 имели ВНАСГ, из них 174 были в возрасте от 6 мес. до 15 лет. Согласно А. Г. Курбановой [30], аплазия матки и влагалища составляет в структуре ВНАСГ 1,8 %, пороки с полной задержкой менструальной крови — 0,55 %, с односторонней задержкой — 0,27 %, без задержки оттока менструальной крови — 0,1 %, редкие формы — 0,05 % от общего количества **ВНАСГ.**

Этиология и патогенез. Под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов эмбриогенез гениталий может быть нарушен на любом этапе с 3 до 20 нед. гестации [121]. В основе возникновения пороков развития гениталий лежат отсутствие слияния каудальных отделов мюллеровыгх ходов, отклонения в преобразованиях урогенитального синуса, патологическое течение органогенеза гонад.

Скачано с портала MedWedi.ru

Природу повреждающего фактора при развитии ВНАСГ установить не всегда возможно [71, 77]. Обобщая данные литературы, можно выделить три группы причин, способствующих возникновению ВНАСГ: наследственные, экзогенные и мультифакторные.

Попытки выявить наследственную обусловленность того или иного порока развития гениталий не дали бесспорных доказательств в пользу этого механизма. Некоторые исследователи [58] полагают, что нарушения наследуются по аутосомно-доминантному типу, причем мутантный ген переносят мужчины, не имея сами каких-либо клинических проявлений дефектов репродуктивной системы. Е. А. Кириллова [18] полагает, что многогенные мутации лежат в основе синдрома Рокитанского—Кюстера — атрезии нижней трети влагалища. D. W. Cramer [77] не исключает возможность наследственной обусловленности синдрома Рокитанского—Кюстера, основываясь на том, что обнаружил у пациенток с этим заболеванием и их матерей нарушение обмена галактозы. В эксперименте подтвердилась зависимость появления пороков развития влагалища от галактозного обмена. Было показано, что у потомства грызунов, вскормленных диетой с большим содержанием галактозы, наблюдались не только пороки развития влагалища, но и малая закладка ооцитов.

Большинство исследователей полагают, что более вероятным при возникновении ВНАСГ является многофакторное наследование [1, 18, 71]. ВНАСГ в основном возникают в патологических условиях внутриутробной среды, которые снижают устойчивость генома к патологическим факторам или ускоряют проявления уже имеющихся дефектов генотипа. Матери девушек с ВНАСГ часто имеют патологическое течение беременности: ранние и поздние токсикозы беременности (25%), неполноценное питание (18%), инфекции в ранние сроки гестации (от 5 до 25 %). Профессиональные вредности, фармакологические и бытовые отравления, экстрагенитальные заболевания отмечены у 20 % матерей, дочери которых страдали ВНАСГ [20]. За последние десятилетия описаны появление аномалий развития эпителия гениталий (аденоз и псевдополипы) и аномалии развития матки, связанные с применением диэтилстильбэстрола во время беременности (особенно при сроке гестации от 7 до 12нед.) [1,67,68].

Установлено, что природа повреждающего агента и время его действия имеют важное значение в формировании ВНАСГ [57—59, 68, 118, 121]. Особенно опасно воздействие в критические перио-

Скачано с портала MedWedi.ru

ды развития внутриутробного развития гениталий. А. И. Брусиловский [5] считает, что через плаценту постоянно проникают тератогенные вещества, но плод реагирует на них только в критический период. Следует помнить, что повреждающие факторы могут действовать не только на закладки гениталий, но и на другие закладки, в связи с чем одновременно с ВНАСГ могут наблюдаться аномалии чаще всего мочевой системы, реже — кишечника, костей, а также врожденные пороки сердца и другие отклонения в развитии.

Основными типами ВНАСГ являются: агенезия — отсутствие органа или даже его зачатка; аплазия — отсутствие части органа; атрезия — недоразвитие, возникшее вторично, чаще вследствие воспалительного процесса, перенесенного внутриутробно. Понятие гинатрезия относится к различным отделам полового тракта. Этот вид недоразвития обычно возникает в местах анатомического сужения: вульва, отверстие девственной плевы, наружный и внутренний зев матки, устья маточных труб. Гетеротропия — наличие клеток, групп клеток или тканей в другом органе или в тех зонах своего органа, где они в норме отсутствуют. Гиперплазия — орган разрастается до избыточных размеров за счет увеличения числа и объема клеток, при этом гиперфункция может отсутствовать. Гипоплазия — недоразвитие органа; различают простую и диспластическую (с нарушением структуры органа) формы гипоплазии. Мультипликация — умножение (обычно — удвоение) частей или числа органов. Неразделение (слияние) — отсутствие разъединения органов или их частей, в норме существующих раздельно. Персистирование — сохранение рудиментарных структур, которые должны исчезать в постнатальном периоде (редуцироваться). Стеноз — сужение канала или отверстия. Эктопия — смещение органов или развитие их в тех местах, где они не должны находиться.

Единой классификации ВНАСГ до сих пор не существует, но на Западе чаще всего пользуются классификацией мюллеровых аномалий, предложенной в 1979 г. Buttman и Gibbons [671 (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Классификация мюллеровых аномалий

Класс	Вид аномалий
I	Частичная мюллеровая агенезия (гипоплазия): А. Влагалищная. Б. Шеечная. В. Фундальная. Г. Трубная. Д. Смешанная

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 3.3

Класс	Вид аномалий
II	Однорогая матка: А. С рудиментарным рогом. 1 — с эндометриальной полостью: а) сообщающейся, б) несообщающейся; 2 — без эндометриальной полости. Б. Без рудиментарного рога
III	Удвоение матки и влагалища
IV	Двурогая матка: А. Полная (разделение до внутреннего зева). Частичная. В. Седловидная
V	Матка с перегородкой: А. Полная (до внутреннего зева). Б. Неполная
VI	ДЭС-аномалии (внутриутробное воздействие диэтилстильбэстрола)

А. Г. Курбанова [30], основываясь на данных нашего Центра и Международной классификации болезней (Женева, 1980), разработала классификацию, которая, как и предыдущая, отвечает потребностям клиники (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Классификация врожденных аномалий развития гениталий

Класс	Вид аномалий
I	Аплазия матки и влагалища
II	Пороки развития с полной задержкой менструальной крови А. При функционирующей матке: 1) атрезия гимена 2) загименальная перегородка 3) поперечная перегородка влагалища (в нижней, средней или верхней трети) 4) аплазия части влагалища (нижней, средней или двух третей нижней части) 5) аплазия всего влагалища Б. При функционирующей гипопластичной матке: 1) аплазия части или всего влагалища
III	Пороки развития с односторонней задержкой менструальной крови: 1) добавочное замкнутое влагалище 2) добавочный замкнутый рог матки
IV	Пороки развития без задержки оттока менструальной крови: 1) полная и неполная внутриматочная перегородка 2) две матки, полная или неполная влагалищная перегородка 3) однорогая матка
V	Редкие формы пороков развития половых органов: 1) аплазия влагалищной части матки 2) кишечно-мочеполовые аномалии развития

Скачано с портала MedWedi.ru

По данным эмбриологии, закладка полового и мочевого трактов происходит в одни и те же сроки гестации, поэтому понятно, что повреждающий фактор одновременно вызывает нарушения в эмбриогенезе мочевыделительной системы [67,68,118]. Установлено, что определенному виду порока развития матки и влагалища в 100 % случаев сопутствует один и тот же порок развития мочевыделительной системы [67, 68, 118]. Наиболее часто встречающиеся сочетания ВНАСГ и аномалии мочевыделительной системы представлены в табл. 3.5.

Таблица 3.5

Соотношение аномалий развития пороков матки и влагалища с пороками мочевыделительной системы

Класс мюллеровых аномалий	**Вид аномалий мочевыделительной системы**
I	Сливная тазовая точка. Тазовая эктопия почки. Отсутствие одной почки
II	Поперечная почечная аномалия. Отсутствие одной почки. Умеренный гидронефроз другой почки
III	Отсутствие почки с одной стороны
IV	Отсутствие почки с одной стороны
V	Удвоение выделительной системы с одной стороны. Гипоплазия одной почки с компенсаторным увеличением другой

Как уже упоминалось выше, все варианты ВНАСГ обусловлены одной из трех причин: недоразвитием мюллеровых протоков, нарушением их реканализации и неполным их слиянием.

Аномалии развития маточных труб встречаются редко. Описано удвоение (с одной или двух сторон) маточных труб, но чаще наблюдается недоразвитие или отсутствие одной маточной трубы, что, как правило, сочетается с аномалией развития матки. Атрезия маточных труб как самостоятельный порок практически отсутствует.

Аномалии развития матки чаще всего встречаются в следующих видах (рис. 3.10).

Uterus didelfus — удвоение матки и влагалища при их обособленном расположении. Оба половых аппарата разделены поперечной складкой брюшины. Эта аномалия обусловлена отсутствием слияния мюллеровых ходов, с каждой стороны имеется лишь один яичник. Обе матки обычно хорошо функционируют.

Скачано с портала MedWedi.ru

3.3. Аномалии развития половых органов

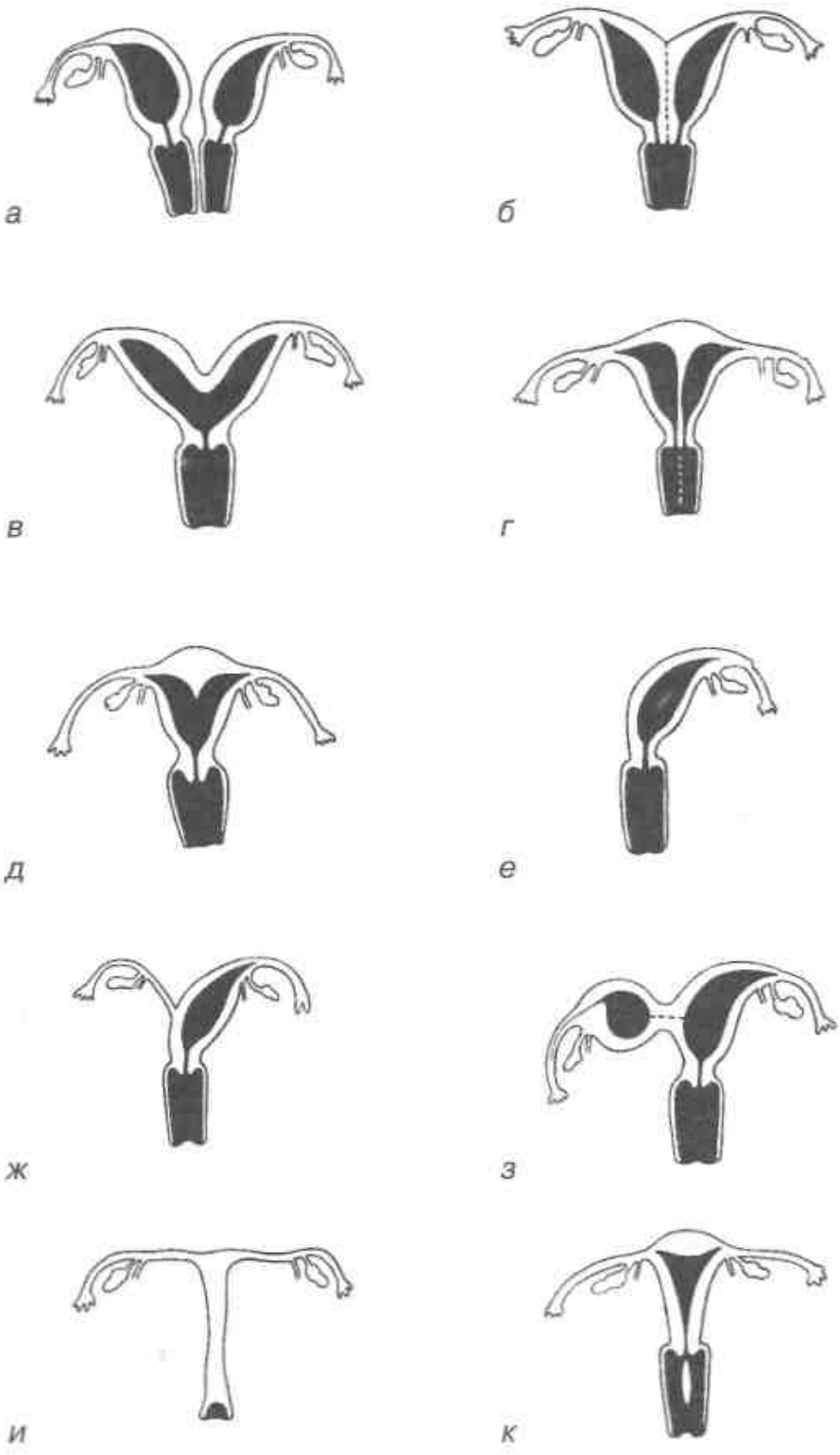


Рис. 3.10. Варианты аномалий (по [20]): а — uterus didelfus; *б* — bicornis bicollis; *в* — bicornis unicollis; г — septus duplex; *Д* — subseptus; е — unicornis; *ж, з* — bicornis (с рудиментарным рогом); *и* — bicornis rudimentarius solidus; *к* — vagina subsepta

Скачано с портала MedWedi.ru

Uterus duplex et vagina duplex — формируются так же, как и предыдущий порок, но на определенном участке органы соприкасаются или объединяются фиброзно-мышечной прослойкой. Одна из маток обычно бывает меньше по величине, и ее функциональная активность снижена. Со стороны уменьшенной в размере матки может наблюдаться атрезия девственной плевы или внутреннего маточного зева.

Uterus bicornis bicollis — при этой аномалии меньше выражено последствие неслияния мюллеровых ходов. Имеется общее влагалище, остальные отделы раздвоены. Обычно с одной стороны органы развиты хуже, чем с другой.

Uterus bicornis unicollis — удвоение выражено еще меньше. Мюллеровы ходы сливаются лишь на проксимальных участках. Двурогость матки почти не проявляется при uterus introrsum acruatus simplex.

Uterus bicornis с рудиментарным рогом — порок обусловлен значительным отставанием в развитии одного из мюллеровых ходов. Если рудиментарный рог имеет полость, то возможны два варианта: полость сообщается либо не сообщается с основной маткой.

Uterus unicornis — однорогая матка, этот порок редко встречается и зависит от глубокого поражения одного из мюллеровых ходов. Такая матка может быть полноценной в функциональном отношении.

Uterus bipartitus solidus rudimentarius vagina solida (известна под названием *синдром Рокитанского—Кюстера).* Влагалище и матка представлены тонкими соединительнотканными шнурами.

Особая патология матки выявлена при внутриутробном воздействии диэтилстильбэстрола. Rh. Kaufman и соавт. [98] описал несколько разновидностей патологического строения матки: Т-образная; Т-образная матка с маленькой полостью; Т-образная с маленьким сужением и Т-образная с сужением (см. также [70]).

Аномалии развития влагалища. Агенезия влагалища — первичное отсутствие влагалища вследствие утраты зародышем проксимальных отделов мюллеровых ходов. Поскольку нижняя треть влагалища формируется из урогенитального синуса, то даже при агенезии влагалища сохраняется незначительное углубление между большими половыми губами (не превышающее 2—3 см).

Аплазия влагалища — первичное отсутствие части влагалища, обусловленное прекращением канализации формирующейся вла-

Скачано с портала MedWedi.ru

галищной трубки, что в норме завершается на 18-й неделе внутриутробного развития.

Атрезия влагалища — полное или частичное заращение влагалища вследствие воспалительного процесса в период внутриутробного развития. Иногда во влагалище за девственной плевой образуется перегородка различной протяженности (vagina subsepta, vagina septa) и направления (поперечная или продольная).

Аномалии девственной плевы, вульвы и наружных половых органов. Атрезия (hymen occlusus) — полное отсутствие отверстия. Деформация вульвы может возникнуть, если во влагалище или в преддверие открывается заднепроходное отверстие.

Врожденная гиперплазия или гипертрофия наружных гениталий встречается редко. Гипертрофия малых половых губ может быть результатом мастурбаций; возможна и наследственная гипертрофия.

Клиника. Клинические проявления ВНАСГ в периоде полового созревания зависят от формы порока.

У всех девочек и девушек при разных формах ВНАСГ отмечается женский фенотип с хорошо развитыми вторичными половыми признаками и нормальной функцией яичников.

Такие пороки развития, как аплазия матки и влагалища, могут быть заподозрены при отсутствии менструаций в возрасте 15 лет и старше или при безуспешной попытке половой жизни. Пороки развития без задержки менструальной крови могут в период полового созревания не диагностироваться.

Из многочисленных пороков развития гениталий выраженные клинические проявления в период полового созревания имеют лишь те формы, которые сопровождаются задержкой оттока менструальной крови. К таким ВНАСГ относятся:

1) атрезия гимена;
2) аплазия части или всего влагалища при функционирующей матке (аплазия нижней, средней, двух третей, аплазия всего влагалища);
3) удвоение влагалища и матки с частичной аплазией одного из влагалищ;
4) добавочный замкнутый функционирующий рог матки.

Эти формы ВНАСГ впервые клинически проявляются с появлением менструальной функции. Для двух первых форм характерно сочетание ложной аменореи и болевого синдрома. Для третьей и четвертой форм, сопровождающихся односторонней задержкой от-

Скачано с портала MedWedi.ru

тока менструальной крови, наиболее характерна выраженная олигоменорея.

Таким образом, для всех вышеуказанных ВНАСГ ведущим симптомом является болевой синдром, появляющийся в пубертатном возрасте. Характер боли имеет свои особенности при разных формах ВНАСГ. В случаях атрезии гимена, когда влагалище относительно большое и способно к растяжению, болевой синдром обычно появляется при значительных размерах гематокольпоса. Размер гематокольпоса может соответствовать 6-7-месячной беременности. Боль имеет ноющий характер, нарастает по интенсивности; при большом размере гематокольпоса могут быть затруднены мочеиспускание и дефекация. Нередко при этой аномалии возникают гематометра и гематосальпинкс.

При аплазиях части влагалища боль возникает тем раньше и она и тем сильнее, чем меньше имеющаяся часть влагалища. Боль носит схваткообразный характер, интенсивность ее нарастает. Сначала боль повторяется строго периодически, а с течением времени становится постоянными. Размер гематокольпоса у этих больных меньше, чем при атрезии гимена, а гематометра и гематосальпинкс образуются часто. Затруднений мочеиспускания и дефекации не наблюдается.

У больных с удвоением матки и влагалища с частичной аплазией одного из влагалищ боль сопровождает каждую менструацию, причем альгоменорея чаще появляется через несколько месяцев после менархе (после образования гематокольпоса определенного размера). Характер боли такой же, как при аплазии нижней трети влагалища, локализация — обычно со стороны гематокольпоса.

Наиболее выражен болевой синдром при добавочном замкнутом роге матки. Боль схваткообразная, появляется через 4-6 мес. после менархе и сопровождает каждую менструацию.

По характеру боли можно заподозрить определенную патологию: ноющая боль характерна для гематокольпоса, схваткообразная — для гематометры.

Болевой синдром нередко обусловлен не только нарушением оттока менструальной крови, но и тем, что, согласно данным Goldstein [92], у 70 % девочек с ВНАСГ обнаруживается эндометриоз.

Иногда наблюдается гипертермия (37,0—37,8 °С) вследствие всасывания пирогенных веществ из мест скоплений крови или (реже) при нагноении (гематокольпоса, гематометры, гематосальпинкса).

Скачано с портала MedWedi.ru

Диагноз. Постановка диагноза не вызывает затруднений (если врач помнит об этом) лишь при атрезии гимена и аплазии части влагалища при функционирующей матке. При атрезии гимена осмотр наружных гениталий имеет решающее диагностическое значение. Просвечивающее цианотичная опухолевидное образование заставляет неперфорированный гимен набухать, а иногда выбухает вся промежность (рис. 3.11). В случаях атрезии гимена и аплазии части влагалища гинекологическое обследование выявляет в малом тазу или за его пределами опухолевидное образование тугоэластической консистенции (гематокольпос). При атрезии гимена на верхнем полюсе опухолевидного образования удается пальпировать матку. Определение матки и придатков при аплазии части влагалища часто затруднительно при наличии гематометры. Уточнению диагноза и определению протяженности аплазии помогают измерение длины влагалища за гименом посредством зонда и определение расстояния от нижнего полюса гематокольпоса до синуса по длине исследующего пальца.

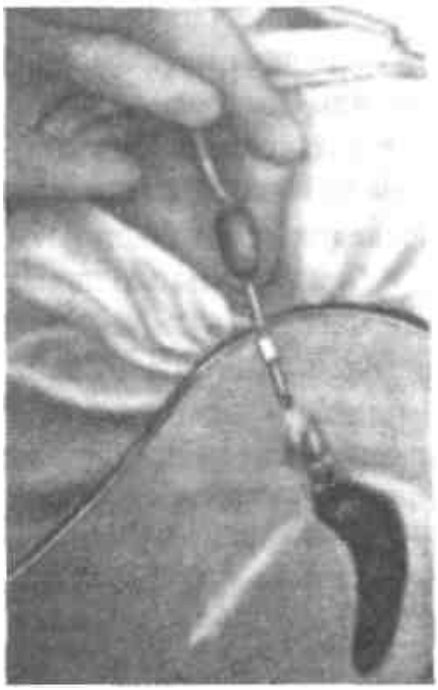


Рис. 3.11. Пункция влагалища в области заращенной девственной плевы (по [20])

При аплазии всего влагалища и функционирующей матки на месте влагалища пальпируется тяж, а в малом тазу определяется увеличенная, плотная, болезненная матка (гематометра). Иногда сбоку от матки пальпируется гематосальпинкс.

При удвоении влагалища и матки с частичной аплазией одного из влагалищ определяются матка и опухолевидное образование, несколько смещенное к одной из сторон таза (гематокольпос). Вторая матка обычно не определяется. При вагиноскопии наблюдается выбухание одной из стенок влагалища за счет гематокольпоса частично аплазированного второго влагалища.

При добавленном замкнутом функционирующем роге матки он пальпируется сбоку от нее (тесно прилегая к матке, размер которой соответствует возрасту) как небольшое, плотное, резко болезненное

Скачано с портала MedWedi.ru

образование. При вагиноскопии в этом случае отклонений от нормы не обнаруживается. В случаях аплазии влагалища и матки последняя при гинекологическом обследовании не определяется или на ее месте пальпируется тяж. Следует помнить, что при аплазии матки нередко имеется дистопированная в малый таз точка, которая при исследовании может быть принята за опухолевидное образование.

Окончательный диагноз, кроме случаев атрезии гимена и аплазии части влагалища, всегда требует применения дополнительных методов исследования. В доультразвуковую эру информацию получали при использовании рентгенографии малого таза в условиях пневмоперитонеума, экскреторной урографии (для определения состояния мочевыделительной системы) и ГСГ. Последняя показана при подозрении на двурогую матку, наличие в ней перегородки, при рудиментарном роге, если просвет его сообщается с полостью матки. Газовую гинекографию применяли при подозрении на аплазию влагалища и матки, полной аплазии влагалища и функционирующей матке, подозрении на гематосальпинкс.

За последнее десятилетие диагноз ВНАСГ в подростковом периоде устанавливают при УЗИ органов малого таза. Точность диагноза при УЗИ варьирует в зависимости от вида порока, однако при соответствующем опыте врача достигает 90-95 %. УЗИ может служить альтернативой лапароскопии [27, 85, 103] (рис. 3.12). Высокой

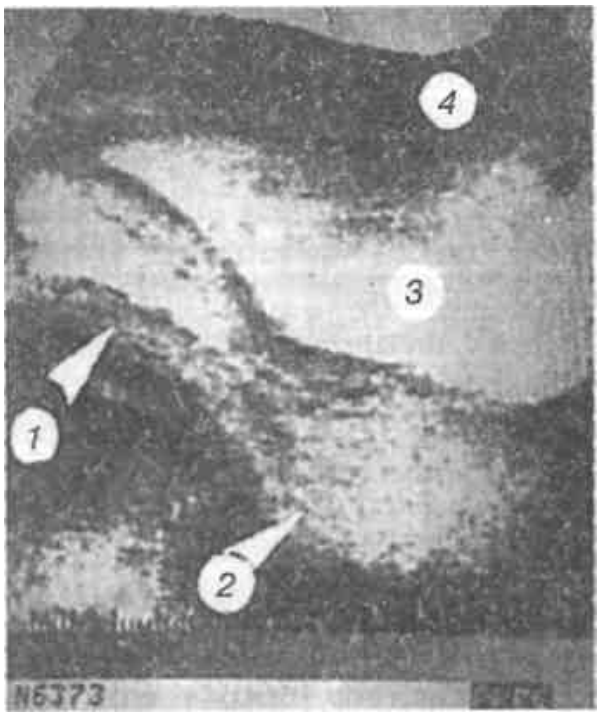


Рис. 3.12. Гематометра и гематокольпос больной Г., 14 лет (продольное сканирование):
1 — гематометра; *2* — гематокольпос; 3 — мочевой пузырь; 4 — передняя брюшная стенка

Скачано с портала MedWedi.ru

разрешающей способностью обладают такие современные методы диагностики, как компьютерная томография и ядерный магнитный резонанс. Последний является самым совершенным методом для диагностики ВНАСГ, ибо позволяет осуществить неинвазивную оценку органов и тканей без применения ионизирующей радиации или наполнения мочевого пузыря; можно получить изображение тканей тела матки, шейки и влагалища в любой проекции, а также оценить состояние эндометрия и лимфатических узлов. К сожалению, метод пока недоступен широкой сети здравоохранения 1107, 109].

Для уточнения диагноза иногда прибегают к лапароскопии и даже диагностическому чревосечению, которое при необходимости может быть превращено в лечебное: пластика, иссечение рудиментарных образований и т.п.

Генетические методы исследования имеют пока ограниченное значение. Тем не менее всегда следует обращать внимание на состояние репродуктивной системы у родственников I—II степени родства. Наблюдаемые изменения дерматоглифических показателей (увеличение общего гребешкового счета, количества завитков, выраженная исчерченность ладоней и другие характеристики) заставляют заподозрить нарушение на генном уровне, хотя кариотипирование, как правило, не выявляет патологии.

Для облегчения постановки диагноза формы ВАРГ у девушек можно рекомендовать признаки, приведенные в табл. 3.6.

Лечение зависит от формы ВНАСГ. При седловидной, однорогой матке, удвоении матки и влагалища никакого лечения не требуется. Достаточно знать о характере аномалии, чтобы в репродуктивном периоде правильно вести беременность и роды.

При атрезии гимена оперативное вмешательство очень просто: рассекают крестообразным разрезом (2 x 2 см) гимен и после удаления основной части скопившейся крови формируют края отверстия одиночными кетгутовыми швами.

В случае частичной аплазии влагалища оперативное вмешательство дает хорошие результаты. Рекомендуется в качестве предоперационной подготовки производить в вытяжение тканей по методике Б. Ф. Шерстнева [55] с помощью кольпоэлонгатора. В результате такой подготовки улучшается исход оперативного вмешательства. При сокращении стенок растянутой верхней части влагалища не происходит натяжения в области операционных швов. Подобную процедуру можно рекомендовать при небольших размерах гемато-

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица

Дифференциально-диагностические признаки ВНАСГ у девушек

Форма порока	Боль			Менструации	Гинекологический статус					Аномалии мочевыделительной системы
	Характер	Интенсивность	Периодичность		Гимен	Матка	Гематокольпос	Гематометра	Гематосальпинкс	
зия ги-	Ноющая	Нарастающая	Постоянная	—	Неперфорирован	Увеличена	Больших размеров	—	—	—
азия части всего влащща	Чаще схваткообразная	«	Ежемесячная, затем постоянная		С отверстием	Часто увеличена Всегда увеличена	Средних размеров Отсутствует	Часто Всегда	Редко Часто	Часто
рение влащща и матчастой зией одногалища	Ноющая	«	Ежемесячная	+	«	Увеличена	Значительных размеров	Часто второй матки	Иногда	Всегда
авочный нутый кционищий рог и	Схваткообразная	«	Ежемесячная, затем постоянная	+	«	«	Нет	Всегда в добавочном роге	Часто	Редко
азия матвлагаа	Редко, неопределенная	Не нарастает			«	«				Часто

Скачано с портала MedWedi.ru

кольпоса и нерезко выраженном болевом синдроме. Наибольшие трудности возникают при лечении очень редкой патологии — аплазии всего влагалища при функционирующей матке, особенно если в такой матке отсутствует шейка или в шейке отсутствует цервикальный канал. Попытки создания влагалища различными методами редко приводят к желаемым результатам, поэтому многие исследователи рекомендуют удалять матку в период полового созревания, а перед замужеством производить операцию создания искусственного влагалища. Некоторые хирурги добиваются успеха тем, что при создании влагалища освобождают влагалищную часть шейки матки, сохраняя функцию органа.

При аплазии матки и влагалища лечение сводится к созданию искусственного влагалища, причем нередко родители настаивают на операции сразу после установления диагноза. Нам представляется это не всегда целесообразным как ввиду сложности такой операции у девочек, так и потому, что пациентка должна осознавать необходимость кольпопоэза. Нередко оперативное вмешательство должно быть отложено до замужества [118].

Рудиментарный рог удаляют во время чревосечения.

При различных вариантах удвоения половых путей с нарушением оттока менструальной крови на стороне замкнутого влагалища делают максимальное иссечение его медиальной стенки с целью создания общего влагалища.

Прогноз. Во многих случаях после хирургической коррекции аномалии способность к зачатию не нарушается, но нередко возникают признаки угрожающего прерывания беременности. В родах почти всегда наблюдаются аномалии родовой деятельности склонность к гипотоническим кровотечениям. Аплазия матки и влагалища является абсолютной формой бесплодия.

Профилактика. Учитывая генез ВНАСГ при подозрении на генные дефекты при бесплодном браке или наличии выраженных форм ВНАСГ у супругов меры профилактики сводятся к большой осторожности в рекомендации лечения бесплодия из-за высокого риска наследования пороков. Рациональное ведение беременности, предупреждение профвредностей, фармакологических и бытовых отравлений, инфекционных заболеваний и затяжных стрессовых ситуаций, особенно в первой половине беременности, — все это способно значительно снизить риск возникновения врожденных пороков развития гениталий.

Скачано с портала MedWedi.ru

3.4. Воспалительные заболевания наружных половых органов у девочек и девушек

Определение понятия. Воспалительные заболевания гениталий у девочек и девушек — это воспаление наружных гениталий и влагалища, придатков матки и, реже, матки различной этиологии. При этом имеет место возрастная специфичность форм воспалительных заболеваний: в период детства — это чаще всего вульвовагиниты, а в период полового созревания — воспаления придатков матки и иногда матки.

3.4.1. Вульвовагиниты

В гинекологической заболеваемости периода детства вульвовагиниты занимают 1-е место [20].

Воспалительные заболевания наружных гениталий подразделяются на неспецифические и специфические (трихомоноз, гонорея). Среди неспецифических воспалительных заболеваний различают первичные и вторичные, которые в свою очередь делятся на неинфекционные и инфекционные. Первичные неспецифические воспаления вызываются непосредственным воздействием на гениталии физических (механических, термических), химических или инфекционных факторов.

Вторичные неспецифические воспаления являются следствием первичного общего (корь, краснуха, скарлатина, тонзиллит, энтеробиоз, пневмония, экссудативный диатез, сахарный диабет и др.) или местного (аппендицит, цистит, проктит и др.) заболевания. В зависимости от продолжительности неспецифические вульвовагиниты подразделяют на острые (не более 1 мес), подострые (до 3 мес.) и хронические (свыше 3 мес).

По локализации выделяют вестибулит, вульвит, кольпит.

3.4.1.1. Неспецифические воспаления

Возникновение *вулъвитов* и *вагинитов* обусловлено рядом анатомо-физиологических особенностей репродуктивной системы девочки. Кроме того, в патогенезе воспалительного процесса имеют значение нейрогуморальные и иммунобиологические особенности, присущие детскому возрасту.

Скачано с портала MedWedi.ru

К неинфекционным агентам относятся: механические (инородное тело, мастурбация, грубые швы трусов), термические (горячие ванны, спринцевания, грелки к промежности, несчастный случай, сопровождавшийся ожогом гениталий), химические (подмывание или спринцевание не подходящими по концентрации растворами, повышенная индивидуальная чувствительность к лекарственным веществам в обычной концентрации, пребывание девочки в атмосфере, запыленной раздражающими аэрозолями, плохая индивидуальная переносимость мазей, компрессов). Воспаление гениталий, начавшееся как неинфекционное, асептическое, в дальнейшем может поддерживаться присоединившейся микрофлорой.

Среди факторов, вызывающих воспаление половых органов, инфекционные занимают 1-е место. В 70% случаев причиной инфекционного воспаления являются бактерии и грибы, в 20 % — вирусы, в 10 % при однократном бактериологическом исследовании не удается выделить какую-либо патогенную флору. Почти в 50 % всех наблюдений констатируется смешанная инфекция.

Стафилококки и стрептококки по-прежнему занимают в этиологии воспаления гениталий видное место, но у девочек в отделяемом из очага воспаления все чаще стали идентифицировать кишечную палочку, энтерококк, гарднереллу и др. Нередко причиной воспаления становятся хламидии, микоплазмы (носительство *Mycoplasma hominis* обнаруживают у 7—10% девочек). К. Decker [79] отмечает, что у девочек пубертатного возраста «загрязнение» нижнего отдела половых путей более выражено, чем у взрослой женщины. Согласно данным автора, при развитии вульвовагинита из влагалища часто выделились микоплазмы, хламидии.

Наружные половые органы одновременно с другими областями тела нередко становятся местом локализации специфического процесса (дифтерия влагалища, воспаление влагалища, вызванное одним из возбудителей дизентерии, сыпь ветряной оспы на коже половых губ). Ослабление общих и местных защитных механизмов при острых инфекциях способствует инфицированию гениталий патогенной флорой или активизации условно-патогенных микроорганизмов. Еще в начале текущего столетия было установлено, что при инфекционных заболеваниях у девочек, в том числе при острых детских инфекциях, во всех отделах полового тракта нередко обнаруживаются многочисленные кровоизлияния, отечность, очаги полинуклеарной инфильтрации, иногда — вирусная или бактериальная инвазия.

Скачано с портала MedWedi.ru

Инфицирование при вульвовагинитах происходит различными путями: при непосредственном контакте, гематогенным, лимфогенным и, возможно (при вирусной этиологии), периневральным. Можно выделить различные факторы, способствующие развитию вульвовагинитов:

1. Анатомо-физиологические особенности гениталий у девочек: избыточная складчатость слизистых оболочек; низкая эстрогенная насыщенность; истонченность, замедленная пролиферация эпителия полового тракта; нейтральная или щелочная среда влагалища; недостаточное смыкание половых губ в задних отделах; преобладание во влагалище кокковой флоры; снижен местный иммунитет.

2. Эндогенные патологические факторы: анемия, системные заболевания крови; сахарный диабет; экссудативный диатез; гломерулонефрит, пиелит, цистит; инфантилизм; временное снижение общей иммунологической реактивности или иммунодепрессивные состояния, в том числе возрастная иммунологическая перестройка; наличие экстрагенитальных очагов острой или хронической инфекции; наличие полипов, кистом; злокачественная опухоль; длительное маточное кровотечение; скопление крови в рудиментарных образованиях; энтеробиоз.

3. Экзогенные патологические факторы: травма половых органов; попадание во влагалище инородного тела; неопрятность девочки; неоправданно частое подмывание или спринцевание; применение для подмывания концентрированных дезинфицирующих растворов.

4. Вредные привычки и алиментарные нарушения: неблагоприятные социально-бытовые условия, способствующие частому переполнению мочевого пузыря; запоры или нерегулярное опорожнение кишечника; переедание, злоупотребление пряностями, тонизирующими напитками, шоколадом, пищей, богатой экстрактивными веществами, аллергенами; курение или пребывание в прокуренном воздухе; употребление алкоголя; запыленность или загрязненность воздуха или воды агрессивными веществами (во время уроков труда; на производственной практике; при хранении родителями спецодежды дома); мастурбация; нарушение ритма сна и бодрствования; раннее начало половой жизни; снижение контроля за соблюдением правил личной гигиены на отдыхе, в школе, интернате.

Перечисленные особенности этиологии и патогенеза воспаления гениталий следует постоянно иметь в виду не только специа-

Скачано с портала MedWedi.ru

листу по гинекологии детского возраста, но и педиатру, детскому хирургу, эндокринологу, инфекционисту.

Клиника. Клиническое течение *неспецифических вульвовагинитов* отличается постепенным развитием и склонностью к подострому течению, в результате чего длительность заболевания исчисляется несколькими неделями и даже месяцами.

Несмотря на различие этиологических факторов воспаления, клинические проявления во многом однотипны: отмечаются жалобы на ощущение жжения после мочеиспускания, зуд и неинтенсивную боль в области наружных половых органов. Иногда наблюдается иррадиация боли в паховые области. Считается, что болевой симптом в большей степени свойственен вирусному поражению гениталий, нежели бактериальному. Характерно, что девочки в возрасте до 4—5 лет жалуются иногда на боль не в половых органах, а в бедре или в колене и при этом прихрамывают. Данная особенность, видимо, связана не столько с иррадиацией боли в ногу, сколько с присущей детям первых лет жизни плохой дифференциацией источника боли. Естественное чувство стыдливости иногда заставляет более старших девочек указывать вместо области истинной локализации боли на живот.

Общее состояние детей страдает мало, хотя известны случаи возникновения неврозов при воспалении, сопровождающемся зудом вульвы.

Почти всегда при вульвовагинитах наблюдаются четко отграниченная гиперемия и отек наружных половых органов, особенно соприкасающихся поверхностей больших половых губ и преддверия. Реже приходится видеть гиперемию и отек кожи не только наружных гениталий, но и промежности, внутренней поверхности бедер и даже подчревной области.

Постоянный признак воспаления гениталий — водянистые желтые или серозно-гнойные бели, впрочем редко принимающие исключительно гнойный характер. Бели довольно часто имеют ихорозный запах, особенно при воспалении, вызванном *E. coli.* В остром периоде бели могут быть обильными и иногда содержать примесь крови.

Бели, являясь признаком того или иного (не обязательно воспалительного) заболевания, беспокоят девочек, так как вызывают зуд, жжение, мацерацию, ухудшение общего самочувствия. По мнению М. Л. Лапченко и П. Ф. Карпова [31], при предварительном

Скачано с портала MedWedi.ru

анализе белей следует пользоваться классификацией, согласно которой истечения из половых путей делят на: 1) физиологическую гипертранссудацию, наблюдаемую в период новорожденности, в пубертатный период, во время беременности; 2) патологическую гипертранссудацию, сопровождающую вегетоневроз, аллергические заболевания, интоксикацию, экстрагенитальные инфекции, сахарный диабет и др.; 3) гипертранссудацию, вызванную местным воспалительным процессом инфекционного, механического или химического происхождения.

Диагноз. В установлении диагноза большую, иногда определяющую роль играет тщательный сбор анамнеза: экссудативный диатез в раннем детстве, аллергические дерматиты, совпадение воспаления гениталий с экстрагенитальным воспалительным процессом; длительное течение заболевания; указание на гигиенические погрешности, спринцевание концентрированными или горячими растворами и т.п. Должны быть приняты во внимание жалобы девочки на боль, появление патологических белей, дизурию.

При осмотре отмечают гиперемию, отечность, мацерацию преддверия, иногда ссадины, гиперпигментацию. Диагностическое значение имеют также перерастяжение отверстия девственной плевы, следы нечистоплотности, синехии. Одновременно следует осмотреть нижнюю часть живота, внутреннюю поверхность бедер, где также могут быть гиперемия и мацерация.

Иногда решающее значение приобретает метод вагиноскопии, особенно при рецидивирующем течении воспаления и подозрении на полипоз, новообразование, инородное тело, которые способны поддерживать воспаление (если подозрение на органические изменения или инородное тело отсутствует, то указанную диагностическую манипуляцию лучше отложить до стихания воспаления). Во время осмотра влагалища иногда обнаруживают кровянисто-фибринозные налеты, локализующиеся чаще в сводах, а также петехии и мелкие кровоизлияния, что свидетельствует об остром воспалительном процессе. Данные вагиноскопии позволяют с известной вероятностью предположить природу возбудителя. При стафилококковой и стрептококковой этиологии вульвовагинита наблюдаются пустулы, которые располагаются не только во влагалище, но и в преддверии, на коже бедер и ягодиц. Кроме того, при стафилококковом поражении слизистая влагалища выглядит гиперемированной, шероховатой, с мелкими кровоизлияниями. При воспалении, вызванном *E. coli,*

Скачано с портала MedWedi.ru

слизистая влагалища усеяна точечными кровоизлияниями и покрыта фибринозно-гнойным влажным налетом, издающим запах кала.

Обязательными диагностическими методами признаны бактериоскопический и бактериологический. Однако следует помнить, что обнаруженная в отделяемом из половых путей микрофлора не всегда является истинным этиологическим агентом. Желательно проверить посев отделяемого, причем среды с посевами целесообразно оставлять до 5—6-го дня с целью возможного выявления роста грибов. При подозрении на микоплазменную или вирусную инфекцию соскоб из влагалища исследуют иммунофлюоресцентным методом.

Поскольку в воспалительный процесс могут быть вовлечены смежные органы (мочеиспускательный канал, мочевой пузырь, прямая кишка), их тоже необходимо исследовать; в частности, следует приготовить мазки из отделяемого, выполнить бактериологическое исследование мочи.

Лечение. Девочки с физиологическими выделениями (гиперсекреция) нуждаются только в гигиеническом уходе. В случаях, когда воспаление имеет типичный характер, т.е. при первичном процессе в форме вульвовагинита, для ликвидации патологического процесса бывает достаточно наладить соблюдение гигиенических требований, которые сводятся к поддержанию частоты тела, промежности, наружных половых частей, а также частой смене предварительно проглаженного белья. Одновременно рекомендуется пересмотреть диету и, по возможности, уменьшить количество углеводов, исключить раздражающие вещества, увеличить употребление свежих овощей и фруктов. В типичных ситуациях амбулаторное лечение оказывается вполне эффективным, в упорных случаях показана госпитализация.

Более тяжелые проявления воспаления и частые рецидивы требуют, помимо соблюдения личной гигиены, во-первых, лечения основного заболевания (инфекционного, обменного и т.д.) и ликвидации других этиологических факторов общего характера; во-вторых, повышения защитных сил организма (витаминизация, десенсибилизация, стимулирующая терапия); в-третьих, проведения местных противовоспалительных процедур.

Местным процедурам, несмотря на непродолжительность курса, отводится большая роль. Показано осторожное промывание влагалища с помощью тонкого эластического катетера одним из

Скачано с портала MedWedi.ru

дезинфицирующих растворов: риванолом (1:5000), фурацилином (1:10 000), перекисью водорода (3% раствор). Применение раствора перманганата калия, борной кислоты, сальвина и тому подобных средств нежелательно. Для промывания влагалища можно использовать кипяченую воду, слабый раствор крахмала или 3% раствор лизоцима.

При лечении вульвовагинита эффективным бывает орошение влагалища различными растворами: 3% раствором питьевой соды, отваром ромашки (10 г на 1л), бадана (5 г на 1л), настоем листа шалфея (14 г на 1 л), отваром эвкалиптового листа (6 г на 1 л). Орошение влагалища не следует проводить более 3—5 дней.

Только при упорных вульвовагинитах, не поддающихся воздействию гигиенических процедур, орошению влагалища и применению физиотерапии (например, УФО), прибегают к местному введению антибиотиков, нитрофуранов, гормональных препаратов.

Так, на наружные половые органы можно нанести после подмывания фурацилиновую, цигероловую (10%) или оксолиновую (0,25%) мазь. Последняя особенно показана при подозрении на вирусную этиологию воспаления. Московский областной НИИ акушерства и гинекологии рекомендует при вирусном вульвовагините использовать человеческий лейкоцитарный интерферон в растворе путем распыления его во влагалище; курс лечения — 15-16 дней.

Местное применение антибиотиков практикуется лишь в исключительных ситуациях, а именно при рецидивирующих вульвовагинитах, когда доказана причинная роль определенной микрофлоры. Перед назначением антибиотиков полезно идентифицировать микрофлору и выявить ее чувствительность к антибиотикам. Антибиотики вводят путем орошения влагалища или в составе влагалищных палочек либо присыпок (вдувание с помощью резиновой груши). Получило распространение распыление во влагалище смеси следующего состава: экмолин (10 млн ЕД), пенициллин (300 000 ЕД), жидкий лизоцим (4 мл 0,25%); курс лечения — 8 дней.

Иногда применяются влагалищные свечи с антибиотиками: 1) пенициллин и неомицин по 100 000 ЕД; 2) полимиксин М и фуразолидон в дозировках, указанных ниже. Последняя пропись особенно показана при воспалении, вызванном *E. coli.* Свечи вводят 1 раз в день после промывания влагалища раствором фурацилина или другого дезинфицирующего вещества. Содержание компонентов в свечах изменяется в зависимости от возраста: до 1 года ис-

Скачано с портала MedWedi.ru

пользуют полимиксин — 20 000 ЕД, фуразолидон — 0,01 г; с 2 до 5 лет — 50 000 ЕД (0,03 г); с 5 до 10 лет — 100 000 ЕД (0,05 г); старше 10 лет — 200 000 ЕД (0,1 г); курс лечения — 5 дней. Широко применяется обработка преддверия влагалища линиментом синтомицина.

Иногда применяют препараты эстрогенов. Благоприятный терапевтический эффект эстрогенов заключается в оживлении пролиферации эпителия вульвы, влагалища, цервикального канала и тем самым в ускорении репаративных процессов и повышении защитных свойств слизистых оболочек. При этом создаются неблагоприятные условия для размножения посторонней микрофлоры. Гормонотерапия рассматривается как один из желательных элементов лечения при вялом, упорном течении заболевания и при неэффективности других (негормональных) видов терапии.

Побочных реакций эстрогенов удается избежать при назначении половых гормонов, не вызывающих стимуляции вторичных половых признаков и трансформации эндометрия, например сигетина (отечественный синтетический эстроген), овестина (органон, Нидерланды). Сигетин можно назначать в виде присыпок (разовая доза — 0,01 г) ежедневно в течение 20—30 дней либо в виде орошений влагалища 5—10 мл 0,05% раствора (гормон хорошо растворяется в горячей воде) в течение 10—14 дней.

У детей в возрасте 6—8 лет с рецидивирующим и тяжелым течением вульвовагинита рекомендуется применять мазь с эстрогенами по прописи: эстриол — 0,005 г, ланолин — 30 г. После подмывания мазь наносится на кожу в области наружных гениталий, процедуры проводятся ежедневно в течение 10 дней.

Иногда прибегают к комбинированному лечению эстрогенами и сульфаниламидами в форме влагалищных палочек, приготовленных по прописи: норсульфазол — 0,05 г, фолликулин — 500 ЕД, фурацилин — 0,1 г, ретинола пальмитат — 0,003 г, масло какао — 1,5 г. Палочки вводятся после спринцевания влагалища дезинфицирующим раствором, например 3% раствором перекиси водорода. Процедуры повторяются через 2—3 дня; курс лечения состоит из 5—7 процедур.

Следует помнить, что мазь с кортикостероидами, к которым иногда прибегают родители в виде самолечения, не следует применять ни при каких формах вульвовагинитов.

Болеутоляющее, противовоспалительное и репаративное действие оказывает мазь апилак (3%), орошение влагалища раствором

Скачано с портала MedWedi.ru

цитраля (1:20 000), рыбьим жиром или его препаратами (эктерицид). К такому орошению прибегают на заключительном этапе лечения. Чтобы стимулировать регенерацию пораженного воспалением влагалищного эпителия, рекомендуется назначать внутрь витамин А в обычных возрастных или заниженных дозах. Назначение цитраля и витамина А делает излишним применение половых гормонов.

Нормализация влагалищной микрофлоры и профилактика заселения случайными микроорганизмами достигается ликвидацией кишечного дисбактериоза и введением во влагалище бактерий, сходных по культуральным свойствам с палочкой Дедерлейна. Антагонистами многих патогенных микроорганизмов и грибов являются молочнокислые бактерии. После санации влагалища и вульвы детям полезно давать в пищу такие молочные продукты, как творог, простокваша, ацидофилин, а также молочный сахар по 5—10 г/сут. Влагалище орошают раствором лактобактерина, делают примочки из специально приготовленной простокваши или молочного колибактерина. Сухой лактобактерин (лактобациллин) выпускается в ампулах по 2—3 дозы и в таблетках по 1 дозе. Одновременно с местным применением препарат назначают внутрь за час до еды в 2—3 приема. Продолжительность лечения — не менее 10 дней. Суточные дозы для детей в возрасте до 6 мес. — 1—2 дозы, от 6 до 12 мес. — 2—3 дозы, от 1 года до 3 лет — 3—4 дозы, старше 3 лет и взрослым — 4—10 доз. Не менее эффективно местное и энтеральное применение одного из следующих препаратов: колибактерин, бифидумбактерин, бификол, бактисубтил и др. С успехом применяют молочнокислую смесь «Наринэ» как для профилактики рецидива вульвовагинита, так и для лечения; курс лечения состоит в однократном ежедневном закапывании в половую щель 3—5 мл смеси в течение 15—20 дней. Наибольший эффект дает проведение 3 курсов лечения с перерывом в 1 мес.

Микотический вульвовагинит. Более чем у 50 % девочек, страдающих вульвовагинитом, обнаруживают дрожжеподобные грибы. Из 12 видов грибов рода *Candida,* которые вызывают микозы у человека, на 1-м месте стоят *C. albicans, C. tropicalis, C. krusei.* Реже идентифицируют грибы рода *Paecilomyces* и др. Нередко возникают ассоциации грибов с бактериями и трихомонадами, генитальным герпесом, гонококком.

Микоз может возникнуть во всех возрастных периодах, однако наиболее подвержены ему девочки грудного и раннего детского

Скачано с портала MedWedi.ru

возраста, а также пубертатного. Надо помнить о возможности внутриутробного заражения плода кандидозом от больной беременной женщины. Однако чаще происходит интранатальное заражение новорожденной от больной матери или иной кандидоносительницы; при этом кандидозная флора во влагалище матери и на коже, в полости рта и во влагалище ребенка обычно идентична. У детей ослабленных, рожденных недоношенными или в асфиксии заражение, возникшее при прохождении по инфицированным родовым путям, может перерасти в генерализованный кандидоз и, даже, кандидозный сепсис.

Кандидоносительство наблюдается у 2—5 % здоровых девочек и девушек, причем дрожжеподобные грибы обнаруживаются не только во влагалище, но и, например, в крупных складках кожи, в наружном слуховом проходе, в полости рта, в аноректальной области. Заболевание кандидоносителей, когда оно возникает, расценивается как вторичное. Влагалищно-вульварная локализация воспаления регистрируется у 6—7 % больных [28]. Кандидоз чаще возникает при снижении защитных сил организма (гиповитаминоз, изнуряющие общие заболевания), заболевании туберкулезом, эндокринной патологии (гипогонадизм, гипотиреоидизм, сахарный диабет, нарушение функции надпочечников), болезни Боткина, лимфогранулематозе, желудочно-кишечных расстройствах, первичной и вторичной иммунной недостаточности. У девочек, страдающих сахарным диабетом, заболеваемость кандидозом различной локализации увеличена в 5—7 раз. Почти всегда в процесс вовлекаются кишечник и полость рта. У каждой 2-й девочки, заболевшей кандидозом, имеется грибковое воспаление гениталий, которое рассматривается лишь как частное проявление общего заболевания. Необоснованное или неумелое использование антибиотиков широкого спектра способствует возникновению кандидоза, затем делает его течение торпидным, а иногда приводит к генерализации процесса.

Клинические проявления влагалищного кандидоза сводятся к отеку и гиперемии наружных половых органов, жалобам на жжение при мочеиспускании, зуду в области наружных гениталий и появлению сливкообразных гнойных белей с кисловатым запахом. В белях могут встречаться глыбки, состоящие из микотических масс творожистого вида. В преддверии влагалища и на его слизистой оболочке можно различать островки тонкого сероватого налета, который в отличие от дифтерии влагалища легко снимается. Расположение

Скачано с портала MedWedi.ru

белесовато-серого налета вдоль линии смыкания половых губ и около клитора напоминает скопление смегмы, как бывает у нечистоплотных девочек. В процесс иногда вовлекаются кожа промежности и внутренних поверхностей бедер, складки паховой области, где отмечаются гиперемия, отек, пустулезные высыпания, мацерация. Могут наблюдаться явления хронического цистита. Характерно, что в 50 % случаев у девочек с генитальным кандидозом обнаруживается географический язык, а также микотический стоматит.

Дополнительную диагностическую ценность представляет обнаружение крупных красных очагов поражения кожи с белесоватым отслаивающимся эпидермисом по периферии. Эти очаги локализуются в паховых и подмышечных областях, в складках под молочными железами. Больные ощущают в этих участках зуд.

Лабораторная диагностика кандидоза обычно складывается из трех частей: микроскопирования, посева на питательные среды и серологического исследования. Успешность диагностики зависит от правильности взятия материала для лабораторного исследования. Материал собирают прокаленной петлей, ватным тампоном, ложечкой, шприцем, которыми снимают налет со слизистых, с периферии пораженных участков, не вызывая кровотечения. Иногда грибы следует искать в центрифугате асептично взятой мочи или в слизистом отделяемом из прямой кишки.

Для лабораторного исследования на дрожжеподобные грибы используют свежевзятый материал. При невозможности быстро провести исследования материал сохраняют в холодильнике, поместив его в консервант — обычно смесь глицерина и 10% раствора натрия хлорида или 30% раствора глюкозы. К консервантам следует добавлять антибиотики, например пенициллин со стрептомицином. При соблюдении этих условий грибы *Candida* сохраняются 2—3 сут [28].

Известно, что грибы рода *Candida* существуют в двух формах: хламидоспоры и дрожжеподобной клетки. Если путем микроскопирования обнаруживаются псевдомицелии, то прогноз относительно клинического течения кандидоза хуже, чем при нахождении дрожжеподобных клеток. Обнаружение помимо грибов кокковой и палочковой флоры с присутствием большого количества лейкоцитов тоже свидетельствует о более выраженной клинической картине воспаления.

Необходимо дифференцировать кандидоз от кандидоносительства. Сделать это можно после 3—5-кратных посевов с перерывами

Скачано с портала MedWedi.ru

в 5 дней: нарастание числа колоний свидетельствует (с учетом клинической картины) против кандидоносительства.

Лечение. Обязательное условие успешного лечения кандидоза вульвы и влагалища — это обнаружение и ликвидации основного заболевания. Речь идет о сбалансировании (но не снижении) в рационе углеводных компонентов, лечении сахарного диабета, нормализации функции щитовидной железы, яичников, пересмотре антибиотикотерапии, сокращении применения кортикостероидов или отказе от необоснованного их назначения. Показаны средства общеукрепляющей, десенсибилизирующей и стимулирующей терапии, включая витаминотерапию: витамины А, B_1 B_6, B_{12}, С.

К особенностям кандидозного вульвовагинита, с которыми следует считаться, относится упорное течение болезни и склонность к рецидивам. Во избежание рецидивов местное и общее специфическое лечение состоит не менее чем из 3 курсов продолжительностью по 10—14 дней с 7—10-дневными перерывами.

Вульву или влагалище ежедневно обмывают или орошают 2% раствором тетрабората натрия или гидрокарбоната натрия, а затем применяют специфические медикаментозные средства. Маленьким девочкам целесообразно назначать левориновую мазь (содержит 500 000 ЕД в 1 г), которую наносят 2 раза в день на вульву, область наружного отверстия мочеиспускательного канала и заднего прохода. Более старшим девочкам при наличии дрожжевого кольпита эта мазь вводится во влагалище. У этого же контингента больных возможно применение вспенивающихся вагинальных таблеток леворина. Таблетки предварительно увлажняют кипяченой водой. Хорошо переносится 0,2—1,0% декаминовая мазь, оказывающая выраженное фунгицидное действие. Кроме того, для местного лечения могут использоваться присыпки из измельченных таблеток, влагалищные шарики или палочки, содержащие по 250 000—500 000 ЕД нистатина. Для каждого очередного курса применяют мазевую форму одного из следующих препаратов: нистатин, леворин, декамин, клотримазол (канестен), дермозолон, микосептин и др. Дермозолон особенно показан при смешанной кандидобактериальной инфекции. Следует помнить о возможных раздражающих (например, под воздействием канестена) или аллергических (например, от микосептина) реакциях. Применяя присыпки из леворина, следует опасаться попадания его в дыхательные пути, где он оказывает легкое раздражающее действие.

Скачано с портала MedWedi.ru

В перерывах между курсами местного специфического лечения приводят ежедневные орошения влагалища или смазывание вульвы слабыми (1:5000) водными растворами анилиновых красителей, например метиленового синего, пиоктанина, генцианового фиолетового, основного фуксина, малахитового зеленого. Можно проводить осторожное орошение влагалища 20% раствором буры в глицерине, 1% раствором йодинола или 0,25% раствором нитрата серебра. Каждый день один препарат заменяют другим. Это сочетание средств становится единственным способом лечения при плохой переносимости фунгицидных антибиотиков и других специфических препаратов.

Эффективность лечения увеличивается при сочетанном применении антифунгицидных средств местно и внутрь. Общее лечение становится обязательным при неэффективности местного, в частности при рецидивировании процесса, а также при генерализованных формах. Назначают такие высокоэффективные препараты, как нистатин, леворин, в особых случаях — микосептин, производные 8-оксихинолина, имидазола; в качестве резерва — амфотерицин или менее токсичный полусинтетический препарат амфоглюкамин.

Суточная доза нистатина для детей в возрасте до 1 года составляет 200 000-300 000 ЕД, от 1 года до 3 лет — 300 000-400 000 ЕД, в возрасте старше 3 лет — 500 000-800 000 ЕД, старше 10 лет — 3 000 000 ЕД, после 15 лет, как у взрослых, — 6 000 000 ЕД. Указанные дозы разделяют на 4 приема после еды; воздействие препарата более эффективно, если таблетки сосать, а не проглатывать целиком. При лечении детей предпочтение отдается леворину, так как в отличие от нистатина он не токсичен, легче переносится, не обладает неприятным вкусом, не кумулируется. Возможные аллергические осложнения (сыпь, отеки, эозинофилия) обычно исчезают после отмены препарата. При сахарном диабете, бронхиальной астме, повышенной индивидуальной чувствительности леворин противопоказан. Для детей, не достигших 2-летнего возраста, суточная доза леворина составляет 25 000 ЕД на 1 кг массы тела, с 2 до 6 лет — 20 000 ЕД/кг, в возрасте с 6 до 15 лет назначают по 250 000 ЕД 3—4 раза в день, в более старшем возрасте — так же, как и взрослым.

Перспективными препаратами при вульвовагинитах смешанной этиологии являются производные имидазола, например клотримазол (канестен). На пораженные поверхности тонким слоем нано-

Скачано с портала MedWedi.ru

сится 1% крем или 1% водный раствор. Препаратом обрабатывают слизистую преддверия, кожу промежности, включая область ануса. Клотримазол берут в минимальной разовой дозе; для втирания в слизистую вульвы и кожу промежности достаточно нескольких капель 1% раствора. Процедуру выполняют 2—3 раза в день в течение не менее 14 дней. При кольпите дополнительно вводят влагалищные таблетки, содержащие 0,1 г препарата, 1-2 раза в сутки в течение 10 дней. В дальнейшем приступают к восстановлению нормальной флоры влагалища (см. выше).

Вирусный вульвовагинит. В детском возрасте чаще встречается вирусный вульвит, чем вагинит или цервицит (последний встречается у девушек, живущих половой жизнью). Вирусная природа воспалительного процесса обусловлена урогенитальным вирусом, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, папилломавирусом, аденовирусом, вирусом Коксаки, гриппа и парагриппа. Иногда встречается смешанная вирусная инфекция, которую отличает более выраженная клиническая картина, чем моноинфекции.

Первичный герпетический вульвит может протекать одновременно с герпетическим гингивостоматитом. *Генитальная герпетическая инфекция* может передаваться как половым, так и (чаще) неполовым путем. Возможно трансплацентарное инфицирование, однако чаще заражение происходит в момент прохождения новорожденного по родовым путям матери, страдающей генитальным герпесом. Описаны случаи заражения детей во время их купания матерью, у которой имелось герпетическое поражение кожи рук.

Цитомегаловирус тоже может проникнуть через плацентарный барьер и вегетировать в организме ребенка многие годы. Вирус урогенитальной инфекции поражает новорожденного в момент прохождения по инфицированным родовым путям матери. При этом кроме цистита, уретрита, вульвита возникает и конъюнктивит, появляющийся на 7—9-й день жизни ребенка.

Клиника. При герпетическом поражении половых органов девочки жалуются на боль, зуд, жжение в области вульвы. На вульве (реже — на стенках влагалища) видны мелкие водянистые пузырьки на отечном, инфильтрированном, несколько гиперемированном основании. Через 5—7 дней пузырьки вскрываются, образуя эрозивно-язвенные изъязвления, которые либо покрываются желтоватым струпом, либо инфицируются. Вследствие слабого иммунитета рецидив герпеса может возникнуть уже через 1,5—3 мес.

Скачано с портала MedWedi.ru

Лечение. Антибиотикотерапия (сигмамицин, левомицетин, окситетрациклин внутрь и местно) эффективна лишь в случаях бактериальной инфекции. При наличии вирусного поражения основное внимание уделяется местному лечению, как симптоматическому (смазывание пораженных поверхностей камфорным кремом), так и этиопатогенетическому. В течение 3 дней вульву смазывают 3 раза в день 5% раствором 5-йод-2-дезоксиуридина в диметилсульфоксиде. Эффективны аппликации в течение 2 нед. 30% мази с интерферономогеном ИВС или ЖЭВ либо с интерфероном (500 ЕД в 1 г мази). Заметен лечебный эффект (особенно при применении в 1-ю неделю заболевания) ряда мазей: теброфеновой, оксолиновой, флореналевой, риодоксоловой, бонафтоновой, мази с интерфероном (интерферон — 7500 ЕД, ланолин — 15,0 г).

Указанные мази эффективны и в отношении остроконечных кондилом, к лечению которых приступают, предварительно исключив гонорею и сифилис. Кроме того, при папилломах вульвы используют повязки с раствором эндоксина (цитостатик). Хирургическое лечение (иссечение, криотерапия, диатермокоагуляция) показано при рецидивирующих или больших кондиломах.

Следует помнить, что пиелонефрит у девочек часто (в 70 % случаев) сопровождается вторичным воспалением вульвы и влагалища, которое в свою очередь поддерживает развитие инфекции в мочевыводящих путях и почках. Однако пиелонефрит и вульвовагинит могут протекать независимо друг от друга. Наконец, в ряде случаев симптомы пиелонефрита ошибочно принимают за вульвит и кольпит. При проведении дифференциальной диагностики целесообразно воспользоваться следующей схемой (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Дифференциальный признак	**Неспецифический вульвовагинит**	**Пиелонефрит**
Синдром интоксикации	Слабо выражен	Выражен значительно, возможны менингеальные симптомы
Болевой синдром	Слабо выраженная боль внизу живота или в области промежности	Боль в животе. У старших детей — боль в пояснице
Дизурия	Ощущение жжения при мочеиспускании	Часто поллакиурия, никтурия, болезненность при мочеиспускании

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 3.7

Дифференциальный признак	**Неспецифический вульвовагинит**	**Пиелонефрит**
Клинический анализ мочи: лейкоцитурия протеинурия	За счет нейтрофилов Отсутствует или следы белка	За счет лимфоцитов Имеется
цилиндроурия	Нет	Зернистые цилиндры (редко)
фракционный анализ	Лейкоциты имеются только **в** 1-й порции мочи	Лейкоциты и в 1-й и во 2-й порции мочи
функция почек	Не нарушена	Нередко нарушена
симптом Голъд-флама—Пастернацкого	Отрицателен	Нередко положителен

Диагноз и дифференциальный диагноз проводятся совместно с нефрологом; при сочетании вульвовагинита и пиелонефрита лечение назначается двумя специалистами.

3.4.1.2. Специфические воспаления

Трихомонадный кольпит. Среди микроорганизмов, вызывающих вульвовагинит и кольпит у девочек, влагалищная трихомонада встречается сравнительно редко — в 4 % случаев. Одной из причин увеличения заболеваемости трихомонозом среди подростков считают начало половой жизни в более раннем, чем прежде, возрасте.

Заражение девочек, находящихся в «нейтральном» или препубертатном периоде, происходит почти исключительно бытовым путем, а также при прохождении плода по инфицированным родовым путям матери.

Для клинической картины характерны обильные гноевидные зеленоватые пенистые бели, раздражающие кожу наружных половых частей, промежности и бедер. По сравнению со взрослыми для девочек менее характерен зуд на этих участках. Нередко наблюдается отек наружных половых органов. Почти непременным спутником трихомонадного воспаления гениталий является уретрит. Девочки жалуются на частое и болезненное мочеиспускание. Наружное отверстие мочеиспускательного канала выглядит гиперемированным, отечным; нередко виден гной, поступающий из уретры.

Скачано с портала MedWedi.ru

При вагиноскопии отмечаются отечность и покраснение стенок влагалища и слизистой шейки матки.

В диагностике решающим фактом является обнаружение трихомонад в нативном или окрашенном мазке. Нередко имеется симбиоз трихомонады с грибами, с микробной или вирусной флорой.

Лечение. Основные принципы лечения те же, что и при неспецифических вульвовагинитах. Совершенно обязательно использование специфических лекарственных средств: нитрамидазина, тинидазола (фазижин) и наиболее распространенного препарата — метронидазола (флагил, трихопол); эти средства имеют высокую эффективность при пероральном применении.

Максимальная суточная доза трихопола для девочек до 5 лет — 0,25 г, с 5 до 10 лет — 0,5 г, с 11 до 15 лет — 0,75 г. Курс лечения — 8—10 дней. Рецидивирование воспаления заставляет прибегнуть, помимо перорального пути введения одного из названных средств (повторный курс), еще и к местному — в виде присыпок (вдуваний) или влагалищных палочек (ежедневно половина суточной дозы).

Проводя повторный курс, лучше для местного применения назначать трихомонацид, фуразолидон, нитазол: влагалище через тонкий катетер орошают 1% раствором натрия гидрокарбоната, после чего в полость влагалища вводят суспензию нитазола (1—2,5%). Продолжительность местного лечения совпадает с продолжительностью курса общего лечения.

Маленьким девочкам (до 3-летнего возраста) рекомендуется ежедневное введение во влагалище 1 мл 1% водного раствора метиленового синего. Курс — 7 дней.

Осарсол у детей не применяется.

Ребенка допускают в детский коллектив лишь после выздоровления (3-кратное через день отрицательное бактериоскопическое исследование).

При проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в каждом конкретном случае необходимо выяснить вопрос о путях заражения трихомонозом. Врач должен постоянно помнить, что трихомоноз — частый спутник гонореи.

Гонорея — инфекционное (возбудитель — гонококк) заболевание всего организма с преимущественным вовлечением в процесс слизистых оболочек органов мочевой и половой систем. У большинства заболевших девочек источником заражения оказывается больная мать, реже — другие родственники или обслуживающий

Скачано с портала MedWedi.ru

персонал. Путь заражения в основном (90 %) внеполовой: через общую постель, судно, мочалку и другие предметы, загрязненные выделениями больного гонореей.

Заражение может произойти еще внутриутробно — от больной беременной женщины. Гонококки проникают от матери в околоплодные воды через макроскопически не измененные плодные оболочки либо через нарушенный плацентарный барьер. Известно, что патологическое увеличение проницаемости оболочек и плаценты связано с предшествующим неспецифическим воспалительным процессом в названных провизорных органах, а также с дегенеративными изменениями в них при перенашивании, позднем токсикозе беременных и др. Возможно инфицирование новорожденного во время прохождения по родовым путям.

В более старшем возрасте заболеваемость гонореей снижается, причем все большее значение приобретает половой путь заражения.

Гонококк, попав на слизистую оболочку половых путей, может распространяться по лимфатическим сосудам, реже — через кровоток.

До 70 % девочек, заболевших гонореей, одновременно страдают трихомонозом. Иногда воспаление поддерживается еще и стафилококками или вирусами. Все это требует особой тщательности при проведении бактериологической диагностики, тем более что иногда приходится дифференцировать гонококки от других кокков рода *Neisseria* или сталкиваться с новыми модификациями гонококка.

По современной классификации, различают следующие формы гонореи: свежую (острую, подострую, торпидную), хроническую и хроническую обостренную.

Гонорею называют свежей, если длительность заболевания не превышает 2 мес, хронической — если длительность заболевания превышает 2 мес. или если невозможно уточнить продолжительность патологического процесса.

При отсутствии лечения примерно через 1,5—2 мес. четко очерчивается очаговость процесса, имевшего до этого диффузный характер. С этого же времени гонорея приобретает латентное течение и именуется хронической. Последняя под влиянием различных причин может обостряться.

Иногда говорят о бессимптомном варианте клинического течения гонореи. Этот термин нуждается в уточнении. При субъективно бессимптомной форме гонореи существуют объективные признаки

Скачано с портала MedWedi.ru

воспаления и в отделяемом обнаруживают гонококк, при гонококконосительстве признаки воспаления отсутствуют.

У девочек чаще всего встречается нисходящая гонорея: вестибулит, бартолинит (не ранее 5-летнего возраста), кольпит, эндоцервицит. В отличие от взрослых у девочек гонококк проявляет тропизм не только к цилиндрическому, но и к многослойному плоскому эпителию половых путей. С наступлением менархе опасность развития восходящей гонореи (эндометрит, сальпингит, пельвиоперитонит) увеличивается.

Клиника. Клинические проявления гонореи у девочек имеют ряд особенностей. Так, независимо от локализации гонореи, на первый план нередко выступают симптомы раздражения гонотоксином ЦНС: раздражительность, бессонница, снижение аппетита. Лихорадка бывает сильно выраженной. Одной из самых характерных черт гонореи у девочек считают многоочаговость поражения, т.е. помимо воспаления половых органов гонорейный процесс распространяется на уретру (96%), прямую кишку (до 90%), слизистые оболочки носа, глаз. Вместе с тем у детей почти не диагностируют гонорейных артритов и миозитов.

Диагноз. Правильной диагностике способствует указание на неблагополучный эпидемиологический анамнез, а также жалобы на обильные гнойные бели и дизурию. Гной из влагалища, стекая на промежность и соприкасающиеся поверхности бедер, раздражает кожу, приводя к мацерации и инфицированию прямой кишки.

Кожа больших и малых половых губ, а также слизистая оболочка преддверия отечны, гиперемированы. При хронической форме гонореи можно наблюдать разрастание остроконечных кондилом. При свежей гонорее вагиноскопия выявляет отечность и гиперемию слизистой оболочки влагалища и влагалищной части шейки матки, при хронической гонорее слизистые оболочки бледные, с очагами гиперемии.

Гонорейный уретрит сопровождается болезненностью мочеиспускания, отечностью наружного отверстия мочеиспускательного канала и гнойным отделяемым из уретры (особенно во время влагалищных манипуляций, например при вагиноскопии). В хронической стадии ни одного из названных симптомов может не быть.

Гонорейный проктит распространяется на небольшой (3-4 см проксимальнее сфинктера) отрезок прямой кишки. При этом иногда имеются жалобы на зуд в области ануса, болезненность при де-

Скачано с портала MedWedi.ru

фекации и появление примеси гноя в стуле. При осмотре видны отечность и гиперемия складок вокруг заднего прохода, нередки трещины и гнойное отделяемое.

Окончательный диагноз гонореи устанавливается лишь тогда, когда хотя бы из одного очага удается выделить (бактериологически либо бактериоскопически) гонококк. Взятие мазков теряет смысл, если в течение предшествующих 3—4 дней проводилась антибиотикотерапия.

Поскольку единственным условием диагностики гонореи является идентификация в мазках гонококка (а это возможно при остром процессе), то при торпидном или хроническом течении заболевания приходится прибегать к провокации. У детей допускается химический вид провокации (смазывание слизистых перекисью водорода, водным или глицериновым 1% раствором Люголя, 0,5—1% раствором нитрата серебра), физический же (длительная диатермия) почти не применяется. Существует еще и биологический вид провокации (поливалентной гоновакциной — 1,5-2 млн микробных тел), который не применяется в возрасте младше 3 лет. На практике провокация заключается в комбинации химического и биологического вариантов. Вслед за этим из отделяемого всех возможных очагов делают мазки с периодичностью 24, 48 и 72 ч с целью проведения бактериоскопического исследования. Одновременно берут материал для культуральной диагностики, которая у девочек особенно показана ввиду затруднительной идентификации гонококка лишь одним бактериоскопическим методом и дополнительных сложностей с выявлением источника заражения. С наступлением периода полового созревания естественной провокацией служат менструации. Мазки берут в течение 3 дней, начиная со 2-го дня цикла, на 4-й день цикла производят посев отделяемого на специфическую среду асцит-агар.

Серологические реакции на гонорею в настоящее время почти не применяются, за исключением реакции Борде—Жангу которая в отдельных сомнительных случаях хронической формы гонореи может указывать (при положительном варианте) на то, что от момента заражения прошло не менее 3—4 нед.

После подтверждения диагноза гонореи врач должен заполнить специальное извещение («Извещение о венерическом больном», учетная форма № 281). Если при лабораторном исследовании гонококк не обнаружен, а клинические и анамнестические данные по-

Скачано с портала MedWedi.ru

дозрительны на гонорейную инфекцию, предпринимаются попытки уточнить диагноз, но форму № 281 не заполняют.

Лечение гонореи проводится дерматовенерологом. Вопрос о возможности посещения детского коллектива также решается в вендиспансере.

Прогноз вульвовагинитов зависит от своевременности и адекватности терапии. Как правило, прогноз благоприятный, но с переходом в хроническую форму могут развиваться гипопластические процессы в слизистой оболочке влагалища: на бледном фоне слизистой оболочки появляются очаги гиперемии и гиперпигментации, иногда — лейкоплакия.

Длительно существующие вульвовагиниты могут способствовать формированию синехий (сращение малых и больших половых губ друг с другом, возникающее в раннем детстве), образованию Рубцовых изменений во влагалище, в наружном зеве. В период половой зрелости, при родах рубцовые изменения родовых путей могут неблагоприятно сказаться на исходе родов.

При возникновении синехий, если они не сопровождаются нарушением естественного оттока мочи, применяют местное лечение мазью с эстрогенами (марлевые полоски, пропитанные фолликулиновой мазью: folliculini — 50 000 ЕД, lanolini — 30,0 г в течение 2 нед.). При грубых синехиях, особенно при затруднении мочеиспускания, следует прибегнуть к разъединению синехий с последующим применением мази с эстрогенами во избежание рецидива. В период полового созревания синехий исчезают спонтанно.

Профилактика. В различные возрастные периоды профилактика вульвовагинитов различна. У новорожденной девочки опасность воспаления гениталий непосредственно связана с инфицированием рожениц, поэтому во время беременности необходима санация половых органов матери. Кроме того, у новорожденной девочки необходимо тщательное соблюдение гигиены наружных гениталий с первых дней жизни, поскольку некоторые факторы, свойственные этому периоду, способствуют возникновению вульвитов. К таким факторам относится скопление между малыми и большими половыми губами первородной смазки и слущенного эпителия, выделения из половой щели слизи, которая совместно с мочой попадает на наружные половые органы, вызывая их мацерацию, гиперемию, опрелость.

Для предупреждения специфического вульвовагинита необходимо закапывать в половую щель сразу после рождения несколько

Скачано с портала MedWedi.ru

капель 2% раствора нитрата серебра (при подозрении на гонорею у матери). Необходимо тщательное соблюдение гигиены матери, чтобы не передавать девочке каких-либо контагиозных заболеваний половых путей и, прежде всего, трихомоноза, гонореи, хламидиоза и т.д.

В период детства во избежание возникновения вульвитов особое внимание следует обращать на недопустимость стирки детского белья в синтетических моющих средствах, использование отбеливателей (лучше пользоваться хозяйственным и детским мылом).

Следует помнить, что трусики девочки не должны быть тесными с грубыми швами, из синтетики (что способствует возникновению дерматита, мастурбации, опрелости с последующим воспалением наружных гениталий).

Профилактикой вульвовагинитов служит и обязательное подмывание наружных гениталий девочки сначала матерью, а после 3—4 лет следует обучить правильной методике обмывания наружных гениталий и саму девочку. Другая мера профилактики вульвовагинитов — своевременная борьба с глистной инвазией, особенно с энтеробиозом.

В период полового созревания гигиена наружных гениталий не менее важна, особенно в дни менструаций.

Большое значение в профилактике специфических вульвовагинитов имеют половое воспитание и своевременное информирование девочек и девушек о венерических заболеваниях.

3.5. Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек и девушек

Определение понятия. К воспалительным заболеваниям внутренних гениталий у девочек и девушек относятся эндоцервицит, эндометрит, сальпингоофорит, периметрит, пельвиоперитонит. Как и при вульвовагинитах, воспалительные процессы внутренних половых органов разделяются на неспецифические (чаще) и специфические (редко). По локализации чаще всего встречаются сальпингоофориты.

Частота. За последние два десятилетия отмечается значительное увеличение частоты сальпингоофоритов с 1,07—3,1 % [47] в 1970-е до 7,1-18% в 1980-е гг. [26].

Скачано с портала MedWedi.ru

Этиология и патогенез. Как показали наши исследования, часто воспалительный процесс внутренних гениталий у девочек и девушек возникает после оперативных вмешательств по поводу аппендицита, пороков развития внутренних половых органов и операций на придатках матки. Не менее часто возникновению воспаления внутренних половых органов (ВВПО) способствует отягощенный преморбидный фон, к которому относятся заболевания ЖКТ, гепа-тобилиарной системы, частые инфекционные заболевания, среди которых особое место занимает хронический тонзиллит.

Изучение хода заболевания позволяет выделить ряд провоцирующих факторов, среди которых чаще всего отмечаются обострения уже имеющихся заболеваний ЖКТ и хронического тонзиллита, острые респираторные заболевания и т.д.

Особую группу представляют пациентки, ВВПО у которых начинается после оперативного вмешательства по поводу аппендицита, частота которого в период полового созревания значительно возрастает [10,17]. Предполагают, что набухание яичника при созревании фолликула и последующий разрыв фолликула с истечением ликвора, богатого эстрогенами, приводит к катаральной реакции аппендикса. Характерно, что именно на возраст 10—14 лет приходится пик заболеваний аппендицитом и аднекситом, причем в этом возрасте преобладают катаральные формы аппендицита. Согласно данным Е. Г. Дехтярь [10], воспалительным изменениям в аппендиксе в 12,5-68,2% случаев сопутствует ВВПО, причем поражение правых придатков отмечено в 91,3 % случаев, а левых — только в 8,7 %. Возникающее ВВПО при этом может быть вторичным, но не исключена возможность перехода инфекции с первично инфицированных придатков матки.

Как известно [52], аппендикулярный отросток, кроме участия в пищеварении за счет выделения ряда ферментов, осуществляет бактерицидную и защитную функцию, в том числе в качестве резервного органа иммунитета. Естественно, что после удаления аппендикса может возникнуть очаг инфекции в придатках матки, чему способствуют как тесные анатомические связи между ними, так и анатомо-физиологические особенности детского организма (короткость сальника, невысокие пластические свойства брюшины), для которого характерно быстрое распространение гнойного процесса. По данным Н. Д. Селезневой и соавт. [47], уже через 2—3 нед. после возникновения аппендикулярного инфильтрата вследствие гнойно-

Скачано с портала MedWedi.ru

го аппендицита у девочек и девушек обнаруживали тубоовариальные образования, в стенке которых при оперативном вмешательстве находили измененный аппендикс.

Взаимосвязь воспалительных процессов в червеобразном отростке и придатках матки прослеживается настолько часто, что появился термин «аппендикулярно-генитальный синдром». Как показали исследования последних лет [13, 14, 17], очень большое значение в формировании ВВПО имеет криптогенный диплококковый перитонит. Согласно данным литературы, при лапароскопии, произведенной по поводу острой боли в животе, из 282 девочек в возрасте от 1 до 15 лет у 122 был обнаружен криптогенный перитонит с вовлечением в патологический процесс внутренних гениталий.

У девушек, у которых возникновение ВВПО связано с отягощенным преморбидным фоном, особое место занимают заболевания ЖКТ, гепатобилиарной системы и хронический тонзиллит. По данным J. F. Litt [105], у каждой 3-й больной пубертатного возраста имеется сочетание перигепатита и сальпингита. По нашим данным, у больных с хроническим воспалением придатков матки в 37,5 % случаев отмечены заболевания ЖКТ, холециститы и гепатиты. Взаимосвязь ВВПО и заболеваний ЖКТ подтверждается также наличием анатомических связей между этими органами. Л. А. Шамугия [54] обнаружил анастомозы между яичниковыми и воротной венами, равно как и с нижней полой веной. Можно полагать, что воспаление придатков матки возникает вследствие заноса инфекции из хронических очагов при холецистите, колите и т.д. Интерес представляет связь ВВПО с хроническим тонзиллитом. Известно, что нёбные миндалины формируют регионарный иммунитет верхних дыхательных путей и общий адаптивный иммунитет, способствуя установлению иммунологического гомеостаза. По-видимому, хронический тонзиллит, оказывая влияние на общую реактивность организма, особенно его аллергическую перестройку, создает фон, на котором развивается воспалительный процесс в придатках матки. Кроме того, тонзиллит оказывает угнетающее действие на иммунную систему, способствуя повышению частоты инфекционных заболеваний, что в свою очередь провоцирует возникновение ВВПО.

Из этиологических факторов при ВВПО наряду со стафилококковой инфекцией возрастает значение условно-патогенной микрофлоры, которая встречается изолированно или в ассоциации с другими микроорганизмами [83, 134]. Показано, что в период по-

Скачано с портала MedWedi.ru

лового созревания с наступлением менструальной функции может происходить восходящее инфицирование с появлением однотипной микрофлоры во влагалище и в перитонеальной жидкости [128]; обычно это микоплазмы, хламидии, грамотрицательные бактерии и кишечная палочка. Можно предположить, что этиологическими факторами воспалительных процессов внутренних гениталий у девочек и девушек могут быть те же микроорганизмы, что и у взрослых женщин. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Воспаление придатков всегда сопровождается спайкообразованием, что и происходит у девушек при ВВПО. В основе спаечного процесса лежит воспаление серозной оболочки, в ответ на повреждение которой образуется липкий экссудат, склеивающий прилегающую к брюшине серозную оболочку соседних органов, что приводит к образованию фиброзных спаек.

При ВВПО спайки в первую очередь повреждают фимбриальный отдел маточных труб. Затем в перитубоовариальный спаечный процесс, как правило, вовлекаются матка, связки внутренних половых органов, иногда — смежные органы малого таза.

В патогенезе ВВПО девочек и девушек большое значение имеет изменение реактивности организма под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, воздействия различных медикаментозных средств, нередко применяемых с самого раннего детства. Не меньшее значение имеет и зрелость иммунной системы, созревание которой происходит постепенно с момента рождения и заканчивается к 16—17 годам.

Иммунная система, будучи одним из основных механизмов адаптации организма, играет важную роль при возникновении ВВПО у подростков. Согласно данным В. А. Бурлева и М. Д. Оники [6], воспалительный процесс в придатках матки протекает на фоне сниженного иммунитета у подростков, что выражается в виде снижения Т-лимфоцитарного звена иммунитета, количества Т-супрессоров и изменения их функциональных свойств (снижение бластной трансформации лимфоцитов в присутствии фитогемагглютинина). У больных ВВПО с высоким инфекционным индексом отмечалось и снижение В-лимфоцитов. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов повышена, что свидетельствует о снижении супрессивного влияния Т-лимфоцитов на их «запретные» клоны и активизацию аутоиммунного компонента [135]. Повышение концентрации иммунных комплексов в периферической крови у девушек с ВВПО

Скачано с портала MedWedi.ru

указывает на раннее включение аутоиммунного компонента в патогенез развития заболевания. Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девушек в период полового созревания могут быть следствием перенесенного в детстве диплококкового перитонита, заболеваний ЖКТ, операций на придатках матки. ВВПО возникают на фоне снижения защитных сил организма, в период становления иммунологической реактивности, когда растущий организм особенно уязвим для различных повреждающих факторов.

Клиника. В детстве и в препубертатном периоде воспаление придатков матки чаще всего возникает при так называемом криптогенном перитоните. Эта патология широко известна в практике детских хирургов под названием первичный (пневмококковый) перитонит. Заболевание начинается остро, на фоне полного здоровья появляются острая сильная боль в животе, высокая температура тела, быстро нарастает интоксикация. При осмотре — болезненность в нижних отделах живота, где определяются и симптомы раздражения брюшины. Заболевание протекает в локальной и токсической формах [14]. Для локальной формы характерна стертая клиническая картина, интоксикация выражена нерезко, боль чаще локализована в правой половине живота. При токсической форме интоксикация резко выражена, причем интенсивность ее быстро нарастает, отмечаются перитонеальные явления. При ректальном обследовании четких данных о вовлечении в патологический процесс придатков матки получить не удается из-за резкой болезненности. Для обеих форм характерен высокий лейкоцитоз.

При воспалении придатков матки неспецифической этиологии в период полового созревания клиническая картина часто зависит от того, возникло заболевание после оперативного вмешательства или нет.

У пациенток с ВВПО после оперативного вмешательства постоянным симптомом является *болевой синдром* различной интенсивности в нижних отделах живота, иногда с иррадиацией в поясничную область, по внутренней поверхности бедра или в копчик. Боль возникает, как правило, через 3—6 мес. после оперативного вмешательства, имеет схваткообразный или ноющий характер и усиливается в 1—2-й день менструации. При объективном исследовании отклонения в физическом и половом развитии не обнаруживаются. Показатели гемограммы, температура тела в норме. При гинекологическом обследовании патологии со

Скачано с портала MedWedi.ru

стороны наружных гениталий не наблюдается, у многих больных при ректальном обследовании определяется в области придатков спаечный процесс различной степени выраженности с одной или с обеих сторон, часто обнаруживается ограничение подвижности матки. У всех больных, независимо от выраженности спаечного процесса и даже при его отсутствии, на стороне пораженных придатков определяется болезненность при пальпации их области. Иногда при ректальном обследовании определяется пастозность в области придатков и почти всегда — болезненность при смещении матки за шейку.

У пациенток с ВВПО на отягощенном различными инфекциями преморбидном фоне частым провоцирующим фактором бывает переохлаждение, обострение хронического тонзиллита, перенесенное накануне ОРВИ, физическая нагрузка (особенно — напряженные тренировки у спортсменок).

Постоянным симптомом является тазовая боль, постоянная или периодически возникающая вне менструального цикла и у подавляющего большинства пациенток усиливающаяся в первые дни менструации. Иногда пациентки жалуются на раздражительность, головную боль, особенно при большой длительности заболевания. Как правило, общее состояние больных удовлетворительное, выраженных изменений гемограммы или повышения температуры тела не наблюдается. Физическое и половое развитие без особенностей. При гинекологическом обследовании данные в основном сходны с таковыми у больных, ВВПО у которых возникло после оперативного вмешательства.

В современных условиях у подростков нередко встречаются первичные малосимптомные воспалительные процессы без периода острых явлений с хроническим рецидивирующим течением [104]. Согласно нашим данным, особенность ВВПО у девушек — это отсутствие острого начала заболевания и преобладание вялотекущих малосимптомных его форм. Лишь у $1/_3$ больных выявляются субфебрилитет, умеренный лейкоцитоз, нередко — выраженные симптомы раздражения брюшины.

Полагают, что в 50 % случаев (особенно при хламидийной инфекции) можно выделить микробный возбудитель [93]. Если возбудителя выявить не удается, это скорее относится к недостаткам метода выявления микробного фактора, чем к действительному отсутствию возбудителя. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Скачано с портала MedWedi.ru

Диагноз и дифференциальная диагностика. Первичный (пневмококковый) перитонит обычно трудно дифференцировать от аппендицита, и, как показывает практика, таким больным обычно производят аппендэктомию. С введением в практику *лапароскопии* стало возможным не только точно поставить диагноз, но и изменить тактику ведения таких больных [13, 14]. Лапароскопия позволила выявить стадийность в течении заболевания. При локализованном процессе в нижнем отделе брюшной полости определяется мутноватый слизистый выпот, тянущийся за манипулятором. Матка, маточные трубы несколько отечны, умеренно гиперемированы, яичники интактны. Характерно, что уже на этой ранней стадии заболевания, даже при отсутствии гиперемии париетальной и висцеральной брюшины, отмечаются выраженные воспалительные изменения в области ампулярного отдела маточных труб. Фимбрии резко гиперемированы с кровоизлияниями, из-за отека раздвинуты в виде венчика. А. Ф. Дронов и соавт. [14] называют такую картину симптомом «красного венчика»; по мнению авторов, он является следствием эндосальпингита и свидетельствует о первичной локализации воспалительного процесса. Поэтому данную патологию целесообразно трактовать как первичный сальпингит с явлениями пельвиоперитонита. При прогрессировании процесса выпот становится гнойным, но вязкая структура сохраняется. Эндоскопия выявляет картину острого гнойного пельвиоперитонита. Маточные трубы резко утолщены из-за отека, выражена гиперемия всех органов малого таза и петехиальные кровоизлияния на брюшине. Яичники, как правило, интактны.

В запущенных случаях процесс захватывает всю брюшную полость, развивается разлитой перитонит.

Диагностика неспецифических воспалительных процессов внутренних гениталий у подростков нередко затруднена. Кроме учета клинических данных для уточнения диагноза применяют пневмопельвиографию, УЗИ и лапароскопию.

Газовая рентгенопельвиография в современных условиях применяется для диагностики спаечного процесса в области малого таза как у девочек, так и у женщин. УЗИ при воспалительных процессах дает меньше информации. Наибольшей достоверностью при постановке диагноза и возможностью проводить эффективное терапевтическое воздействие обладает лапароскопия. Воспалительный процесс в придатках матки у подростков часто проявляется в виде

Скачано с портала MedWedi.ru

катарального сальпингита. Диагноз острого сальпингита основывается на таких эндоскопических признаках, как гиперемия маточных труб, отечность их стенок, полнокровие сосудов серозной оболочки матки и труб, гиперемия окружающей париетальной брюшины малого таза, отечность мезосальпинкса. При двустороннем процессе наблюдается вовлечение серозного покрова матки. Очень редко выявляются воспалительные изменения яичников: при эндоскопии яичники отечны, приобретают шарообразную форму и тусклый цвет. Согласно наблюдениям А. Ф. Дронова и соавт. [13], из 18 больных с воспалением внутренних гениталий при лапароскопии лишь у 4 были обнаружены воспалительные изменения в яичниках.

При проведении лапароскопии во время менструации наряду с воспалительными изменениями в придатках иногда наблюдается рефлюкс крови в полость малого таза. При этом реакция маточных труб обычно отсутствует или проявляется в виде небольшого отека и полнокровия сосудов серозного покрова труб. При рефлюксе крови в сочетании с выраженными гиперемией и отечностью труб следует ставить диагноз воспалительного процесса труб. Лапароскопия позволила продемонстрировать своеобразие клинической картины острого первичного воспаления придатков матки. Доказательством первичности воспаления внутренних гениталий служит исключение какой-либо патологии при детальной ревизии червеобразного отростка, кишечника и других органов брюшной полости [13]. Своеобразие первичного воспаления придатков матки состоит в изолированном (как правило) поражении труб. Даже при выраженном воспалении маточных труб отсутствуют гнойный выпот в малом тазу и пиосальпинкс [13, 14]. Лапароскопически почти одинаково часто обнаруживается одно- (чаще — правосторонний) или двусторонний сальпингит. Нередко выявляется сочетание аппендицита и сальпингита.

При хронической тазовой боли (ХТБ) лапароскопия обнаруживает двусторонний вялотекущий сальпингит (воспалительная реакция выражена нечетко) и спаечный процесс в малом тазу. Нередко при хроническом воспалении придатков матки справа выявляются и явления хронического аппендицита, а иногда и эндометриоза.

Таким образом, эндоскопическое исследование у больных с воспалением придатков матки свидетельствует о высокой диагностической ценности этого метода. Особое значение лапароскопия

Скачано с портала MedWedi.ru

приобретает при неудовлетворительных результатах проведенного лечения, поскольку применение этого метода позволяет выявить органические поражения гениталий и хронический аппендицит. Кроме того, лапароскопия способствует ранней диагностике. Это очень важно, поскольку уже на начальных этапах развития процесса нарушаются архитектоника и функциональная активность реснитчатого эпителия маточных труб (цилиарная активность), что может стать причиной бесплодия [81].

При постановке диагноза неспецифического воспаления придатков матки у девушек всегда следует проводить дифференциальную диагностику с туберкулезной этиологией воспалительного процесса. Критерии диагностики, основанные на клинических данных и результатах объективных методов исследования, приведены в табл. 3.8 и 3.9.

Таблица 3.8

Клиническая характеристика больных с туберкулезной и неспецифической этиологией воспалительного процесса внутренних гениталий

Анамнез	Туберкулезная этиология	Неспецифическая этиология
Наследственная предрасположенность	Контакт с больными туберкулезом, туберкулезная интоксикация или туберкулез легких в детстве	Благоприятная
Перенесенные заболевания	Частые ОРВИ, бронхиты, бронхоадениты, пневмонии	Операции на органах малого таза, **ОРВИ,** заболевания ЖКТ (гепатохолецистит, колит, дизентерия, болезнь Боткина)
Признаки хронической туберкулезной интоксикации	Слабость, повышенная утомляемость при выполнении обычной работы, раздражительность, потливость (особенно ночью), длительный субфебрилитет	Отсутствуют
Абдоминалгии	Немотивированная, беспричинная боль в нижних отделах живота ноющего характера (умеренной интенсивности)	Боль в нижних отделах живота, усиливающаяся после физической нагрузки, переохлаждения, ОРВИ, обострения хронического тонзиллита

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 3.8

Анамнез	Туберкулезная этиология	Неспецифическая этиология
Характер менструальной функции	У 70 % больных нарушение менструальной функции по типу менометроррагии, олигоменореи, выраженная альгоменорея (иногда это основная жалоба, заставляющая обратиться к врачу)	Умеренно выраженная альгоменорея
Ректальное обследование	Выраженный спаечный процесс в области придатков матки, придатки малоболезненны	Отсутствие или нерезко выраженный спаечный процесс, нередко односторонний; чаще имеется выраженная болезненность

Таблица 3.9

Данные дополнительных методов обследования девушек с хроническим воспалением придатков матки туберкулезной и неспецифической этиологии

Характер исследования	Этиология воспаления придатков матки	
	Туберкулезная	Неспецифическая
Рентгенопельвиография	Обширный спаечный процесс в области придатков матки, спайки с кишечником	Спаечный процесс выражен меньше
ГСГ	Расширение и гиперплазия слизистой оболочки ампулярного отдела маточных труб, сактосальпиксы, перисальпингит, полная или частичная непроходимость труб в ампулярных отделах; в далеко зашедших случаях — «изъеденность» контуров полости матки, значительная деформация и облитерация труб, кальцификаты	Маточные трубы чаще проходимы или непроходима одна труба, «нежные» перитубарные спайки
Лапароскопия	В начальных стадиях изменения отсутствуют, по мере закрытия абдоминального отверстия маточных труб фимбрии вворачиваются внутрь, просвет трубы заполняется серозным экссудатом	Гиперемия и отечность маточных труб. Спаечный процесс различной степени выраженности

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 3.9

Характер исследования	Этиология воспаления придатков матки	
	Туберкулезная	**Неспецифическая**
	желтого или янтарного цвета, трубы приобретают форму реторты. Маточные трубы могут быть в рыхлых сращениях с соседними органами. Иногда на серозном покрове труб видны единичные просовидные высыпания	
Аспирация из матки	Иногда находят элементы туберкулезной гранулемы	Отрицательный результат
Провокационная туберкулиновая проба(подкожное введение 50 ТЕ туберкулина)	Положительная уколочная проба (папула свыше 10 мм в диаметре), положительная общая реакция (повышение температуры тела, недомогание, тошнота, метеоризм, ночные поты, увеличение СОЭ, моноцитоз, лейкоцитоз, лимфопения). Положительная очаговая реакция — усиление боли внизу живота, особенно при ректальном обследовании, пастозность в области придатков	Отрицательная

Как видно из данных табл. 3.8 и 3.9, данные анамнеза (включая эпидемиологический), характерные абдоминалгии, недомогание, астенизация, субфебрилитет, выраженная альгоменорея в сочетании с запором или диареей, метеоризмом, частое нарушение менструальной функции — таковы признаки, указывающие на возможность туберкулезной этиологии ВВПО и необходимость обследования дополнительными методами.

При туберкулезе гениталий гиперчувствительность замедленного типа можно обнаружить с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) в присутствии туберкулина, а гиперчувствительность немедленного типа — с помощью ряда серологических реакций. Иммунологические тесты после провокационной туберкулиновой пробы становятся положительными в 2 раза чаще, указывая на сохранившуюся активность туберкулезной инфекции. Иногда при подозрении на туберкулез проводят с целью дифферен-

Скачано с портала MedWedi.ru

циальной диагностики терапию *ex juvantibus,* которая преследует и лечебные цели.

Лечение. При остром сальпингите с явлениями пельвиоперитонита (при первичном, или пневмококковом, перитоните) показана консервативная терапия, которая заключается в аспирации выпота, лаваже брюшной полости, внутрибрюшинном введении антибиотиков. При токсической форме к области малого таза на несколько дней подводится микроирригатор для введения антибиотиков. После такого лечения (обычно в хирургическом стационаре) девочки переводятся в отделение гинекологии детского и юношеского возраста, где им проводят комплексную терапию, как при подострых и хронических воспалениях придатков матки. Комплекс лечения ВВПО многоэтапный и состоит из применения медикаментозных средств (антибиотики, сульфаниламиды, витамины, десенсибилизирующие препараты, ненаркологические анальгетики и др.) и немедикаментозных методов лечения — рациональной психотерапии, диетотерапии, лечебной гимнастики, преформированных физических факторов.

При назначении антибиотиков учитывают природу микробного фактора, при невозможности его идентификации предпочтение отдают антибиотикам широкого спектра действия. Разовые и суточные дозы назначают с учетом активности, метаболизма и скорости выведения препарата.

Поскольку в развитии заболевания участвует аллергический и аутоиммунный компонент, больным с воспалительными заболеваниями придатков матки проводят десенсибилизирующую терапию (тавегил, диазолин). Для усиления неспецифической реактивности, синтеза белков и защитных иммунологических реакций показано применение биостимуляторов — алоэ и пелоидодистиллята, а также витаминотерапия— витамины B_1 B_6, С. Применение витаминов особенно важно в подострой стадии заболевания, поскольку антибиотики и сульфаниламиды, оказывая бактериостатический эффект на флору кишечника, участвующую в синтезе ряда витаминов, нарушают баланс последних. Лечебное питание в подострой стадии заключается в ограничении соли (дегидратирующий эффект и уменьшении экссудации в очаге воспаления), снижении употребления экстрактивных и возбуждающих веществ, введении калия и метионина. В хронической стадии для усиления сопротивляемости организма к инфекциям показана диета с повышенной биологиче-

Скачано с портала MedWedi.ru

ской ценностью, а при избыточной массе тела целесообразно ограничение углеводов и жиров при достаточном потреблении белка и витаминов.

Лечебная гимнастика рекомендуется как средство улучшения крово- и лимфообращения и стимуляции обменных процессов.

Рациональная психотерапия включает разъяснение пациентке и ее родителям как возможности возникновения данного заболевания у девушек, не живущих половой жизнью, так и необходимости длительной терапии для сохранения репродуктивного здоровья девочки и девушки — будущей матери.

Очень большое значение в терапии ВВПО у девочек и девушек занимают преформированные физические факторы: ультразвук (УЗ) в импульсном режиме, диадинамические токи (ДД-токи), синусоидальные модулированные токи (СМТ), переменное магнитное поле (ПеМП) низкой частоты. Выбор лечебного фактора зависит от совокупности клинических проявлений, анамнеза и гинекологического статуса.

При подостром течении воспалительного процесса тактика и методы терапии определяются развитием инфекционно-токсического процесса с экссудативным компонентом. Показан полупостельный режим, антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, гентамицин, доксициклин и др.) в сочетании с сульфаниламидными препаратами в течение 7—10 дней под контролем гемограммы и состояния больной. Антибактериальное лечение назначается в комплексе с витаминами, нистатином, десенсибилизирующей терапией и лечебным питанием. Для устранения экссудативного компонента в очаге воспаления показано применение ПеМП низкой частоты.

В хронической стадии болезни используют в основном немедикаментозную терапию, причем особая роль отводится преформированным физическим факторам. Выбор их зависит от особенностей клинического течения (длительность заболевания, выраженность болевого синдрома, степень анатомических изменений в придатках матки), характера сопутствующей патологии. При выраженной и продолжительной боли в животе показано лечение ДД-токами, а при их индивидуальной непереносимости — СМТ; они дают болеутоляющий эффект, что обусловлено улучшением гемодинамики органов малого таза, нормализацией высших отделов ЦНС. При обширном спаечном процессе в малом тазу показано применение УЗ в импульсном режиме, который оказывает выраженный фибро-

Скачано с портала MedWedi.ru

литический эффект, основанный на «омоложении» клеточного состава соединительной ткани, и обладает десенсибилизирующим и вазотропным действием. Физические методы терапии сочетаются с применением витаминов В1, B_6 и С. Такое лечение рекомендуется проводить в 2 курса с интервалом не менее 2 мес. (учитывается период последействия физиотерапии). Между курсами показаны свечи с ненаркотическими анальгетиками, папаверином, лидазой (30 дней), после чего рекомендуются инъекции алоэ или пелоидодистиллята в течение 20—30 дней. При проведении 2-го курса лечения выбор метода зависит от выраженности спаечного процесса и болевого синдрома к началу курса. При остаточных спаечных изменениях показано назначение УЗ в импульсном режиме, а при преобладании в клинической картине болевого синдрома целесообразно повторное назначение ДД-токов. После 2-го курса терапии при необходимости вновь назначают свечи с ненаркотическими анальгетиками и биогенные стимуляторы.

Как показывает клинический опыт, рецидивы заболевания чаще возникают у девушек с отягощенным преморбидным фоном (хронический тонзиллит, частые респираторные инфекции). Согласно нашим данным, обострения воспалительного процесса в придатках матки у девушек при отягощенном преморбидном фоне составили 46,6 %, в то время как у пациенток с **ВВПО,** возникших после оперативного вмешательства на органах малого таза, — 12,5%. У девушек с **ВВПО** с отягощенным преморбидным фоном кроме 2 обязательных курсов показано назначение профилактических курсов при возникновении **ОРВИ,** обострения хронического тонзиллита или заболевания ЖКТ. Следовательно, девочкам и девушкам при хроническом течении **ВВПО** рекомендуется комплексное, поэтапное лечение, причем после оперативных вмешательств, особенно после осложненных аппендэктомий, его следует назначать как можно раньше. Длительность терапии зависит от клинического течения и преморбидного фона больных воспалением придатков матки.

Прогноз. При своевременном и рациональном лечении прогноз благоприятный. Но следует помнить, что девочки и девушки, перенесшие воспалительный процесс гениталий, особенно придатков матки, составляют группу риска по возникновению трубного и перитонеальных форм бесплодия в репродуктивном возрасте и подлежат диспансерному наблюдению до окончания периода поло-

Скачано с портала MedWedi.ru

вого созревания с активной передачей гинекологу в репродуктивном периоде.

Профилактика. Действенной профилактикой ВВПО является закаливание организма, своевременное лечение хронического тонзиллита, заболеваний ЖКТ, назначение реабилитационных мероприятий сразу после всех оперативных вмешательств на органах малого таза.

Литература

1. *Александров В. А.* Взаимодействие между тератогенезом и канцерогенезом // Генетика аномалий развития. / Сб. научн. трудов. — Киев: Наукова думка, 1986. — С. 47-53.
2. *Антипина Н. Н.* Ювенильные кровотечения. В сб.: Физиология и патология полового созревания. — М.: 1980. — С. 63-72.
3. *Бабичев В. Н.* Нейрогуморальная регуляция овариального цикла. — М.: Медицина, 1984. — 237 с.
4. *Баркаган З. С.* Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 527 с.
5. *Брусиловский А. И.* Проблемы изучения роли и состояния плаценты при врожденных пороках развития и наследственной патологии // Генетика аномалий развития. / Сб. научн. трудов. — Киев: Наукова думка, 1986. — С. 16-25.
6. *Бурлев В. А., Оника М. Д.* Иммуно-биохимическая компетентность лимфоцитов в периоде полового созревания у больных хроническим сальпингоофоритом // Акуш. и гин. — 1988. — №3. — С. 11-15.
7. *Вовк И. Б., Крупко-Балъшова Ю, А., Ена Я, М. и др.* Внутрисосудистое свертывание при дисфункциональных маточных кровотечениях // Акуш. и гин. — 1980. — № 9. — С. 48-49.
8. *Гончаров Н. П., Кация Г. В., Бутнев В. Ю. и др.* Характеристика возрастных и половых особенностей стероидогенеза у обезьян в условиях различных стрессорных воздействий // Веста. АМН СССР. — 1987. — № 10. — С. 88-94.
9. *Демченко В. Н., Златник А. А.* Пролактинемия у больных с преждевременным половым развитием // Вопр. эндокринол. — Вильнюс — Каунас, 1982. — С. 51-52.
10. *Дехтяръ Е. Г.* Острый аппендицит у женщины. — М.: Медицина, 1971.— 192 с.

Скачано с портала MedWedi.ru

11. *Дзенис И. Г., Богданова Е. А.* Клинико-генеалогический анализ различных форм гипогонадизма у девушек // Акуш. и гин. — 1985. — № П. —С. 11-14.
12. *Дзенис И. Г., Кузнецова М. Н.* Уровень антитимоцитарной активности и HLA-фенотип у девушек с гипогонадизмом центрального генеза. В сб.: Нарушение репродуктивной системы в периоде детства и полового созревания. — М.: 1986. — С. 66-71.
13. *ДроновА. Ф., Кузнецова М. Н., Оника М. Д., Блинников О. И.* Лапароскопия в диагностике воспалительных процессов в малом тазу у девочек // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 26—28.
14. *Дронов А Ф., Смирнов А. И., Оника М. Д., Блинников О. И.* Гинекологические заболевания в дифференциальной диагностике острых болей в животе у девочек // Вопр. охраны материнства и детства — 1989. — № 8. — С. 47-51.
15. *Жуковский М. А.* Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1982. — 447 с.
16. *Захарова Н. Н., Бондаренко Л. П., Гамаюнова Т. В., Енюш-кин В. Д.* Катамнез женщин с ювенильными кровотечениями // Вопр. охраны материнства и детства — 1981. — № 8. — С. 52-53.
17. *Исаков Ю. Ф., Степанов Э. А., Дронов А. Ф.* Острый аппендицит в детском возрасте. — М.: Медицина, 1980. — 191 с.
18. *Кириллова Е. А.* Генетические факторы нарушений менструальной и репродуктивной функций у женщин // Акуш. и гин. — 1987. — № 9. — С. 68-71.
19. *Кобозева Н. В., Рассохин А. В.* Становление регулирующих механизмов половой системы в антенатальном онтогенезе // Акуш. и гин. — 1983. — № 7. — С. 10-13.
20. *Кобозева И. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А.* Гинекология детей и подростков. — Л.: Медицина, 1988. — 285 с.
21. *Коколина В. Ф., Глыбина Т. М.* Содержание гормонов гипофиза и эстрадиола в крови у девочек при ювенильных маточных кровотечениях // Вопр. охраны материнства и детства — 1982. — № 4. — С. 45-48.
22. *Коколина В. Ф., Щедрина Р. Н., Афонина Л. И. и др.* Особенности гормонального статуса девочек пубертатного возраста, страдающих ювенильными маточными кровотечениями // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 17-19.

Скачано с портала MedWedi.ru

23. *Корнилова А. И., Рубина Л. А.* К вопросу о рефлексотерапии ювенильных маточных кровотечений низкоинтенсивным лазерным лучом // Акуш. и гин. — 1983. — № 7. — С. 36—38.
24. *Крупко-Болъшова Ю. А.* Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. — Киев: Здоров'я, 1986. — 184 с.
25. *Кузнецова М. Н., Богданова Е. А., Аветисова К. Р., Антипина Н. Н.* Риск бесплодия и его профилактика у больных гинекологическими заболеваниями в периоде полового созревания // Акуш. и гин. — 1982. — № 4. — С. 12-14.
26. *Кузнецова М. Н.* Принципы организации лечебно-профилактической помощи при гинекологических заболеваниях у подростков и детей // Акуш. и гин. — 1983. — № 7. — С. 7—9.
27. *Кузнецова М. Н., Мартыш Н. С.* Применение эхографии в диагностике ряда гинекологических заболеваний детского и юношеского возраста // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 9-13.
28. *Кулага В. В., Романенко И. М., Черномордик А. Б.* Кандидозы и их лечение. — Киев: Здоров'я, 1985.
29. *Куликова Л. Ф., Тучкина И. А., Никитюк Л. А.* Лечение нарушений менструальной функции у девушек с первичным склерокистозом яичников методом электрофореза стекловидного тела. В сб.: Актуальные вопросы гинекологии у детей и подростков. — Ереван, 1982. — С. 143-145.
30. *Курбанова А. Г.* Результаты хирургического лечения различных пороков развития матки и влагалища // Акуш. и гин. — 1984. — № П. —С. 52-55.
31. *Лапченко М. Л., Карпов П. Ф.* Бели у девочек. — Киев: Здоров'я, 1985.
32. *Левенец С. А., Плехова Е. И.* Клинико-гормональная характеристика задержки развития женской половой системы центрального генеза // Акуш. и гин. — 1986. — № 7. — С. 50-53.
33. *Мартыш Н. С, Мороз М. Т.* Значение эхографии в динамическом наблюдении больных с различными формами преждевременного полового созревания изосексуального типа // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 50-53.
34. *Микиртумов Б. В.* Анализ роли механизма действия психической травмы в происхождении ювенильных кровотечений. В кн.: Психиатрические аспекты педиатрии. — Л., 1985. — С. 27-32.

Скачано с портала MedWedi.ru

35. *Мириманова Р. П.* Лечение и профилактические мероприятия при гипоталамическом синдроме периода полового созревания у девочек (методические рекомендации). — Ереван, 1982. — 15 с.
36. *Мириманова Р. П.* Клиника и дифференциальная диагностика гипоталамического синдрома периода полового созревания (методические рекомендации). — Ереван, 1983. — 12 с.
37. *Мороз М. Г.* Состояние репродуктивной системы у девочек с преждевременным увеличением молочных желез // Акуш. и гин. — 1987. — № 3. — С. 50-53.
38. *Мороз М. Г., Щедрина Р. П.* Особенности гормонального статуса девочек с различными формами преждевременного полового созревания по изосексуальному типу//Акуш. и гин. — 1988. — № 3. — С. 8-10.
39. Нарушения полового развития / Под ред. *М. А. Жуковского.* — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
40. *Петров Р. В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
41. *Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И.* Иммуногенетика и искусственные антигены. — М.: Медицина, 1983. — 256 с.
42. *Плехова Е. И.* Особенности обмена индоламинов у девушек-подростков с ЗРП // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 2. — С. 40-43.
43. *Плехова Е. И., Левенец С. А.* Моноаминергический контроль полового созревания женского организма // Акуш. и гин. — 1987. — №3. — С. 13-16.
44. *Рубина Л. А.* К вопросу о рефлексотерапии ювенильных маточных кровотечений низкоинтенсивным лазерным излучением. В сб.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. — Ереван, 1982. С. 95-97.
45. *Савельева Г. М., Коколина В. Ф.* Принципы ведения больных с ювенильными маточными кровотечениями // Акуш. и гин. — 1983. — № 7. — С. 33-36.
46. *Саидова Р. А., Макацария А. Д.* Значение исследований системы гемостаза в диагностике ювенильных маточных кровотечений // Акуш. и гин. — 1988. — № 3. — С. 19-21.
47. *Селезнева Н. Д., Заяц Л. Д., Богданова Е. Л.* О сочетании опухолевидных образований придатков матки у девочек с аппендицитом //Акуш. и гин. — 1971. — № 11. — С. 70-71.

Скачано с портала MedWedi.ru

48. *Серов В. Н., Тумилович Л. Г.* Структура заболеваемости и гинекологической эндокринологии // Акуш. и гин. — 1979. — № 10. — С. 15-18.
49. *Соснова Е. А.* Состояние репродуктивной системы у больных с нарушениями функции щитовидной железы // Акуш. и гин. — 1988. — № 5. — С. 46-50.
50. *Старкова Н. П.* Клиническая эндокринология (проблемы фармакотерапии). — М.: Медицина, 1983.
51. *Страйер Л.* Биохимия: Т. 1 / Пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — С. 166-177.
52. *Хромов Б. М.* Физиологическая роль червеобразного отростка // Клин. хир. — 1978. — № 4. — С. 65-69.
53. *Хубер А., Хирше Г.* Гинекология детского и юношеского возраста: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.
54. *Шамугия Л. А.* Об анастомозах вен яичников с ветвями воротной вены // Акуш. и гин. — 1972. — № 10. — С. 32-35.
55. *Шерстнев Б. Ф.* Бескровный метод кольпопоэза // Акуш. и гин. — 1968. — № 11. — С. 42-44.
56. *Янсен Р. П.* Аменорея / Гинекологические нарушения: дифференциальная диагностика и терапия / Под ред. К. Дж. Пауэрстейн. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — С. 27-90.
57. *Ambjornsson E.* Acute appendicitis risk in various phases of menstrual cycle //Acta Chir. Scand. — 1983. — Vol. 149. — № 6. — P. 603-605.
58. *Bergman K. S., Schwaizberg C D., Harris B. H.* Pregnancy following repair of vaginal atresia // J. pediat. Surg. — 1988. — Vol. 23. — №11. — R 1063-1064.
59. *Berman L., Stenger D. A., Ouge S. T. et al.* Case report: Unilateral haematocolpos in uterine duplication associated with renal agenesis // USA — Clin. Radiol. — 1987. — Vol. 38. — № 5. — P. 545-547.
60. *Bierich Y. R.* Diagnosis and therapy of precocious puberty in girls // Gynakol. — 1983. — Bd. 16. — № 1. — P. 61-71.
61. *Birkhauser M. H.* Hypogonadisms beim Mann und bei der Frau // Schweiz. med. Wshcr. — 1986. — Bd. 116. — № 13. — P. 403-407.
62. *Bone A., Monet E., Conillin P.* Genotypic moleculaire du deficit en 21-hydroxylase // Ann. Endocrinol. — 1987. — Vol. 48. — № 1. — P. 24-30.

Скачано с портала MedWedi.ru

63. *Bongiovanni A. M.* An epidemic of premature thelarche in Puerto Rico // J. Pediat. — 1983. — Vol. 103. — № 2. — P. 245-246.
64. *BoszeP, Goal M., TothA., Laszlo J.* Endometriosis and streak gonad syndrome//Arch. Gynec. — 1987. —Vol. 24. — № 4. — P. 253-254.
65. *Brauner R., Thibaud E., Romarede R. et al.* Pubertes precoces. Reflexion sur les conditions de diagnostic et les aspects etiologiques // Arm. Endocrinol. — 1982. — Vol. 43. — P. 497-508.
66. *Brauner R., ThibaudE., Bishop P. et al.* Long-term results of Gn-RH analogue (buserelin) treatment in girls with central precocious puberty // Acta Paediat. scand. — 1985. — Vol. 74. — № 6. — P. 945-949.
67. *Buttman V. C, Gibbons W. E.* Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases) // Fertil. and Steril. — 1979. — Vol. 32. — № 1. — P. 40-46.
68. *Buttman V. C* Mullerian anomalies and their management // Fertil. and Steril. — 1983. — Vol. 40. — № 2. — P. 689-694.
69. *Cacciari E., Frejavltle E., Cicognani A. et al.* How many cases of true precocious puberty in girls are idiopathic // J. Pediat. — 1983. — Vol. 102. — № 3. — P. 357-360.
70. *Campo K. L., Schlosser H. W.* Kongenitale und erworbene Organveranderungen des Uterus und habutuelle Aborte // Gynakol. — 1988. — № 21. — P. 237-244.
71. *Carson S. A., Simpson L. L., Matinak L. R. et al.* Heritable aspects of uterine anomalies. Genetic analysis of the Mullerian aplasia // Fertil. and Steril. — 1983. — Vol. 40. — № 1. — P. 86-90.
72. *Chasalow F. G., GranoffA. B., Tseth F. etal.* Adrenal steriod secretion in girls with pseudoprecocious puberty due to autonomous ovarian cysts // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63. — № 4. — P. 828-834.
73. *Colle M., Broussin B.* Modifications echographiques de l'uterus impubere sous l'effet de traitments estrogeniques // Ann. Pediat. — 1987. — Vol. 34. — № 8. — P. 611-614.
74. *Comas A. P.* Precocious sexual development in Puerto-Rico // Lancet. — 1982. — Vol. 5. — № 1 (8284). — P. 1299-1330.
75. *Comite F., Cassorea F., Barnes K. M. et al.* Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. Long-term effects on somatic growth, bone, maturation and predicted height // J. Amer. Med. Ass. — 1986. — Vol. 25. — № 19. — P. 2613-2616.
76. *Counts R., Perscovitz O. H., Barnes K. M. et al.* Dissociation of adrenaline and gonadal hormones in precocious puberty and isolated

Скачано с портала MedWedi.ru

hypogonadotropic hypogonadism // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64. — № 6. — P. 1174-1178.
77. *Cramer D. W., Ravnikar V. A., Craighile M. et al.* Mullerian aplasia associated with maternal deficiency of galactose-1 -phosphate uridyl transferase // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 47. — № 6. — P. 930-934.
78. *D'Alberton A., Santi F., Zandonini G.* La malformazioni dell' apparato genitale nelP ambito della patologia ginecologica peripubertale // Monit. Obstet. Gynec. — 1970. — Vol. 41. — № 2. — P. 179-184.
79. *Decker K.* Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen wahrend Kindheit Pubertat und Adoleszenz// Gynakol. — 1983. — Bd. 16. — № 1. — P. 56-60.
80. *Dockeray C J., Sheppard B. J., Daly L., Bonnar J.* The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid // Europ. J. Obstet. Gynec. — 1987. — Vol. 24. — № 4. — P. 309-318.
81. *Donner J., Casanas-Roux F., Ferin J., Thomas K.* Fimbrial ciliated cell percentage and epithelium height during and after salpingitis // Europ. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol. — 1984. — Vol. 17. — № 4. — P. 293-299.
82. *Dumic M., Tajic M., Mardesic D., Kalafatic L.* Premature thelarche: a possible adrenal disorder//Arch. Dis. Child. — 1982. —Vol. 57. — № 3. — P. 200-203.
83. *Eschenbach D. A.* Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease // Obstet. and Gynec. — 1980. — Vol. 55. — № 5. — P. 142-153.
84. *Evain Brion D., Larnier P., Blanco Garcia M.* Studies in constitutionally tall adolescents. Effects of bromocriptine on growth hormone secretion and adult height prediction // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 56. — № 6. — P. 1022-1026.
85. *Fedell L., Femazzi E., Dorta M. et al.* Ultrasonography in the differential diagnosis of double uteri // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 50. — № 2. — P. 361-364.
86. *Felton -Burkard A., Hauser G.* Stellung der Laparoscopic in der Adnexiti Diagnose//Ther. Umsch. — 1984. —Vol. 41. — № 7. — P. 470-475.
87. *Fliegner G. R.* An unusual case of intractable secondary dysmenorrhea / Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 155. — P. 1058-1059.
88. *Forest M. G, Betuel H., David M.* Traitment antenatal de Fhyperplasie congenitale des surrenal par deficit en 21-hydroxylase: etude multicentrique //Ann. Endocrinol. — 1987. — Vol. 48. — № 1. — P. 31-34.

Скачано с портала MedWedi.ru

89. *Foster C. M., Rescovitz O. H., Comite F. et al.* Testolactone treatment of precocious puberty in McCune—Albright syndrome // Acta Endocrinol. — 1984. — Vol. 109. — № 2. — P. 254-257.
90. *Germain E. L., Plotnick L. P.* Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome // Acta paediat. scand. — 1986. — Vol. 75. — P. 750-755.
91. *Gewelewich R., Schwartz M.* Premature ovarian failure // Bull. N. Y. Acad. Med. — 1986. — Vol. 62. — № 3. — P. 219-236.
92. *Goldstein D.* Congenital malformations of the upper female genital tract. New insights into diagnosis and treatment / V Intern. Symp. on Pediat. and Adolescent Gynec. — Tokyo, 1979. — P. 81-83.
93. *Henry-Suchet J.* Salpingitis aiguos et silenciens. Aspect actual // Con Fertil. Sex. — 1984. — Vol. 12. — № 12. — P. 229-234.
94. *Holts G.* Current use of ancillary modulities for adhesion prevention // Fertil. and Steril. — 1985. — Vol. 44. — № 2. — P. 174-175.
95. *Hurley D. M., Clarke I. J., Shelton R. et al.* Subcutaneous administration of gonadotropin-releasing hormone: Absorption kinetics and gonadotropin responses // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 65. — № 1. — P. 46-52.
96. *Ingle M. B., Martin B. W.* Precocious puberty in Puerto-Rico // J. Pediat. — 1986. — Vol. 109. — № 2. — P. 390-391.
97. *Kaufman F. R., Lostin G., Reid B. S.* Autonomous ovarian hyperfunction followed by gonadotropin-dependent puberty in McCune—Albright syndrome // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 24. — № 3. — P. 239-242.
98. *Kaufman Rh., Adam E., Binder GL, Gesthoffer E.* Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol//J. Obstet. Gynec. —Vol. 137. — № 5. — P. 299-305.
99. *Knorr D., Bidlingmoier F., Holler W. et al.* Is heterozygosity for the steroid 21-hydroxylase deficiency responsible for hirsutism, premature pubarche, early puberty and precocious puberty in children. In: Paediatric Endocrinology / Eds. R. Hlig, H. K. A. Visser. — Copenhagen: Acta Endocrinol, 1986. — Suppl. 279. — P. 284-289.
100. *Kohl B., Levine L. S., Pollack M. S. et al.* Late-onset steriod 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia//J. Endocrinol. — 1982. —Vol. 138. — № 2. — P. 147-149.
101. *KosloskeA. M., Goldhorn Y. F., Kaufman E., Hayek A.* Treatment of precocious pseudopuberty associated with follicular cysts of the ovary //Amer. J. Dis. Child. — 1984. — Vol. 138. — № 2. — P. 147-149.

Скачано с портала MedWedi.ru

102. *KulinH. E.* Precocious puberty //Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 30. — № 3. — P. 714-734.
103. *Kurjak A., Jurcovic A.* The value of ultrasound in the initial assessment of gynecological patients // Ultrasound in Med. Biol. — 1987. — Vol. 13. — № 7. — P. 401-419.
104. *Ledger W.* New concepts in management of pelvic inflammatory disease // J. Reprod. Med. — 1983. — Vol. 28. — № 10. — P. 697-698.
105. *Litt J. F.* Perihepatitis associated with salpingitis in adolescents // J. Amer. Med. Ass. — 1978. — Vol. 240. — P. 1253-1254.
106. *Lyon A., BruynR., Grant D. B.* Isosexual precocious puberty in girls // Acta paediat. scand. — 1985. — Vol. 74. — № 6. — P. 950-955.
107. *Markham S. M., Pamley T. H., Murphy A. A. etal.* Cervical agenesis diagnosed by magnetic resonance imaging // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 48. — № 1. — P. 143-145.
108. *Maruneic M., Casper R. F.* The effect of luteal estrogen antagonism on luteinizing hormone pulsatility and luteal function in women // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 84. — № 1. — P. 148-152.
109. *McCarthy Sh., Vaquero E.* Gynecologic anatomy with magnetic resonance imaging // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1986. —Vol. 155. — № 2. — P. 255-259.
110. *Michalak D. P., Zacur H. A., Rock J. A. et al.* Autoimmunity in a patient with 47,XXX karyotype // Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 62. — № 5. — P. 667-669.
111. *Montague-Brown K.* Premature thelarche in Puerto-Rico // Amer. J. Dis. Child. — 1987. — Vol. 141. — № 12. — P. 1250-1251.
112. *Malta P., Airaghi L., Coltania A.* Screening for nonclassic 21-hydroxylase deficiency in an MZA-B14-positive population // Acta Endocrinol. — 1987. — Vol. 116. — № 2. — P. 211-215.
113. *Marram D., Dewhurst G., Grant D. B.* Precocious puberty, follow up study//Arch. Dis. Child. — 1984. —Vol. 59. — № 1. — P. 77-78.
114. *New M. G.* Molecular genetic and the characterization of steriod 21-hydroxylase deficiency // Endocrinol. Res. — 1986. — Vol. 12. — P. 505-522.
115. *PontrioliA. E., Scazpignato C* Effect of bombesin on basal and stimulated secretion of some pituitary hormones in humans // Hormone Res. — 1986. — Vol. 23. — № 3. — P. 129-135.
116. *Quiochon A., Schaison G.* Lapuberta: controle neuroendocrinien// Contr. Fertil. Sex. — 1983. — Vol. 11. — № 3. — P. 275-279.

Скачано с портала MedWedi.ru

117. *Rieth K. G, Comite F., Shawker T. H., Cutler G. B.* Pituitary and ovarian abnormalities demonstrated by CT and ultrasound in children with features of the McCune—Albright syndrome // Radiology. — 1984. — Vol. 153. — № 2. — P. 389-393.
118. *Roch J. A., Azriz R-* Genital anomalies in childhood // Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 30. — № 3. — P. 689-694.
119. *Root A., Shulman D.* Isosexual precocity: current concepts and recent advances // Fertil. and Steril. — 1986. — Vol. 45. — № 6. — P. 749-766.
120. *Saens de Rodriguer C A., Bongiovanni A. M., Borrego L. C* An epidemic of precocious development in Puerto Rico children // J. Pediat. — 1985. — Vol. 107. — № 3. — P. 393-396.
121. *Sanfilippo J. S., Levine R. L.* Uterus didelphys with microscopic communication between horns // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 155. — № 5. — P. 1055-1056.
122. *ShaulP., TowbinR., Chernausek S. D.* Precocious puberty following severe head trauma // Amer. J. Dis. Child. — 1985. — Vol. 139. — № 5. — P. 467-469.
123. *Shulman D. A., Martinez C. R., Bercu B. B. et al.* Hypothalamic - pituitary dysfunction in primary empty sella syndrome in children // J. Pediat. — 1986. — Vol. 108. — № 4. — P. 540-544.
124. *Siedberg R., Niesson C. G., Stehman U. H., Widholm O.* Endocrinologic features of oligomenorrheic girls // Fertil. and Steril. — 1986. — Vol. 46. — № 5. — P. 852-857.
125. *Solyom G, Gacs G, Kedi K. et al.* Detection of late-onset adrenal hyperplasia in girls with peripubertal virilization // Acta Endocrinol. — 1987. — Vol. 115. — № 3. — P. 414-418.
126. *Stanhope R., Fringe P., Adams G. et al.* Spontaneous gonadotropin pulsatility and ovarian morphology in girls with central precocious puberty, treated with cyproterone acetate // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 23. — № 5. — P. 547-553.
127. *Stanhope R., Huen K., Buri F. et al.* The effects of cyproterone acetate on the growth of children with central precocious puberty // Europ. J. Pediat. — 1987. — Vol. 146. — № 5. — P. 500-503.
128. *Stoll P., Hohlweg-Majert P.* Aszendierende genitale Infektionen bei derFrau//Ther. Umsch. — 1984. —Vol. 41. — № 7. — P. 481-484.
129. *Strankhope R., Brook C G. D.* Precocious pseudopuberty and ovarian follicular cysts // Amer. J. Dis. Child. — 1985. — Vol. 139. — № 3. — P. 222.

Скачано с портала MedWedi.ru

130. *Styne D. M., Harris D. A., Agli C A. et al.* Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect of growth, sexual maturation, pelvic sonography and hypothalamic-pituitaty-gonadal axis. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 61. — № 1. — P. 142-151.
131. *Taulier-Raylaund Ch., Morel V., la Selve H. et al.* Kystes folliculaires ovariens et puberte precoce // J. Pediat. — 1986. — Vol. 41. — № 8. — P. 607-616.
132. *TrafM., Specht A., Disler W.* Zur Behandlung der hypothalamisch bedingten primaaren Amenorrhoe mit Epimestrol // Geburtsh. Frauenheilk. — 1986. — Bd. 46. — № 7. — P. 444-449.
133. *Vagnero S., Carsillo R., Oya S. et al.* Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. Report of a new case with ultrastructural data // Acta Neurochir. (Wien). — 1985. — Vol. 74. — № 3/4. — P. 129-133.
134. *Westrom J.* Epidemiologie des salpingitis et leurs consequences // Contr. Fertil. Sex. — 1984. — Vol. 12. — № 2. — P. 235-241.
135. *Witkins S., Bongiovanni A., Berkeley A. et al.* Detection and characterization of immune complexes in the circulation of infertile women // Fertil. and Steril. — 1984. — Vol. 42. — № 3/4. — P. 384-386.
136. *Zachmann M.* Hirsutismus und leichte formendes kongenitalen Syndroms mit 21- und ll(3-Hydroxylase Defekt // Schweiz. Med. Eschr. — 1986. — Bd. 116. — № 13. — P. 408-412.
137. *Zajac Y., Ciesielska K., BoznanskiA.* Idiopathic precocious puberty // Pediat. Pol. — 1984. — Vol. 59. — № 12. — P. 1007-1012.

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 4

Патология репродуктивной системы в период зрелости

4.1. Дисфункция репродуктивной системы при гиперпролактинемии

Определение понятия. *Гиперпролактинемия* относится к числу наиболее распространенных эндокринных синдромов, развивающихся на стыке репродуктивной эндокринологии и клинической нейроэндокринологии. Стремительное накопление знаний в этой области относится к 70—80-м гг. прошлого столетия, после выделения ПРЛ как самостоятельного гормона из гипофиза в 1970 г., что повлекло за собой цепь исследований, посвященных эндокринологии ПРЛ и клинической фармакотерапии гиперпролактинемических состояний с помощью бромкриптина [7, 61, 69].

ПРЛ относится к числу филогенетически наиболее древних гормонов, секретируемых передней долей гипофиза у позвоночных, причем к настоящему времени описано более 100 отдельных проявлений биологического его эффекта у различных видов животных (амфибии, рептилии, птицы, млекопитающие). Молекула ПРЛ состоит из остатков 198 аминокислот, последовательность включения которых в структуру молекулы в 16 % случаев идентична таковой гормона роста и также (16%) для плацентарного лактогена. Секретируемый гипофизом человека ПРЛ имеет различную молекулярную массу: -23 кДа (23К), -50 кДа (50К) и > 100 кДа (100К). Наиболее активную молекулярную форму представляет собой 23К ПРЛ, который у большинства людей составляет основную часть

Скачано с портала MedWedi.ru

иммунореактивного гормона в крови. У женщин репродуктивного возраста стойкое повышение уровня ПРЛ в периферической крови, преимущественно за счет мономерной формы, приводит, как правило, к развитию синдрома персистирующей галактореи-аменореи, гипогонадизму бесплодию [11, 12]. Две другие иммунореактивные формы ПРЛ выявляются в крови обычно в небольших количествах. В ответ на введение антагониста рецепторов дофамина метоклопрамида прирост содержания иммунореактивного гормона в сыворотке крови происходит в основном за счет низкомолекулярной формы и достигает максимума через 15-60 мин с последующим снижением к 60—120 мин уровня несколько превышающего исходный. Наряду с этим имеются данные о том, что однократное введение агониста ДА бромкриптина вызывает быстрое понижение уровня и общего, и низкомолекулярного иммунореактивного ПРЛ в крови при относительно слабом воздействии на уровень содержания высокомолекулярной его формы.

Молекулярный полиморфизм ПРЛ определяет значительное разнообразие биологических его эффектов при клинических проявлениях отдельных патологических состояний и симптомокомплексов, а также нередкое несоответствие между повышенным уровнем ПРЛ в крови и клиникой заболевания. Так, например, при пролактинемии различного генеза, а также при нормопролактинемической галактореe содержание высокомолекулярного ПРЛ в сыворотке крови почти в каждом 4-м наблюдении существенно превышает содержание низкомолекулярной его формы [12]. На основании изучения особенностей влияния фармакологической стимуляции секреции ПРЛ на уровень содержания высоко- и низкомолекулярных его форм (при гиперпролактинемии с преобладанием ПРЛ с высокомолекулярной массой) было высказано предположение относительно различной биохимической природы этих двух форм и о негипофизарном происхождении высокомолекулярной формы или ее основной части. Не исключено, что этот феномен является следствием связывания мелких молекул ПРЛ с белками плазмы или их агрегации в сыворотке крови после освобождения их гипофизом. Возможно также, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии может быть присутствие в циркулирующей крови антипролактиновых аутоантител и связывания именно с ними значительного количества мономера ПРЛ. Результаты этих исследований послужили основанием для рекомендаций относительно

Скачано с портала MedWedi.ru

целесообразности включения в алгоритм обследования пациенток со сложными в дифференциально-диагностическом отношении формами заболевания определения не только общего **ПРЛ,** но и высоко- и низкомолекулярных его форм в отдельности [11, 13].

В отличие от других гипофизарных гормонов ПРЛ не специализирован на регуляции какой-либо одной или даже нескольких функций организма, но вовлечен во многие физиологические процессы, в том числе в морфогенез, специфические клеточные функции, а также в репродуктивное поведение в целом и гестационный процесс в частности. Многие биологические эффекты **ПРЛ** — от участия в обмене электролитов до поведенческих реакций — в той или иной степени сопряжены с секрецией стероидных гормонов. Выявлены временные связи между уровнями **ПРЛ** и гонадотропных и стероидных гормонов в периферической крови. К числу наиболее выраженных биологических эффектов ПРЛ относится влияние на молочные железы и выделительную функцию почек. Гиперпролактинемия может быть обусловлена функциональной гиперсекрецией (так называемая функциональная гиперпролактинемия) или наличием микро- или макропролактином гипофиза. Сочетающиеся с гиперпролактинемией нарушения состояния репродуктивной системы у женщин клинически проявляются нарушением овуляции и функции желтого тела, олиго- и/или аменореей, бесплодием, галактореей.

Частота. К сожалению, до настоящего времени мы не располагаем надежной информацией о частоте гиперпролактинемических состояний в женской популяции, а представляемые в отдельных литературных источниках сведения касаются обычно определенных когорт пациенток, обращающихся за помощью по поводу бесплодия, аменореи, галактореи и других патологических состояний репродуктивной системы.

В соответствии со сводными данными 12 публикаций, представленными на основе обобщения материалов 2293 наблюдений, частота выявления гиперпролактинемии у страдающих аменореей женщин достигает в среднем 25,2 % с колебаниями в отдельных исследованиях в пределах от 11 до 47 %. Вместе с тем было отмечено, что галактореа имела место лишь у 55,6 % женщин с выявленной в ходе исследования гиперпролактинемией (колебания от 35 до 89 %). Аналогичные данные о частоте гиперпролактинемии получены в одном из исследований при обследования 324 пациенток, обратившихся по поводу вторичной аменореи. Гиперпролактинемия была

Скачано с портала MedWedi.ru

выявлена в 26,3 % случаев, причем в каждом 4-м наблюдении в сочетании с аденомой гипофиза. При скрининговом обследовании 1400 пациенток, обратившихся в клинику бесплодия нашего Центра, различная степень гиперпролактинемии была диагностирована в 18,9% [61].

Косвенное представление о частоте гиперпролактинемии могут дать сведения об этиологической структуре отдельных форм этой патологии, в том числе и у больных, оперированных по поводу пролактином. Так, по данным анамнеза 120 пациенток, наблюдавшихся в связи с операциями по поводу микро- и макропролактином, опухоль гипофиза была выявлена на фоне первичной аменореи в 8 % случаев, после стресса — в 2,5 %, после родов — в 10 %, на фоне олигоменореи — в 35 %, после перорального приема контрацептивов — в 60%. В анамнезе других 45 пациенток, подвергшихся операции по поводу микропролактином, стресс было отмечен в 4 % случаев, предшествующие выявлению заболевания роды — в 11%, пероральный прием контрацептивов— в 22%, олигоменорея — в 50%. Кроме того, $^{2}/_{3}$ из них длительное время принимали с лечебной целью эстрогенные и гестагенные препараты. В других литературных источниках можно также встретить указания на то, что при гиперпролактинемии опухоли гипофиза обнаруживаются в 32 % случаев, частота использования оральных контрацептивов достигает 63,5 %, нарушения менструального цикла — 85 % (в том числе олигоменорея — 27 %, аменорея — 58 %, галакторея —67 %, гирсутизм — 42%), снижение либидо отмечают 60,5% пациенток.

Хотя приведенные сведения и не дают полного представления об истинной частоте гиперпролактинемии в женской популяции, тем не менее они позволяют ориентироваться в том, среди каких контингентов гинекологических больных определение концентрации ПРЛ в плазме периферической крови необходимо и целесообразно уже на начальных этапах обследования по поводу нарушений репродуктивной функции. К настоящему времени совершенно очевидна (и это подтверждает наш личный опыт!) необходимость соответствующего обследования пациенток не только с типичными для синдрома гиперпролактинемии нарушениями, но также и больных с болезнью поликистозных яичников, предменструальным синдромом, так же как и женщин старших возрастных групп при тяжелом и резистентным по отношению к традиционному лечению течении КС.

Скачано с портала MedWedi.ru

Этиология и патогенез. Гиперпролактинемия может быть обусловлена физиологическими причинами, фармакологическими воздействиями и рядом патологических состояний нейроэндокринной системы. У практически здоровых женщин повышение содержания ПРЛ в плазме периферической крови наблюдается во время сна (что связано с циркадианным биологическим ритмом), после физических упражнений и при стрессовых ситуациях. Уровень ПРЛ возрастает в поздней фолликулиновой фазе менструального цикла, на протяжении беременности, в процессе кормления грудью после родов, во время полового акта. Физиологическая гиперпролактинемия характерна также для плода и новорожденного в перинатальном периоде.

Гиперпролактинемию могут вызывать следующие причины:

- пролиферация лактотрофов в передней доле гипофиза (пролактинома);
- другие опухоли гипофиза, которые блокируют тормозящие влияния гипоталамуса, а именно секрецию ПИФ, а также клинически нефункционирующие аденомы гипофиза или опухоли параселлярной локализации (менингиома, краниофарингиома);
- эндокринные заболевания: первичный гипотиреоз (как следствие пролактинстимулирующего действия тиролиберина), болезнь поликистозных яичников, синдром Иценко—Кушинга, а также заболевания легких и почек;
- ятрогенные воздействия лекарственных препаратов: нейролептики (фенотиазин, бутирофенон), транквилизаторы (бензодиазепин), антигипертензивные средства (резерпин, метилдофа), эстрогены (высокие дозы), оральные контрацептивы (ОК), а также неблагоприятные экологические условия [131, 150, 204].

В патогенезе нарушений менструальной и репродуктивной функций при стабильной гиперпролактинемии существенную роль играет изменение импульсного ритма секреции ГЛ и гонадотропных гормонов, а степень нарушений ритма и амплитуды секреции ЛГ и ФСГ находится в обратной зависимости от уровня содержания ПРЛ в сыворотке периферической крови [76]. Характеристика импульсной секреции ЛГ и ФСГ у здоровых женщин и пациенток с гиперпролактинемией представлена в табл. 4.1 [76]. Базальный уровень гонадотропных гормонов в крови у большинства пациенток с гипер-

Скачано с портала MedWedi.ru

пролактинемией и бесплодием не отличается от нормы и только у 18 % обследованных с макропролактиномами больших размеров он снижен [62]. Функциональная активность гонадотрофов (по данным пробы с ГЛ) оказалась сохраненной у всех обследованных пациенток с функциональной гиперпролактинемией и микропролактиномами, уровень ЛГ возрастал в сравнении с исходным на 630 %, ФСГ — на 310%; у пациенток с макропролактиномами — на 321 и 215% соответственно. Своеобразная гиперергическая реакция отмечена у больных с поликистозными яичниками и гиперпролактинемией. Установлено также, что рецепция эстрогенов на уровне гипоталамо-гипофизарных центров (по данным комбинированной пробы с эстрогенами и ГЛ) находится в пределах нормы вне зависимости от степени гиперпролактинемии. Описаны случаи гиперпролактинемии, сочетающейся с кальцификацией ножки гипофиза.

Таблица 4.1

Характеристика импульсной секреции ЛГ и ФСГ у здоровых женщин (I) и пациенток с гиперпролактинемией (II) (по [76])

Гонадотропный гормон	Группа обследованных	Базальный уровень ЛГ, МЕ/л	Амплитуда импульсов ЛГ, МЕ/л	Кол-во импульсов (за 4 ч)	Интервал между импульсами, мин
ЛГ, МЕ/л	**I**	6,8 (5,4-8,0)	5,0+1,1	3,6 ±0,9	63,0 ±**12,1**
	II	4,6(3,5-5,8)	1,2 ±0,61	2,2 ±0,51	89.2 ±17,2*
ФСГ, МЕ/л	**I**	4,2(3,2-5,1)	2,3 ±0,6	1,9 ±0,6	—
	II	2,8(2,3-3,1)	1,8 ±0,09*	—	—

* $p < 0,05$ по отношению к I группе.

Гипоталамическая локализация нарушений репродуктивной функции при гиперпролактиновой аменорее находит подтверждение в ряде публикаций, свидетельствующих о существенном повышении уровня содержания в-эндорфина в периферическом кровотоке данного контингента больных и его нормализации в случае восстановления овуляции в процессе лечения агонистом ДА парлоделом. При отсутствии эффекта от лечения уровень Р-эндорфина в крови существенно не меняется. Эти данные указывают на роль нарушений опиоидного контроля репродуктивной системы в патогенезе гиперпролактинемической недостаточности яичников.

Скачано с портала MedWedi.ru

Пато- и морфогенез пролактином гипофиза, несмотря на многочисленные исследования, остается предметом длительных дискуссий. В частности, обращает на себя внимание возникновение указанных опухолей у женщин преимущественно репродуктивного возраста, причем нередко после гормональной контрацепции или после родов. Многие исследователи отмечают, что применение эстрогенов способствует повышению синтеза и секреции ПРЛ на уровне гипофиза. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что рецепторы дофамина, расположенные на мембране лактотрофов, подвержены регулирующему влиянию стероидных гормонов. При высокой концентрации $Э_2$ и низком содержании прогестерона в периферической крови количество рецепторов снижается; добавление же прогестерона способствует восстановлению нормального количества дофаминсвязывающих мест. Остается дискуссионным вопрос о том, являются ли аденомы гипофиза следствием гипер- или гипопродукции гипоталамических факторов или же возникают в результате возможных биохимических дефектов непосредственно в лактотрофах. Высказывается мнение, что именно последние могут служить причиной образования пролактином.

Выделение микро- и макропролактином имеет важное значение для практики, так как каждая из них характеризуется соответствующими клиническими проявлениями. Большинство пролактином имеет ультраструктуру, типичную для клеток, активно синтезирующих белковые гормоны. В ткани опухоли по мере ее роста нередко обнаруживаются вторичные изменения — кровоизлияния, кальцификация, амилоидное перерождение. В окружающей сосуды опухоли ткани обнаруживается фиброз. Под влиянием бромкриптина наблюдаются изменения как общей структуры, так и ультраструктуры пролактином. Через неделю после начала приема препарата размеры лактотрофов уменьшаются почти на $1/_4$ (23 %) от исходного. При лечении на протяжении 3 мес. и более усиливается фиброзирование опухоли, однако после его прекращения происходит довольно быстрое восстановление первоначальной конфигурации и структуры опухоли. Результаты клинических наблюдений дают основание считать, что, несмотря на отсутствие ультраструктурных различий, микро- и макропролактиномы являются разными в морфогенетическом отношении типами опухолей. В отличие от макропролактином, микропролактиномы обычно не проявляют выраженной тенденции к росту.

Скачано с портала MedWedi.ru

Детальное изучение синдрома гиперпролактинемии позволило выделить две основные клинико-патогенетические формы заболевания — функциональную (идиопатическую) гиперпролактинемию и гиперпролактинемию, обусловленную наличием микро- или макропролактиномы. Кроме того, при синдроме гиперпролактинемии выделяют заболевания, развивающиеся на фоне кистозных опухолей гипофиза и «пустого» турецкого седла.

Особое место в проблеме гиперпролактинемии у женщин занимает вопрос о связи этого синдрома с первичным гипертиреозом [63]. Имеются данные, что основными факторами, провоцирующими развитие гиперпролактинемии у больных первичным гипотиреозом женщин, могут служить беременность, роды и аборты. У больных с первичным гипотиреозом и нормопролактинемией имеет место корреляционная связь между уровнем тироксина и концентрацией ПРЛ, тогда как при гиперпролактинемии подобная связь отсутствует [69].

Значительные сложности в теоретическом и практическом отношении вызывает та форма гиперпролактинемии, которую выделяют как функциональную, или идиопатическую. В литературе активно обсуждается вопрос о том, является ли она промежуточной стадией в развитии пролактиномы или самостоятельной формой заболевания. Приводятся данные обследования 75 женщин с регулярным менструальным циклом и 44 пациенток с гиперпролактинемией (концентрация ПРЛ в плазме крови 20—130 нг/мл), позволившие сделать заключение, что больные с диагнозом «идиопатическая гиперпролактинемии» представляют собой неоднородный контингент. Среди них были выделены пациентки с повышенным уровнем ПРЛ в плазме крови на фоне измененных ответов на соответствующие функциональные пробы и пациентки с недиагностированными ранее микро- и макропролактиномами. К аналогичному заключению пришли и другие исследователи [62].

Клиника. Клиническая характеристика синдрома гиперпролактинемии довольно разнообразна. Наиболее полное представление об отдельных клинико-патогенетических его формах дает анализ анамнестических и клинических данных, полученных при обследовании гетерогенного контингента пациенток, обращавшихся за помощью в клинику женского бесплодия. Частота выявления гиперпролактинемии у этого контингента женщин настолько велика, что нельзя не согласиться с предлагаемым ВОЗ алгоритмом, согласно

Скачано с портала MedWedi.ru

которому определение уровня ПРЛ должно служить первым этапом обследования супружеской пары при бесплодном браке [70].

Согласно приводимым по материалам НЦ АГиП РАМН данным обследования пациенток с гиперпролактинемией, наследственная предрасположенность к нарушениям менструального цикла, нейроэндокринным заболеваниям и бесплодию имеет место у каждой 5-й пациентки, тяжелые стрессовые воздействия в детском и пубертатном возрасте — у 8,1 % больных. В большинстве наблюдений возраст менархе и ритм менструаций соответствовали региональным нормам. Вместе с тем к моменту обследования нарушения менструального цикла по типу аменореи имели место в 74,4 % наблюдений, олигоменореи — в 20,4%; менструации были регулярными у 5,2% больных. В 75 % наблюдений бесплодие было первичным. Нарушения менструальной и репродуктивной функций при первичном бесплодии чаще всего выявлялись с началом половой жизни (42,5 %) и после тяжелых стрессовых ситуаций (13 %), а при вторичном — после родов (41,3 %) и самопроизвольного выкидыша (31,7 %). Внезапное, без очевидных причин прекращение менструаций было отмечено в 28,6 % наблюдений, что оказалось довольно характерным для контингента пациенток с быстрорастущими макропролактиномами гипофиза [62].

При гиперпролактинемии нередко наблюдается избыточная масса тела, в связи с чем определение уровня ПРЛ рекомендуется также у пациенток с эндокринным ожирением и в случае острой прибавки массы тела. Наблюдения над когортой мужчин с макроаденомами показали, вместе с тем, что прибавка и/или избыточная масса тела с размером опухоли непосредственно не связана. Наряду с этим отмечено, что лечение, способствующее нормализации уровня ПРЛ, приводит к снижению массы тела в 90 % наблюдений. Избыток массы тела при гиперпролактинемии нередко сочетается с задержкой жидкости в организме, что в определенной степени обусловливает характерный внешний вид данного контингента женщин. Изменения водного обмена сопряжены с изменениями в системе регуляции вазопрессин-окситоцин-кортизол. Так, по данным литературы, у здоровых женщин после водной нагрузки наблюдается снижение уровня содержания в плазме крови аргинина-8-вазопрессина, окситоцина и кортизола и одновременно обнаруживается тенденция к снижению уровня ПРЛ, тогда как при гиперпролактинемии происходит задержка жидкости на фоне парадоксального повышения

Скачано с портала MedWedi.ru

содержания аргинина-8 и окситоцина при неизмененном уровне кортизола и отсутствии изменений уровня ПРЛ.

По мере угасания функции репродуктивной системы уровень секреции ПРЛ в организме женщины имеет тенденцию к снижению, и в постменопаузальном периоде уровень секреции ПРЛ оказывается сниженным. При постменопаузальном синдроме гиперпролактинемия относится к числу довольно редких состояний и при обследовании 2322 женщин в этом периоде жизни была выявлена лишь в 1 % наблюдений. Вместе с тем на фоне ЗГТ было отмечено существенное возрастание уровня ПРЛ [174]. Гиперпролактинемия способствует снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в организме женщины и в репродуктивном возрасте, что в первую очередь связывают с гипоэстрогенией. При этом, однако, не исключается возможность и прямого воздействия ПРЛ. Гиперпролактинемия выявляется также и при тяжелых аутоиммунных состояниях, таких как системная красная волчанка, артрит, увеит и др., в связи с чем к числу биологических эффектов ПРЛ относят и иммуномодулирующее воздействие.

К выраженным клиническим проявлениям гиперпролактинемии относятся и психоэмоциональные нарушения. Колебания уровня ПРЛ оказывают влияние на настроение, эмоции и поведение. В литературе можно встретить указания о том, что такие психологические факторы, как стресс и др., могут стимулировать повышение секреции ПРЛ и играть определенную роль в развитии пролактинсекретирующей опухоли гипофиза. Основной механизм физиологического воздействия ПРЛ направлен на метаболическую и поведенческую адаптацию к беременности и заботу о потомстве. Прицельное изучение психобиологических соотношений при различных формах первичной гиперпролактинемии было проведено у 53 женщин 18—64 лет, страдающих персистирующей галактореей и опсоменореей. При двукратном выявлении уровня ПРЛ > 670 мМЕ/мл была использована методология параллельного обследования двумя независимыми психиатрами с последующей оценкой надежности процедуры. У находившихся под наблюдением женщин психические нарушения, среди которых преобладали аффективные и соматоформные расстройства, были выявлены в 70 % случаев. При исследовании же личностных особенностей было обнаружено характерное сочетание усиленных симбиотических тенденций с консерватизмом, самодостаточностью и стеничностью [7]. В литературе можно встретить

Скачано с портала MedWedi.ru

также указания на то, что у больных с пролактиномами психоэмоциональные нарушения сохраняются иногда и после успешно проведенного лечения и восстановления нормального гормонального профиля. Между тем у части женщин нормализация уровня ПРЛ и восстановление овуляции под влиянием парлодела сопровождаются исчезновением психосексуальных расстройств.

Что же касается тяжести нарушений менструального цикла, то отмечена прямая коррелятивная зависимость между тяжестью нарушений менструального цикла и степенью выраженности гиперпролактинемии при бесплодии [62]. Уровень ПРЛ существенно выше при олигоменорее — 2440 (2080—2965) мМЕ/л ($p < 0,05$) и, особенно, аменорее — 6989 (4960-10048) мМЕ/л ($p < 0,01$) по сравнению со значением при сохраненном ритме менструаций — 925 (730—965) мМЕ/л. Напротив, между уровнем ПРЛ и содержанием гонадотропинов и $Э_2$ установлена существенная коррелятивная зависимость. В соответствии с указанными особенностями гормональных соотношений хроническая ановуляция отмечена у всех больных с аменореей и у 71 % с олигоменореей, а недостаточность лютеиновой фазы цикла — у 29 % больных с олигоменореей и у всех больных с регулярным ритмом менструации.

Значительный интерес вызывают особенности развития галактореи у данного контингента больных. Выше были приведены данные, свидетельствующие о том, что хотя галакторея и патогномонична для гиперпролактинемии, но отнюдь не является облигатным ее признаком. При гиперпролактинемии и бесплодии она была диагностирована у 77,4% больных, причем у 3,3% она носила транзиторный характер. В 55,6 % наблюдений появление галактореи совпало хронологически с нарушениями менструального цикла, а в каждом 5-м наблюдении выявление галактореи на 1,2 ± 0,8 года предшествовало их появлению. У 64 % пациенток обусловленная приемом эстроген-гестагенных препаратов галакторея возникала одновременно с нарушениями менструального цикла. Среди данного контингента больных галакторея диагностирована у 75,6% пациенток с аменореей, у 50,9% — с олигоменореей и у 28,5 % — с регулярным ритмом менструаций. Рентгенологическими методами патология молочных желез обнаружена у значительного большинства больных, из числа которых у 52,3 % были выявлены гиперпластические процессы, что в 2 раза превышает средние популяционные данные. Не соответствующие возрасту инволютивные

Скачано с портала MedWedi.ru

изменения отмечены в 26,2 % наблюдений, гирсутизм различной степени — в 38,3 %; уровень кортизола колебался в пределах нормы; СПКЯ был диагностирован у 11,8 % пациенток. При выявлении гиперандрогении сочетанный генез последней выявлен в 58,3 % случаев, яичниковый — в 29,2 %, надпочечниковый — в 12,5 %.

Таким образом, современный этап развития учения о нарушениях репродуктивной системы при гиперпролактинемии пополнился новыми и важными для повседневной клинической практики данными относительно функциональной гиперпролактинемии и связи между повышением уровня ПРЛ в периферической крови с некоторыми патологическими состояниями женской половой системы. Использование возможностей эндоскопических технологий для верификации этих состояний при бесплодии позволило дифференцировать их частоту у женщин с регулярным циклом и олигоменореей. При регулярном менструальном цикле и гиперпролактинемии наружный генитальный эндометриоз был выявлен в 55,4 % наблюдений, хроническое воспаление органов малого таза — в 27,2 %, миома матки — в 12,1 %, киста яичников — у 4,8 % женщин. При олигоменорее структура гинекологических заболеваний оказалась иной. Так, у 66,6 % женщин этой группы были выявлены поликистозные яичники, у 11,9% — наружный генитальный эндометриоз, у 9,6% — хроническое воспаление органов малого таза, у 4,8 % — миома матки. Изменения со стороны гениталий отсутствовали в 7,1 % наблюдений [60]. Наряду с выявленными закономерностями значимость результатов этих исследований заключается также и в том, что они проливают свет на природу и степень вовлеченности центральных структур регуляции репродуктивной системы женщины в патофизиологию системных изменений при распространенных гинекологических заболеваниях.

Диагноз. Важную роль в установлении диагноза играет тщательное изучение общего и специального анамнеза с обращением особого внимания на воздействие разнообразных стрессорных факторов. Накопленный в последние два десятилетия опыт позволяет утверждать, что выявление повышенного уровня ПРЛ в плазме периферической крови является одним из важнейших показателей нарушения процессов гипоталамической регуляции. Поскольку в развитии гиперпролактинемии ведущую роль играет широкий спектр системных изменений преимущественно центрального генеза, очевидна необходимость детального общетерапевтического обследования пациенток с уделением большого внимания состоя-

Скачано с портала MedWedi.ru

нию эндокринной системы, особенно функции щитовидной железы и коры надпочечников. Выявление у данного контингента больных первичного гипотиреоза или другой эндокринной патологии может оказать существенное влияние на составление индивидуальной программы лечебных мероприятий.

Определение уровня ПРЛ в плазме периферической крови обычно сочетают с традиционной оценкой состояния репродуктивной системы путем определения соотношений между гонадотропными и половыми стероидными гормонами. В связи с тем, что наряду с бесплодием к числу наиболее характерных клинических проявлений нарушений репродуктивной системы при гиперпролактинемии относятся нарушения менструальной функции по типу олиго- или аменореи, одной из первоочередных задач является проведение дифференциального диагноза между основными клиническими вариантами этих нарушений.

В соответствии с общепринятыми представлениями, *первичная аменорея* — это отсутствие менархе у девочек-подростков в возрасте 16 лет, *вторичная аменорея* — отсутствие менструаций на протяжении 6 мес. у нормально менструировавших до развития заболевания женщин. Поскольку представление об аменорее относится к числу симптомов, а не диагнозов, трактовка результатов гормональных исследований требует четкой ориентации врача в патогенетических характеристиках основных форм аменореи у женщин репродуктивного возраста — гиперпролактиновой, гипо- и гипергонадотропной и нормогонадотропной, обусловленной нарушениями цирхорального ритма выделения ГЛ.

Параллельно с определением гонадотропных гормонов и ПРЛ исследуют концентрацию тиреоидных гормонов и содержание кортизола. При определении степени пролактинемии следует учитывать особенности физиологических колебаний уровня содержания ПРЛ в плазме периферической крови. Подобный подход имеет особое значение для диагностики функциональной гиперпролактинемии, которую можно выявить в части наблюдений лишь при исследовании проб крови в период физиологического подъема уровня ПРЛ во время сна (от 3 до 6 часов утра). Важное значение имеет и кратность исследований, которая позволяет отличить транзиторную гиперпролактинемию от перманентной. В связи с этим рекомендации о количестве необходимых гормональных исследований уровня ПРЛ для выявления гиперпролактинемии неоднозначны. Так, в

Скачано с портала MedWedi.ru

повседневной клинической практике для первоначального выявления умеренной гиперпролактинемии чаще прибегают к 3-кратному определению ПРЛ. Между тем в целях дифференциального диагноза между стабильной и транзиторной (функциональной) гиперпролактинемией некоторые авторы предлагают даже 5-кратное исследование концентрации ПРЛ. Определение же циркадианного профиля содержания ПРЛ имеет особую диагностическую и прогностическую ценность при обследовании больных с пролактиномами и выявлении при рентгенологическом исследовании «пустого» турецкого седла. У пациенток с гиперпролактинемией существенно снижены и величина ночного подъема ГГРЛ, и суточная амплитуда его колебаний.

На рис. 4.1 представлены данные об уровне пролактинемии при галакторее различной этиологии [143]. Имеются также данные относительно суточных флюктуации ПРЛ в крови при различных формах гиперпролактинемии. Так, при первичном гипотиреозе, со-

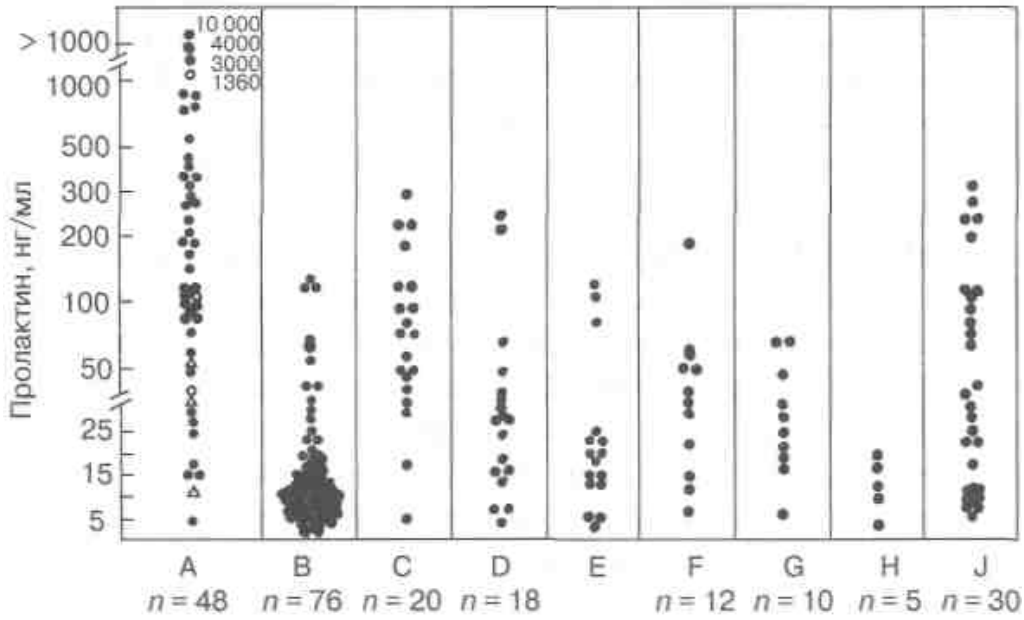


Рис. 4.1. Содержание ПРЛ в плазме периферической крови при галакторее различной этиологии (по [143]):

A — опухоли гипофиза; *B* — идиопатическая форма с сохраненным менструальным циклом; C— идиопатическая форма с аменореей; D — послеродовая аменорея-галакторея (синдром Киари—Фроммеля); *E*— применение транквилизаторов; *F*— после пероральной контрацепции; G— гипотиреоз; *H*— «пустое» турецкое седло; *J* — разное. *Темные кружки* — пациентки с акромегалией; *светлые кружки* или *треугольники* — пациентки, обследованные только после операции или радиотерапии

Скачано с портала MedWedi.ru

провождающемся лактореей-аменореей, гиперпролактинемия имеет постоянный характер без суточных колебаний; при первичном гипотиреозе с лактореей и нарушениями менструального цикла или без таковых отмечается транзиторная ночная гиперпролактинемия, тогда как у женщин с первичным гипотиреозом без нарушений со стороны репродуктивной системы обычно сохранен физиологический ритм секреции ПРЛ с параметрами, соответствующими здоровым женщинам. При первичном гипотиреозе развитие гиперпролактинемии не связано ни с возрастом, ни со степенью тяжести заболевания [143].

Несмотря на значительное количество фармакологических проб, применяемых при диагностике синдрома гиперпролактинемии, ни один из динамических тестов не дает возможности безошибочно дифференцировать гиперпролактинемию, обусловленную развитием опухоли гипофиза, от других форм неопухолевой природы. Вместе с тем сопоставление исходного уровня ПРЛ со степенью реакции на функциональные нагрузки имеет важное вспомогательное значение. Вероятность наличия пролактинсекретирующей опухоли гипофиза тем выше, чем выше базальный уровень ПРЛ и чем ниже реакция на фармакологические пробы.

Для проведения стимулирующих фармакологических проб используются антагонисты дофамина, воздействующие на синтез и освобождение ПРЛ (галоперидол, хлорпромазин, метоклопрамид). Ингибирующие пробы основаны на применении агонистов ДА, взаимодействующих с его рецепторами. Наиболее широко используют такие агонисты ДА, как L-дофа, апоморфин, бромкриптин, метерголин, амфетамин. При проведении функциональных проб с последующим динамическим определением уровня ПРЛ и ТТГ в сыворотке крови наибольшее распространение получили следующие дозы: тиролиберин — 400 мкг в/в, бромкриптин — 5 мг внутрь, соматостатин — 50 мкг/кг/мин в/в, ГЛ — 100 мг в/в.

Некоторые затруднения в диагностическом отношении вызывают выявление и трактовка спорадической гиперпролактинемии, определяемой у части как практически здоровых, так и страдающих бесплодием женщин в середине фазы роста и созревания фолликула и/или лютеиновой фазы цикла. С нашей точки зрения, обнаружение этого феномена проливает свет на некоторые интимные механизмы связи между уровнем секреции ПРЛ, функцией яичников и тиреоидной системой.

Скачано с портала MedWedi.ru

Так, при изучении феномена спорадической гиперпролактинемии в целях выявления однократного или повторного повышения уровня ПРЛ в крови у 133 волонтеров с верифицированной овуляцией и нормопролактинемией было сделано заключение о том, что спорадическая гиперпролактинемия в лютеиновой фазе цикла относится к числу относительно распространенных и обычных явлений. Она была отмечена у 36 % обследованных, причем в большинстве наблюдений (69 %) наблюдалось повторное повышение уровня ПРЛ [204]. В другом исследовании [158] тест с метаклопрамидом был использован в целях выявления латентной гиперпролактинемии (повышение уровня ПРЛ до 150 нг/мл и более) в середине фазы роста и созревания фолликула методом случайной выборки у 174 женщин с бесплодием. В ходе этих исследований были определены группы риска выявления латентной гиперпролактинемии в середине фолликулиновой фазы цикла. К данной категории женщин авторами отнесены пациентки, у которых до функциональной нагрузки имел место более низкий уровень ЛГ ($p < 0{,}01$) и $Э_2$ ($p < 0{,}001$) и более высокий уровень тестостерона ($p < 0{,}005$) в сравнении с теми, у кого латентная гиперпролактинемия не была выявлена [12].

Как уже указывалось, к числу возможных ятрогенных причин гиперпролактинемии относится применение ОК. В связи с этим для определения риска развития данной патологии отдельные авторы считают целесообразным определение уровня ПРЛ в крови у женщин до начала гормональной контрацепции. Подобное заключение основывалось на данных наблюдения за 100 женщинами 19—35 лет, которые пользовались оральной контрацепцией на протяжении 6—120 мес. и были рандомизированы соответственно дозе эстрогена в препарате (35 и 50 мкг). Было отмечено существенное возрастание уровня содержания ПРЛ в сыворотке крови на фоне приема контрацептивных препаратов в обеих группах обследованных, причем более значительное при приеме высокодозированных соединений. Вместе с тем, по данным наблюдения за 16 молодыми женщинами с идиопатической гиперпролактинемией и 8 с микроаденомой гипофиза, не было отмечено неблагоприятного влияния после 2-летнего приема ОК современных поколений на размер опухоли при несущественных колебаниях уровня ПРЛ [204]. Приведенные выше данные дают основание рекомендовать включение определения ПРЛ в спектр исследований, необходимых для индивидуального подбора метода регуляции репродуктивной функции.

Скачано с портала MedWedi.ru

Рентгенологическое исследование черепа проводится, как правило, на начальных этапах обследования больных с нейроэндокринными нарушениями репродуктивной системы. При гиперпролактинемии оно проводится в двух проекциях: исследуют форму, размер и контуры турецкого седла — костного ложа гипофиза — при фокусном расстоянии 60 см. При прицельном снимке турецкого седла измеряют сагиттальный, т.е. наибольший переднезадний размер седла (составляющий в среднем около 12 мм) и вертикальный размер или высоту седла (около 9 мм). Результаты компьютерной томографии в качестве второго этапа обследования дают возможность дифференцировать органические изменения гипофиза — макропролактиномы, кистозные опухоли, «пустое» турецкое седло. К ранним рентгенологическим признакам опухоли гипофиза относятся: локальный остеопороз стенок турецкого седла, тотальный остеопороз стенок седла без изменений структуры костного свода черепа, неровность участка внутреннего контура костной стенки седла и частичное или тотальное истончение передних и задних клиновидных отростков. Диагностическое значение имеет также и симптом двойных контуров. В литературе имеются указания на наличие прямой коррелятивной зависимости между исходным базальным уровнем ПРЛ и размером турецкого седла на краниограмме. Исключение составляет группа пациенток с турецким седлом, у которых увеличение размера последнего или выявление 2—3-контурного дна сочетается с умеренной гиперпролактинемией.

У женщин с гиперпролактинемией и бесплодием характерные для макропролактиномы краниографические признаки выявляются в каждом 5-м наблюдении [62]. Результаты использования компьютерной томографии и ядерного магнитного резонанса, используемых в качестве второго этапа обследования, дают возможность верифицировать диагноз пролактиномы величиною до 1 см. Схематическое изображение рентгенологических признаков опухолевого процесса в гипофизе представлено на рис. 4.2. Подобные исследования сочетают также с традиционными исследованиями состояния ЦНС (реография сосудов мозга, ЭЭГ, офтальмоскопическое исследование и т.д.).

Поскольку гиперпролактинемия постоянно сопровождается бесплодием, перечисленный выше спектр специальных исследований сочетают обычно с детальным обследованием состояния репродуктивной системы бесплодной пары. Алгоритм обследования

Скачано с портала MedWedi.ru

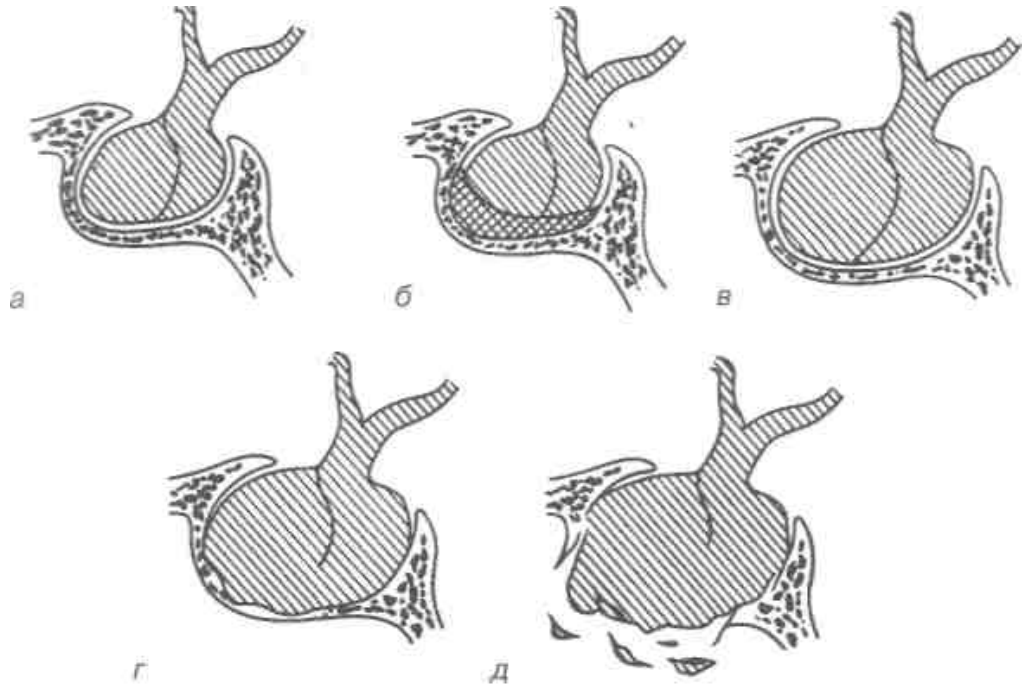


Рис. 4.2. Схематическое изображение изменений в области турецкого седла при опухолях гипофиза (по [218]):

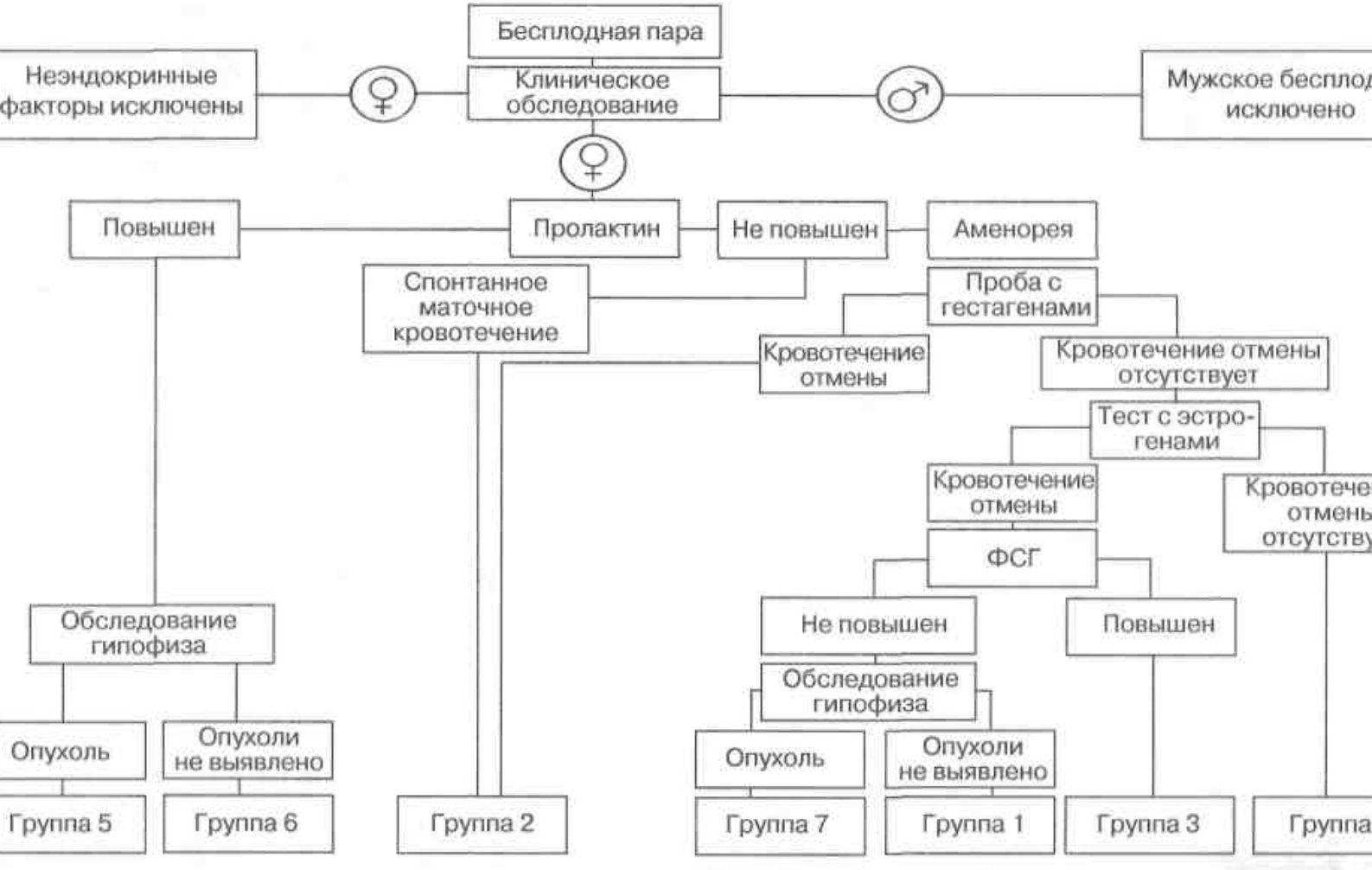
а — нормальное седло; б — двойной контур в области дна седла; в — увеличение седла; г— частичное разрушение седла; *д* — полное разрушение турецкого седла

бесплодной пары, предлагаемый ВОЗ, представлен схематически на рис. 4.3 [70,71].

Клинико-диагностические критерии отдельных форм гиперпролактинемии, полученные на основе комплексного динамического обследования соответствующего контингента гинекологических больных, представлены ниже [62].

Функциональная гиперпролактинемия характеризуется отсутствием изменений в области турецкого седла на краниограмме и томограмме при повышении уровня ПРЛ до 2000 мМЕ/л и положительных пробах с метоклопрамидом и тиролиберином. Менструальный цикл регулярный (в 32 % случаев) или нарушен по типу олигоменореи (в 64% случаев). Галакторея диагностируется у 30% больных. Гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах выявляются в 2—2,5 раза чаще, чем при органическом генезе заболевания, у 82 % больных наряду с повышенным уровнем ПРЛ диагностируются поликистозные яичники, гирсутизм, гиперандрогения, нарушения жирового обмена, наружный генитальный

Скачано с портала MedWedi.ru



с. 4.3. Схематическое изображение алгоритма обследования и классификации причин женского бесплод
(по [218])

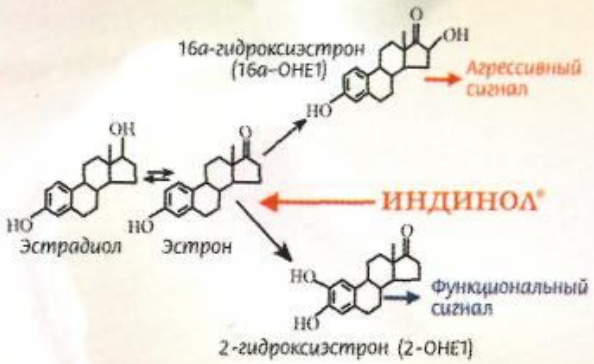
Скачано с портала MedWedi.ru

ИНДИНОЛ®

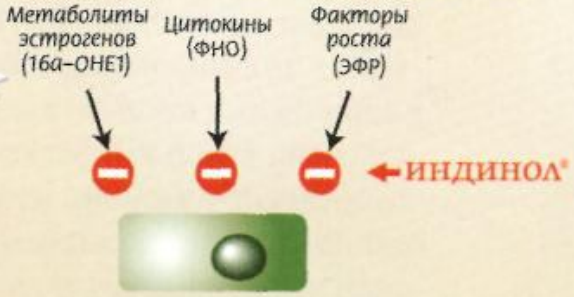
Корректор патологических пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы женщин

Механизмы противоопухолевого действия Индинола®

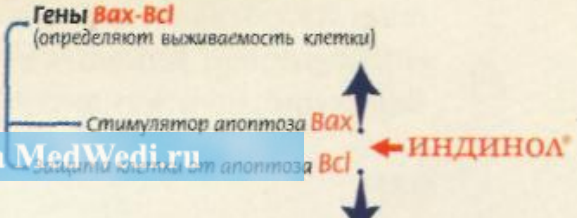
1 Индинол® улучшает соотношение метаболитов эстрадиола, способствуя образованию 2-гидроксиэстрона



2 Индинол® блокирует все три пути стимуляции патологической клеточной пролиферации



3 Индинол® стимулирует апоптоз опухолевых клеток



MIRAXPHARMA

ЗАО «МираксФарма»,
121059, г. Москва, ул. Брянская, д. 5,тел.\факс:
(095) 721-20-58.E-mail:
ph-m@mirax-pharma.ru
www.mirax-pharma.ru

Скачано с портала MedWedi.ru

эндометриоз, воспалительные заболевания гениталий и спаечный процесс в малом тазу.

Для больных с микроаденомами гипофиза характерна неизменная рентгенологическая картина турецкого седла при наличии участков уплотнения в ткани гипофиза по данным томографии. Колебания уровня ПРЛ составляют 2500-10 000 мМЕ/л, пробы с метоклопрамидом и тиролиберином отрицательные. Менструальный цикл нарушен по типу аменореи (80 %) и олигоменореи (20 %), частота галактореи — 70%. Органическая патология гениталий и нейроэндокринная патология выявляются в 15 % случаев, преимущественно при олигоменорее. Эффективность терапии агонистами дофамина составляет 85 %.

Группа больных с макроаденомами гипофиза имеет патологически измененное турецкое седло: его размер увеличен, дно 2—3-контурное, с признаками склерозирования, нарушения целостности контуров и/или расширения входа в седло. На томограмме определяются участки повышенной плотности в области гипофиза. Уровень ПРЛ превышает 5000 мМЕ/л, пробы с метоклопрамидом и тиролиберином отрицательные. Менструальный цикл нарушен по типу аменореи (100%) и в 96% случаев сопровождается галактореей. Эффективность терапии парлоделом составляет 44 % и низка при макроаденомах. У пациенток с кистозными опухолями на краниограмме диагностируются патологически измененное турецкое седло и участки пониженной плотности в сочетании с уплотнением ткани гипофиза по периферии. Уровень ПРЛ аналогичен таковому у пациенток с макроопухолями, пробы с метоклопрамидом и тиролиберином всегда отрицательные. Кистозные опухоли выявляются у больных, получавших или получающих в лечебных целях парлодел. При клиническом обследовании выявляется аменорея-галакторея.

Для группы пациенток с «пустым» турецким седлом характерно несовпадение клинико-рентгенологических и гормональных параметров. При невысоком базальном уровне ПРЛ (2100-3200 мМЕ/л) турецкое седло на краниограмме патологически изменено (увеличено в размере, баллоновидное, асимметричное), на томограмме — картина «пустого» турецкого седла. Пробы с метоклопрамидом и тиролиберином отрицательные. Менструальный цикл нарушен по типу аменореи или олигоменореи в сочетании с галактореей либо без нее. Центральный генез указанных нарушений репродуктивной функции подтверждается данными изучения пульсирующей

Скачано с портала MedWedi.ru

секреции гонадотропных гормонов. Определение гетерогенности патогенеза заболевания при различных формах гиперпролактинемии составляет неотъемлемую основу выбора программы лечебных мероприятий.

Лечение. Существенное повышение эффективности лекарственной терапии нарушений репродуктивной системы, сочетающихся с гиперпролактинемией неопухолевой природы, связано с введением в клиническую практику одного из производных спорыньи — бромкриптина. Препарат обычно назначают в дозе 1,25—2,5 мг 2—3 раза в день. В очень редких случаях суточную дозировку повышают до 10—15 мг. Потенциальный дофаминергический агонистический эффект препарата может вызвать у ряда особо чувствительных пациенток развитие гипотонии и/или появление диспептических явлений в виде тошноты и рвоты. Появления подобных побочных эффектов можно избежать путем снижения начальной дозы препарата до 1,25 мг и менее, приема его после еды с еженедельным постепенным повышением дозы. Указанные побочные явления обычно исчезают после приема бромкриптина в течение первых нескольких дней. Необходимо также упомянуть, что в последующие несколько недель после окончания приема бромкриптина у части больных возможно развитие феномена последействия с умеренным возрастанием уровня ПРЛ и довольно медленным и постепенным его снижением до нормальных значений.

Прием бромкриптина в дозе 2,5 мг 2 раза в день приводит обычно к довольно быстрому восстановлению овуляторного менструального цикла, что подтверждается двухфазным характером базальной (ректальной) температуры тела, адекватным повышением уровня прогестерона в плазме периферической крови в середине гипертермической фазы цикла и секреторным превращением эндометрия. Рядом исследователей отмечено сравнительно быстрое появление овуляторных циклов после начала лечения, что свидетельствует о сохранности процесса фолликулогенеза в яичниках, несмотря на повышенный уровень ПРЛ в крови. В связи с тем, что механизм лечебного эффекта бромкриптина реализуется преимущественно на уровне гипоталамуса, описанный результат достигается вне зависимости от этиологии гиперпролактинемии. Вместе с тем в случае медикаментозно обусловленной галактореи (в частности, при лечении нейролептиками психических заболеваний) для преодоления до-

Скачано с портала MedWedi.ru

фаминергической блокады необходимо назначение более высоких суточных доз препарата. Вопрос же о целесообразности применения бромкриптина для лечения бесплодия у больных с нормальным уровнем ПРЛ в крови до сих пор остается дискуссионным. Однако в литературе можно встретить упоминания о положительном влиянии подобного воздействия у ряда пациенток с нерегулярными и длительными маточными кровотечениями, не поддающимися традиционным методам лечения.

В клинической практике нашли применение и другие производные алкалоидов спорыньи — метерголин, абергин, норпролак, достинекс и др. Имеются данные [69], что после 10-дневного приема метерголина в дозе 4 мг/сут у больных с гиперпролактинемической аменореей существенно возрастает уровень ЛГ в плазме крови, тогда как содержание 17р-эстрадиола и, особенно, прогестерона меняется в меньшей степени. Клинический эффект указанных препаратов в некоторой степени отличается от эффекта парлодела.

По мнению большинства исследователей, при лечении пациенток с бесплодием на фоне гиперпролактинемии (без рентгенологических признаков пролактиномы) целесообразно применение малых доз бромкриптина (1,25 мг/сут) не более 3 мес. подряд. Согласно сводным данным, приводимым в ряде обзорных публикаций, под влиянием бромкриптина регулярный менструальный цикл восстанавливается у 86 % пациенток с гиперпролактинемией, галакторея исчезает у 97 % женщин. На фоне приема препарата зачатие происходит у 80 % стремящихся забеременеть женщин.

У пациенток с микропролактиномами уровень ПРЛ снижается в такой же степени, как и при функциональной гиперпролактинемии, при приеме бромкриптина в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Одновременно происходит обратное развитие признаков гипогонадизма. Действие бромкриптина на снижение уровня ПРЛ обратно пропорционально степени гиперпролактинемии. Нередко возникает необходимость использовать более высокие дозы препарата; в этих случаях нужно обратить особое внимание на то, чтобы больная принимала его во время еды, во избежание постуральной гипотензии и диспептических явлений. Лечение рекомендуется начинать с приема 1,25 мг в вечернее время с последующим приемом указанной дозы 3 раза в течение следующего дня. Каждые 4 дня дозу препарата повышают до достижения нормального уровня ПРЛ в крови. Суточную дозу абергина подбирают индивидуально — от 4 до 16 мг/сут на 2-3 приема

Скачано с портала MedWedi.ru

во время еды. Побочной реакцией препарата является гипотоническое действие, которое выражено в меньшей степени, чем при приеме других препаратах бромкриптина. Подобный медикаментозный метод лечения в определенной степени конкурирует с селективной гипофизэктомией или лучевым воздействием и нередко используется в сочетании с ними.

У пациенток с макропролактиномами также проводят медикаментозное лечение, однако в этих условиях не всегда удается добиться нормализации уровня ПРЛ в крови путем применения больших доз препарата. На первом этапе лечения при макропролактиномах с увеличением турецкого седла чаще прибегают к медикаментозной терапии до хирургического вмешательства, особенно у стремящихся к беременности женщин. Вместе с тем лечение бесплодия, сочетающегося с гиперпролактинемией, требует особого внимания, ибо во время беременности происходит увеличение размера пролактиномы. У части пациенток с интраселлярной пролактиномой беременность после соответствующего лечения нередко протекает без осложнений, а бессимптомное развитие инфарктов в ткани опухоли у ряда женщин может способствовать спонтанному восстановлению овуляторного цикла. Имеются данные, что осложнений со стороны опухолей значительного размера при беременности удается избежать путем проведения медикаментозного лечения до беременности, поскольку производные алкалоидов спорыньи оказывают на опухоль антипролиферативный эффект.

В последние годы для лечения гиперпролактинемических состояний применяют препарат достинекс, 1 таблетка которого содержит 0,5 мг каберголина. Препарат обладает выраженным и длительным пролактинснижающим действием, в связи с чем назначается после индивидуального подбора минимально эффективной дозы (чаще 1—2 таблетки в неделю) с регулярным (1 раз в неделю) определением уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Нормализация уровня ПРЛ при гиперпролактинемии имеет не менее важное значение и в течение ранних сроков беременности у страдающих привычным невынашиванием женщин. В литературе приводятся сведения о том, что в популяции женщин с привычным невынашиванием беременности нарушения секреции ПРЛ в качестве основной и единственной причины этой патологии могут встречаться в 18—20 % наблюдений. Благоприятные же исходы беременности и рождение живого плода, согласно данным рандомизи-

Скачано с портала MedWedi.ru

рованного исследования, отмечены среди леченных бромкриптином женщин в 85,7 % случаев, а среди нелеченных — в 52,4 %.

У больных с первичным гипотиреозом и гиперпролактинемией, в том числе и при увеличении размера гипофиза вследствие вторичной гиперплазии тирео- и лактотрофов, 1-й линией лечения должно быть назначение препаратов тиреоидных гормонов. После ЗГТ L-тироксином (100 мкг/сут) состояние эутиреоидизма и, соответственно, нормализация функции яичников наступают уже после первых 3 месяцев лечения. К назначению парлодела прибегают лишь при недостаточном клиническом эффекте [207].

Прогноз и профилактика. Согласно материалам наблюдений, проведенных в НЦ АГиП РАМН [61], эффективность комплексной поэтапной дифференцированной терапии бесплодия при гиперпролактинемии составляет 79,7%, причем течение беременности и родов не зависит от причин этой патологии. Отмечено, что показатели физического и нервно-психического развития, заболеваемость и социальная адаптация детей, рожденных от матерей с гиперпролактинемией, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния заболевания и приема агонистов ДА на потомство. Проведенные соответственно целенаправленной терапии беременность, роды и лактация не оказывают отрицательного действия на течение гиперпролактинемии. Течение заболевания в послеродовом периоде в основном определяется характером регрессивных изменений в лактотрофах гипофиза, развивающихся под влиянием лечения агонистами дофамина. Диспансеризация данного контингента больных после родов и своевременно начатое лечение парлоделом предупреждают рецидив заболевания в отдаленные сроки у 89,5 % женщин [61].

В данном разделе были рассмотрены некоторые аспекты проблемы гиперпролактинемии в клинике нарушений репродуктивной функции. Необходимо еще раз подчеркнуть, что широкое распространение этой патологии в женской популяции требует определенного внимания к данному феномену при ведении различных категорий гинекологических больных.

4.2. Синдром поликистозных яичников

Определение понятия. СПКЯ представляет собой клинический симптомокомплекс, объединяющий гетерогенные признаки и симптомы, свидетельствующие о нарушениях со стороны репродуктив-

Скачано с портала MedWedi.ru

ной, эндокринной и метаболической функции организма женщины. Основными клиническими проявлениями его являются олиго- или аменорея и бесплодие на фоне характерного увеличения яичников, повышение уровня ЛГ, андростендиона и тестостерона на фоне нормального или немного сниженного уровня содержания ФСГ в плазме периферической крови. Несколько менее постоянными признаками являются гирсутизм и ожирение.

Для характеристики основных представлений о нарушениях репродуктивной функции у женщин с поликистозными изменениями яичников в рамках данного руководства использован общепринятый до настоящего времени термин «синдром поликистозных яичников». Вместе с тем следует предполагать, что терминологическая дискуссия в этом направлении будет иметь дальнейшее развитие в связи с пополнением все новыми фактами представлений о патофизиологии системных нарушений при данном нередко встречающемся, но все еще в определенной степени загадочном патологическом состоянии репродуктивной системы женщины. В центре заболевания находится такой морфологический критерий, как поликистозные изменения яичников. В то же время полиморфизм клинических и биохимических проявлений и степень выраженности отдельных симптомов зависят от нередкого сочетания с такими «внешними» (по отношению к развитию заболевания) факторами, как гиперинсулинемия и инсулиновая резистентность [101].

В отечественной литературе еще в 1915 г. Я. К. Хачкарузовым было опубликовано описание двустороннего увеличения (в 2-3 раза) яичников у 5 молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Эти наблюдения касались операций, предпринятых в связи с подозрением на внематочную беременность, при которых были впервые отмечены характерные для поликистозных яичников особенности: утолщение белочной оболочки, склерозирование ткани яичника и отсутствие желтых тел. Позже С. К. Лесной (1928) сообщил об успешном лечении больных с аменореей и олигоменореей путем клиновидной резекции яичников и при этом подробно описал патогномоничные для данного синдрома морфологические изменения.

Основополагающая публикация о синдроме склерокистозных яичников принадлежит I. Stein и M. Leventhal (1935), которые привели анализ историй болезни страдавших бесплодием гирсутных женщин с аменореей и/или ановуляторной олигоменореей и бес-

Скачано с портала MedWedi.ru

плодием, у которых было выявлено увеличение яичников поликистозного характера, что трактовалось авторами как следствие нарушенных гормональных влияний. При гистологическом исследовании были выявлены множественные кисты в субкортикальном слое яичников, утолщение белочной оболочки с фиброзом подлежащих тканей и большое количество атретических фолликулов с утолщением theca interna. После клиновидной резекции яичников у больных восстановился регулярный менструальный цикл, у 2 пациенток наступила беременность. В последующем данное заболевание получило название *синдрома Штейна—Левенталя;* его диагностическими критериями на протяжении длительного периода времени служили аменорея, гирсутизм, ожирение, бесплодие и наличие увеличенных поликистозно-измененных яичников (ПКЯ) [72].

Частота. Привлечение в последние годы пристального внимания к патофизиологии СПКЯ способствовало заметному расширению представлений об этом заболевании, хотя природа его и до настоящего времени остается в определенной степени загадочной. Как известно, данный клинический симптомокомплекс относится к числу довольно распространенных гинекологических заболеваний. Вместе с тем отсутствие согласия в определении критериев заболевания и гетерогенность клинических его проявлений не всегда позволяют сопоставлять результаты отдельных исследований, посвященных эпидемиологии и оценке эффективности лечения больных с этой патологией.

Согласно данным литературы, частота выявления ПКЯ составляет 1,4% от общего числа производимых в гинекологической клинике чревосечений. При обследовании страдающих бесплодием выборочных контингентов женщин частота выявления СПКЯ находится в пределах от 0,6 до 4,3 %. Ряд исследователей приводят (без упоминаний о верификации диагноза) сведения о более широком диапазоне колебаний частоты данной патологии среди гинекологических больных — от 1,8 до 11%, а среди больных, у которых нарушения менструального ритма сочетаются с гирсутизмом, — даже до 68 %. Кроме того, ПКЯ иногда обнаруживаются и у страдающих булимией женщин, а также в периоде реабилитации/восстановления после нервной анорексии, при гиперандрогении и гиперпролактинемии.

Сведения о частоте поликистозных изменений яичников существенно расширились благодаря публикациям в 1999 г. результатов

Скачано с портала MedWedi.ru

двух целенаправленных и методологически адекватно аргументированных исследований, которые не только пополнили сведения о частоте выявления ПКЯ, но и позволили одновременно расширить воззрения на патофизиологию данного состояния репродуктивной системы в современной женской популяции.

Одно из этих исследований было посвящено проспективному изучению частоты выявления ПКЯ у 59 обратившихся по поводу гиперандрогении женщин с сохраненным менструальным циклом с помощью трансвагинального УЗИ. Наряду с этим были определены уровни содержания в плазме периферической крови ФСГ, ЛГ, $Э_2$, тестостерона, инсулина и 17-ОП в ответ на подкожное введение 1 мг леупролида ацетата [115]. Авторы пришли к заключению о наличии веских аргументов в пользу наличия ПКЯ у 34 обследованных, сообщивших о ненарушенном по клиническим критериям менструальном цикле, вне зависимости от наличия (53,4% случаев) или отсутствия (20,7 % случаев) у них овуляции.

В другом исследовании [156] выявление частоты поликистозных изменений яичников было осуществлено у 189 практически здоровых женщин-волонтеров 20—45 лет и проводилось также с использованием традиционных диагностических критериев в пределах первых 6 дней менструального цикла (трансвагинальное УЗИ и соответствующие гормональные пробы). ПКЯ были выявлены в 14,2 % наблюдений: у женщин в возрасте < 35 лет — в 21,6 % (19/88) случаев, реже у женщин старшего возраста — в 7,8 % (8/101). При сопоставлении с данными, полученными у женщин с нормальным строением яичников, обнаружению ПКЯ сопутствовало выявление более высокой концентрации тестостерона, более низкого уровня ФСГ и более высокого индекса отношения ЛГ/ФСГ. Наряду с этим существенно чаще были отмечены нерегулярный менструальный цикл (44 % против 19 %; $p < 0,001$) и указания в анамнезе на наличие проблем, связанных с зачатием (25,9 % против 19 %\$p < 0,01$). Таким образом, согласно полученным данным, частота выявления ПКЯ у практически здоровых женщин колеблется в зависимости от возраста с отчетливой тенденцией к более частому выявлению у более молодых женщин.

Результаты приведенных выше исследований дают основание для выделения в современной репродуктивной медицине нескольких патологических состояний, связанных с рассматриваемой патологией, — наличие ПКЯ как таковых без выраженных нейроэндо-

Скачано с портала MedWedi.ru

кринных нарушений и СПКЯ как в первоначальном классическом его описании, так и в сочетании с сопутствующими системными изменениями. Вместе с тем в рамках длящейся на протяжении десятилетий дискуссии о природе данного симптомокомплекса заслуживает внимание мнение ряда исследователей о том, что «формирование поликистозных яичников с сопутствующими нарушениями со стороны репродуктивной системы представляет собой заключительную стадию и/или следствие разнообразных метаболических и нейроэндокринных пертурбаций в организме женщины» [103]. С нашей точки зрения, подобный симптомокомплекс в большей степени соответствует термину «болезнь поликистозных яичников» и представлениям о многообразных системных изменениях в организме женщины при этом страдании.

Патогенез. Последние годы характеризуются значительным расширением представлений о патогенезе СПКЯ и отдельных клинических его проявлениях. Установлено, что характерные изменения яичников можно обнаружить при различных патологических состояниях организма женщины — АТС, синдроме Иценко—Кушинга, гиперпролактинемии, генитальном туберкулезе, а также у некоторых женщин на фоне хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний гениталий и перенесенной в пубертатном периоде или в ранней репродуктивной фазе хронической тонзиллогенной инфекции. Кроме того, ряд стрессорных ситуаций, таких как начало половой жизни, психические травмы, смена климатогеографических условий проживания и др., способны спровоцировать появление первых клинических симптомов заболевания на фоне предшествовавшей с раннего возраста преклинической его стадии.

Развитию общих представлений о патофизиологии системных изменений при СПКЯ в современных условиях может способствовать использовавшееся в течение предшествовавших лет выделение наиболее распространенных форм заболевания. К их числу следует отнести типичную форму СПКЯ с преимущественно яичниковой гиперандрогенией, в определенной степени соответствующую синдрому Штейна—Левенталя в его первоначальной трактовке; сочетанную форму заболевания, развивающегося на фоне яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении, а также центральную форму с выраженными нарушениями со стороны гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС.

Скачано с портала MedWedi.ru

Как уже указывалось, наличие характерных поликистозных изменений яичников служит основным критерием заболевания, однако сам по себе факт увеличения яичников не является облигатным признаком СПКЯ, что подтверждается данными ряда авторов и наших наблюдений. В отдельных случаях типичные морфологические изменения яичников и проявления гиперандрогении встречаются при нормальных или даже уменьшенных в размерах яичниках. Взгляды на патогенез подобных состояний расходятся. По мнению одних исследователей, нормальные по величине яичники могут встречаться на начальных стадиях заболевания; другие считают, что отсутствие увеличения яичников чаще сопутствует различным стадиям развития сочетанной надпочечниковой (гиперплазия коры надпочечников) и яичниковой гиперандрогении, обусловленной соответствующими энзимными нарушениями.

В серии наших наблюдений в условиях гистологической верификации увеличение обоих поликистозных яичников имело место у 115 из 121 оперированной больной (размер от 4 х 5 х 5 до 6 х 8 х 10 см), т.е. в 95 % наблюдений. Макроскопически отмечалось утолщение белочной оболочки с характерным серовато-перламутровым оттенком капсулы яичников и просвечивающими мелкими кистами диаметром до 5—10 мм, в значительном количестве располагавшимися по всей поверхности последних. Только у 1 больной перечисленные изменения были отмечены в одном из яичников. Помимо этого в 36,7 % наблюдений были обнаружены другие патологические изменения внутренних половых органов: зрелая тератома яичника (5,7%), фолликулярная киста яичника (5,7%), параовариальная киста (1,6%), петрификаты на поверхности яичников, брюшине, туберкулезные бугорки (7,3 %), спаечный процесс в брюшной полости (4,9 %), миома матки (3,3 %) и др. Кроме того, у каждой 4—5-й больной были выявлены признаки полового инфантилизма (гипоплазия матки, расположение внутренних половых органов высоко в полости большого таза над входом в малый таз, отсутствие угла между шейкой и телом матки и пр.).

Согласно одной из распространенных гипотез о СПКЯ, в основе пато- и морфогенеза типичной формы заболевания лежит первичный, генетически обусловленный, энзимный дефект ткани яичников — дефицит 19-гидроксилазы и/или 3р-ол-дегидрогеназы. Однако, несмотря на то что нарушения стероидогенеза в яичниках относятся к числу ведущих факторов патогенеза, в соответствии

Скачано с портала MedWedi.ru

с современными представлениями, подобную последовательность развития событий применительно ко всем случаям заболевания столь однозначно трактовать не следует.

Чаще всего встречаются нарушения на одной из заключительных стадий стероидогенеза — на уровне 19-гидроксилазы: недостаточность этого фермента блокирует превращение андрогенных предшественников в эстрогены. В результате накапливается тестостерон (активный андроген), в значительно меньших количествах — андростендион, а продукция эстрогенов в яичниках резко снижается и находится в прямой зависимости от степени недостаточности 19-гидроксилазы. В содержимом мелких кист ПКЯ обнаруживаются тестостерон и андростендион и почти отсутствуют эстрогены. Другой энзимный дефект — недостаточность 3(3-ол-дегидрогеназы; в этом случае биосинтез стероидов идет иным путем и в плазме крови определяется очень высокий уровень ДЭА и андростендиона наряду со значительным повышением уровня тестостерона. Продукция эстрогенов при подобном варианте энзимных нарушений несколько выше и при отсутствии недостаточности 19-гидроксилазы достигает почти нормального уровня.

Поскольку в женской популяции ПКЯ встречаются приблизительно у 20 % здоровых женщин, определенный интерес вызывает функция желтого тела у этого контингента. Подобное исследование по определению соотношения уровня экскреции с мочой прегнандиола/креатинина было проведено в 3 когортах — при ПКЯ в сопоставлении с таковым у женщин с нормальными яичниками и бесплодием и у женщин с ненарушенной фертильностью. Была установлена значительная вариабельность изученных гормональных показателей во всех 3 когортах, и единственной отличительной особенностью изученных соотношений при ПКЯ являлось существенное снижение уровня прегнандиола в ранней лютеиновой фазе.

Нарушение биосинтеза стероидов в яичниках обусловливает (по механизму обратной связи) дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы, что выражается в нарушении циклической секреции гонадотропинов и приводит к развитию гиперплазии стромы, тека-ткани и клеток ворот яичников. В итоге в перечисленных структурах накапливаются в избыточных количествах андрогенные предшественники эстрогенов, которые впоследствии частично превращаются в $Э_1$. В свою очередь часть $Э_1$ превращается в периферических тканях в $Э_2$, однако концентрация его в плазме периферической крови не до-

Скачано с портала MedWedi.ru

стигает уровня, характерного для середины фолликулиновой фазы здоровых женщин, лишена предовуляторного и лютеинового пиков и имеет монотонный характер. Следовательно, в формировании СПКЯ важная роль принадлежит нарушениям со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, принимающим участие в механизме первоначального развития яичниковой патологии и поддержания патологического процесса на последующих стадиях заболевания.

Как известно, яичники и надпочечники имеют эмбриологическую общность (происхождение из целомического мезотелия) и синтез стероидных гормонов в обеих железах идет при участии аналогичных энзимных систем, в связи с чем в женском организме андрогены вырабатываются и в яичниках, и в коре надпочечников. В физиологических условиях формирование функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы завершается в пубертатном возрасте. При энзимном дефекте в этом периоде жизненного цикла в надпочечниках вырабатываются в значительных количествах ДЭА, ДЭА-С, андростендион, которые в периферических тканях частично превращаются в эстрогены. Возрастает синтез ЛГ в гипофизе, что в свою очередь способствует развитию гиперплазии тека-ткани и стромы яичников. В результате в перечисленных структурах в избытке синтезируются андрогены, под влиянием которых утолщается белочная оболочка и развиваются структурные изменения яичников.

Возможность подобного сочетанного механизма развития патологического процесса, сопровождающегося нарушениями стероидогенеза и в яичниках, и в коре надпочечников, подтверждается тем, что у части больных с гиперплазией или опухолью коры надпочечников обнаруживаются изменения, аналогичные описанным выше. Начало заболевания по времени обычно совпадает с менархе или развивается в ближайшие к нему годы, в период окончательного формирования функции надпочечников. В связи с этим не исключено, что возникающие в этом периоде функциональные нарушения со стороны надпочечников могут в той или иной степени способствовать развитию СПКЯ.

При зондировании вен яичников и надпочечников у больных с СПКЯ в плазме оттекающей от них крови были выявлены значительные количества андрогенов. Согласно данным литературы, у данного контингента больных пробы с АКТГ и дексаметазоном положительны, увеличена экскреция прегнантриола (метаболита

Скачано с портала MedWedi.ru

21-дезоксикортизола) с мочой, что связано с дефицитом 21-гидроксилазы надпочечников. Отсутствие положительного эффекта от клиновидной резекции яичников и, наоборот, восстановление менструальной и репродуктивной функции на фоне лечения дексаметазоном у части больных служит подтверждением первично-надпочечникового генеза заболевания.

Таким образом, первичный энзимный дефект в коре надпочечников может способствовать вовлечению в патологический процесс и яичников с формированием в них характерных структурных изменений и возникновением сочетанной гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза).

У женщин с ПКЯ и гиперандрогенией отмечены нарушения стероидогенеза, обусловленные дисфункцией коры надпочечников из-за недостаточности 21-гидроксилазы [32]. Эти данные были получены на основании случайного отбора 49 из обследованных 136 женщин с гиперандрогенией и гистологически верифицированными ПКЯ (средний возраст 28 ± 1,7 лет), с длительностью заболевания к моменту проведения исследования до 10—11 лет и подвергавшихся на протяжении этого периода времени хирургическому, консервативному или сочетанному лечебному воздействию. Нарушения менструального цикла были отмечены у 90 % пациенток, в том числе олигоменорея — у 74%, первичная или вторичная аменорея — у 11 %. Бесплодие имело место в 95% наблюдений (чаще — первичное), а соотношение ЛГ/ФСГ находилось в пределах 2,6—2,8. При обследовании функции надпочечников была использована проба с АКТГ длительного действия. Полученные данные обрабатывались по формуле, определявшей дискриминантную функцию D, с помощью которой диагностировалось носительство мутации гена *CYP21B* с учетом показателя этой функции у лиц — носителей мутации ($D < 0{,}069$). Таким образом было установлено гетерозиготное носительство этого гена у 61 % обследованных. Значения D отражают степень снижения активности 21-гидроксилазы, которая колебалась у обследованных в широких пределах, что в свою очередь могло оказывать определенное влияние на скорость реализации патологического воздействия дисфункции надпочечников на систему репродукции.

Гипотеза о том, что развитие СПКЯ обусловлено нарушениями гормонального баланса вследствие гиперсекреции гонадотропных гормонов, была сформулирована вскоре после первых описаний

Скачано с портала MedWedi.ru

самого синдрома. Участие центральных структур, регулирующих функцию репродуктивной системы, в развитии заболевания подтверждается отмеченной выше нередкой хронологической связью между началом заболевания и состояниями физического и психического аффекта (начало половой жизни, роды и аборты, психические травмы). Нарушение соответствующих функций ЦНС может возникнуть и под влиянием острой или хронической инфекции либо интоксикации (частые ангины, ревматизм, туберкулез и т.п.) в предпубертатном и пубертатном периодах. Подобные нарушения, как известно, сопровождаются изменениями секреции и гонадотропных гормонов, и моноаминов, особенно ДА и серотонина. С другой стороны, нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе могут быть обусловлены и генетически.

Для СПКЯ характерно увеличение секреции ЛГ с неупорядоченными колебаниями, содержание ФСГ в плазме периферической крови находится в пределах возрастной нормы или несколько снижено. Наиболее информативным для распознавания синдрома является отношение ЛГ/ФСГ, оптимальные значения которого, необходимые для роста и развития фолликулов и наступления овуляции, не превышают 1,5. При СПКЯ они достигают цифр > 3. При СПКЯ встречаются три варианта соотношений ЛГ/ФСГ: повышение содержания ЛГ при низком уровне ФСГ, повышение содержания ЛГ при нормальном уровне ФСГ и содержание ЛГ на верхней границе нормы на фоне низкого уровня ФСГ. При всех перечисленных вариантах отношение ЛГ/ФСГ > 2,5. Подобные изменения секреции гонадотропных гормонов приводят к неадекватной стимуляции яичников, в результате чего уменьшается количество зреющих фолликулов и нарушается синтез половых гормонов. У женщин с бесплодием на фоне гирсутизма (среднее гирсутное число 27,2) и наличием лапароскопических признаков ПКЯ выявлено двукратное превышение уровня содержания ЛГ в плазме периферической крови в сравнении с контрольной группой здоровых женщин репродуктивного возраста с ненарушенной репродуктивной функцией, что составило 13,7 (11,2—16,8) МЕ/л; в 2 раза выше оказалось и соотношение ЛГ/ФСГ — 4,0 (3,2-5,0), а уровень содержания тестостерона — 3,2 (2,7—3,7) нмоль/л. В несколько меньшей степени было повышено содержание ПРЛ — 402,4 (339,5-476,9) при 264,5 (223,2-313,6) мМЕ/л в норме и андростендиона — 9,2 (9,1-9,4) при норме 6,3 (5,6-7,2) нмоль/л. На этом фоне было отмечено снижение уров-

Скачано с портала MedWedi.ru

ня $Э_2$ — 256,0 (211,7-309,6) при норме 343,3 (298,5-394,9) пмоль/л и, что не менее важно, существенное снижение (в 2,5 раза) концентрации тестостерон-эстрогенсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в сыворотке крови.

Таким образом, способствующая развитию гиперандрогении повышенная тоническая стимуляция гонад обусловливает постепенную их перестройку. В яичниках происходит гиперплазия мозгового слоя, тека-ткани и клеток ворот яичника, которые в избыточном количестве продуцируют андрогены. Вследствие снижения уровня ФСГ в яичниках возникает дефицит зреющих фолликулов, а изменение гормонального статуса определяется ослаблением эстрогенных и усилением андрогенных воздействий. В периферических тканях избыточные андрогены превращаются в основном в Э„ лишь незначительная часть которого переходит в $Э_2$.

Ситуация осложняется взаимодействием между андрогенами, эстрогенами, ПРЛ и ДА, в результате чего избыток андрогенных влияний у больных с СПКЯ может способствовать стимуляции секреции ПРЛ, тогда как у другой части больных избыток эстрогенов (по механизму положительной обратной связи) способен вызвать гиперпролактинемию за счет участия в дофаминергических механизмах.

При исследовании уровня половых стероидов, гонадотропных гормонов и моноаминов (ДА и серотонин) у больных с СПКЯ было выявлено несколько вариантов соотношений между исследованными биологически активными соединениями.

При первичном поражении яичников и сохраненных гипоталамо-гипофизарных взаимоотношениях без выраженных гипоталамических нарушений отмечены высокий уровень ЛГ при нормальном уровне ФСГ и ПРЛ, значительное увеличение отношения ЛГ/ФСГ (< 5); концентрации ДА и серотонина и их соотношение не превышают нормы; эстрогенная насыщенность организма достаточна или несколько снижена; 17-КС и ДЭА в пределах нормы. При сочетании вовлечении в патологический процесс яичников и надпочечников уровень ЛГ в плазме крови менее высок, уровень ФСГ снижен, среднее их соотношение составляет 3,2 при нормальном уровне секреции ПРЛ. Экскреция ДА и 5-ОИУК (основного метаболита серотонина) значительно повышена, экскреция 17-КС и ДЭА также повышена, проба с дексаметазоном положительная. Для больных с преобладанием нарушений со стороны центральных моноаминер-

Скачано с портала MedWedi.ru

гических механизмов патогномоничны незначительное увеличение продукции ЛГ и снижение секреции ФСГ при нормальном уровне ПРЛ; отношение ЛГ/ФСГ в 4—5 раз выше нормы. Содержание ДА несколько снижено при повышенном уровне серотонина, их отношение тоже снижено. Экскреция 17-КС и ДЭА в пределах нормы.

Наличие нередкой связи между гиперпролактинемией и ПКЯ было показано и при обследовании 79 пациенток с гиперпролактинемией. При исключении больных с гипотиреозом, макропролактиномами и ятрогенной гиперпролактинемией у 41 (67,2%) из 61 пациентки основной группы с помощью УЗИ были выявлены ПКЯ. У женщин с ПКЯ в сравнении с женщинами с интактными яичниками и гиперпролактинемией отмечены более низкий уровень ПРЛ и более высокие значения общего и свободного тестостерона и показателей шкалы Ферримана—Галлвея, так же как и большие значения индекса массы тела [121].

Таким образом, анализ соотношений гонадотропных и половых гормонов и моноаминов в биологических жидкостях организма больных с СПКЯ подтверждает гетерогенность данной патологии.

Установление причины гиперандрогении при СПКЯ не всегда оказывается простой задачей. Традиционно в число патогенетических факторов включают нарушения гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС, изменения со стороны яичников и надпочечников. Наряду с этим высказываются соображения о том, что к факторам развития ПКЯ у женщин репродуктивного возраста следует отнести и хроническую гиперинсулинемию. Основанием для подобной точки зрения послужили наблюдения, согласно которым у части резистентных к инсулину женщин с гиперандрогенией острая нагрузка глюкозой способствует еще большему повышению уровня циркулирующих андрогенов. Это положение расширяет представления о гетерогенности яичниковой гиперандрогении и заставляет принимать во внимание и такой потенциальный механизм ее развития, как метаболические нарушения, связанные с системой инсулин—глюкоза, а также тот факт, что секреция андрогенов в яичниках регулируется не только ЛГ, но и инсулином. В исследованиях *in vitro* установлен строматогенный эффект инсулина, способствующий повышению чувствительности стромы яичников к стимулирующему влиянию ЛГ, что дает основание для предположения, что гиперинсулинемия может занимать в развитии яичниковой гиперандрогении одно из центральных мест.

Скачано с портала MedWedi.ru

Дальнейшему расширению представлений о природе гипоталамо-гипофизарной дисфункции при СПКЯ способствуют результаты исследований, проведенных в условиях подавления эндогенной гонадотропной секреции тоническим введением агониста ГЛ бусерелина. Проведенные в этом направлении исследования показали, что подавление секреции гонадотропныгх гормонов приводит к снижению секреции эстрогенов в яичниках и не оказывает при этом влияния на глюкокортикоидную функцию надпочечников. Вместе с тем в этих условиях у 8 из 14 больных была отмечена активация синтеза андрогенов надпочечниками по Δ^5-пути, которая исчезла лишь спустя 3 мес. после отмены бусерелина [33]. Таким образом, длительное торможение гонадотропной функции у части больных с СПКЯ может способствовать активации синтеза андрогенов в коре надпочечников.

С другой стороны, в ответ на гонадотропную стимуляцию у больных с ПКЯ возрастает уровень содержания в периферической крови и эстрогенов, и андрогенов одновременно. При этом отчетливое повышение уровня 17-ОП и андрогенов в ответ на стимуляцию яичников служит свидетельством развития яичниковой гиперандрогении вследствие нарушения продукции андрогенов в клетках тека-ткани яичников. Вместе с тем одновременное возрастание уровня эстрогенов не исключает нарушений стероидогенеза и в клетках гранулезы. Рассмотренные нарушения регуляции стероидогенеза нередко ассоциируются с увеличением количества фолликулов, которые как бы избегают атрезии и достигают стадии развития до 2—8 мм в диаметре.

Характеристика гиперпролактинемии у больных с СПКЯ приоткрывает завесу над патогенезом другого клинического варианта данного заболевания, при котором нарушения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы играют, по-видимому, доминирующую роль. В литературе высказывалось ранее предположение о том, что у части больных с СПКЯ гиперпролактинемия может относиться к числу основных факторов патогенеза, тогда как у других — служит лишь следствием основного заболевания. По данным литературы, при СПКЯ гиперпролактинемия обнаруживается с высокой частотой — до 17 и даже 20—30 %, хотя результаты проб с ГЛ, тиролиберином, дексаметазоном и АКТГ носят однотипный характер независимо от уровня ПРЛ в плазме периферической крови, что свидетельствует о сохранности функциональных резервов соот-

Скачано с портала MedWedi.ru

ветствующих систем. Результаты проведенных в этом направлении исследований позволили сформулировать предположение о том, что среди центральных механизмов развития заболевания у части больных существенное место занимает дефицит дофаминергической активности базального гипоталамуса.

Несомненным свидетельством гипоталамо-гипофизарной дисфункции при СПКЯ, особенно при использовании более широких диагностических его критериев, служит обнаружение повышенного соотношения ЛГ/ФСГ, причем в ряде исследований показано одновременное повышение секреции и ГЛ. Отмечено также угнетение механизма обратной связи между прогестероном и генератором пульса гонадотропинов — цирхоральной активностью ГЛ. В ходе обследования 12 девушек с ПКЯ (средний возраст 16,4 ± 0,57 лет; МРИ 24,4 ±1,6 кг/м^2) была установлена повышенная частота пульсирующих выбросов ЛГ (каждые 20 минут) в течение суток в сравнении с контрольной группой обследованных. Последнюю составили 11 девушек с ненарушенной менструальной функцией и аналогичными критериями отбора для исследования по возрасту и массоростовым соотношениям. Суточная концентрация эндогенного сывороточного ЛГ в 2 раза превышала таковую в контрольной группе ($p < 0,01$), и существенно более продолжительным был период его полураспада (ПО ± 8,5 мин против 77 ± 3,7 мин). По мнению авторов, остается, однако, неясным, патогномоничны ли нарушения пульсирующего выброса ЛГ гипофизом только для СПКЯ или они обусловлены избытком андрогенных влияний [137].

Дополнительными факторами, обусловливающими снижение уровня ФСГ на фоне повышения ЛГ, могут являться умеренное повышение уровня эстрогенов и, возможно, ингибина и повышенная чувствительность со стороны секреции ЛГ гипофизом к ГЛ. Таким образом, имеются основания считать, что медиаторами приводящего к ановуляции механизма являются и эстрогены, и андрогены. Следует также принимать во внимание наличие значительного торможения секреции ЛГ при ожирении, что реализуется, по-видимому, на гипофизарном и/или гипоталамическом уровне.

Одним из аргументов в пользу роли гипоталамических нарушений в развитии СПКЯ могут также служить представления о роли ГСППС в его патогенезе [48]. Последний встречается в современной популяции в 4,5—5,9 % случаев, а удельный вес его в эндокринной патологии периода полового созревания в целом составляет 61,5 %.

Скачано с портала MedWedi.ru

Имеются также сведения о связи между содержанием опиоидных пептидов в крови и массой тела пациенток с СПКЯ. Так, при обследовании 19 женщин с СПКЯ, страдавших аменореей, гирсутизмом и гиперандрогенией при средней массе тела в пределах 124% и соотношении ЛГ/ФСГ > 2, было выявлено, что концентрация в-эндорфина в 2,5 раза превышает таковую у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. Корреляция между уровнем Р-эндорфина в плазме периферической крови и массой тела позволила предположить, что возрастание уровня эндогенных опиоидов сопряжено с повышением секреции гонадотропинов, а последние, стимулируя секрецию андрогенов, оказывают влияние на массу тела. Целесообразность выделения отдельной формы с преимущественно центральным генезом СПКЯ подтверждается также обнаружением у части больных с СПКЯ нарушений кальциевого обмена, особенно значимых при наличии эндокраниоза.

Помимо рассмотренных факторов в патогенезе СПКЯ определенную роль могут играть изменения концентрации мембранных рецепторов ЛГ, ФСГ и ПРЛ в яичниках, что не исключает включения отмеченного исследователями повышения экспрессии рецепторов гонадотропных гормонов, особенно ФСГ, в механизм развития гиперстимуляции яичников при воздействии гормональными препаратами. Соответствующие исследования ткани яичников были осуществлены у 7 больных с ПКЯ, у 6 женщин с регулярным циклом в поздней фолликулиновой фазе цикла и у 6 — в средней лютеиновой. Концентрация рецепторов ЛГ в яичниках при регулярном менструальном цикле оказалась низкой в фолликулиновой фазе (1,73 ± 0,14 фмоль/мг белка) и возрастала в 3 раза к середине лютеиновой фазы. В ПКЯ она была выше и приближалась к показателям середины лютеиновой фазы у женщин с регулярным циклом. Концентрация рецепторов ФСГ в ПКЯ также оказалась высокой и соответствовала показателям середины лютеиновой фазы у здоровых женщин. По содержанию рецепторов ПРЛ различий между нормой и заболеванием не выявлено. Указанные изменения рецепторного статуса имели место на фоне повышения уровня ЛГ, тестостерона и соотношения $Э_1/Э_2$ в плазме периферической крови при нормальном уровне ФСГ.

В патогенезе патологического процесса ряд авторов не исключают возможную роль зависимых от ФСГ аутокринно-паракринных факторов. Применительно к гормону роста при ожирении вообще,

Скачано с портала MedWedi.ru

независимо от наличия или отсутствия ПКЯ, имеет место низкая амплитуда и беспорядочный выброс его. Что же касается гиперсекреции ЛГ и инсулина, то эти факторы играют, по-видимому, вторичную роль в развитии заболевания путем усиления предсуществовавших нарушений. И поскольку в этих условиях, в противовес ЛГ, секреция ФСГ находится под длительным контролем отрицательной обратной связи, гиперандрогения является первостепенным клиническим проявлением нарушения стероидогенеза в ПКЯ.

С другой стороны, высказывается также предположение и о том, что ановуляция при ПКЯ может быть следствием продукции множественными мелкими фолликулами избытка эстрогенов и ингибина, что тормозит секреторную динамику ФСГ, необходимую для селекции доминантного фолликула. Подтверждением этого феномена могут служить приводимые в литературе сведения о том, что при сопоставлении концентраций ингибина А, ингибина В и активина А в фолликулярной жидкости (при диаметре фолликулов в пределах 4—7 мм) у женщин с регулярным циклом и с ПКЯ различий в концентрациях активина А выявлено не было. Исследования показали, что в физиологическом отношении ингибин В особенно значим в менструальном цикле в течение фазы роста и созревания фолликула. При каждом из изученных состояний содержание ингибина В приблизительно в 10 раз превышало содержание активина А и в 100 раз — ингибина А. Таким образом было показано, что повышенный уровень ингибина в фолликулярной жидкости в развитии ПКЯ важного значения не имеет.

Современный этап в изучении патофизиологии СПКЯ характеризуется уделением особого внимания метаболическим нарушениям и, соответственно, попыткам изучения опосредованных воздействий на развитие патологического процесса в организме женщины. Нередкое обнаружение у данного контингента гинекологических больных ожирения, гиперлипидемии, гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и повышенного риска заболеваний сердечно-сосудистой системы аналогично проявлениям метаболического синдрома или синдрома Х.

При СПКЯ около 50 % женщин страдают избыточной массой тела или ожирением и большинство имеют абдоминальный фенотип. Ожирение может играть патогенетическую роль в развитии синдрома, особенно у предрасположенных пациенток. При абдоминальном фенотипе ожирение способствует развитию инсулиновой

Скачано с портала MedWedi.ru

резистентности и сочетанной гиперинсулинемии у женщин с ПКЯ и тем самым избыточному синтезу андрогенов в ткани яичников. Таким образом, связанная с ожирением гиперинсулинемия может играть ключевую роль в проявлении гиперандрогении у данного контингента женщин. В то же время дополнительными факторами, благодаря которым ожирение способствует проявлению гиперандрогении при СПКЯ, могут служить повышенный уровень эстрогенов, повышенная активность опиоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, снижение синтеза ТЭСГ и, возможно, избыточное потребление жиров. Независимо от вовлеченного в патофизиологию заболевания патогенетического механизма больные с СПКЯ и ожирением страдают более выраженной гиперандрогенией и сочетанными клиническими проявлениями (такими, как гирсутизм, нарушения менструального цикла и ановуляция), особенно при абдоминальном фенотипе. Установлено также, что потеря массы тела приводит к положительным результатам в отношении гормонального профиля, обмена веществ и клинических симптомов заболевания. Все это подчеркивает роль ожирения в патофизиологии СПКЯ [136].

Больные с СПКЯ страдают повышенным риском нарушений толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2-го типа в любом возрасте и при любой массе тела, что не связано с расовой и этнической принадлежностью. Проспективному исследованию в данном направлении были подвергнуты 254 женщины с СПКЯ в 2 городских центрах (с этнически однородной и разнородной популяциями) и 80 женщин контрольной группы с соответствующими необходимыми для сравнения характеристиками. Тест с нагрузкой 75 г глюкозы натощак был проведен после 3-дневной диеты (300 г углеводов) с взятием проб до и спустя 2 ч после нагрузки. Согласно критериям ВОЗ, диабет был установлен в 7,5 % наблюдений, а толерантность к глюкозе оказалась нарушенной в 31,1% случаев. Между тем частота подобных нарушений оказалась существенно ниже при отсутствии у обследуемых ожирения (МРИ < 27 кг/м^2) — 1,5 и 10,3 % соответственно, хотя и в этой группе частота указанных нарушений при СПКЯ оказалась выше, чем у здоровых женщин ($p < 0,01$) [161].

Как известно, развитие инсулиновой резистентности происходит постепенно, в первую очередь в мышечной ткани и в печени, и только по мере накопления большого количества жира в адипоци-

Скачано с портала MedWedi.ru

тах и увеличения их размеров появляется инсулинорезистентность (ИР) жировой ткани. В большинстве литературных источников, посвященных изучению метаболических нарушений при СПКЯ, отмечается, что среди данного контингента ожирением страдает, как указывалось выше, каждая 2-я женщина и столь же часто встречаются повышение секреции инсулина и снижение потребления глюкозы под влиянием стимуляции инсулином, причем ожирение характеризуется преимущественно абдоминальным расположением жира. Вместе с тем наблюдаются и определенные этнические различия. Так, среди жительниц Европы с ПКЯ ожирением страдает каждая 2-я женщина, в США — значительная часть, тогда как в странах Азии большинство женщин имеют при этом заболевании нормальную массу тела. В прогностическом же отношении относительно перспектив восстановления фертильности более благоприятен центральный тип ожирения.

Рассмотренные данные диктуют необходимость осуществления метаболического скрининга у данного контингента гинекологических больных как для улучшения качества их жизни, так и для предотвращения отдаленных последствий этих нарушений [105]. Попытка установления роли лептина в развитии СПКЯ в сравнении с уровнем содержания его в сыворотке периферической крови здоровых женщин прямой связи с патогенезом заболевания не выявила, но показала, вместе с тем, зависимость его от массы тела, особенно значимую при андроидном типе ожирения [28].

Понимание механизмов развития ИР играет важную роль для разработки диагностических и лечебных мероприятий при СПКЯ. Инсулин стимулирует активность фермента 11в-оксистероидредуктазы-1, который увеличивает превращение кортизона в кортизол и, в свою очередь, оказывает местное воздействие на жировую ткань, стимулируя дифференцировку стромальных клеток в адипоциты и внутриклеточное накопление липидов, а также способствует перераспределению жировой ткани по андроидному типу. Таким образом, нарушения липидного обмена развиваются вторично по отношению к ИР. В норме инсулин, соединяясь со своим рецептором на поверхности клеток мышечной, жировой или печеночной ткани, стимулирует захват глюкозы и аминокислот, синтез белка, жирных кислот, гликогена и ДНК, транспорт ионов и подавляет липолиз, глюконеогенез и апоптоз. Проявлению генетической предрасположенности к ИР способствуют такие факторы внешней среды, как избыточное

Скачано с портала MedWedi.ru

калорийное питание и низкая физическая активность, причем эти факторы и сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот и ИР. Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике мето дом оценки ИР является измерение концентрации инсулина плазмы крови натощак. В этих условиях выявление гиперинсулинемии при нормогликемии, как правило, свидетельствует о наличии ИР и явля ется предвестником развития сахарного диабета 2-го типа [92].

Причины резистентности к инсулину при СПКЯ обусловлены нарушениями со стороны метаболических процессов, следующими за связыванием инсулина с рецепторами на поверхности клеток преимущественно в мышечной и жировой тканях. Этот процесс сопровождается повышением секреции инсулина в поджелудочной железе для поддержания нормального уровня глюкозы. Как известно, инсулиновый рецептор на мембране клетки относится к семейству протеин-тирозинкиназных рецепторов, которое включает одновременно и рецепторы ряда факторов роста — ИПФР-1, фибробластный, эпидермальный (ЭФР) и др. Процесс связывания индуцирует, по-видимому через конформационные изменения, аутофосфорилирование инсулинового рецептора с образованием специфических тирозиновых остатков и последующей активацией их внутренней киназной активности. В результате перечисленных каскадных механизмов запускается процесс инсулин-медиирован-ного транспорта глюкозы. Инсулин оказывает влияние на яичники опосредованно через рецепторы пептидов. ИПФР-1 продуцируется клетками гранулезы яичников и регулирует синтез андрогенов тека-клетками, способствуя тем самым стимуляции клеточного митоза. Указанные механизмы свидетельствуют о прямом стимулирующем действии ИПФР на биосинтез андрогенов и способствуют повышению чувствительности яичников к стимулирующему действию ЛГ. Таким образом, причинами ИР, обнаруживаемой при СПКЯ, являются нарушения процесса фосфорилирования инсулинового рецептора и связь ее с избыточным серинфосфорилированием рецептора инсулина. Инсулин же, воздействуя через собственные и рецепторы ИПФР-1, усиливает стероидогенез в яичниках и высвобождение ЛГ гипофизом.

Влияние секреции инсулина и ожирения на эндокринно-метаболические проявления при СПКЯ было изучено у 110 женщин путем проведения теста с ГнРГ, с глюкозой и определения базально-

Скачано с портала MedWedi.ru

го уровня биохимических и гормональных параметров. Пациентки были выделены в 4 группы соответственно наличию или отсутствию ожирения и гиперинсулинемии. В результате исследования было установлено существенное влияние гиперинсулинемии на особенности реакций на стимуляцию гонадолиберином ЛГ и независимое и/или синергетическое дополнительное влияние ожирения и гиперинсулинемии на повышение индекса свободных фракций андрогенов. Одновременно с этим при ожирении и гиперинсулинемии обнаружено снижение уровня содержания ТЭСГ в сыворотке периферической крови [118].

Выявление связи между уровнем инсулина и андрогенов при СПКЯ привлекает внимание к возможной причинно-следственной связи между этими двумя факторами и тем самым к представлениям о мультифакториальном генезе СПКЯ в случае выявления метаболических нарушений, свидетельствующих одновременно о нарушениях со стороны генов, регулирующих непосредственно или косвенно и стероидогенез, и секрецию инсулина [145]. Установлены и этнические различия в частоте ИР в отдельных популяциях.

В целом к числу основополагающих факторов роли инсулина в патогенезе СПКЯ могут быть отнесены следующие [15]:

- рецепторы для инсулина и структурно связанных ИПФР-1 идентифицированы в тканях яичника человека;
- инсулин стимулирует продукцию андрогенов в культивированных клетках стромы яичника и тека-клетками как у здоровых женщин, так и у женщин с гиперандрогенией;
- гиперинсулинемия встречается при некоторых формах вторичной ИР, в основе которых лежит мутация гена инсулинового рецептора;
- развитие гиперинсулинемии связано со снижением уровня ТЭСГ независимо от наличия ожирения, что способствует повышенной биодоступности тестостерона;
- у части больных с СПКЯ кратковременное подавление уровня сывороточного инсулина может обусловливать снижение уровня андрогенов в сыворотке крови.

Попытки изучения ИР в изолированных адипоцитах и культуре фибробластов в норме и при ПКЯ показали, что при ПКЯ фибробласты имеют неизмененную чувствительность к инсулину.

Роль ИР в патогенезе метаболических нарушений при болезни поликистозных яичников привлекает к себе особое внимание в

Скачано с портала MedWedi.ru

связи с тем, что ИПФР-1 и ИПФР-2 играют определенную роль в развитии фолликулов, функции желтого тела и процессе стероидогенеза в яичнике. Установлено, что ИПФР связывается в организме со специфическим белком, являющимся фактически ауто- или паракринным регулятором биологического его эффекта и представляющим собой простую цепь полипептидов. В клетках тека-ткани яичника человека вырабатываются и ИПФР-1 и ИПФР-2, а в гранулезе — только ИПФР-2.

Степень инсулиновой недостаточности при СПКЯ коррелирует со степенью выраженности клинического и метаболического фенотипа, причем ИР в большей степени патогномонична для женщин с ановуляцией, гиперандрогеней и характерными морфологическими изменениями в яичниках, тогда как у лиц с овуляторным циклом она обычно отсутствует [156, 161].

При рассмотрении ряда возможных патофизиологических механизмов развития СПКЯ у женщин с нормальной и избыточной массой тела [148] ими могут служить наличие резистентности к инсулину и, как следствие, гиперинсулинемия. Последняя, с одной стороны, способствует повышению в яичнике концентрации рецепторов ИПФР-1, а с другой — снижению уровня ИПФР-1 связывающего глобулина. Повышенная экспрессия рецепторов ИПФР-1 усиливает влияние ЛГ и ИПФР-1 на тека-клетки и тем самым активацию синтеза андрогенов. В то же время у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела усиление андрогенных влияний в результате прямого воздействия ЛГ и ИПФР-1 на тека-клетки и опосредованного на клетки гранулезы осуществляется паракринным путем. В соответствии со сформулированной в этом направлении гипотезой, нарушение процессов роста и развития фолликулов с накоплением в яичнике антральных фолликулов возникает при СПКЯ из-за снижения реакции на ФСГ вследствие тормозящего влияния связывающих ИПФР белков. Согласно данным литературы, общий уровень содержания этого белка у женщин с нормальными яичниками и ПКЯ не различается, тогда как у женщин с ПКЯ и гиперинсулинемией отмечено его снижение, что приводит к возрастанию уровня ИПФР-1 в сыворотке крови. Описанные нарушения могут способствовать избыточной продукции андрогенов в тека-ткани. Таким образом, нарушение процесса образования ИПФР и связывания его с белками сыворотки крови является одним из факторов, поддерживающих нарушение процесса созревания фолликулов и

Скачано с портала MedWedi.ru

состояние ановуляции в клинико-патогенетической характеристике СПКЯ.

К числу других возможных путей развития СПКЯ можно отнести обнаружение связи между нарушениями функции яичников при этом заболевании и ЭФР. Так, в частности, в рамках сравнительного контролируемого исследования особенностей локализации и экспрессии ЭФР в ткани гранулезы, полученной при аспирации под контролем УЗИ, было установлено, что клетки гранулезы содержат существенно большее количество рецепторов ЭФР в ПКЯ в сравнении с нормальным яичником, но концентрация их не коррелирует с уровнями содержания ЛГ, ФСГ, прогестерона и $Э_2$. Гиперэкспрессия некоторых факторов роста в ПКЯ, в том числе и ЭФР, дает основание для гипотезы о вовлечении их в блокаду процессов апоптоза и атрезии, что способствует накоплению значительного количества малых антральных фолликулов [114]. На этом фоне снижение ФСГ-стимуляции и усиление андрогенных влияний включаются, по-видимому, в число патогенетических факторов, которые тормозят развитие фолликулов на стадии предовуляции.

В патофизиологии СПКЯ определенную роль играет и апоптоз. По данным обследования 63 пациенток с СПКЯ в возрасте 27,3 ± 1,5 лет с нормальной и избыточной массой тела и различной степенью толерантности к глюкозе установлено существенное возрастание содержания в сыворотке периферической крови растворимого Fas-антигена — ингибитора апоптоза (sFas) — в сравнении с практически здоровыми женщинами. Максимальные значения этого показателя отмечены у больных с ожирением, а также при наличии ИР независимо от массы тела [59]. Судя по полученным данным, повышенная экспрессия ингибитора апоптоза может служить одним из факторов, способствующих персистенции атретичных фолликулов и активации пролиферативных процессов в тека-клетках и строме ПКЯ, а также, по-видимому, развитию гиперпластических изменений в эндометрии [146].

Представления о наследственной природе СПКЯ возникли на основании систематического обследования отдельных когорт пациенток с этой патологией — в различных этнических группах, у близнецов, в семьях пробандов, которые показали, что заболевание передается в основном по аутосомно-доминантному типу наследования. Вместе с тем гетерогенность синдрома с многообразием эндокринных и метаболических нарушений не может быть объяс-

Скачано с портала MedWedi.ru

нена нарушениями какого-то одного гена и, очевидно, связана со специфической мутацией генов, приводящей к нарушениям и синтеза андрогенов, и секреции инсулина, и их активности. В генезе СПКЯ наряду с наследственной его природой, как уже указывалось, важную роль играют внешние факторы риска. Воздействие последних может реализовываться и в пре-, и в постнатальном периоде развития, способствуя превращению «немых» ПКЯ в клиничедки манифестирующий синдром [121].

Полиморфизм клинических и биохимических проявлений при СПКЯ неизменно привлекает внимание исследователей к генеалогическим и генетическим аспектам его патогенеза, так как семейный кластерный анализ отчетливо свидетельствует о наличии генетического компонента в патофизиологии системных изменений при его развитии [197]. В литературе описаны случаи выявления ПКЯ у однояйцовых близнецов, родных сестер и матерей пробандов. В наших наблюдениях указания на наличие СПКЯ имели место в анамнезе 4 родных и двоюродных сестер 121 пробанда. Наряду с этим в семьях пробандов с СПКЯ и гирсутизмом у мужчин отмечено появление раннего (до 30 лет) облысения, а у женщин — развитие ПКЯ, которые наследуются по мужской линии.

Таким образом, разнообразные фенотипические проявления СПКЯ, которые могут наследоваться как по женской, так и по мужской линии, определяют гетерогенность клинических его признаков. Подтверждением этого предположения могут служить результаты клинико-генеалогического обследования 76 семей, родословные в которых были отягощены нарушениями репродуктивной функции и эндокринопатиями [26]. Семейные формы СПКЯ были выявлены в 15% случаев, различные нарушения менструального цикла— в 12%, частота бесплодия составила 8%, самопроизвольных абортов — 9 %, сердечно-сосудистых заболеваний — 31 %, злокачественных опухолей — 22 %, сахарного диабета — 21 %. Отмеченная в этом исследовании высокая частота разнообразных генотипических проявлений явилась дополнительным свидетельством наследственной природы заболевания.

Наследование СПКЯ по аутосомно-доминантному типу было подтверждено в другом исследовании при скрининге ближайших родственников в 29 семьях пробандов с СПКЯ и в 10 семьях практически здоровых женщин-волонтеров. Для уточнения диагноза у женщин учитывались клинические, ультразвуковые и биохимиче-

Скачано с портала MedWedi.ru

ские параметры, у мужчин проводилась идентификация, в том числе и по фотографиям, раннего (в возрасте менее 30 лет) облысения. В этих семьях пораженными ПКЯ оказались 15 (49 %) из 29 матерей, 35 (66%) из 53 сестер, а ранним облысением страдали 6 (21%) из 28 отцов и 4 (22 %) из 18 братьев. На основании полученных данных было сделано заключение о том, что риск проявления данной патологии имеют около $^{2}/_{3}$ ближайших родственниц пробандов и каждый 4—5-й родственник мужского пола [140].

Таким образом, результаты клинико-генеалогических исследований в семьях пробандов свидетельствуют о наследственной природе СПКЯ. Вместе с тем результаты различных исследований, посвященных поиску генетических маркеров заболевания, довольно противоречивы. В связи с гетерогенностью последнего это связано с некоторой противоречивостью суждений относительно типа наследования — аутосомно-доминантного или мультифакториального, обусловленного переплетением в патофизиологии СПКЯ ряда различных системных изменений. В числе генов-кандидатов, участвующих в развитии СПКЯ, рассматривались следующие гены: 17а-гидроксилазы *(CYP17), CYP11A* (участвующего в синтезе холестерола и определяющего уровень тестостерона в плазме периферической крови), инсулина *(INS),* фоллистатина, ароматазы *(CYP 19)* и гены, расположенные в коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5), с которыми связано развитие ожирения центрального генеза.

К числу предпринимавшихся в этом направлении исследований относились попытки выявления минисателлитных маркеров гена инсулина *(INS VNTR),* с которыми связано развитие нескольких фенотипов, включая СПКЯ, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, массу тела плода при рождении. Значимых различий в генотипе *INS VNTR,* фенотипе и частоте обнаружения аллелей, влиянии его полиморфизма на секрецию и действие инсулина и другие параметры при СПКЯ и контроле (в исследовании, осуществленном в чешской популяции) обнаружено не было [206]. Вместе с тем появились указания относительно информативности микросателлитных участков региона инсулина.

В эксперименте была осуществлена попытка изучения генетических нарушений при ожирении в связи с нередким сочетанием его с СПКЯ [160]. Модель индуцирования ожирения у мышей показала сходство во многих отношениях с фенотипом при СПКЯ, в частности по развитию ожирения и снижению плодовитости, но не удалось,

Скачано с портала MedWedi.ru

однако, получить модели с одновременным полным воспроизведением сопутствующих этому синдрому системных изменений.

В цикле работ, обобщенных в 2001 г. [135], приведены доказательства возможности возникновения при СПКЯ олигогенных нарушений, при которых в патологический процесс вовлекаются одновременно механизмы воздействия на обменные превращения, возникающие в процессе глюко- и стероидогенеза, способствующие одновременному развитию ИР и гиперандрогении. Результаты рассмотренных выше исследований имеют важное значение с точки зрения современных тенденций и отдаленных перспектив совершенствования адъювантных лечебных воздействий, с учетом особенностей вариаций генов ключевых ферментов, участвующих в синтезе и обмене андрогенов *(CYP11A)* и ароматазы *(CYP19)*. Так, с помощью исследований были получены доказательства того, что в развитии гиперандрогении при СПКЯ важную роль играет полиморфизмом генов в регионе *CYP11A* [135, 197]. Данное заключение было сделано на основе обследования 20 семей с множественными случаями СПКЯ, а также при сопоставлении уровня содержания тестостерона в периферической крови у пораженных и непораженных СПКЯ 97 больных с верифицированным заболеванием и лиц группы контроля (p = 0,002).

В целом же создается впечатление, что гетерогенность клинических и биохимических нарушений при СПКЯ является фенотипическим проявлением деятельности небольшого количества ключевых генов, обусловленным взаимодействием с факторами внешней среды, к числу которых по отношению к плоду относится организм матери, а на более поздних стадиях жизненного цикла женщины — алиментарные воздействия.

Клиника и диагностика. К настоящему времени наличие различных клинико-патогенетических вариантов СПКЯ является непреложной истиной. Вместе с тем затруднения в их идентификации обусловлены тем, что функции яичников, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза тесно переплетаются друг с другом, и поражение любого из этих отделов нейроэндокринной системы женщины неизбежно оказывает влияние на состояние других ее звеньев и, следовательно, на функциональное состояние репродуктивной системы в целом. Поэтому в клинической практике почти не встречается изолированных нарушений функций яичников, надпочечников или гипоталамо-гипофизарной системы, а обычно имеет место преиму-

Скачано с портала MedWedi.ru

щественное изменение функции какой-либо одной эндокринной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. В связи с этим у врача нередко возникают затруднения как в диагностике первопричины, обусловившей развитие заболевания, так и, особенно, в уточнении клинико-патогенетического его варианта.

Выделение клинико-патогенетического варианта СПКЯ, в соответствии с современными представлениями, требует одновременной идентификации основных системных нарушений, вовлеченных в патогенез заболевания у каждой конкретной пациентки. Наряду с констатацией наличия ПКЯ, представление о форме заболевания требует уточнения наличия или отсутствия ведущих патогенетических факторов — нарушения функции яичников, ожирения, гиперинсулинемии и ИР, гиперандрогении (яичниковой, надпочечниковой или смешанной), гиперинсулинемии и резистентности к глюкозе (включая и наличие сахарного диабета), степени выраженности нарушений со стороны ЦНС.

СПКЯ сопровождается, как известно, нарушениями менструального цикла, степень тяжести которых обусловлена характером дефекта энзимных систем яичников. Тяжесть этих нарушений различна: олигоменорея или вторичная аменорея; олигоменорея, трансформирующаяся постепенно в ациклические маточные кровотечения; встречаются, хотя и значительно реже, маточные кровотечения ациклического характера. Нарушения менструального ритма сопровождаются хронической ановуляцией, которая обусловливает функциональное, чаще первичное, бесплодие. У части больных заболевание проявляется гирсутизмом различной степени выраженности и ожирением. Первичная же аменорея для СПКЯ нехарактерна и, как правило, имеет другое происхождение.

Основными критериями диагноза СПКЯ являются олиго- или ановуляция, гиперандрогения, документированная с помощью лабораторных тестов при исключении других эндокринопатий, и наличие ПКЯ, верифицированных морфологически или с помощью УЗИ. Поскольку обнаружение характерной картины ПКЯ при УЗИ относится к числу основополагающих критериев заболевания, особо важную роль играет корректное выполнение последнего, так как результаты специально проведенного в этом направлении исследования с участием нескольких внутренних и внешних экспертов выявили отсутствие строгого совпадения в чтении сканограмм.

Скачано с портала MedWedi.ru

Развивающаяся при СПКЯ аменорея относится к числу нормогонадотропных, причем нередко этой форме нарушений менструального цикла сопутствуют нарушения цирхорального ритма секреции ГЛ. При этом могут отсутствовать признаки гипоэстрогении, а проба с прогестероном положительная. В этих условиях менструальноподобная реакция может быть вызвана циклическим назначением прогестагенов или последовательным назначением эстрогенов и прогестерона. Следует учитывать, что при данном заболевании, так же как и при других формах нормогонадотропной аменореи, снижена возможность получения положительного ответа на все виды индуцирования овуляции — препаратами антиэстрогенов, гонадотропинов и ГЛ.

Приводимые в литературе сведения о частоте появления перечисленных выше симптомов определяются не только уровнем системных нарушений, но в определенной мере обусловлены и жесткостью подбора критериев для включения пациенток в то или иное исследование. Согласно сводным данным литературы, развитие ПКЯ и СПКЯ происходит в подростковом возрасте, хотя диагноз нередко устанавливается в более поздние сроки, чаще при обследовании по поводу бесплодия. Нарушения менструального цикла встречаются у 73% больных (аменорея — в 21,5% случаев, олигоменорея — в 21,5%, гипоменорея — в 30%). В эндометрии данного контингента больных с бесплодием обусловленные ановуляцией изменения пролиферативного типа встречаются в 87,2 % случаев, в том числе гиперпластические изменения в 51,3 %. В каждом 3-м препарате отмечено асинхронное развитие желез эндометрия. Гирсутизм выявляется у 90 % больных, ожирение разной степени выраженности — у 46 %, преждевременное половое созревание — у 10 %. Кроме того, у каждой 2-й больной имеются акне, в единичных случаях выявляются другие симптомы вирилизации, такие как изменение тембра голоса и гипертрофия клитора. У некоторых больных отмечается папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде негроидного акантоза. По опубликованным данным, у рассматриваемого контингента больных снижена функция печени и нарушен жировой обмен.

Сочетанная форма яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении характеризуется более поздним менархе (в 16-18 лет). Нарушения менструального цикла протекают по типу вторичной аменореи, реже олигоменореи, проявляются с менархе; в репродук-

Скачано с портала MedWedi.ru

тивном возрасте имеет место первичное бесплодие. Избыточный рост волос на лице, конечностях и/или туловище отмечается до или одновременно с периодом менархе и медленно, прогрессирует в последующие годы. У части больных на лице, груди и спине наблюдаются acne vulgaris и пигментные пятна. Тип телосложения данного контингента больных приближается к интерсексуальному: высокий рост, длинные конечности, широкие плечи, узкий таз. Подкожный жировой слой развит умеренно и равномерно, молочные железы часто недоразвиты, имеют коническую форму. Наружные половые органы развиты правильно или несколько недоразвиты, клитор незначительно увеличен. Влагалище узкое, шейка матки конической или субконической формы, размер матки, как правило, меньше нормы. Яичники увеличены, плотные, с характерной гладкой поверхностью, подвижные, безболезненные.

По тестам функциональной диагностики выявляются ановуляция и низкая эстрогенная насыщенность. На рентгенограмме и при УЗИ органов малого таза определяется матка размером меньше нормы, яичники увеличены. Рентгенограмма черепа и турецкого седла у $^{2}/_{3}$ больных не выявляет патологических изменений, у $^{1}/_{3}$ отмечаются увеличение размера турецкого седла и остеопороз. На ЭЭГ обнаруживаются характерные для гиперандрогении изменения. Повышение уровня ЛГ в плазме периферической крови выражено в меньшей степени, чем при других формах заболевания, уровень ФСГ снижен, отношение ЛГ/ФСГ равно 3,2, уровень ПРЛ в пределах нормы. В крови повышена концентрация ДА и серотонина. Экскреция эстрогенов с мочой снижена, а экскреция 17-КС и ДЭА, наоборот, повышена. У каждой 2-й пациентки изменена толерантность к глюкозе.

В анамнезе большинства больных с выраженными нарушениями со стороны ЦНС характерны указания на то, что их родители или ближайшие родственники страдали функциональными или органическими заболеваниями нервной системы. Течение беременности у матерей этих больных, как правило, было неблагоприятным (токсикозы, инфекционные заболевания, травмы). В анамнезе больных в детском и пубертатном возрасте встречаются указания на высокий инфекционный индекс, в том числе перенесенные нейроинфекции, психические травмы, травмы черепа. Нередким признаком является позднее менархе — в 16—20 лет. Нарушения менструальной функции имеют характер олиго- или аменореи, значительно реже встречают-

Скачано с портала MedWedi.ru

ся ациклические кровотечения. Кроме нарушений менструального цикла и бесплодия, больных с данной формой заболевания беспокоят головная боль, плохая память, быстрая утомляемость, слабость, патологическая прибавка массы тела (чаще с детства). Отмечается чрезмерное отложение жира на груди, животе, спине, бедрах. При осмотре видны красные и белые полосы растяжения на коже груди, живота, бедер; кожа сухая, ногти и волосы ломкие.

При гинекологическом осмотре обнаруживаются скудное половое оволосение, гипоплазия наружных и внутренних половых органов. Яичники умеренно увеличены с обеих сторон, с гладкой поверхностью, безболезненные, плотные, подвижные; у части больных пальпировать их не удается из-за чрезмерной толщины передней брюшной стенки. При УЗИ органов малого таза обнаруживаются уменьшенное в сравнении нормой тело матки и умеренно увеличенные яичники. Тесты функциональной диагностики свидетельствуют о слабой эстрогенной насыщенности. На рентгенограмме черепа у подавляющего большинства больных выявляются остеопороз или утолщение костей свода черепа, «пальцевые» вдавления, уменьшен размер и сужен вход турецкого седла; на ЭЭГ изменения, характерные для нарушений функции гипоталамического отдела мозга.

Концентрация ЛГ в периферической крови колеблется в широких пределах — от незначительного увеличения до значительного превышения нормы; содержание ФСГ не отличается от уровня у здоровых людей; отношение ЛГ/ФСГ в несколько раз превышает норму. Уровень ПРЛ в крови больных центральной формой синдрома может находиться в пределах, характерных для здоровых женщин, или значительно превышать их. Содержание ДА в биологических жидкостях организма снижено, тогда как содержание серотонина в 2 раза превышает норму. Экскреция эстрогенов снижена, а экскреция 17-КС и ДЭА находится на верхней границе нормы или повышена.

В клинической практике целесообразно оценивать степень тяжести заболевания не только по характеру гормональных взаимоотношений, но и по клиническим критериям. С этой целью может быть использована квалификационная шкала, разработанная на основе дискретного метода структурного анализа с учетом длительности заболевания, характера и особенностей менструальной функции, степени выраженности эстрогенного и андрогенного влияний, гирсутизма, величины яичников, гипертрофии клитора, ожирения

Скачано с портала MedWedi.ru

и т.д. Определение степени тяжести заболевания имеет значение для обоснования метода лечения и позволяет прогнозировать его эффективность.

Хроническая ановуляция и отсутствие признаков секреторной трансформации эндометрия относятся к числу типичных проявлений СПКЯ при всех формах заболевания. При яичниковой форме гиперандрогении у значительного числа больных обнаруживаются гиперпластические процессы эндометрия; для сочетанной и центральной форм заболевания характерна атрофия или, реже, дисплазия слизистой оболочки матки. У больных, страдающих ациклическими маточными кровотечениями на фоне гиперэстрогении, чаще обнаруживаются гиперпластические изменения эндометрия.

Независимо от генеза гиперэстрогении (чаще всего относительной) при ПКЯ чрезмерная стимуляция эндометрия эстрогенами обусловливает риск развития атипической гиперплазии или рака эндометрия, частота которых, по данным [107], среди рассматриваемого контингента больных составляет 6,0 и 6,6 % соответственно. Это дает ряду авторов основание отнести больных с СПКЯ, вне зависимости от клинико-патогенетических его особенностей, к группе риска развития предрака и рака тела матки.

Согласно некоторым наблюдениям, в онкогинекологической практике среди молодых женщин, у которых был выявлен рак эндометрия, последний в 19-25 % сочетался с теми или иными проявлениями СПКЯ [107]. По данным НЦ АГиП РАМН [72], частота обнаружения гиперпластических процессов эндометрия среди обратившихся по поводу СПКЯ женщин составила 19,5 %, аденокарциномы — 2,5%.

Риск развития предрака и рака эндометрия существенно возрастает при наличии у больных с ПКЯ гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, проявлений гиперкортицизма и, соответственно, длительности существования подобных нарушений. Следует также принимать во внимание общность некоторых особенностей патогенеза заболевания при СПКЯ и раке тела матки, в частности таких, как нарушения овуляции, жирового и углеводного обмена, гиперплазия стромы яичников и эндометрия. В связи с этим очевидна настоятельная необходимость исследования состояния эндометрия до начала лечения больных с ПКЯ и проведения систематического повторного контроля в ближайшие и отдаленные сроки после его окончания. Ведущим же направлением лечебной тактики

Скачано с портала MedWedi.ru

должно быть стремление к достижению овуляции, что и будет способствовать нормализации структуры слизистой оболочки матки.

Диагноз СПКЯ ставится на основании описанной выше клинической картины, для которой, прежде всего, характерны ановуляторные нарушения менструального цикла, отсутствие беременности у молодых женщин, ожирение и умеренно выраженный гирсутизм при сохранении женского фенотипа.

Как указывалось выше, наряду с данными анамнеза и общими клиническими проявлениями заболевания, установлению диагноза способствуют результаты бимануального обследования. При достаточном клиническом опыте врачу удается определить увеличенные плотные подвижные яичники с характерной гладкой поверхностью. Эти данные дополняются результатами УЗ-сканирования, особенно при использовании влагалищного датчика. При УЗИ выявляются множественные мелкие кистозные включения, преимущественно в периферических отделах яичника, диаметр которых обычно не превышает 10 мм. Реже определяется несколько фолликулов большего размера.

В последние годы тактика ведения больных с СПКЯ претерпела существенные изменения в связи с возможностью визуального выявления ПКЯ в процессе лапароскопического исследования, главным образом у больных с бесплодием, и, соответственно, гистологической верификации диагноза на более ранних стадиях выявления заболевания, нежели в предшествовавшие годы.

Макроскопически ПКЯ увеличены в размерах, имеют гладкую жемчужно-белую капсулу большой плотности, через которую просвечивают мелкие кисты и видна сосудистая сеть. На разрезе ткань яичников имеет белесовато-серый цвет с единичными желтыми вкраплениями, в периферических отделах располагается множество кист до 5—10 мм в диаметре. При микроскопическом исследовании — множественные кисты в субкортикальном слое, неравномерное утолщение белочной оболочки (местами до 500—600 мкм) с фиброзом подлежащих тканей и наличием небольших скоплений склерозированных кровеносных сосудов. В корковом и мозговом слоях заметны неравномерно распределенные очаги разрастания коллагеновой и рыхлой, типа ретикулярной, соединительной ткани. Процесс фиброза выражен в наибольшей степени в поверхностных отделах мозгового слоя. В гиперплазированной строме иногда обнаруживается мелкоочаговая лютеинизация.

Скачано с портала MedWedi.ru

Увеличение объема яичников обусловлено преимущественным разрастанием элементов соединительной ткани и, в меньшей мере, повышением количества кистозно-измененных фолликулов. Количество же примордиальных и зреющих фолликулов в корковом слое яичников, как правило, уменьшено, и последние чаще находятся в стадии кистозной атрезии. В ткани гранулезы сохранившихся фолликулов обнаруживаются признаки дистрофии, что подтверждается отсутствием гликогена, снижением содержания РНК и активности некоторых окислительных ферментов в фолликулярном эпителии. В корковом слое обнаруживается большое количество фиброзных тел и склерозированных кровеносных сосудов.

Известно, что процесс атрезии фолликулов может сопровождаться гиперплазией и лютеинизацией внутренней оболочки фолликула и в яичниках здоровых женщин, однако в ПКЯ эти процессы выражены в большей степени, хотя и обнаруживаются не во всех кистозно-атретических фолликулах. Иногда элементы гиперплазированной theca interna фолликула отличаются высокой митотической активностью и занимают значительную площадь резецированных частей яичников. В theca interna одних и тех же яичников нередко обнаруживаются параллельно процессы гиперплазии и атрофии. При изучении зависимости между состоянием внутренней оболочки фолликула и клиническими формами заболевания было установлено, что при дефиците в ткани яичников 19-гидроксилазы внутренняя оболочка фолликула мало отличается от окружающих тканей. В тех же случаях, когда первопричина заболевания связана с патологией коры надпочечников, элементы theca interna находятся в состоянии гиперплазии, а при преимущественном центральном генезе СПКЯ в большей степени характерна атрофия последней. При выявлении в ткани яичников большого количеств липидов и высокой активности ферментов чаще обнаруживаются гиперпластические процессы эндометрия и различные формы предрака и аденокарциномы тела матки; при скудном содержании липидов и невысокой активности ферментов чаще имеют место умеренные пролиферативные изменения; при отсутствии же липидов и низкой ферментативной активности в клетках внутренней оболочки фолликула эндометрий, как правило, находится в состоянии атрофии.

Очень редко в ПКЯ обнаруживается желтое тело. Ряд авторов категорически отрицают возможность его образования у больных с данным синдромом, одним из основных критериев которого яв-

Скачано с портала MedWedi.ru

ляется ановуляция. Другие связывают обнаружение желтого тела с начальными стадиями заболевания и более легким его течением, а также с возможностью случайной овуляции при преимущественно центральной форме заболевания. По нашим наблюдениям, этот феномен может оказаться также следствием применения на стадии обследования кломифена и его аналогов. Обнаружение желтого тела может рассматриваться в качестве благоприятного в прогностическом отношении признака. Развитие ПКЯ сопровождается опосредованными через гормональные воздействия гемодинамическими изменениями в сосудах матки и яичника [222].

Вопрос о морфологической характеристике ПКЯ довольно тесно связан с необходимостью дифференциации описанных изменений с гипертекозом яичников. В отличие от СПКЯ, развитие заболевания при гипертекозе сопровождается резко выраженными явлениями вирилизации с нарушениями жирового и углеводного обмена, гипертензией. У больных выявляется гиперплазия коры надпочечников, как сетчатой, так и других ее зон; размеры яичников увеличены незначительно (чаще — с одной стороны) или даже уменьшены, что обычно связывают с тяжестью и длительностью существования дисфункции коры надпочечников. На разрезе яичники имеют неравномерно диффузный желтый или желто-оранжевый цвет. Белочная оболочка чаще не утолщена. Кистозно-атретические фолликулы обнаруживаются в небольшом количестве или вообще отсутствуют. В центральных отделах яичников обнаруживаются гиперплазия и очаговая или (реже) диффузная лютеинизация стромы. Лютеинизированные клетки имеют крупные размеры и содержащую липиды светлую цитоплазму. В отличие от истинных опухолей, при гипертекозе сохранены архитектоника и общее строение яичников. И консервативное и хирургическое лечение данного контингента больных недостаточно эффективно.

У части больных поликистозные изменения яичников могут сочетаться с другими опухолями или опухолевидными процессами в органах репродуктивной системы. В литературе можно встретить описание обнаружения тератомы, папиллярной фибромы, гранулезоклеточной опухоли или псевдомуцинозной кистомы яичника, а также аденомиоза, лейомиомы матки (ЛМ) и другой патологии. В связи с этим естественна необходимость уделения достаточного внимания до начала лечебного воздействия детализации состояния всех отделов репродуктивной системы. Согласно данным ли-

Скачано с портала MedWedi.ru

тературы, сопутствующие патологические состояния яичников обнаруживаются в ходе 5—20 % операций, выполненных по поводу СПКЯ. Наши наблюдения, как указывалось выше, согласуются с этими данными. С учетом частоты патологии эндометрия очевидна целесообразность комплексного эндоскопического обследования данного контингента больных с осуществлением не только лапаро-, но и гистероскопии с последующей гистологической верификацией диагноза.

В молочных железах у женщин с СПКЯ обычно обнаруживаются гипопластические процессы с преобладанием жировой ткани и наличием нерезко выраженного фиброзного компонента. По данным рентгенологических исследований, выраженная фиброзно-кистозная мастопатия отмечена в 4,6 % наблюдений, выраженный аденоз — в 3,5 %, жировая трансформация с участками аденоза — в 5,8 %, для большинства пациенток независимо от проводимых лечебных мероприятий характерны преждевременные инволютивные изменения (42,1 %) и фиброзно-жировая перестройка (43,8 %).

В повседневной клинической практике установлению диагноза помогают и данные анамнеза, и результаты традиционного обследования больных.

Среди анамнестических данных следует выделить сведения о возрасте родителей к моменту рождения пациентки. Согласно нашим наблюдениям, возраст родителей играет определенную роль в формировании энзимного дефицита в ткани яичников при СПКЯ, вернее, того его варианта, который трактуется как классический синдром Штейна—Левенталя. Не менее важное значение при изучении семейного анамнеза имеет получение сведений относительно нарушений репродуктивной функции у ближайших родственниц пробандов. В наших наблюдениях указания на нарушения менструальной и/или детородной функции у родственниц I степени родства имелось в анамнезе каждой 5-й больной, наличие СПКЯ отмечено у родных и двоюродных сестер, а ЛМ — у матерей пробандов. У обследуемых по поводу СПКЯ женщин в периоде детства и полового созревания высок инфекционный индекс, в характеристике преморбидного фона высока частота тонзиллогенной инфекции.

Изучение особенностей периода становления менструального цикла выявляет, как правило, у большинства обследуемых своевременное менархе (во всяком случае, в $^{2}/_{3}$ наблюдений). Нарушения же менструального цикла по типу олигоменореи развиваются чаще

Скачано с портала MedWedi.ru

всего в течение первых 2—3 лет после менархе или после начала половой жизни, несколько реже — после родов и абортов. Вместе с тем мы наблюдали развитие клинических проявлений СПКЯ у женщин после апендэктомии, при резкой смене климатогеографических условий проживания, на фоне приема ОК, а также после заболевания инфекционным гепатитом и экссудативным плевритом.

Из дополнительных методов исследования важную роль играет оценка выраженности гирсутного синдрома, типа телосложения и наличия ожирения. Почти каждая 2-я больная с избыточной массой тела отмечает ее прибавку до 10—20 кг в течение года, что чаще совпадает с появлением первых признаков заболевания или с увеличением тяжести страдания, в том числе при переходе от стадии олигоменореи к стойкой аменорее.

В целом же избыточная масса тела обнаруживается у 20 % больных с яичниковой гиперандрогенией, и при этой форме заболевания различные признаки гирсутизма обнаруживаются у 70 % пациенток. Оценка типа телосложения дает возможность ретроспективно судить об особенностях гормональных соотношений в периоде полового созревания. По нашим данным, наиболее распространенным типом морфограммы является евнухоидный (52%). При оценке ожирения в связи с преобладанием абдоминального фенотипа большую информативность для диагноза представляет измерение окружности талии, нежели оценка отношения ее к окружности бедер или определение массы тела. Общепринятыми критериями избыточной массы тела является индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9, ожирения — > 30 кг/м^2.

У больных с выраженным гирсутизмом при подозрении на вовлечение в патологический процесс коры надпочечников следует исключить стертые формы туберкулезной инфекции. В этих случаях показаны 2—3-дневная термометрия (каждые 3 часа), проведение туберкулиновых проб и оценка иммунного статуса.

Определенную диагностическую ценность имеет определение истинной величины яичников путем УЗИ с последующим сопоставлением с размером матки, что дает возможность вычисления индекса для сопоставления сагиттального размера матки с длиной яичников. У здоровых женщин этот индекс > 1, при поликистозных яичниках — >=2. Увеличение сагиттального размера матки чаще наблюдается у больных с ациклическими маточными кровотечениями, уменьшение — при аменорее. По данным литерату-

Скачано с портала MedWedi.ru

ры, показатели подобных измерений в 93,4% случаев совпадают с обнаруживаемой в ходе оперативного вмешательства истинной величиной яичников.

Из гормональных исследований в диагностике СПКЯ существенную помощь оказывает определение содержания гонадотропных гормонов в плазме периферической крови и вычисление отношения ЛГ/ФСГ. Выявлению клинико-патогенетического варианта заболевания и, следовательно, уточнению первоисточника гиперандрогении, помимо проведения распространенных функциональных проб (дексаметазоновая, прогестин-преднизолоновая, проба с АКТГ и ХГ), может способствовать также и определение моноаминов (ДА и серотонина).

В течение длительного периода времени оценка продукции андрогенов основывалась на определении уровня экскреции 17-КС. Между тем содержание метаболитов тестостерона — наиболее активного из эндогенных андрогенов — не оказывает существенного влияния на уровень выделения с мочой 17-КС, который устанавливается в основном содержанием андростерона и этиохоланолона. Поэтому значение уровня экскреции 17-КС с мочой у больных с СПКЯ большого диагностического значения не имеет. Не отмечено также непосредственной связи между уровнем экскреции 17-КС и выраженностью клинических проявлений гирсутизма. Значительно большую диагностическую ценность имеет определение уровня тестостерона, содержание свободной (не связанной с ТЭСГ) фракции которого в плазме периферической крови у подавляющего числа больных с яичниковой гиперандрогенией значительно превышает норму. Обнаруживаемое же в фолликулярной жидкости и оттекающей от яичников венозной крови повышение концентрации тестостерона относится к числу значимых патоморфогенетических факторов, которые способствуют развитию в ткани яичников процессов фиброзирования. Отмечена также прямая зависимость между уровнем экскреции тестостерона с мочой и размерами яичников, хотя связи этих характеристик с клиническими проявлениями заболевания проследить не удается.

Выше неоднократно отмечалась высокая диагностическая значимость лапароскопического исследования, которое позволяет не только макроскопически оценить вид яичников, но и получить также материал для биопсии и произвести более тщательный отбор больных для последующих лечебных мероприятий. Вместе с

Скачано с портала MedWedi.ru

тем и при этом методе исследования возможны диагностические ошибки, которые могут быть связаны с недостаточным объемом получаемой при биопсии яичников ткани. Вопрос о времени проведения комплексного эндоскопического обследования в реализации диагностической программы не может быть решен однозначно в связи со значительным полиморфизмом клинических проявлений и патофизиологических характеристик и требует разумной индивидуализации.

Таким образом, путем последовательного использования отдельных диагностических тестов подтверждается наличие ПКЯ, определяется источник гиперандрогении, оценивается состояние репродуктивной системы в целом и степень вовлечения различных ее отделов в патологический процесс. Эту цепь исследований дополняют также кратковременные курсы гормонального воздействия (гестагены, комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты, аналоги кломифена), оценка эффекта которых в анамнезе и проспективном наблюдении обследуемых больных (прежде всего, в отношении восстановления репродуктивной функции) может характеризовать степень выраженности системных нарушений. Отраслевые стандарты объемов обследования больных с СПКЯ представлены в соответствующих публикациях [65].

Лечение. Проблема лечения женщин с СПКЯ уже несколько десятилетий привлекает внимание широкого круга врачей и исследователей. Отсутствие четких представлений о многофакторном патогенезе заболевания обусловило развитие преимущественно симптомо-ориентированных направлений в лечении данного контингента больных для коррекции сопутствующих заболеванию различного рода системных нарушений. Вместе с тем эмпирическое изучение эффективности таких воздействий, как снижение массы тела, стабилизация булимии, диета и даже медикаментозная терапия сосуществующих патологических состояний, выявило способность корригировать сопутствующие СПКЯ эндокринные нарушения и даже восстанавливать у части больных нарушенную репродуктивную функцию.

Современная стратегия при СПКЯ основана на логично оправданном последовательном проведении лечебных (и порой одновременно являющихся и диагностическими) мероприятий соответственно сопутствующим развитию заболевания метаболическим нарушениям. В повседневной клинической практике подобные

Скачано с портала MedWedi.ru

лечебные мероприятия, к сожалению, все еще нередко являются запоздалыми и осуществляются в зрелом возрасте после выявления таких симптомов, как аменорея и бесплодие. К ним относятся:

- изменение образа жизни;
- назначение адъювантного медикаментозного воздействия (кломифен, ОК, гонадотропины, аГнРГ), преследующего одновременно и диагностические цели;
- хирургическое (преимущественно, лапароскопическое) воздействие, в том числе с применением разнообразных хирургических энергий;
- вспомогательные репродуктивные технологии.

Место и время начала инсулинсенситизирующего лечения определяется по ходу обследования.

Таким образом, в соответствии с современными представлениями, ведение пациенток с СПКЯ должно начинаться не с медикаментозных или хирургических воздействий, а с адаптации больных к специальной программе изменения образа жизни и диетического режима с одновременным исключением таких вредных привычек, как курение. В процессе контроля за коррекцией метаболических нарушений и массы тела акцент следует делать не на абсолютные цифры изменений последней, а на перераспределении жировых отложений и динамику изменений метаболических параметров. В связи с этим одним из наиболее информативных критериев эффективности проводимых мероприятий является оценка изменения окружности талии и толерантности к регулярным физическим упражнениям. Необходимо также учитывать, что в этих условиях оптимального контроля за массой тела не удается достичь при кратковременном использовании ни экстремальных низкокалорийных, ни белковых диет [184]. Существенно необходимым является систематический скрининг толерантности к глюкозе, липидного профиля и АД, особенно у пациенток с центральным типом ожирения и МРИ > 30 кг/м^2. Несомненными достоинствами обладает групповая физическая подготовка с соответствующей психологической поддержкой. Соблюдение гиполипидемической диеты со сниженной калорийностью и большим потреблением растительной клетчатки в комплексе с дозированной физической нагрузкой приводит к снижению уровня инсулина в крови, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению толерантности к глюкозе при нормализации продукции ее печенью и уменьшению массы тела.

Скачано с портала MedWedi.ru

До последнего времени внимание к эффективности хирургического воздействия при СПКЯ традиционно занимало 1-е место в сравнении с оценкой других методов лечения. Между тем в современных условиях происходит постепенное смещение акцентов в сторону разработки разнообразных многокомпонентных гормональных и другого рода воздействий.

При ведении больных с СПКЯ применение кломифена и его аналогов относится к числу общепринятых мероприятий, используемых на начальных этапах обследования и лечения. В связи с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников при различного рода воздействиях лечение предпочтительно начинать с назначения умеренных доз кломифена (50-100 мг) с 5-го для цикла в течение 5 дней на протяжении 3-6 мес. Данное воздействие позволяет выделить больных с кломифен-резистентной формой заболевания. Отсутствие положительной реакции на применение кломифена связано у многих больных со снижением концентрации мембранных рецепторов гонадотропных гормонов, обусловленным морфоструктурными изменениями в ПКЯ.

Назначение кломифена до решения вопроса об оперативном вмешательстве способствует также решению и диференциально-диагностической задачи. Выявление резистентности к данной группе препаратов служит основанием для использования гонадотропинов и/или агонистов гонадолиберина. До последнего времени для стимуляции овуляции у больных с ПКЯ назначались преимущественно препараты человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ). Однако в связи с высокой частотой развития синдрома гиперстимуляции яичников при применении гонадотропинов в последние годы предпочтение отдается использованию агонистам гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). При неэффективности кломифена лечение рекомендуется начинать с малых доз ФСГ, при отсутствии эффекта и на этом этапе лечения назначают аГнРГ, после чего применяют ЧМГ.

Преимущества индуцирования овуляции при СПКЯ путем назначения вначале малых доз ЧМГ с постепенным их увеличением в сравнении с фиксированными дозами были показаны в проспективном рандомизированном исследовании, что способствовало снижению риска развития гиперстимуляции яичников. Положительных результатов индукции овуляции у женщин с бесплодием и кломифен-резистентной формой СПКЯ удается также достичь при использовании в качестве начальной дозы 50 МЕ рекомбинантного

Скачано с портала MedWedi.ru

человеческого ФСГ — пурегона [142]. Попытка же индуцирования овуляции при бесплодии у больных с ПКЯ с помощью комбинированных препаратов гонадотропных гормонов (содержащих ФСГ и ЛГ) приводит пока к неоднозначным результатам и требует дальнейшего подтверждения. При центральной форме СПКЯ субтотальная резекция яичников нецелесообразна, и предпочтение отдается назначению гормональных препаратов.

Применение малых доз аГнРГ приводит у больных с СПКЯ к существенному возрастанию (по сравнению со здоровыми женщинами) концентрации ЛГ и ФСГ и снижению уровня кортизола, но не сопровождается изменениями уровня содержания $Э_1$ и $Э_2$ в периферической крови. В этих условиях положительная корреляция между повышением уровня секреции ЛГ и андростендиона является дополнительным свидетельством яичникового происхождения гиперандрогении. После назначения бусерелина в дозе 500 мкг/24 ч подкожно уровень тестостерона и $Э_2$ в плазме периферической крови снижается после 2 нед. применения препарата, содержание ДЭА (гормона надпочечникового происхождения) не меняется, тогда как концентрация 17-ОП в крови снижается. Длительное ежемесячное введение аГнРГ способствует развитию в ПКЯ выраженных морфологических изменений (табл. 4.2).

Таблица 4.2 **Влияние декапептила на клинические признаки заболевания при СПКЯ (по [138])**

Параметр	До лечения	После лечения
Объем яичников, $см^3$	19,50	11,22
Объем матки, $см^3$	34,20	19,17
Строма яичников, мм	7,17	4,88
Капсула яичников, мм	2,58	1,93
Шкала оволосения Ферримана—Галлвея, баллы	11,05	6,61

Восстановление овуляции при СПКЯ отмечено также и при импульсном введении аГнРГ. Так, в одном из подобных исследований применение этого способа индукции овуляции в 119 из **157** лечебных циклов у 42 пациенток с СПКЯ способствовало наступлению беременности у 25 женщин. Средняя длительность инфузии препарата в случае последующего наступления беременности

Скачано с портала MedWedi.ru

составила 12,5 ± 0,62 дней, на каждую пульсацию вводились дозы 5 или 20 мкг с интервалом 90 мин. Более значимые результаты были достигнуты при сочетанном применении бусерелина (500 мкг/24 ч интраназально) и препарата ЧМГ. Подобное сочетанное назначение аГнРГ и ЧМГ 40 пациенткам в 121 лечебнах циклах способствовало наступлению беременности в 75 % наблюдений, тогда как у других 45 больных в 120 циклах использование препаратов только гонадотропных гормонов способствовало достижению успеха лишь в 38 % случаев..

Приведенные выше факты демонстрируют различные возможности индуцирования овуляции у кломифен-резистентных больных с СПКЯ. Сопоставление приводимых разными исследователями данных позволяет высоко оценить эффективность использования аГнРГ в импульсном режиме при соблюдении 2-часовых интервалов между от дельными импульсами. В ходе мониторинга лечебного процесса в этих условиях нет необходимости в динамическом определении уровня содержания гонадотропных и андрогенных гормонов в плазме периферической крови, так как значительно большую информацию дают определение содержания $Э_2$ и УЗ-контроль за ростом доминантного фолликула [144]. Наряду с этим существенное возрастание уровня ЛГ в плазме периферической крови в ответ на введение аГнРГ является свидетельством повышения чувствительности гипофиза данного контингента больных к ГЛ.

У женщин с СПКЯ довольно часто возникает необходимость проведения мероприятий, направленных на уменьшение степени гирсутизма, которые нередко оказываются безуспешными. Результаты сравнения клинической эффективности двух различных антиандрогенных лечебных режимов — этинилэстрадиола и ЦА (диане-35) у 20 женщин в циклическом режиме и аналога аГнРГ гозерелина у 8 пациенток — выявили преимущества диане-35. При его применении к концу 6-го месяца отмечено уменьшение степени гирсутизма ($p < 0,05$), снижение уровня андрогенов ($p < 0,001$) и снижение чувствительности к инсулину. При лечении же гозерелином положительного влияния на гирсутизм отмечено не было, несмотря на существенное снижение уровня андрогенов в периферической крови ($p < 0,001$) и повышение толерантности к инсулину независимо от массы тела [123]. Дальнейшие наблюдения показали, что при лечении гирсутизма у больных с СПКЯ при нормальной массе тела предпочтение следует отдавать диане-35, тогда как при

Скачано с портала MedWedi.ru

избыточной массе тела и ожирении альтернативным эффективным методом лечения может служить применение аГнРГ (бусерелина) и мерсилона. При лечении больных с гирсутизмом следует учитывать, что антиандрогенный эффект подобных воздействий проявляется не ранее 6 мес. после начала лечения.

Последние достижения в понимании патофизиологии СПКЯ способствовали введению в клиническую практику новых терапевтических подходов. Так, в частности, формулирование концепции о том, что гиперинсулинемия способствует повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа послужило основанием для использования (с целью уменьшения ИР) медикаментозных препаратов с гипогликемической направленностью. Один из таких подобных препаратов бигуанидного ряда — метформин — оказался эффективным гипогликемическим агентом у больных с СПКЯ и гиперинсулинемией и используется у данного контингента женщин как в качестве моновоздействия, так и в комбинации с другими индукторами овуляции. К числу других эффектов препарата, отмеченных у 42 пациенток при лечении метформином на протяжении 6 мес, относятся снижение уровня тестостерона, особенно у лиц с высоким его содержанием, и одновременное повышение уровня ТЭСГ. На этом фоне наблюдаются восстановление менструального ритма и, в ряде случаев, индуцирование спонтанной овуляции и повышение чувствительности яичников к другим воздействиям. Что касается снижения массы тела, уменьшения степени гирсутизма и снижения липидемии, то убедительных данных, с позиций доказательной медицины, получить не удалось.

Вместе с тем метформин далеко не всегда эффективен у кломифен-резистентных пациенток с СПКЯ. К подобному заключению привели результаты 3-месячного плацебоконтролируемого исследования с назначением метформина в дозе 1500 мг/сут или плацебо с последующим назначением кломифена (50—100 мг/сут в течение 5 дней на протяжении 3 менструальных циклов).

Несмотря на приведенные выше данные, дебаты относительно целесообразности применения метформина для снижения как гиперандрогении и гиперинсулинемии при СПКЯ, так и частоты невынашивания при беременности, наступающей у данного контингента больных после успешного лечения по поводу бесплодия, продолжаются до настоящего времени. Вместе с тем в литературе появляются

Скачано с портала MedWedi.ru

публикации, достаточно убедительно свидетельствующие о том, что использование гипогликемических препаратов параллельно с мероприятиями, направленными на снижение массы тела и физическими упражнениями, способствует повышению чувствительности к инсулину и улучшению функции яичников у женщин с выраженной ИР. В этих условиях назначение метформина способствует снижению уровня секреции инсулина и андрогенов.

Это положение было подтверждено при обобщении результатов 2 контролируемых и 2 неконтролируемых исследований [153], которое показало, что у женщин с СПКЯ, наряду со снижением резистентности к инсулину, лечение метформином приводит к снижению уровня содержания в периферической крови андрогенов, ЛГ, показателей фибринолитической активности крови, массы тела и способствует повышению фертильности как при нормальной, так и при избыточной массе тела. Однако в двух других исследованиях этот эффект метформина подтвержден не был: но в одном из них когорта пациенток различалась по этническому признаку, в другом — по характеристике диетического режима.

Не меньший интерес вызывают результаты другого международного многоцентрового контролируемого исследования, выполненного в США, Венесуэле и Италии. Среди получавших метформин женщин к 35-му дню его применения у 34 % пациенток была констатирована овуляция, тогда как в группе плацебо — только у 4 %. Дополнительное назначение кломифена при отсутствии эффекта привело к тому, что к 53-му дню от начала лечебного воздействия овуляция отсутствовала только у 7 % леченных метформином женщин и у 88 % из группы плацебо.

Существенным дополнением к приведенным выше данным служит опубликованное в недавнем выпуске журнала «Lancet» высказывание о том, что «положительное влияние метформина на гормональные и метаболические показатели у женщин с СПКЯ будет способствовать применению его не только при лечении распространенных гинекологических нарушений, но также и у женщин отягощенных сосудистыми заболеваниями» [194]. Таким образом, настоящий этап изучения СПКЯ и особенностей течения этого заболевания на протяжении жизненного цикла женщины открывает определенные перспективы для заблаговременного предупреждения заболевания их диабетом и ишемической болезнью сердца (ИБС) в отдаленные после выявления заболевания СПКЯ сроки.

Скачано с портала MedWedi.ru

В этом ракурсе важное значение приобретает вовлечение данного контингента больных в специальные образовательные программы, ориентированные на предупреждение диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, которые должны также включать и долгосрочные рекомендации по изменению стиля жизни, усилению физической активности, диетическому режиму с акцентом на гиполипидемические воздействия, консультации с врачами-диетологами, имеющими опыт в лечении диабета, и пр. Применение же инсулинсенситизирующих препаратов в качестве начального этапа лечения при СПКЯ может быть рекомендовано главным образом тем женщинам, у которых изменение образа жизни и гормональное лечение оказались неэффективными. Независимо от ранее проведенного лечения у женщин с СПКЯ в течение последующей жизни рекомендуются 1 раз в 5 лет проведение орального теста с нагрузкой глюкозой и каждые 2-3 года определение липидного спектра крови.

Несмотря на настоятельную необходимость использования консервативных методов лечебного воздействия у больных с СПКЯ, что осуществляется, как уже указывалось, одновременно в диагностических целях для определения патогенеза заболевания и для последующего восстановительного лечения, оперативное вмешательство остается у большинства больных основным методом лечения.

Совершенствование хирургического лечения больных с СПКЯ осуществляется путем модернизации способов хирургического воздействия, при котором вместо бывшего ранее традиционным лапаротомного доступа все чаще используются методы эндоскопической хирургии с непосредственным воздействием на ткань яичников различных хирургических технологий (электропунктура, термокаутер, лазер). В процессе совершенствования хирургического лечения больных с яичниковой гиперандрогенией исследователи пришли к единодушному заключению о необходимости производства не простой, а расширенной клиновидной резекции яичников, в том числе с частичной демедулляцией, т.е. удалением в доступных пределах и мозгового слоя яичников.

С другой стороны, успехи клинической фармакотерапии стимулируют все более широкое использование попыток индуцирования овуляции у больных с СПКЯ с помощью медикаментозных средств. Следует отметить, что между этими двумя направлениями нет значительных противоречий, ибо постепенное расширение представлений о патофизиологии системных изменений при этом заболевании

Скачано с портала MedWedi.ru

и возможность достаточно четкого выделения отдельных клинико-патогенетических его вариантов дают достаточно оснований для выбора хирургического метода воздействия для больных с яичниковой гиперандрогенией, неоперативных методов для лечения больных с надпочечниковой и центральной формами заболевания, а также для сочетанного применения хирургического и медикаментозного методов при более сложном патогенезе и резистентных по отношению к тому или иному воздействию формах.

Наш опыт подтверждает целесообразность последовательного применения консервативного и хирургического методов лечения, а также дополнительного воздействия консервативными средствами при неуспехе оперативного вмешательства. Вместе с тем углубление представлений о патобиологии заболевания и сопутствующих развитию СПКЯ метаболических нарушений дает основание для расширения спектра терапевтических воздействий не только для восстановления репродуктивной функции, которое, как правило, имеет временный характер, но также и для профилактики и существенного улучшения качества жизни этих женщин в последующие годы.

Частота восстановления репродуктивной функции после расширенной клиновидной резекции ПКЯ, осуществленной с использованием отдельными исследователями различных и иногда довольно широких критериев отбора пациенток для оперативного вмешательства, по данным литературы за период с 1970 по 1985 г., колебалась от 24 до 88%. Столь широкий диапазон приводимых данных обусловлен гетерогенностью больных по патогенезу заболевания, использованием различных методических деталей в процессе оперативного вмешательства, а также послеоперационной стратегией и продолжительностью наблюдения.

Наши собственные наблюдения касаются однородной по патогенетическим признакам когорты из 115 больных с СПКЯ, включенных в исследование на основании использования жестких критериев яичниковой гиперандрогении, в возрасте 26,6 ± 0,35 лет, подвергшихся расширенной клиновидной резекции яичников, при продолжительности наблюдения после операции от 3 до 13 лет (в среднем 6 лет). При анализе отдаленных результатов восстановление менструальной функции было отмечено у 90,9% больных, беременность наступила у 67,5 % женщин. При недостаточной эффективности оперативного вмешательства проведение у части больных дополнительно адъювантного лечения позволило добиться вос-

Скачано с портала MedWedi.ru

становления детородной функции в целом у 77,1 % оперированных женщин [72].

В этом исследовании изучение ежедневной динамики содержания гонадотропных гормонов в сыворотке крови у 6 женщин в 1-м цикле после операции выявило появление у 4 из 6 обследованных пациенток закономерной циклической секреции ЛГ и ФСГ с четким овуляторным пиком. Из них у 3 больных произошла овуляция с развитием полноценного желтого тела, в 2 наблюдениях имела место лютеинизация неразорвавшегося фолликула, а у одной больной цикл был ановуляторным. При повторном обследовании 3 из 6 женщин спустя год после операции у 2 была отмечена недостаточность лютеиновой фазы, у 3-й обследованной при регулярном ритме менструаций цикл оказался ановуляторным, хотя в 1-м цикле после расширенной клиновидной резекции яичников была зарегистрирована овуляция. Приведенные результаты, несмотря на их относительную малочисленность, дают реальное представление о ходе восстановления функции отдельных звеньев репродуктивной системы после расширенной клиновидной резекции ПКЯ. Очевидно, этот процесс продолжается у ряда больных в течение достаточно длительного времени и окончательная оценка эффекта операции возможна не ранее чем через 12—18 мес. с момента оперативного вмешательства.

Ретроспективный анализ морфологической структуры резецированной ткани яичников 57 больных и сопоставление полученных данных с ближайшими и отдаленными результатами операции позволили выделить три варианта заболевания.

Заболевание у 22 больных мы расценили как типичную форму СПКЯ. Клинические проявления появились вскоре после менархе, нарушения менструального цикла протекали по типу олиго- или аменореи, имелось первичное бесплодие. У 10 больных первые менструации были в 12—14 лет, у 8 — в> 15 лет, у 4 — в < 11 лет. У 8 из 11 женщин был евнухоидный тип морфограммы, у 2 — нормограмма с широкой грудной клеткой и лишь у одной — идеальный женский морфотип. Попытки гормонального лечения больных этой группы оказались безуспешными. В ткани яичников, наряду с характерными для ПКЯ изменениями, преобладали процессы склероза и дистрофии, примордиальные фолликулы располагались отдельно или гнездами и находились преимущественно на ранних стадиях развития. Во всех гистологических препаратах в большом количестве обнаруживались гиалиновые тела. По данным электронной

Скачано с портала MedWedi.ru

микроскопии резецированной ткани яичников, у больных данной группы отмечен выраженный склероз с резкой коллагенсинтезирующей трансформацией элементов внутренней оболочки фолликула. Отдаленные результаты оперативного лечения известны у 16 из 22 больных. Менструальный цикл восстановился у 15 пациенток, репродуктивная функция — у 9 из 15 живших регулярной половой жизнью женщин. После корригирующей терапии клостилбегитом беременность наступила еще у 2 больных.

У других 14 больных заболевание также проявилось в ближайшие годы после менархе. Кроме олиго- и аменореи отдельные пациентки страдали ациклическими или скудными менструальноподобными кровотечениями. Больные этой группы жаловались как на первичное, так и вторичное бесплодие. Гормональное лечение оказывало лишь временный эффект. В резецированной ткани яичников примордиальные фолликулы обнаруживались на более поздних, чем в предыдущей серии исследований, стадиях развития, включая обнаружение большого зрелого фолликула, который был выявлен в яичнике больной, получившей перед операцией клостилбегит. Явления склероза в яичниках данной группы больных были выражены в меньшей степени, чем у больных 1-й группы. В препаратах яичников 10 больных были найдены желтые или белые тела, свидетельствовавшие о произошедшей в прошлом овуляции. В отдаленные сроки наблюдения менструальный цикл нормализовался у 11 из 12 больных, детородная функция — у 7 из 10; после коррекции комбинированными эстроген-гестагенными препаратами беременность наступила еще у одной больной. Особенности течения заболевания и морфологического строения яичников у данной группы больных свидетельствовали о менее глубоких нарушениях в репродуктивной системе и расценивались как начальные стадии формирования СПКЯ.

У 21 больной первые клинические проявления заболевания выявились в более старшем возрасте, чем у представительниц двух первых групп, и были связаны с различными стрессовыми ситуациями (начало половой жизни, самопроизвольные и медицинские аборты, оперативные вмешательства) или возникли после хронических инфекционных заболеваний. Нарушения менструальной функции протекали по типу олигоаменореи. Первичным бесплодием страдали 15 больных, вторичным — 4. Гормональное лечение больных этой группы давало и регулирующий, и стимулирующий эффект, но последний был краткосрочным. В $1/_3$ наблюдений клинические про-

Скачано с портала MedWedi.ru

явления заболевания и формирование СПКЯ произошли на фоне выраженных с периода менархе гипоталамо-гипофизарных нарушений; у большего числа больных период становления менструальной функции протекал без осложнений. У 50 % обследованных антропометрические кривые имели евнухоидный тип, у каждой 4-й пациентки была разновидность нормограммы с широкой грудной клеткой или идеальный женский морфотип. Морфологическая структура яичников больных этой группы выделялась наличием желтых и белых тел, которые были обнаружены в препаратах 11 больных, 8 из которых принимали гормональные препараты незадолго до операции. При электронной микроскопии ткани яичников обратила на себя внимание меньшая выраженность явлений фиброза. Отдаленные результаты изучены у 20 женщин. Менструальный цикл восстановился у 19 из 20 пациенток, детородная функция — у 8 из 19; после лечения клостилбегитом беременность наступила еще у одной женщины. В патогенезе заболевания данного контингента пациенток ведущую роль, по-видимому, играла дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы.

Результаты приведенных выше наблюдений отчетливо демонстрируют гетерогенность клинико-патогенетических проявлений даже при типичной форме СПКЯ на фоне яичниковой гиперандрогении, различающихся в том числе и по глубине и тяжести патологического процесса.

В литературе появилось много сообщений о хирургическом лечении больных с ПКЯ лапароскопическим доступом, в том числе с использованием различных модификаций электрокаутеризации и лазерного воздействия. При диатермокоагуляции гонад в виде продольных и поперечных насечек коркового слоя проводится коагуляция атрезированных фолликулов путем множественной точечной электрокаутеризации коркового слоя яичников на глубину до 4 мм. После подобных вмешательств регулярные менструации устанавливаются в 57—86% случаев, беременность наступает у 41-69% женщин. Благоприятные результаты достигаются и после используемой во время лапароскопии термокаутеризации ПКЯ, что дает возможность последовательно, в 6—10 точках с каждой стороны, воздействовать и на мозговой слой яичников. Отсутствие спаечного процесса было подтверждено в последующем при контрольной лапароскопии на 8-й день после операции. У части больных с рецидивирующей ановуляцией, не реагировавших до операции на

Скачано с портала MedWedi.ru

гормональные воздействия, в дальнейшем был отмечен положительный эффект от повторного медикаментозного лечения. В течение 1-го года после подобных комбинированных вмешательств наступление беременности было отмечено у 82,1% больных. Данные о возрастании чувствительности резистентных до операции ПКЯ к эндо- и экзогенным стимулам после лапароскопической электрокаутеризации подтверждены целым рядом исследований.

При оценке отдаленных последствий различных видов хирургических вмешательств, выполненных лапароскопическим доступом, представилась возможность получить представление о сравнительной частоте восстановления репродуктивной функции у 180 женщин (средний возраст — 29 ± 2,1 лет), оперированных при СПКЯ по поводу бесплодия. Из общего числа больных олигоменорея имела место у 85 % больных, дисфункциональные маточные кровотечения — у 7%, вторичная аменорея — у 8 %; гирсутизмом страдали 57 %, нарушениями жирового обмена — 53 % женщин; повышение уровня содержания тестостерона в плазме периферической крови отмечено в 60 % наблюдений. Облигатными критериями для включения в исследование служили УЗ-верификация ПКЯ и индекс ЛГ/ФСГ > 2,5. Показатели восстановления репродуктивной функции в отдельных группах обследованных колебались в небольших пределах. Так, после клиновидной резекции яичников беременность наступила у 47 (52,2 %) из 90 пациенток, после каутеризации яичников монополярным коагулятором — у 27 (45,0 %) из 60, после каутеризации яичников аргоновым лазером — в 14 (46,6 %) из 30 наблюдений. Период лактации после родов продолжался всего 1,2 ± 0,3 мес, а через 8—12 мес. после операции, так же как и после родов при успешном лечении бесплодия, отмечено возобновление клинических проявлений заболевания [52]. Таким образом, было получено еще одно подтверждение известного факта о временном эффекте любого вида терапевтического вмешательства при СПКЯ.

В другом исследовании, касавшемся более моногенной группы из 113 женщин с СПКЯ, отмечены более значимые результаты. После лапароскопии и коррекции ПКЯ методом монополярной электрокоагуляции менструальный цикл восстановился у 95,4 % пациенток и беременность наступила у 63,8 % живших половой жизнью женщин. В последние годы появились также публикации о лечении больных с ПКЯ лапароскопической лазерной вапоризацией, которой подвергаются в яичниках все видимые кисты. При этом общее

Скачано с портала MedWedi.ru

количество вапоризированных мест на один яичник составляет от 25 до 40. Согласно приводимым авторами одного из подобных исследований данным, после операции у 60 из 85 больных восстановилась овуляция и за 6 мес. наблюдения после операции беременность наступила у 56 % женщин.

Резюмируя данные об эффективности различных методов хирургического воздействия, можно сделать общее заключение, что у больных с типичными клиническими проявлениями СПКЯ, так же как и у значительной части больных с другими клинико-патогенетическими вариантами заболевания, резистентных к лечению кломифеном, оперативное вмешательство (расширенная клиновидная резекция, частичная демедулляция, лапароскопическая термокаутеризация или лазерная вапоризация) служит методом выбора. Под влиянием удаления гиперплазированной тека-ткани независимо от избранной методики снимается блокада гипофизарно-гипоталамической системы и у резистентных к гормональным воздействиям больных восстанавливается чувствительность к экзогенным гормонам, что, в свою очередь, способствует повышению эффективности комбинированного лечебного воздействия.

Восстановление специфических функций репродуктивной системы после клиновидной резекции ПКЯ сопровождается восстановлением пульсирующего ритма секреции ГЛ. Изучение этого феномена было проведено у части женщин с СПКЯ до и спустя 7—8 дней после операции, тогда как у других — после 30-дневного лечения спиронолактоном и определения содержания в плазме крови ЛГ и половых гормонов каждые 15 мин в течение 2—4 ч. После операции снижение уровня тестостерона и андростендиона было отмечено уже в течение первых 3—4-х дней с последующим спонтанным восстановлением овуляции, снижением уровня Э, к 7—8-му дню послеоперационного периода. Особого внимания после клиновидной резекции яичников заслуживает существенное снижение уровня ЛГ с одновременным уменьшением частоты и амплитуды импульсных его выбросов у части обследованных. На фоне лечения спиронолактоном в параллельном исследовании овуляция была зарегистрирована у 2 больных спустя 45 и 58 дней, чему предшествовало появление к 30-му дню лечебного воздействия аналогичных описанным выше изменений характера импульсной секреции гонадотропинов и снижения уровня тестостерона. Таким образом, механизм терапевтического эффекта, развивающегося после клиновидной резекции

Скачано с портала MedWedi.ru

яичников, идентичен влиянию аГнРГ на гипоталамические структуры ЦНС и обусловлен снятием тормозящего влияния андрогенов на гипоталамические центры вследствие удаления тканей, являющихся источником избыточной продукции этих гормонов.

Отдаленные последствия лапароскопических вмешательств у 116 больных с СПКЯ были подвергнуты анализу соответственно срокам наблюдения после операции: менее 1 года, 1-3 года и 4-9 лет [96]. На протяжении этого периода времени частота восстановления регулярных менструаций возросла с 8,3 до 67 %, спонтанное наступление беременности в течение 1-го года наблюдения произошло у 49 и 38 % обследованных в пределах 2-го и 3-го года после операции. Уменьшение гирсутизма отмечено в каждом третьем наблюдении.

При ретроспективном изучении с помощью лапароскопии возможных причин нарушений репродуктивной функции у 78 женщин, подвергавшихся ранее оперативным вмешательствам на ПКЯ, основными являются спаечный процесс, обусловливающий трубноперитонеальное бесплодие, и прогрессирование нейроэндокринных нарушений [3]. Подобные наблюдения свидетельствуют о целесообразности мониторинга больных в пределах 1-го года после операции и повторной лапароскопии при отсутствии эффекта от восстановительных мероприятий в течение ближайших 12—24 мес. после окончания лечебного воздействия.

Детальный анализ причин отсутствия восстановления репродуктивной функции после оперативных вмешательств у женщин с СПКЯ и бесплодием способствует дальнейшему уточнению патогенетического варианта заболевания. По данным наблюдения за 138 больными с СПКЯ, оперированными на фоне яичниковой гиперандрогении, и 137 с СПКЯ, развившимся на фоне эндокринно-обменной формы гипоталамического синдрома, были выявлены следующие патологические состояния репродуктивной системы: ановуляция (34,5 % наблюдений), перитубарные и периовариальные спайки (34,2%), гиперпролактинемия (11%), эндометриоз (18,3%) и, реже, кисты яичников (1 %). Последующее использование широкого спектра лечебно-восстановительных мероприятий соответственно выявленной патологии позволило у части пациенток добиться положительных результатов [91].

На фоне широкого внедрения вспомогательных репродуктивных технологий в клиническую практику при нарушениях репродуктивной функции пациентки с СПКЯ стали постепенно вовлекаться

Скачано с портала MedWedi.ru

в программы ЭКО и ПЭ (экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов). Опыт одной из групп исследователей [42] был основан на стимуляции суперовуляции в 114 циклах при кломифен-резистентной форме заболевания и 197 циклах у женщин с другими формами бесплодия. В обеих сериях исследования были получены аналогичные результаты: при СПКЯ беременность наступила в 31 % наблюдений, при неизмененных яичниках — в 29,6 %. В исследовании были установлены преимущества использования препаратов так называемого чистого ФСГ в сочетании с предварительной десенситизацией гипофиза аГнРГ. При этом в ходе наступивших в последующем беременностей была отмечена высокая частота многоплодия (в 22 из 36 наблюдений) и спонтанных прерываний беременности в I и II триместрах (44 % случаев). В ретроспективном исследовании, проведенном этими же авторами по принципу случай-контроль, были сопоставлены исходы беременности у 33 женщин с ПКЯ и у 66 группы контроля. На протяжении I и II триместров различий в уровне АД и содержании глюкозы в крови выявлено не было, но вместе с тем в течение III триместра и в процессе родового акта отмечался значительно более высокий уровень АД у женщин с СПКЯ в сравнении с контрольной группой.

Эффективность программы ЭКО и ПЭ зависит от продолжительности и компонентов проведенного ранее консервативного лечебного воздействия (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Показатели ЭКО и ПЭ у пациенток с СПКЯ после предварительного консервативного лечения (M ± SE) (по [41])

Схема стимуляции	ЧМГ (1)	аГнРГ + ЧМГ (2)	аГнРГ + пурегон (3)
Количество циклов	13	122	**8**
Количество фолликулов	14,0 ±1,2	13,3 ±0,4	**6,0** ±0,8
Количество ооцитов	7,8 ±1,1	**8,9** ±0,3	**5,2** ±0,6
Зрелые ооциты	5,9 ±0,9 (75,6%)	**6,8** ±0,2 **(76,4%)**	**4,8** ±0,6 **(92,3%)**
Количество ПЭ	12	117	**8**
Количество беременностей	2	**29**	**2**
Частота беременности на цикл стимуляции, %	**15,4**	23,8*	25,0*

***(2-3):(1) p<0,05.**

Скачано с портала MedWedi.ru

Более благоприятные результаты с помощью ЭКО и ПЭ были получены у пациенток, не получавших до включения в программу предварительного лечения или лечившихся консервативными методами < 1 года, а также при преимущественно центральной форме заболевания, тогда как группа пациенток, подвергавшихся ранее клиновидной резекции яичников, в прогностическом отношении наименее благоприятна. Таким образом, осуществление индивидуального подбора оптимальной схемы стимуляции суперовуляции у пациенток с СПКЯ в зависимости от клинико-патогенетической формы заболевания, метода и длительности предшествующего лечения позволяет повысить эффективность реализации программы ЭКО и ПЭ и избежать необоснованного применения дорогостоящих лекарственных препаратов.

Особое место в рассматриваемой проблеме занимает вопрос о риске развития синдрома гиперстимуляции и возникновения фолликулярных кист в ПКЯ в ходе индукции суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ. По данным лаборатории эмбриологии НЦ АГиП РАМН [40], синдром гиперстимуляции яичников у пациенток с СПКЯ развивается (вне непосредственной зависимости от использованных с целью индукции овуляции схем) в 1,5 раза чаще, чем, например, у женщин с трубным фактором бесплодия, — в 33,9 и 23,9 % наблюдений соответственно. В литературе приводятся также данные о том, что частота обнаружения фолликулярных кист в яичниках после внутримышечного введения 3,75 мг аГнРГ (леупролида ацетата) в 1-й день менструального цикла составляет 15,5 %. Авторы этого исследования изучили в 90 индуцированных циклах состояние фолликулов на 15-й день после введения аГнРГ с помощью трансвагинального УЗИ с одновременным определением концентрации $Э_2$ в плазме периферической крови. Диаметр образовавшихся к этому времени 14 кист был > 20 мм, причем у 11 женщин уровень $Э_2$ в периферической крови составил > 35 пг/мл и у 3 — < 35 пг/мл. С учетом этих данных режим введения аГнРГ был изменен, и последующее назначение препаратов гонадотропных гормонов производилось только при уровне $Э_2$ < 35 пг/мл; в остальных же случаях дальнейшее воздействие откладывалось до достижения указанного уровня, что потребовало в среднем 5,8 ± 2,9 дней. В обеих сериях исследования осуществленное подобным образом воздействие стимулировало овуляцию: 4 беременности наступили при уровне $Э_2$ > 35 пг/мл и 1 — при более низком уровне эстрогенных влияний. Исследование

Скачано с портала MedWedi.ru

подтвердило правомочность и целесообразность использования подобного упрощенного скрининга при индуцировании овуляции у женщин с высоким риском гиперстимуляции яичников.

Сравнительное изучение результатов различных видов лечебного воздействия при СПКЯ свидетельствует о том, что медикаментозные воздействия могут в определенной мере способствовать достижению кратковременного эффекта — восстановлению овуляции и наступлению беременности. Однако в последующем, несмотря на ближайшие эффекты, по справедливому утверждению одного из исследователей, поликистозные яичники остаются поликистозными яичниками.

Таким образом, современные представления о лечении ПКЯ сводятся к общепризнанной точке зрения о преимуществах хирургического воздействия у большинства женщин, особенно при недостаточном эффекте от применения современных лекарственных препаратов.

Несмотря на наличие отдельных публикаций, внимание к особенностям течения беременности и, особенно, состоянию потомства, родившегося у женщин с СПКЯ после лечения бесплодия, следует считать недостаточным. Это относится и к пациенткам, получавшим коррекцию метаболических нарушений при индуцированной беременности, особенно при сочетании в генезе заболевания яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении. В повседневной практике отмечаются и довольно высокий процент репродуктивных потерь, и различные нарушения периода раннего развития. В одном из немногочисленных наблюдений относительно состояния потомства/девочек, родившихся у 57 женщин с СПКЯ, страдавших бесплодием в течение 3—7 лет и имевших осложненное течение беременности, в 42 наблюдениях было отмечено рождение детей с признаками церебральной патологии в перинатальном периоде. В процессе наблюдения в течение 1-го года жизни авторами отмечены выраженные нарушения со стороны гонадотропной и пролактинсекретирующей функций гипофиза [64]. Результаты этих исследований требуют дальнейшего подтверждения с позиций доказательной медицины. Вместе с тем они перекликаются в определенной степени с данными обследования подобного контингента девочек в более позднем возрасте. У дочерей женщин, родивших после клиновидной резекции ПКЯ, отмечены такие нарушения, как изолированное пубархе, ГСППС, ПКЯ [48].

Скачано с портала MedWedi.ru

Изучение потомства женщин с СПКЯ в анамнезе показало, что формирование заболевания происходит в детском возрасте и даже в процессе внутриутробного развития [134]. Несмотря на отсутствие ясности в этиологии СПКЯ, имеется достаточно информации о наличии нарушений со стороны секреции яичниками андрогенов, проявления которых хотя и манифестируют у девочек в пубертатном периоде, но, по-видимому, имеют истоки в периоде внутриутробного развития. В свете современной доказательной медицины приводимые в литературе в этом направлении сведения пока еще не могут считаться достаточно убедительными и требуют дальнейшего, углубленного, изучения, особенно применительно к особенностям становления репродуктивной системы.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что девочки, родившиеся от матерей, страдавших СПКЯ, наследуют предрасположенность к нарушениям репродуктивной системы. Данные дерматоглифического исследования больных женщин и их потомства дают основание считать, что формирование кожного рисунка у потомства больных с ПКЯ, так же как и наследование энзимного дефекта в ткани яичников, происходит, по-видимому, под влиянием генетических факторов у плодов обоего пола. Таким образом, заболевание может наследоваться не только по женской, но и по мужской линии. Сравнительные параллельные исследования дерматоглифов пробандов с СПКЯ, их матерей (из когорты с верифицированной ЛМ) и отцов выявили отличия кожного рисунка их ладоней от нормального женского фенотипа с приближением к мужскому фенотипу, а по ряду параметров — сходство с дерматоглифиограммами отцов. Таким образом имеются основания для предположений относительно возможного влияния аллельного типа Х-хромосомы отцов на развитие гиперандрогении у их дочерей.

Особого внимания заслуживают данные изучения течения заболевания у 40 подростков с СПКЯ с 14—15 лет с наблюдением их в течение последующих 6—20 лет [27]. В начале наблюдения больные предъявляли жалобы на нерегулярные менструации, повышенную утомляемость, головную боль, избыточный рост волос на теле (65 %), избыточную массу тела (47 %), повышенную раздражительность. Одновременно с этим при анкетировании подростки с СПКЯ отмечали, как правило, более низкое качество жизни. В анамнезе менархе у всех больных было своевременным (13,1 ± 0,6 лет), и развившиеся в последующем нарушения менструального цикла в боль-

Скачано с портала MedWedi.ru

шинстве случаев протекали по типу олигоменореи. С помощью УЗИ была выявлена типичная для ПКЯ структура яичников, а индекс ЛГ/ФСГ превышал 2,5 в каждом 4-м наблюдении. Терапевтическая стратегия осуществлялась соответственно возрасту пациенток и начиналась с мероприятий, направленных на коррекцию метаболических нарушений и снижение массы тела. На последующих этапах проводилась стимуляция овуляции и лапароскопическое воздействие в виде клиновидной резекции яичников.

Динамическое наблюдение за данной когортой пациенток позволило авторам прийти к заключению относительно однотипного характера заболевания в подростковом и зрелом возрасте. Вместе с тем при своевременном начале лечебного воздействия в периоде полового созревания, в зрелом возрасте удалось восстановить нарушенную детородную функцию и способствовать наступлению беременности у 28 (70 %) из 40 женщин с СПКЯ и бесплодием. Что же касается самих больных с СПКЯ, то после беременности и родов у большинства из них возобновились нарушения менструального цикла по типу олигоменореи (86 %) и развилось вторичное бесплодие (92%). Следовательно, систематическое наблюдение за женщинами с СПКЯ и их потомством в значительной степени связано с необходимостью предупреждения и возможно более раннего выявления сопутствующих метаболических нарушений, диабета и гиперпластических процессов в органах-мишенях. Поскольку женщины, подвергавшиеся различным видам лечебного воздействия в связи с СПКЯ, составляют группу высокого риска по развитию гиперпластических процессов в гормонозависимых структурах репродуктивной системы, следует полагать, что и их дочери нуждаются в систематическом наблюдении детского гинеколога в целях раннего выявления и своевременной коррекции нарушений репродуктивной системы в периоде полового созревания.

В свете отдаленных последствий СПКЯ публикуемые в настоящее время систематические обзоры данных литературы с позиций доказательной медицины привлекают внимание врачей и исследователей к факторам риска развития трех основных патологических состояний, развивающихся у женщин старших возрастных групп, — сердечно-сосудистых заболеваний, ИР или диабета 2-го типа и рака эндометрия. В связи с этим закономерно возникает вопрос о том, насколько своевременная модификация факторов риска этих состояний может оказать влияние на качество жизни данного

Скачано с портала MedWedi.ru

контингента женщин в последующем и способствовать более благоприятным исходам и более позднему (отсроченному) развитию этих нарушений в старшем возрасте [220].

Существенно более высокий риск нарушенной толерантности к глюкозе и развития диабета 2-го типа встречается среди данного контингента женщин во всех весовых категориях и в молодом возрасте. Нарушенная толерантность к глюкозе выявляется почти у каждой 2-й страдавшей СПКЯ женщины, а диабет 2-го типа с наклонностью к более раннему развитию — в 7,5—10 % наблюдений. Вместе с тем при отсутствии ожирения нарушение толерантности к глюкозе обнаруживается у 10,3 % женщин, а диабет 2-го типа — только 1,5% наблюдений.

В рамках отдаленного прогноза при СПКЯ важное значение имеет коррекция сопутствующих этому заболеванию метаболических нарушений у женщин любого возраста, так как в литературе появились сведения о повышении у них в 7 раз риска ИБС и инфаркта миокарда, а к возрасту 40 лет у 40 % из них развивается состояние ИР или даже диабет 2-го типа [105, 153]. Вместе с тем наблюдение 786 женщин с СПКЯ, диагностированных в Великобритании в период 1930—1979 гг. и находившихся под наблюдением в среднем свыше 30 лет, показало, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у данного контингента женщин существенно не превышает аналогичный показатель в среднем по популяции, несмотря на тесную связь этого состояния с диабетом, аномалиями липидного обмена и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Высказывается даже предположение, что характерный эндокринный профиль данного контингента женщин служит в какой-то степени защитой от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для повседневной клинической практики в свете рассматриваемой проблемы важное значение имеет определение сопутствующей диабету 2-го типа ИР, которая способствует появлению гиперинсулинемии и тем самым оказывает влияние на секрецию андрогенов в яичниках путем стимуляции яичникового энзимного комплекса цитохрома Р450с17а или непосредственно, или через стимуляцию секреции ЛГ гипофизом. Однако определение ИР относится к числу дорогостоящих лабораторных технологий. В связи с этим для использования в обычных условиях рекомендован более простой, но несколько менее чувствительный метод исследования содержания инсулина в сыворотке крови натощак, значения которого при на-

Скачано с портала MedWedi.ru

личии слабой ИР находятся в пределах 72—100 пмоль/л, а при более высоких значениях свидетельствуют о наличии тяжелых нарушений. Точность метода возрастает при 3-кратном определении инсулина в пробах крови, полученных через каждые 10 мин. Наряду с этим может быть рекомендован и другой тест — определение инсулина через 1—2 ч после нагрузки глюкозой. В этом случае пик сывороточного инсулина > 718 пмоль/л служит свидетельством наличия ИР.

Накопление все более убедительных данных относительно связи между развитием СПКЯ и наследуемой резистентностью к действию инсулина, усугубляющейся в зависимости от образа жизни (малая подвижность, диетические нарушения, ожирение), аналогично тому, как это происходит при диабете 2-го типа, инициировало ряд исследований по применению у женщин с СПКЯ противодиабетической терапии. В связи с этим появились данные о том, что изменение образа жизни и снижение массы тела сами по себе могут привести не только к снижению уровня инсулина и гиперлипидемии, но также способствовать снижению уровня андрогенов и ЛГ, восстановлению менструального цикла и фертильности.

Восстановление репродуктивной функции и лечение гирсутизма не являются единственными аспектами проблемы ПКЯ. Не менее важное значение имеют и онкологические аспекты. Основанием для определенной онкологической настороженности могут служить такие факторы, как выявление морфофункциональной патологии по типу ПКЯ у части пациенток с опухолевыми заболеваниями матки и яичников и сопутствующими метаболическими нарушениями, достаточно высокая степень риска развития рака эндометрия и значительная отягощенность патологией репродуктивной системы данного контингента женщин в старшем возрасте. Относительная гиперэстрогения, встречающаяся у больных с СПКЯ в репродуктивном возрасте, сохраняет патогенетическое значение и в последующие годы жизни женщины независимо от установления после операции регуляторных овуляторных циклов и реализации детородной функции. Отдельными авторами отмечается тенденция к позднему наступлению менопаузы и выявлению высокой частоты заболеваний органов-мишеней (ЛМ и/или внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы молочных желез).

На протяжении многих лет внимание врачей и исследователей привлечено к риску развития рака эндометрия у больных с СПКЯ. В одном из обзоров приведены данные исследования у 136 японских

Скачано с портала MedWedi.ru

женщин с раком эндометрия такого маркера, как *p53,* а также ЭР и ПР и отмечено преобладание в анамнезе нескольких факторов риска этого заболевания: бесплодие, избыточная масса тела, гипертензия, диабет, поздняя менопауза, встречающихся и при СПКЯ. Иммуногистохимически экспрессия ЭР ($p < 0,05$) и ПР ($p < 0,01$) более часто отмечалась у женщин пременопаузального нежели постменопаузального возраста, тогда как избыточная экспрессия *p53,* наоборот, отмечена в 27,2 % наблюдений у женщин в постменопаузе и только в 7,1 % в пременопаузальной группе. В другом исследовании было показано, что наличие повышенного уровня содержания андростендиона в периферической крови способствует возрастанию риска рака эндометрия в 3,6 и 2,8 раза у женщин пре- и постменопаузального возраста соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,001$). В то же время риск рака эндометрия снижается у женщин постменопаузального возраста при более высоком уровне ТЭСГ и, наоборот, повышается при избыточной массе тела [220].

Таким образом, рассмотренные в настоящей главе материалы свидетельствуют о том, что пациентки со сложным и многокомпонентным патогенезом СПКЯ и их потомство должны служить предметом пристального внимания врачей, начиная с детского и до постменопаузального возраста.

4.3. Полипы эндометрия

Определение понятия. Полипы эндометрия — это разрастания отдельных участков слизистой оболочки тела матки (вместе с подлежащей стромой). Термин «полип» существует в медицине давно. Впервые для описания таких разрастаний этот термин был применен в середине XVIII в. Однако уже в трудах Гиппократа можно встретить упоминание о полипах как причине бесплодия.

Частота. Приводимые в литературе данные о частоте обнаружения полипов эндометрия разноречивы и для гинекологических больных составляют от 0,5 до 5,3%. Столь широкий диапазон обусловлен различиями в критериях отбора контингентов гинекологических больных для исследования, в том числе и по возрастным категориям. Трактовку результатов исследований затрудняет отсутствие адекватной для клинических целей классификации, а также проблемы терминологического характера. Полипы слизистой оболочки тела матки встречаются у женщин любого возраста, но

Скачано с портала MedWedi.ru

наибольшая частота заболевания (около 85 %) приходится на репродуктивный возраст. Чаще всего они выявляются в возрасте от 35 до 50 лет [1, 38].

Классификация результатов многочисленных исследований дает основание рассматривать эту патологию как особую и неоднородную в пато- и морфогенетическом отношении группу. В литературе встречаются различные классификации полипов в зависимости от их морфоструктуры. Так, по результатам гистологического анализа идентифицируют полипы, в структуре которых преобладают элементы базального слоя эндометрия; полипы, исходящие из функционального слоя; полипы железисто-фиброзные и аденоматозные. Современная классификация эндометриальных полипов по морфоструктуре разделяет их на две группы: 1) полипы, покрытые функциональным слоем эндометрия; для их железистого компонента характерны циклические превращения; 2) полипы, возникающие из базального слоя эндометрия. Последние могут иметь сходство с железистой или железисто-кистозной гиперплазией с наличием аденоматоза или без него [57]. Отдельно описаны особенности структуры полипов истмического отдела слизистой оболочки тела матки. Было выявлено, что железы полипов истмического отдела могут быть выстланы как эндометриальным, так и эндоцервикальным эпителием, а стенки сосудов богаты мышечной тканью [58], что дало основание Б. И. Железнову рассматривать их в качестве отдельной нозологической формы [38]. Мы считаем целесообразным классифицировать полипы на железистые, фиброзные, железисто-фиброзные с очаговым аденоматозом и аденоматозные. Кроме того, некоторые авторы выделяют в отдельные формы малигнизированные и ангиоматозные полипы.

Вопрос о малигнизации полипов эндометрия обсуждается в литературе уже длительное время. По мнению Б. И. Железнова [38], обычные полипы эндометрия не следует рассматривать как предрак слизистой оболочки тела матки в связи с исключительно редким превращением их в злокачественные образования и отсутствием морфологических критериев рака. По данным других исследователей, полипы эндометрия малигнизируются в 2—3 % случаев.

Согласно имеющимся данным, полипы, покрытые функциональным слоем, встречаются только у больных репродуктивного возраста и обнаруживаются, как правило, на фоне нормально функционирующего эндометрия. Полипы данного вида отличаются от

Скачано с портала MedWedi.ru

секреторной слизистой оболочки тела матки тем, что их железистые элементы не претерпевают циклических превращений и у основания или в ножке полипа имеется клубок толстостенных кровеносных сосудов и более плотной стромы.

Рис. 4.4. Один из участков железисто-фиброзного полипа эндометрия, х30

Морфологическое описание. *Железисто-фиброзные* полипы характеризуются наличием желез различной длины неправильной формы. Просветы некоторых желез неравномерно расширены или кистозно растянуты (рис. 4.4). Расположение желез в различных направлениях неравномерно — это одна из отличительных морфологических особенностей ткани полипа слизистой оболочки тела матки. Железистый эпителий в полипах либо пролиферативный, либо нефункционирующий; в кистозно-расширенных железах эпителий уплощен. В поверхностных слоях строма полипа богаче клетками, ближе к основанию полипа, особенно в его ножке, — более плотная, часто фиброзная. Отличительной особенностью как железисто-фиброзных, так и других полипов является утолщение склерозированных стенок кровеносных сосудов, представленных в виде клубков в различных местах полипа [38].

В *железистых* полипах отмечается преобладание в отдельных участках железистого компонента над стромальным. Строма представлена рыхлой соединительной тканью, богата клетками и содержит клубки кровеносных сосудов в основании и ножке. Железы располагаются под углом друг к другу, в различных направлениях, длина их неодинакова. Железистый эпителий пролиферативного типа.

Скачано с портала MedWedi.ru

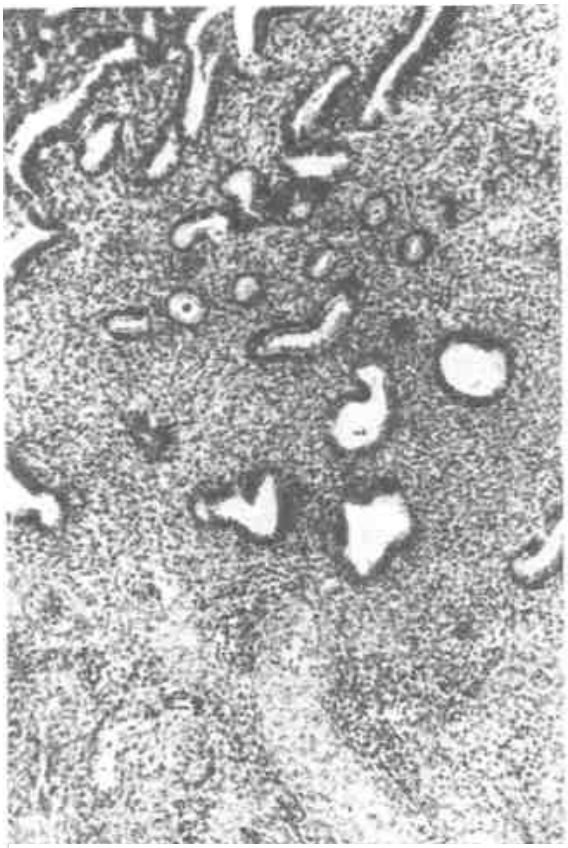


Рис. 4.5. Фрагмент крупного полипа эндометрия (с картиной «швейцарского сыра») с очаговым аденоматозом и плоскоклеточной метаплазией в виде узелков в просвете железистых структур, х 30

Фиброзные полипы богаты волокнистой соединительной тканью. Железы единичные и выстланы нефункционирующим эпителием. Сосуды немногочисленны, с утолщенными склерозированными стенками.

Железистые и фиброзные полипы встречаются лишь у небольшого числа женщин репродуктивного возраста; железисто-фиброзные полипы обнаруживаются и в постменопаузе, однако, по нашим наблюдениям, в 2 раза реже, чем в репродуктивном возрасте.

В полипах с *очаговым аденоматозом* (рис. 4.5) наряду с морфологическими структурами, свойственными железисто-фиброзным полипам, в отдельных участках выявляется очаговая интенсивная пролиферация эпителия их желез со структурной перестройкой последнего. Железы имеют неправильные размеры и форму, преимущественно мелкие, с тенденцией к развитию (или наличием) в их просвете ложнососочковых выростов. Железистый эпителий характеризуется некоторым полиморфизмом клеток, нарушениями ядерно-цитоплазматических соотношений, наличием митозов, в том числе и патологических. Строма в очагах аденоматоза представлена узкими прослойками фиброзной ткани. Относительно редко в этих очагах встречается плоскоклеточная метаплазия. В ножке полипа толстостенные кровеносные сосуды расположены в виде клубков.

К редким видам полипов эндометрия относятся аденоматозные полипы (рис. 4.6). Они отличаются обилием диффузно распространенной железистой ткани и интенсивной пролиферацией эпителия.

Скачано с портала MedWedi.ru

Как отмечалось выше, злокачественное превращение полипов эндометрия, в том числе аденоматозных, и развитие в них железистого рака наблюдается редко. Морфологические признаки нарушений кровообращения и воспалительные явления могут обнаруживаться в полипах различного строения, но преимущественно в железисто-фиброзных полипах.

Рис. 4.6. Фрагментаденоматозно-го полипа эндометрия, х 50

У женщин репродуктивного возраста при стабильном менструальном ритме преобладают полипы железисто-фиброзного строения [82].

Этиология и патогенез. Для клинической практики представляют интерес преморбидный фон и факторы риска развития заболевания. Известно, что патологические изменения в нейрорецепторном аппарате матки, включая эндометрий, могут быть обусловлены как наследственными, так и приобретенными факторами. Изучение преморбидного фона позволяет выявить генетические, возрастные, нейроэндокринные, а также средовые факторы, способствующие возникновению заболевания и определяющие характер его течения. Обычно выделяют общие и локальные факторы, способствующие развитию патологического процесса во внутренних гениталиях. К числу патогенетических факторов, оказывающих общее повреждающее воздействие на организм женщины, следует отнести различного рода стрессы, экстрагенитальные заболевания, нейроэндокринные нарушения; к локальным факторам — нарушение защитных барьеров половых органов, целости эпителиальных покровов и т.п.

В анамнезе больных с полипами эндометрии отмечается высокая степень наследственной отягощенности в отношении опу-

Скачано с портала MedWedi.ru

холевых заболеваний. По данным литературы, в анамнезе больных с гиперплазией и полипами эндометрия указания на опухоли половой системы у ближайших родственниц встречаются в 16,7 % наблюдений, на опухоли экстрагенитальной локализации — у каждой 4-й больной, при стойких гиперпластических процессах — в $^{2}/_{3}$ наблюдений.

По нашим данным, параметры женского морфотипа этих больных свидетельствуют об отсутствии у них выраженных нарушений эндокринного гомеостаза в пубертатном периоде. У каждой 2-й больной возраст менархе соответствовал 12—13 годам, у каждой 3-й — 14-15, и лишь в каждом 5-м наблюдении (что практически соответствует популяционным нормам) возраст появления 1-й менструации находился вне указанных возрастных границ. Согласно полученным сведениям, правильный ритм менструации установился с менархе у 93% обследованных, причем продолжительность цикла в 80,4% наблюдений находилась в пределах 27-30 дней. Вместе с тем перед выявлением заболевания у каждой 5-й больной с железисто-фиброзными полипами продолжительность менструального кровотечения возросла до 7 дней и более; в таком же числе наблюдений менструации стали более обильными и болезненными. У женщин репродуктивного возраста функциональное состояние репродуктивной системы в большинстве случаев не нарушено, первичное бесплодие отмечено лишь у каждой 4-й пациентки. Однако в период, предшествующий развитию заболевания, у части женщин выявлялось вторичное бесплодие. В целом, по имеющимся в литературе данным, выраженные нарушения репродуктивной функции отягощают преморбидный фон менее чем у 50 % женщин с эндометриальными полипами железисто-фиброзного строения.

Результаты повседневных клинических наблюдений и данные литературы дают основание связать генез указанных нарушений репродуктивной функции, а также пато- и морфогенез железисто-фиброзных полипов у женщин репродуктивного возраста в основном с локальными повреждающими воздействиями на половые органы. По данным репродуктивного анамнеза этих больных, каждые 3-й роды сопровождались внутриматочными вмешательствами или были проведены с помощью кесарева сечения; каждая 2-я беременность завершена медицинским абортом, а каждая 5-я закончилась самопроизвольным выкидышем. В такой же степени осложнен и гинекологический анамнез данной категории больных. Так, каждая

Скачано с портала MedWedi.ru

3-я наблюдавшаяся нами пациентка подвергалась в прошлом диатермокоагуляции шейки матки, $^{2}/_{3}$ из общего их числа страдали в различные периоды жизни воспалительными заболеваниями гениталий, 42 % больных перенесли оперативные вмешательства на матке и придатках. На фоне перечисленных осложнений, как указывалось выше, вторичное бесплодие наступило у каждой 5-й больной, находившейся под наблюдением. При оценке состояния различных отделов репродуктивной системы ряд исследователей отмечали высокую частоту сочетания эндометриальных полипов с другими патологическими состояниями репродуктивной системы. В зависимости от использованных различными авторами критериев отбора и числа наблюдаемых пациенток полипы эндометрия в виде монозаболевания выявлялись в 25—50 % наблюдений. В остальных случаях их развитию сопутствует миома матки и/или внутренний эндометриоз, а нередко и хронические воспалительные заболевания придатков матки.

Проведенное нами изучение преморбидного фона при эндометриальных полипах (с учетом времени возможного воздействия повреждающих факторов) дает основание рассматривать патогенез заболевания в виде сложного многокомпонентного комплекса, наиболее важными звеньями которого являются воспалительные заболевания гениталий (59%), осложнения репродуктивного анамнеза (45,7%), оперативные вмешательства на внутренних гениталиях (41,7%) и наследственная отягощенность опухолевыми заболеваниями (41 %). Перечисленные особенности развития заболевания относятся преимущественно к больным с эндометриальными полипами железисто-фиброзного строения. При иной морфоструктуре удельный вес отдельных факторов риска в преморбидном фоне колеблется в довольно широких пределах и в той или иной степени связан с функциональным состоянием репродуктивной системы. Последнее в свою очередь определяет тактику ведения пациенток после удаления полипов и способствует решению вопроса о целесообразности профилактического и/или лечебного воздействия гормональными препаратами.

В связи с изложенным тактика ведения больных с эндометриальными полипами должна основываться не только на выявлении особенностей морфоструктуры полипа как такового и данных исследования строения эндометрия и эндоцервикса, но и на особенностях функционального состояния репродуктивной системы

Скачано с портала MedWedi.ru

женщины. Так, развитие железисто-фиброзных полипов у женщин репродуктивного возраста, в том числе с сохраненным менструальным циклом, в $^{3}/_{4}$ наблюдений происходит при секреторных преобразованиях слизистой оболочки тела матки; пролиферативные изменения отмечаются в каждом 5-м наблюдении, железисто-кистозная гиперплазия — в 3—4 % случаев, атрофия — в 1,5 %, хронический эндометрит— в 0,7%, атипическая гиперплазия нерезкой формы — всего в 0,2 %. Вместе с тем у 10,5 % больных выявляются изменения в эндоцервиксе в виде плоскоклеточной метаплазии, у 6,7 % — полипы, у 1,7 % — различные виды очаговых гиперплазии, у 1,5 % — хроническое воспаление.

В анамнезе больных с полипами эндометрия нередки указания на длительное применение без должных оснований гормональных препаратов, что совпадает с точкой зрения Б. И. Железнова о возможной ятрогенной природе полипов [36]. Изменения эпителия в виде плоскоклеточной метаплазии, сопровождающиеся структурной перестройкой, могут явиться основой для возникновения очаговой гиперплазии и/или дисплазии. Как известно, дисплазия эндоцервикса рассматривается как морфологический предрак.

Решение вопроса о пато- и морфогенезе эндометриальных полипов и, соответственно, обоснование лечебного воздействия зависят в значительной мере от того, являются ли они гормонально-обусловленными. В последние годы была подробно изучена роль гормональных влияний в генезе различных форм гиперпластических процессов и опухолевых заболеваний матки, в том числе и применительно к патогенезу эндометриальных полипов. Было показано, что как по участию гормонального фактора в развитии патологического процесса, так и по морфоструктуре самих полипов популяция больных репродуктивного возраста представляет собой неоднородную группу. Для установления роли гормональных влияний были использованы различные подходы: изучение гормональных параметров менструального цикла, гистологические исследования соскобов эндометрия и анализ рецепторов гормонов.

В качестве иллюстрации можно привести полученные нами результаты изучения гормонального статуса 60 больных с железисто-фиброзными полипами, выявленными в репродуктивном возрасте, при сохраненном менструальном цикле. Уровень гонадотропных и половых гормонов в плазме периферической крови обследованных больных в менструальном цикле не отличался от соответствующих

Скачано с портала MedWedi.ru

нормативных параметров практически здоровых женщин. У значительного числа обследованных развитие полипов эндометрия происходило на фоне двухфазного цикла и адекватной секреторной трансформации эндометрия. Однако у всего контингента больных отмечено укорочение гипертермической фазы кривой базальной температуры тела. Лишь в единичных случаях наблюдались ановуляторные менструальные циклы. У 7 больных выявлен менструальный цикл с недостаточностью лютеиновой фазы.

При сопоставлении данных гормональных исследований с тестами функциональной диагностики яичников, а также с гистоструктурой эндометрия в 50 из 60 случаев наблюдалось полное соответствие полученных результатов, т.е. полипы были выявлены на фоне полноценного овуляторного менструального цикла. В двух наблюдениях имел место дефицит $Э_2$ в лютеиновой фазе менструального цикла при нормальном уровне прогестерона. Согласно данным литературы, при сочетанной патологии эндометрия, т.е. при одновременном обнаружении полипов и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, содержание ЛГ и ФСГ в плазме периферической крови повышено со сдвигом отношения между этими гормонами в сторону ФСГ. Подобные сдвиги более отчетливо выражены у женщин старшей возрастной группы. Вопрос о гормональной зависимости эндометриальных полипов прямо связан с характеристикой их рецепторного статуса. При сравнительном анализе в 30 % исследованных образцов ткани полипов не было обнаружено рецепторов $Э_2$ и прогестерона, в то время как в неизмененной ткани эндометрия аналогичная картина имела место только в 1 случае [25, 129].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что для некоторых видов полипов характерна склонность к рецидивированию. Согласно нашим наблюдениям, у 84 женщин из 94 обследованных железисто-фиброзные полипы были выявлены повторно. При этом, как и при первичном выявлении, повторное развитие полипов эндометрия происходило на фоне секреторной трансформации эндометрия. Полипы эндоцервикса и плоскоклеточная метаплазия последних обнаруживались в этих случаях чаще.

Сравнение особенностей гормонального статуса и состояния эстроген- и прогестерон-рецепторного аппарата эндометрия с результатами гистологических исследований у пациенток с различными формами стойкого гиперпластического процесса, проведенное Е. М. Вихляевой и соавт. [82], позволило выявить четкие законо-

Скачано с портала MedWedi.ru

мерности. При железисто-кистозной гиперплазии эндометрия отклонения в гормональном статусе были обнаружены практически у всех пациенток, в то время как развитие полипа эндометрия происходило в 78 % случаев на фоне полноценного менструального цикла. Несмотря на отсутствие изменений гормонального статуса пациенток, развитие полипов эндометрия у них происходило на фоне измененной концентрации ЭР и ПР в патологической ткани. При железисто-кистозной гиперплазии, характеризующейся нарушениями гормонального статуса, состояние рецепторного аппарата не отличалось от такового у практически здоровых женщин.

Результаты описанных исследований расширили представления о патогенезе стойких доброкачественных гиперпластических процессов слизистой оболочки тела матки, позволив в определенной степени ответить на дискуссионный до настоящего времени вопрос об их гормональной обусловленности. Можно предположить, что полипы эндометрия обладают определенной автономностью и развитие их, как правило, не зависит от уровня секреции яичниками половых гормонов, в отличие от железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, которая относится к числу гормонально-обусловленных состояний. В соответствии с полученными результатами следует признать неоправданными попытки распространять обобщенные клинико-лабораторные данные на весь контингент больных с доброкачественной патологией эндометрия, как до сих пор это делают отдельные исследователи.

Выявленные закономерности можно использовать и для обоснования рациональных путей дифференцированного лечебного воздействия. Выявление полипов эндометрия, особенно при склонности их к рецидивированию, служит показанием к преимущественно локальным воздействиям, направленным на восстановление рецепторного аппарата слизистой оболочки тела матки. Подобный эффект, согласно нашим данным, можно получить (наряду с использованием других факторов) путем криовоздействия [219], в то время как развитие их на фоне железисто-кистозной гиперплазии эндометрия в сочетании с нарушениями эстроген-рецепторного аппарата служит показанием к применению препаратов антиэстрогенного действия.

Немаловажную роль в генезе гиперпластических процессов эндометрия играют нейроэндокринно-обменные нарушения, обусловленные сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями.

Скачано с портала MedWedi.ru

Многие исследователи отмечали высокую частоту выявления полипов эндометрия у лиц, страдающих экстрагенитальными заболеваниями, в том числе нарушениями жирового, углеводного обмена, гипертонической болезнью. Так, например, среди больных с эндометриальными полипами нарушения жирового обмена отмечены в 31,6-69,6% наблюдений, углеводного — в 6,5-58,4%; гипертонической болезнью страдают 28,8-62,0% пациенток. По наблюдению ряда исследователей, своевременная коррекция метаболических нарушений способна предотвратить развитие патологической пролиферации слизистой оболочки тела матки, что в свою очередь косвенно свидетельствует о патогенетической взаимосвязанности этих явлений.

Заслуживает внимания попытка выделения двух вариантов развития заболевания при полипах эндометрия аналогично двум патогенетическим вариантам рака эндометрия. При первом варианте в слизистой оболочке матки обнаруживаются диффузные пролиферативные изменения, у больных отмечается высокая частота эндокринно-метаболических нарушений. При втором варианте заболевания в эндометрии преобладают очаговые пролиферативные изменения, общие эндокринно-метаболические нарушения либо слабо выражены, либо вовсе отсутствуют. Большинство больных с полипами эндометрия следует отнести ко 2-му патогенетическому варианту. Именно у этих больных гормональное лечение менее эффективно из-за сниженной чувствительности ткани полипов к гормонам.

У больных репродуктивного возраста с железисто-фиброзными полипами обменно-эндокринные нарушения существенной роли в генезе заболевания не играют [36]. Из 400 обследованных нами больных ожирением страдали лишь 7,2%, гипертонической болезнью — 2%; классической триады факторов риска развития рака эндометрия не было выявлено ни в одном наблюдении, что, по-видимому, было связано с относительно молодым возрастом обследованных. Вместе с тем путем факторного анализа у каждой 3-й пациентки выявлено наличие в анамнезе 4—5, а у каждой 4-й — 6—8 иных факторов риска развития заболевания, среди которых, как указывалось выше, решающую роль играют повреждающие воздействия локального характера, способные повлиять на состояние рецепторных белков слизистой оболочки тела матки.

Дополнительным аргументом в пользу относительной автономности железисто-фиброзных полипов эндометрия может служить

Скачано с портала MedWedi.ru

тот факт, что «профилактическое» назначение гормонов большинству больных, обследованных нами в отдаленные сроки, не предотвращало рецидивирования полипов (при первичном удалении полипов тщательно соблюдались условия гистероскопического контроля). При рецидивировании первоначальная структура полипов, как правило, сохраняется, и рецидивы чаще возникают в 1-й год после удаления полипов [1].

Клиника. Первые клинические проявления заболевания больные обычно связывают с перенесенными в прошлом внутриматочными манипуляциями или другими оперативными вмешательствами на органах малого таза, либо со связанными с ними осложнениями, чаще воспалительного характера. У больных с железисто-фиброзными полипами эндометрия (как единственной патологией гениталий) основным симптомом заболевания в каждом 3-м наблюдении были перименструальные кровянистые выделения из половых путей, в каждом 4-м — обильные и длительные менструации. Нередко больные жалуются на болевые ощущения различной локализации и степени выраженности, чаще — в низу живота. Ациклические кровотечения отмечены всего в 3 % наблюдений. У 6 % женщин развитие полипов происходило бессимптомно. Однако, как указывалось выше, у части больных на протяжении довольно длительного времени до выявления заболевания имели место нарушения репродуктивной функции и обильные длительные менструации. Эндометриальные полипы нередко сочетаются с другой патологией матки — миомой и/или начальными стадиями внутреннего эндометриоза; клиника заболевания при подобных сочетанных формах во многом идентична таковой при полипах в качестве монозаболевания. Исключение составляют болевой синдром, который у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия встречается в 2 раза чаще, и дисфункция яичников, при которой проявления заболевания приобретают соответствующие клинические оттенки.

Состояние системы иммунитета у больных с эндометриальными полипами зависит от особенностей гистологического строения последних и клинического течения болезни. При первичном выявлении полипов у женщин репродуктивного возраста изменений в иммунном статусе, как правило, не отмечается, но они возникают при рецидивах заболевания, сочетании гиперпластических процессов эндо- и миометрия, а также у больных пери- и постменопаузального возраста.

Скачано с портала MedWedi.ru

Диагноз полипов эндометрия основывается на комплексной оценке данных анамнеза, результатов общепринятых клинических и специальных анализов с обязательной верификацией посредством гистологического исследования. При неоднородности пато- и морфогенеза заболеваний и для диагноза, и для рационального лечения необходимо учитывать особенности преморбидного фона, общего и гинекологического анамнеза и состояние различных отделов репродуктивной системы. При подозрении на полипы эндометрия, кроме традиционного бимануального и кольпоскопического исследований, используют эхографию органов малого таза, геникографию, гистероскопию. Цикл обследования завершается раздельным диагностическим выскабливанием под гистероскопическим контролем с последующим гистологическим исследованием соскобов слизистой оболочки канала шейки и тела матки.

Информативность методов исследования эндометрия различная. Так, проведение эхографии помогает в выявлении эндометриальных полипов еще на доклинической стадии заболевания. Определенные преимущества дает использование трансвагинального датчика. При *эхографическом исследовании* чаще визуализируются полипы средних и крупных размеров в виде гомогенных образований округлой или овальной формы с четкими контурами. Информативность эхографического выявления эндометриальных полипов находится в пределах 60—80 % и в значительной мере определяется целенаправленностью проводимого исследования. Мелкие полипы (0,3—0,7 см) при УЗ-сканировании выявляются довольно редко, особенно при развитии их на фоне гиперплазированной слизистой оболочки тела матки [29, 31].

Рентгенологически полипы слизистой оболочки тела матки характеризуются наличием дефектов наполнения различной формы и величины, чаще располагающихся в области дна у углов матки. У больных с полипами на фоне сопутствующих гинекологических заболеваний могут выявляться зазубренность контуров матки при гиперплазии эндометрия, дефекты наполнения, чашеобразно расширяющие полость матки при подслизистой миоме и т.д. Полное совпадение результатов ГСГ с данными гистологического исследования соскобов эндометрия отмечается примерно у 50 % больных с полипами эндометрия.

При *гистероскопии,* являющейся наиболее точным инструментальным методом исследования, полипы эндометрия (покрытые

Скачано с портала MedWedi.ru

функциональным слоем, железистые и железисто-фиброзные) выглядят в виде образований размером от 0,5 до 3,0 см, округлой или вытянутой формы, с гладкой поверхностью, от бледно-розового до ярко-красного цвета, чаще располагающихся в области дна и углов матки, реже — в ее верхних и средних отделах. При расстройствах кровообращения на поверхности полипов, чаще крупных размеров, выявляются синюшно-багровые участки. Аденоматозные полипы имеют при гистероскопии вид округлых образований тускло-серого цвета, иногда с неровной поверхностью. Частота совпадений гистероскопических данных с результатами гистологического исследования соскобов слизистой оболочки тела матки составляет 86,4%.

В последние годы наряду с обзорной гистероскопией и гистероскопией с прицельной биопсией получила распространение контактная гистероскопия, которую можно выполнять даже при нахождении крови в полости матки. Основное преимущество гистероскопического метода — возможность удаления полипов эндометрия под визуальным контролем и проведение прицельной биопсии эндометрия. Метод микрогистероскопии сочетает возможность одновременного проведения кольпо-, гистеро- и микроскопии. Система оптического увеличения (до 150 раз) позволяет детально обследовать структуры слизистой оболочки тела матки, а также провести различного рода оперативные вмешательства, в частности лизис спаек, удалить полипы и т.д. Полипы слизистой оболочки тела матки на ножке размерами менее 1 см могут быть удалены электрохирургическим путем без применения анестезии.

Таким образом, используемые в настоящее время гистероскопические методы позволяют не только диагностировать, но и удалять полипы эндометрия под контролем за производимыми манипуляциями. Общепризнано, что наиболее точен эндоскопический метод и его следует применять как до, так и после удаления полипов с обязательным гистологическим исследованием всего соскоба слизистой оболочки тела матки. В постановке окончательного диагноза решающими оказываются гистологические данные. Исследования с помощью эхографии и рентгенологического метода целесообразно проводить на 5—7-й день менструального цикла для одновременного выявления сопутствующих патологий эндо- и миометрия.

Лечение. Неоднородность пато- и морфогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста требует диффе-

Скачано с портала MedWedi.ru

ренцированного подхода к лечению. Общепризнано, что тактика ведения больных с полипами эндометрия должна быть в первую очередь направлена на наиболее полное хирургическое удаление полипов путем диагностического выскабливания с обязательным использованием гистероскопического контроля. Удаление фиброзных полипов эндометрия, как и маленьких подслизистых миом диаметром до 2—4 см, может быть успешно осуществлено под гистероскопическим контролем с использованием относительно простой техники. Для этого можно рекомендовать проводник специальной конструкции в форме штыка диаметром 7 мм, снабженного двумя каналами — для инсуффляции и для введения биопсийных щипцов (диаметром 3 мм). С помощью такой техники удаление полипов производится без последующей коагуляции [218].

Такое оперативное вмешательство показано при первичном выявлении железисто-фиброзных полипов эндометрия у женщин с регулярным менструальным циклом и адекватной секреторной трансформацией эндометрия. Профилактическое назначение гормонов в указанных условиях не рекомендуется из-за определенной автономности патологического процесса. При первичном выявлении полипов другой морфоструктры, в том числе развивающихся на фоне дисфункции яичников, показано назначение гормональных препаратов (гестагены, комбинированные эстроген-гестагенные соединения) в течение 6 лечебных циклов. При рецидивах заболевания показано локальное прицельное криовоздействие. Назначение гестагенных препаратов — производных норстероидного ряда (норколут, прималют-нор) — в циклическом режиме (по 5 мг с 16-го по 25-й день менструального цикла) рекомендуется в дополнение к указанным мероприятиям в тех случаях, когда эндометриальные полипы сочетаются с начальными стадиями развития миомы и/или внутренним эндометриозом матки, а также с нарушениями менструального цикла. Гормональные препараты применяют на протяжении 6—9 мес. в течение каждого из 2—3 последующих календарных лет.

Остановимся на результатах лечебного воздействия у 135 больных с железисто-фиброзными полипами. Исследование подтвердило высокую склонность железисто-фиброзных полипов к рецидивированию: оно отмечено в каждом 3-м наблюдении (у 39 из 135 больных). После профилактического применения гормонов рецидивы были выявлены в каждом 4-м наблюдении. Ни у одной из 17 жен-

Скачано с портала MedWedi.ru

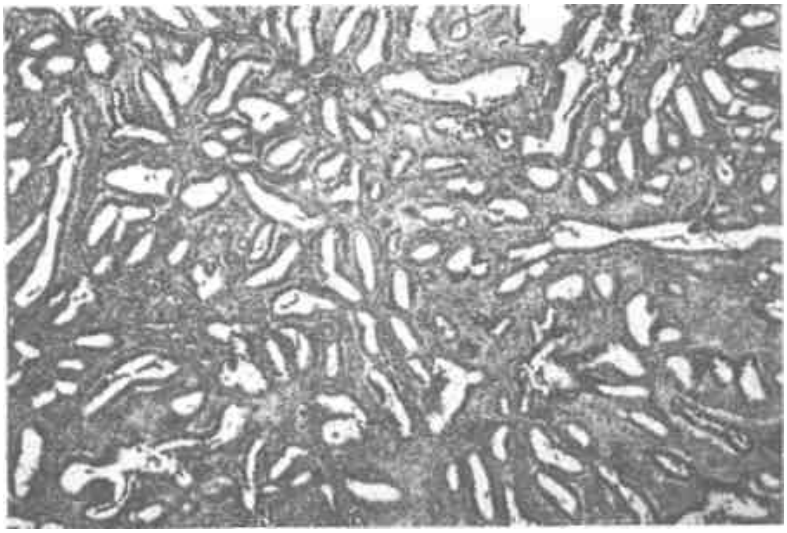


Рис. 4.7. Эндометрий поздней стадии секреции больной 39 лет после криогормонального лечения, х 200

щин, подвергшихся криогормональному лечебному воздействию, спустя 2—6 лет не были отмечены рецидивы заболевания. На рис. 4.7 приведена картина эндометрия поздней секреторной фазы у женщины 39 лет после криогормонального воздействия, произведенного по поводу 3-кратного выявления рецидивов полипов эндометрия при сочетанном поражении эндо- и миометрия на протяжении 8 лет. У каждой 2-й пациентки, страдавшей бесплодием, после хирургического удаления полипа без дополнительной гормонотерапии восстанавливалась генеративная функция, причем беременность чаще наступала в 1-й год после лечения.

Рассмотренные материалы указывают на необходимость прицельного наблюдения за больными с эндометриальными полипами после лечения.

Прогноз заболевания в значительной мере определяется качеством первоначального обследования и лечения. При выявлении полипа нужно оценить состояние всех отделов репродуктивной системы и провести тщательный гистероскопический контроль за хирургическим его удалением; не менее важна патогенетическая направленность последующего лечения, его соответствие особенностям состояния репродуктивной системы. К числу мер профилактики следует отнести предупреждение и ограничение повреждающих и травматических локальных воздействий на матку, в том числе связанных с процессом гестации

Скачано с портала MedWedi.ru

4.4. Лейомиома матки

Определение понятия. Лейомиома матки (ЛМ) — одна из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей репродуктивной системы женщины. Опухоль имеет мезенхимальное происхождение и образуется из мезенхимы полового бугорка, окружающей зачатки мюллеровых протоков (рис. 4.8). Мезенхима является предшественником примитивного миобласта, индифферентных клеток стромы эндометрия и различных клеточных компонентов, из которых образуются сосуды (эндотелиальные, мышечные и периваскулярные клетки). Развивающиеся из этих зачатков опухоли матки имеют разнообразное строение — лейомиома, ангиома, внутривенная лейомиома, гемангиоперицитома, лейомиосаркома, смешанные мезодермальные опухоли и др.

Для обозначения данного вида опухоли использовались различные термины — «лейомиома», «миома», «фибромиома», «фиброма» — хотя в повседневной практике в эти понятия вкладывался один и тот же смысл. Общепринятый в настоящее время термин «лейомиома» в наибольшей степени соответствует морфогенетическим представлениям о патобиологии опухоли, развивающейся из миометрия. Вместе с тем перечисленные выше термины могут иметь и самостоятельное значение для большей детализации истинных соотношений между содержанием в опухоли мышечных и соединительнотканных элементов. По имеющимся в литературе данным [20], в узлах ЛМ, располагающихся в среднем и внутреннем слоях миометрия, соотношение паренхимы и стромы равно 2:1, что позволяет считать межмышечные и подслизистые узлы истинными лейомиомами. В узлах же подбрюшинной локализации это соотношение равно 1:3, и в соответствии с морфологическими признаками они являются фибромиомами (рис. 4.9). Рост и развитие узлов ЛМ происходит в основном в местах наиболее сложных переплетений мышечных волокон — по средней линии, вблизи трубных углов, по бокам шейки и тела матки, и узел опухоли как бы повторяет паренхиматозно-стромальные и гистохимические особенности того слоя миометрия, из которого происходит его развитие.

Морфогенез. Макроскопически развитие ЛМ характеризуется значительным разнообразием в отношении количества и величины узлов опухоли, которые могут располагаться в различных ее отделах, в том числе и в области шейки и перешейка матки. На разрезе

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 4.8. Схема эмбрионального происхождения мезенхимальных опухолей матки

Скачано с портала MedWedi.ru

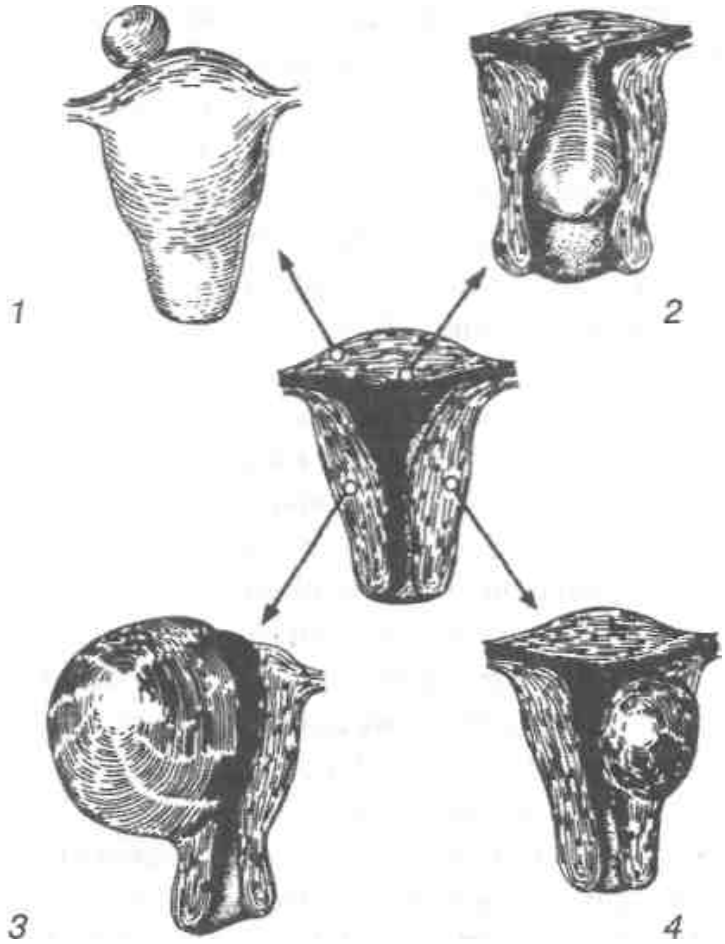


Рис. 4.9. Развитие и локализация миомы матки (схема) (по **[20]**): *1* — подбрюшинная; *2*— подслизистая; *3*— внутрисвязочная; *4*— межмышечная

узлы опухоли имеют сферическую форму, характерную белесоватую поверхность, четко отделены от окружающего миометрия. При развитии множественных узлов или значительном размере опухоли происходит деформация полости матки, и по мере роста нередко возникают разнообразные дегенеративные изменения (обызвествление, кистозная дегенерация, муцинозное превращение и др.).

При гистологическом исследовании обнаруживаются переплетающиеся пучки удлиненных гладкомышечных эозинофильных волокон веретенообразной формы с сигарообразными ядрами, окруженные коллагеновой соединительной тканью с кровеносными сосудами различной величины. В препаратах обнаруживается различное количество тучных клеток с метахроматическими гранулами, которые встречаются в соединительной ткани многих органов и

Скачано с портала MedWedi.ru

содержат такие физиологически активные вещества, как гистамин и гепарин. При наиболее типичных дегенеративных изменениях в ткани опухоли по типу гиалиноза соединительнотканная строма приобретает гомогенное строение. В участках гиалиноза нередко встречаются кальцификаты, а при кистозной дегенерации обнаруживаются полости, наполненные жидким содержимым. В препаратах так называемых пролиферирующих ЛМ расположение клеточных элементов имеет большую плотность, обычно без признаков атипии.

При *электронно-микроскопическом исследовании* гладкомышечные клетки ЛМ окружены большим количеством коллагена, но в остальном не отличаются от гладкомышечных клеток миометрия. Ядра имеют удлиненную форму с зубчатыми контурами, а в цитоплазме содержатся продольно ориентированные микрофиламенты с беспорядочно расположенными плотными тельцами, представляющие собой контрактильный аппарат клетки. На клеточной мембране расположено большое количество плоских участков соединения с микрофиламентами, разбросанных среди скоплений пиноцитотических пузырьков, участвующих в поглощении жидкости из внеклеточного пространства. В отличие от макроскопически неизмененного миометрия при лейомиоме и миометрия в интактной матке, нарушения на ультраструктурном уровне отмечаются со стороны клеточных органелл в миоцитах ткани опухоли и не обнаруживаются в миометрии тех же пациенток и интактной матке.

К числу ведущих факторов морфогенеза ЛМ с позиции компенсаторных и дистрофических процессов относится развитие в ткани опухоли ишемии и дистрофических изменений (отек, плазматическое пропитывание, некроз, гиалиноз, кальцификаты), представляющих собой отдельные стадии патологического процесса, отделенные друг от друга временным промежутком. Возникающие по мере развития опухоли нарушения микроциркуляции и нарастание тканевой гипоксии вначале способствуют увеличению гранулярной цитоплазматической сети и количества митохондрий с их набуханием, а затем появлению в них ишемических зон липидного перерождения со слипанием миофибрилл, вакуолизацией ядер, диффузным отеком с повреждением клеточных мембран. Развитие подобных изменений завершается деструкцией коллагеновых волокон в стенках сосудов, пропитыванием их фибрином с образованием обширных зон гиалиноза [10].

Скачано с портала MedWedi.ru

Для ЛМ, как известно, характерно узловатое строение. К числу же редких форм ЛМ относится так называемый диффузный лейомиоматоз, который отличается от обычной узловатой формы опухоли вовлечением в патологический процесс всего миометрия, пронизанного бесчисленными доброкачественными мелкими узелками, состоящими из гладкомышечных элементов. При этой форме ЛМ матка чаще увеличена симметрично, а отдельные узелки опухоли имеют обычно микроскопические размеры, нечеткие контуры и различаются по плотности представленных в них клеточных элементов. Типичным признаком является концентрация гладкомышечных клеток вокруг мелких кровеносных сосудов по типу периваскулярной их ориентации, а сами узелки окружены тонкостенными сосудистыми пространствами. В литературе описано всего несколько десятков случаев подобного заболевания. К числу редких морфогенетических вариантов относится также дольчатая, или гроздевидная, лейомиома.

В условиях культивирования установлены более выраженная способность к росту клеточных элементов ткани опухоли нежели макроскопически неизмененного миометрия на отдалении от узлов, замедление роста эксплантатов ЛМ, а также различия в степени выраженности митотической активности в зависимости от времени роста/возраста культуры при отсутствии отличий в клеточном составе.

В экспериментальных условиях в последнее время чаще всего используется метод моделирования наследственного рака матки у крыс линии Екег в связи с тем, что при инициировании опухоли у данной породы крыс развитие ЛМ происходит в виде первичного типа опухоли. При культивировании клеточных элементов из экспериментальных опухолей у крыс обычно удается выделить 7 различных клеточных популяций — 5 из числа доброкачественных образцов лейомиомы и 2 из лейомиосаркомы. Представители всех этих 7 клеточных популяций содержат маркер гладкомышечной ткани — а-актин, что свидетельствует о миометральном их происхождении. Данная модель с успехом используется при преклинической разработке новых методов лечебного воздействия [144].

Основой современной морфогенетической концепции ЛМ являются результаты исследований [75], осуществленных параллельно в клинических и экспериментальных условиях с помощью морфологического и морфоэнзиматического методов. В миометрии вне

Скачано с портала MedWedi.ru

узлов опухоли, особенно во внутреннем его слое, в сравнении с миометрием здоровых женщин обнаружены признаки усиления обменных процессов с более интенсивным выявлением РНП, усилением активности НАД-диафоразы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, выраженного особенно значительно в подслизистом слое матки. Установлено, что развитие ЛМ происходит из так называемых зон роста, располагающихся вокруг тонкостенных сосудов, к которым непосредственно примыкают гипертрофированные гладкомышечные клетки. Соответственно выделенным гистохимическим особенностям было сформулировано ставшее классическим представление о наличии в ткани опухоли «активных» и «малоактивных» зон роста и сделано заключение о том, что развитие ЛМ происходит именно из «активных» зон роста.

Полученные результаты позволили выделить три стадии морфогенеза ЛМ:

1) образование «активной» зоны роста (зачатка опухоли) в миометрии с нарушением метаболизма;
2) рост опухоли без признаков ее дифференцировки;
3) рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

Среди гистологических вариантов развития ЛМ, кроме выделения опухолей по тканевому составу, особое значение приобретает выделение простых и пролиферирующих форм опухоли [45, 80, 83, 93, 122]. Термин «пролиферирующая», или «клеточная», ЛМ используется при более плотном, чем обычно, расположении клеточных элементов в препаратах опухоли, но при отсутствии других признаков атипического роста (повышенная митотическая активность, атипичные митозы, коагуляционный некроз или клеточный плеоморфизм). По данным одного из первых сообщений [93], опухоли пролиферативного типа были выявлены в 28 % наблюдений и характеризовались неравномерной выраженностью степени пролиферации миогенных элементов. Было выделено две разновидности этой формы: истинно растущие с явлениями пролиферации, которые соответствуют представлению об истинной доброкачественной опухоли миометрия, и ЛМ с признаками предсаркомы. Первая из этих разновидностей характеризуется возникновением мультицентрических пролиферативных изменений по периферии и в толще сформировавшихся узлов опухоли, расположенных вблизи сосудов синусоидного типа, что соответствует описанным в литературе зонам роста. В пролиферирующих ЛМ мышечные клетки не имеют при-

Скачано с портала MedWedi.ru

знаков атипизма, увеличено количество клеточных элементов в сравнении с ЛМ без признаков пролиферации, а также количество РНК и ДНК. При развитии отечных изменений повышено содержание тучных клеток, отмечаются появление молодых форм и нарастание в отечной жидкости концентрации гистамина в количествах, которые нередко в 12—13 раз превышают нормальный уровень содержания последнего в плазме периферической крови. Авторы выделили также особую форму пролиферирующих ЛМ, которую по идентичности с морфологическим строением получаемых в экспериментальных условиях сарком сочли возможным отнести к предсаркомам. В пролиферирующих опухолях количество патологических митозов не превышает 25 %, а в предсаркомах достигает иногда и 75 %.

В наблюдении других исследователей [83] ЛМ с преобладанием пролиферации гладкомышечных клеток без вторичных изменений были выявлены с аналогичной частотой — в 27,2 % исследованных образцов опухоли. При этом узлы опухоли были представлены беспорядочно переплетающимися пучками гладкомышечных клеток, разделенными узкими прослойками соединительной ткани. Ядра гладкомышечных клеток укрупнены, вытянуто-овальной формы, с мелкодисперсным строением хроматина. Во всех образцах обнаружены митозы со средним показателем митотической активности 6,2 ± 1,1; в 4 наблюдениях были выявлены участки с выраженной атипией гладкомышечных клеток. Авторами были также представлены характеристики двух типов роста ЛМ — истинного, обусловленного пролиферацией гладкомышечных клеток, и ложного, связанного с повышенной фибриллообразовательной функцией гладкомышечных клеток и дегенеративными изменениями в узле опухоли, и высказано предположение, что быстрый рост опухоли более типичен для узлов подслизистой и межмышечной локализации, а ложный — для подбрюшинных узлов.

Аналогичная частота пролиферирующих ЛМ (27,3 %) отмечена и в осуществленном в последние годы более масштабном исследовании [80]. Частота выявления пролиферирующих ЛМ зависела от возраста обследованных: у женщин позднего репродуктивного возраста она встречалась в 16,3 % случаев, в пременопаузе — 30,6 % и в постменопаузе — в 38,1 %, что связывается с возрастанием соматических мутаций. В целом пролиферирующий тип ЛМ отличается истинным ростом, повышенной пролиферативной активностью и нарушением клеточных кооперации в миометрии.

Скачано с портала MedWedi.ru

Увеличение размеров матки при ЛМ у женщин репродуктивного возраста в $^{2}/_{3}$ наблюдений происходит за счет так называемого ложного роста, что и имитирует быстрый рост опухоли. Увеличение размеров матки в подобных ситуациях иногда связывают с развитием в ткани опухоли активного воспалительного процесса с появлением мутного набухания, диффузных скоплений лимфоцитов и развитием соединительной ткани. Нередко у больных выявляются активные формы оппортунистической инфекции (цитомегаловирус, вирусы герпеса, микоплазмы), а также изменения клеточного и гуморального иммунитета [67].

Таким образом, данные изучения особенностей гистологического строения дают основание для выделения трех основных разновидностей ЛМ в морфогенетическом отношении: 1) простых ЛМ, развивающихся по типу доброкачественных мышечных (контролируемых) гиперплазии; 2) пролиферирующих ЛМ, обладающих истинными критериями доброкачественной опухоли миометрия; 3) так называемых предсарком, которые относятся к промежуточному (пограничному) этапу на пути истинной малигнизации, но не обязательно превращаются в саркому. Следует принимать во внимание, что при развитии множественной ЛМ пролиферативные изменения могут происходить не только в части узлов, но также и в отдельных участках одного и того же узла опухоли.

Особо большое значение приобрело в онкогинекологии определение степени выраженности пролиферативного потенциала, склонности к озлокачествлению развившейся опухоли и чувствительности ее к гормональным влияниям. Принадлежность ткани к женскому типу характеризуется содержанием полового хроматина в 20-90 % ядер, к мужскому — < 3—9 %. В ткани ЛМ оно соответствует ядерному полу носителя, хотя и находится на уровне нижних границ нормального его содержания в тканях женского типа (21,4 ±2,1 %), и практически не отличается *(p* = 0,05) от его содержания в макроскопически неизмененном миометрии (23,02 ± 1,6%).

В процессе динамического наблюдения за больными ЛМ, в том числе иногда и под влиянием гормональных воздействий, можно заметить обособление и пространственное перемещение узлов опухоли, вследствие чего из первичного ее зачатка происходит формирование узлов различной локализации — истинно межмышечных, подбрюшинных, подслизистых и узлов смешанного характера, расположенных в различных отделах матки. Возможность миграции

Скачано с портала MedWedi.ru

узлов ЛМ была подтверждена исследованиями *in vitro* сократительной активности и адренорецепции различных слоев миометрия. Ткань наружного слоя миометрия, взятого из небеременной матки, обладает выраженной склонностью к регулярным и сильным спонтанным сокращениям в ответ на стимуляцию адреналином и, в меньшей степени, окситоцином. Как известно, наружный слой миометрия сильно развит в области дна и тела матки и слабо — в истмико-цервикальной. В противоположность этому кусочки ткани миометрия, взятые из внутренней зоны стенки матки, характеризуются меньшей способностью к спонтанным сокращениям, минимальной способностью реагировать на адреналин и отсутствием реакции на окситоцин. В области дна матки внутренний слой миометрия имеет небольшую толщину, тогда как он широк в истмико-цервикальном отделе.

Изменения в архитектонике сосудистой сети матки при ЛМ отмечены многими исследователями, описавшими своеобразную ее перестройку в процессе развития опухоли по типу атрофии или гипертрофии и нередкого увеличения калибра маточных артерий и вен, а также разнообразие типов кровоснабжения при различных локализациях опухоли. При межмышечном расположении опухоли кровоснабжение узлов ЛМ осуществляется за счет большого количества анастомозов, при подслизистой локализации — чаще за счет 1-2 сосудов более крупного калибра, отходящих от восходящей ветви a. uterinae и широко развитой сети сосудов меньшего калибра. Наименее интенсивно снабжаются кровью узлы подбрюшинной локализации. Венозные сосуды, входящие в состав капсулы миоматозного узла, резко отличаются от строения сосудов того слоя матки, в котором происходит развитие опухоли, как по форме и диаметру вен, так и по их ориентации.

По мнению ряда исследователей, один из наиболее частых симптомов заболевания ЛМ — повышенная менструальная кровопотеря — обусловлен изменениями, возникающими в венозной сети матки. Возникновение маточных кровотечений может быть обусловлено расширением и сдавлением венозных сплетений эндо- и миометрия, преимущественно за счет распространения опухоли. Степень выраженности сосудистых изменений и склонность к возникновению маточных кровотечений связаны с расположением и величиной узлов опухоли. При малом ее размере (диаметр до 1 см) изменения сосудистой сети отсутствуют, при узлах опухоли больше-

Скачано с портала MedWedi.ru

го размера они выражены почти всегда. С изменениями венозной системы по периферии опухоли связывают и значительную операционную кровопотерю, сопутствующую в отдельных случаях удалению/вылущиванию узлов опухоли, а также риск возникновения массивных кровотечений при выскабливании слизистой оболочки матки.

Современная концепция о морфогенезе ЛМ основывается также на общебиологических представлениях о функциональной морфологии миометрия, среди которых видное место занимает потенциальная возможность развития адаптационных процессов, необходимых для реализации процесса репродукции [74]. Важное практическое значение этих представлений заключается в привлечении внимания к роли процесса ангиогенеза и временного, вернее — морфометрического, фактора в патофизиологии системных и локальных изменений в организме женщины. В свою очередь, это дает основание для обоснования современной стратегии ведения данного контингента гинекологических больных.

Роль временного фактора и длительности гормонального индуцирования в развитии дистрофических изменений в нервных элементах опухоли и миометрия была отмечена как в ранних, так и более поздних экспериментальных и клинико-морфологических исследованиях, в частности — зависимость между особенностями клинического течения заболевания, темпом роста и состоянием нервных элементов в опухоли и окружающих тканях. Увеличение размеров опухоли и быстрое ее развитие сопровождаются возникновением дегенеративных изменений в нервных стволах и рецепторном аппарате матки. В зоне капсулы узлов, а также в прилегающей к опухоли и отдаленных зонах миометрия отмечено большое количество нервных элементов с признаками реактивно-пролиферативных или реактивно-дегенеративных изменений. Основные же изменения в ткани миометрия женщин, страдающих ЛМ, характеризуются локальными нарушениями иннервации с изменениями структуры пери- и экстраваскулярных нервных сплетений, волокна которых обладают холинэстеразной активностью. Установлено также, что развитию ЛМ сопутствует и ослабление афферентной импульсации от матки [74].

Таким образом, рост опухоли и увеличение размера матки при ЛМ сопровождается многообразием системных изменений на локальном уровне.

Скачано с портала MedWedi.ru

Эпидемиология и факторы риска. Частота обнаружения ЛМ в современной женской популяции колеблется в значительных пределах — от 20 до 77 % и в значительной степени определяется избираемыми отдельными исследователями критериями для включения пациенток в исследование. По мнению ряда авторов [214], истинная частота распространения ЛМ существенно превышает выявляемую с помощью обычных клинических методов исследования. Большинство проводимых в данном направлении эпидемиологических исследований ориентировано на изучение верифицированных гистологически случаев заболевания у женщин, подвергающихся различного рода оперативным вмешательствам на органах репродуктивной системы. Частота обнаружения ЛМ по материалам аутопсии достигает 50 % и при послойном исследовании серийных срезов тканей матки после гистерэктомии в 2 раза превышает отмеченную при дооперационном клиническом обследовании — 77 и 33 % соответственно [120].

Стремление выявить причины возникновения ЛМ способствовало сосредоточению усилий исследователей вокруг таких факторов риска ее развития, как этническая принадлежность, паритет, контрацептивный анамнез, гинекологическая заболеваемость, избыточная масса тела, вредные привычки, наследственная предрасположенность.

Этническая принадлежность относится к числу высоко значимых факторов риска развития ЛМ. Согласно приводимым в литературе данным, представительницы черной афроамериканской расы имеют большую предрасположенность к развитию опухоли и в 2—3 раза более высокий риск (в сравнении с представительницами белой расы) подвергнуться в связи с этим заболеванием гистерэктомии.

Вопрос о связи между паритетом и риском развития ЛМ находился в центре внимания многих исследователей. Установлено, в частности, что относительный риск (ОР) развития ЛМ снижается пропорционально возрастанию количества родов при доношенной беременности и возрастает у женщин, подвергавшихся прерыванию беременности. Возраст женщины при первых срочных родах существенного значения не имеет, вместе с тем последние роды у женщин старших возрастных групп заметно снижают риск развития заболевания. Несомненная связь между паритетом и развитием ЛМ может быть обусловлена более длительным периодом секреции эстрогенов,

Скачано с портала MedWedi.ru

не прерываемым беременностью и лактацией и большим числом менструальных циклов на протяжении репродуктивного периода жизни у нерожавших или мало рожавших женщин [214].

Изучение факторов риска в зависимости от гинекологической заболеваемости и общего соматического статуса выявило ряд значимых факторов, играющих роль в развитии опухоли. В отдельных когортных исследованиях показана высокая степень ОР выявления заболевания у больных с воспалительными заболеваниями гениталий, внутренним эндометриозом матки и подвергавшихся различным внутриматочным вмешательствам, в том числе в процессе и после родов. По данным изучения репродуктивного анамнеза 318 женщин с впервые выявленной ЛМ и 394 обследованных в ходе очередного посещения гинеколога, приводятся факты, свидетельствующие о том, что риск заболевания ЛМ существенно возрастает при наличии в анамнезе >= 3 эпизодов обострения воспалительных заболеваний органов малого таза (соотношение шансов (СШ) 3,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9—15,9), хламидийной инфекции (СШ 3,2; 95 % ДИ 10,8—13,7). Повышенный риск развития ЛМ отмечен также у женщин, страдающих гипертонической болезнью (СШ 1,7; 95% ДИ 1,0-2,8), особенно при выявлении ее до 35-летнего возраста, при продолжительности заболевания > 5 лет и потребности в систематическом приеме антигипертензивных препаратов. Аналогичная закономерность отмечена и для больных диабетом.

Среди факторов риска многих заболеваний видное место занимает вопрос о массе тела и диетических привычках обследуемых. Что касается диетического режима, то с учетом определенной наследственной предрасположенности к развитию ЛМ последний может оказывать, по-видимому, дополнительное воздействие (в качестве внешнего фактора) на рост и развитие опухоли. В течение 1986-1997 гг. исследование связи между некоторыми компонентами диетического режима и выявлением ЛМ было осуществлено на основе принципа случай-контроль в одном из научно-исследовательских институтов Милана (Италия) с включением в исследование 843 женщин с ЛМ, выявленной в пределах 2-х последних лет до включения в данное исследование, и 1557 женщин контрольной группы моложе 55 лет с экстрагенитальной патологией, не страдавших гинекологическими гормонозависимыми и опухолевыми заболеваниями. При многофакторном анализе установлена четкая склонность к потреблению больными ЛМ говядины, другого красного мяса и ветчины, значи-

Скачано с портала MedWedi.ru

тельно реже — фруктов. По мнению авторов, потребление большего количества зеленых овощей могло бы оказать определенный защитный эффект по отношению к развитию опухоли.

К числу неоспоримых и весьма значимых факторов риска развития ЛМ относится избыточная масса тела. Для женщин с массой тела > 70 кг риск развития опухоли в 3 раза выше, чем для имеющих массу тела в пределах < 50 кг. При развитии ожирения риск возникновения ЛМ возрастает на 21 % по мере прибавки массы тела на каждые 10 кг. Развитие ЛМ связано также и с особенностями распределения жировой ткани [167]. По данным измерения распределения жира с помощью специального биоэлектронного анализатора, у 100 пациенток с ЛМ и 200 женщин группы контроля установлено, что у женщин с опухолью жировая ткань концентрируется преимущественно в верхней половине туловища. Наибольший риск выявления опухоли отмечен при МРИ > 30 % и соотношении объема талии к объему бедер >0,8. По мнению исследователей, наличие избыточной массы тела следует рассматривать в качестве фактора повышенного риска развития ЛМ у женщин пременопаузального возраста, что может быть обусловлено повышением периферической конверсии циркулирующих андрогенов в эстрогены под воздействием ароматазы.

Вопрос о зависимости между использованием гормональных контрацептивных препаратов и потенциальным риском развития ЛМ имеет важное практическое значение и до сих пор вызывает различные толкования. По мнению большинства исследователей, наличие ЛМ не следует рассматривать как противопоказание для использования гормональной контрацепции. Имеются данные, что риск развития опухоли снижается пропорционально продолжительности применения ОК, и эта закономерность имеет место при сравнении когорт женщин, пользовавшихся таким методом контрацепции в течение 4—6 и > 7 лет ($p < 0,03$). Данная точка зрения перекликается с результатами многоцентрового исследования, осуществленного по принципу случай-контроль, проведенного с целью выявления защитного эффекта по отношению к развитию ЛМ контрацепции депо-МПА [164].

Значительная распространенность ЛМ в современных женских популяциях привлекает внимание к наследственной предрасположенности к возникновению заболевания, упоминания о которой встречаются в подавляющем большинстве ранних публикаций. В со-

Скачано с портала MedWedi.ru

временных условиях это направление исследований приобретает особое значение в связи с расширением возможностей более раннего выявления ЛМ в группах риска, контроля за ростом опухоли и эффективностью различного рода лечебных воздействий. Как известно, склонность к передаче по наследству свойственна трем наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям — ЛМ, генитальному эндометриозу и СПКЯ [200] — и имеет мультифакториальную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов. В рамках проведенного нами клинико-генеалогического исследования была изучена возможность раннего выявления опухоли и других нарушений репродуктивной системы у ближайших родственниц пробандов с ЛМ [17, 212] при комплексном обследовании 335 женщин из 151 семьи с одним и несколькими случаями заболеваниями — 151 пробанда и 184 ближайших их родственниц (50 матерей, 64 сестры и 70 дочерей). Критериями для включения семей пробандов в исследование служили:

- возможность проведения полноценного изучения медико-социального и репродуктивного семейного анамнеза;
- возможность комплексного обследования по меньшей мере одной ближайшей родственницы пробанда;
- гистологическая и/или эхографическая верификация наличия ЛМ у членов семьи женского пола.

У 35 (19%) обследованных ближайших родственниц пробанда ЛМ была выявлена ранее, тогда как у 43 (23,4 %), т.е. почти у каждой 4-й, опухоль была выявлена впервые в процессе настоящего исследования. Наиболее часто опухоль была обнаружена нами впервые у сестер пробандов (в каждом 3-м наблюдении), что в совокупности с данными гинекологического анамнеза составило 50 % и почти в 2 раза превышало частоту заболевания для популяции женщин репродуктивного возраста. Аналогичные данные получены и у матерей пробандов. Особого внимания заслуживало выявление ЛМ у каждой 5-й дочери пробанда, что указывает на необходимость наблюдения и обследования ближайших родственниц больных ЛМ, которые независимо от возраста составляют группу высокого риска развития данного вида опухоли. В полученных результатах обращает на себя внимание также и высокая частота выявления ПКЯ среди сестер и, особенно, дочерей пробандов, отмеченная нами в целом в 13,4% наблюдений. Сочетание же впервые выявленных случаев ЛМ и ПКЯ отмечено у 7,9% обследованных [24].

Скачано с портала MedWedi.ru

Таким образом, была подтверждена концепция о гетерогенности развития ЛМ и выявлена четкая склонность к развитию нарушений репродуктивной системы, в частности ЛМ и ПКЯ у ближайших родственниц пробандов, особенно в семьях с накоплением опухоли. Результаты показали также необходимость пристального внимания к диагностике и своевременному лечебному воздействию при появлении у ближайших родственниц пробандов с ЛМ клинических проявлений нарушений со стороны репродуктивной системы во всех трех фазах репродуктивного периода — в пубертатном, репродуктивном и климактерическом возрасте. Приведенный выше перечень факторов риска развития ЛМ и, особенно, риска семейного наследования опухоли дает врачам и исследователям возможность выявления заболевания ЛМ на доклинической и ранней стадиях развития опухоли, своевременной коррекции обнаруживаемых при этом нарушений и выработки индивидуальной стратегии и тактики.

Патобиология. Наряду с выявлением факторов риска, характерная для рубежа столетий тенденция к проникновению в молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста постепенно приближает нас к более глубокому пониманию патобиологии ЛМ. В значительной мере этому способствовала возможность экстраполяции результатов изучения гормонального канцерогенеза на примере других гормонозависимых опухолевых заболеваний организма женщины — рака молочной железы и эндометрия [6, 18, 19]. Была установлена природа избыточных/аномальных гормональных влияний — возможность продуцирования эстрогенов непосредственно на тканевом уровне — в опухоли, а при расшифровке карциногенного эффекта эстрогенов, реализующегося в ткани рака молочной железы под влиянием цитохрома Р450 (ароматазы), доказано превращение 17в-эстрадиола в $Э_2$-3,4-квиноновые метаболиты, обладающие прямым генотоксическим действием. Под влиянием генных мутаций и/или других факторов внешнего воздействия, способствующих повышению активности ароматазы, в ткани опухоли могут появляться субстраты с высоким сродством к $Э_2$. Данная гипотеза получила в современных условиях широкое развитие, и ингибиторы ароматазы начали широко использовать в качестве химиотерапевтических агентов при раке молочной железы, а в последнее время также и при ЛМ. Таким образом, становится еще более очевидной роль феномена локальной гипергормонемии как одного из значимых

Скачано с портала MedWedi.ru

факторов в развитии ЛМ по мере возрастания массы гормонозависимых тканей матки на фоне возникновения стойких нарушений микроциркуляции, активации камбиальных элементов сосудистой системы, появления денервированных участков миометрия и ряда других изменений. В свете современных воззрений на патобиологию опухолевых заболеваний более частое развитие ЛМ у женщин старших возрастных групп, так же как и других доброкачественных и злокачественных опухолей, обусловлено возрастными нарушениями в энергетическом, репродуктивном и адаптационном гомеостате. Последние характеризуются:

- снижением толерантности к глюкозе;
- появлением ИР;
- постепенным ослаблением продукции гормона роста;
- изменениями в составе тела и типа распределения жировых отложений;
- перераспределением в секреции надпочечниковых стероидов;
- угнетением клеточного иммунитета — метаболической иммунодепрессией;
- возрастанием продукции гонадотропных гормонов;
- усилением внегонадного эстрогенообразования и изменением метаболизма эстрогенов.

Исследования, посвященные патобиологии ЛМ, в течение последних лет направлены на изучение молекулярно-генетических факторов, способствующих росту и развитию опухоли. В противовес существовавшим ранее мнениям о ведущей роли эстрогенов в генезе ЛМ, современная концепция характеризуется установлением ключевой роли не только эстрогенов, но в не меньшей степени и прогестерона в реализации ауто- и паракринных влияний на рост и развитие опухоли и инициировании каскада молекулярно-генетических нарушений [98, 214, и др.].

Отчетливая тенденция к росту опухоли проявляется у больных ЛМ преимущественно при ненарушенной менструальной функции, в том числе и в раннем репродуктивном возрасте. Так, например, при обследовании по принципу случай-контроль 122 нуждающихся в миомэктомии и 244 практически здоровых японских женщин среди женщин с ЛМ установлено преобладание пациенток с регулярным менструальным циклом в раннем репродуктивном возрасте в сравнении с контрольной группой [193]. В другом исследовании [80]

Скачано с портала MedWedi.ru

в периоде полового созревания и в раннем репродуктивном возрасте регулярный менструальный цикл был отмечен у $^{3}/_{4}$ женщин с простой ЛМ и только у каждой 4-й при пролиферирующей форме заболевания. Наряду с этим довольно четкая склонность к нарушениям гормональных соотношений встречается у женщин, страдающих маточными кровотечениями, обусловленными как сопутствующими развитию опухоли первичными нарушениями гормональной функции яичников, так и развивающимися, по-видимому, вторично, в результате вовлечения в патологический процесс гипоталамо-гипофизарных структур центрального отдела нервной системы.

Постулат о ключевой роли прогестерона в патобиологии ЛМ перекликается с результатами выполненных нами ранее исследований, в рамках которых было впервые показано, что отчетливая тенденция к росту опухоли чаще проявляется в двухфазном цикле с полноценной секрецией прогестерона [21], и последующими наблюдениями о большем числе образцов в удаленной ткани опухоли, содержащих ПР, нежели ЭР [44]. Среди когорты обследованных нами больных, объединенных по принципу наличия у них быстрого роста опухоли на фоне постоянного ритма менструального цикла и умеренной кровопотери во время менструаций, свойственные нормальному менструальному циклу гормональные соотношения были отмечены как при значительном и даже гигантском размере опухоли у женщин в расцвете репродуктивной фазы жизни, так и среди приближающихся к перименопаузальному периоду. Это дает основание считать, что на определенном этапе развития ЛМ приобретает за счет афферентной импульсации свойства своеобразного триггера и способствует более длительному поддержанию цикличности функционирования репродуктивной системы в сравнении с естественным течением климактерического периода у женщин с интактной маткой.

Как известно, эффект прогестерона реализуется при участии двух изоформ белковых гормональных рецепторов — ПР-А и ПР-В, которые обладают разными свойствами, несмотря на их сродство и происхождение из одного и того же гена. Вместе с тем они характеризуются сходной способностью к связыванию с одними и теми же гормонами и с теми же участками ДНК и имеют одинаковую первичную аминокислотную структуру. Обе изоформы ПР обнаружены в цитозоле и ядерной субстанции клеток ЛМ. В узлах ЛМ содержится большее количество ЭР, ПР, ГР и АР, нежели в окружающем их

Скачано с портала MedWedi.ru

макроскопически неизмененном миометрии, и большее количество узлов являются ПР+, а не ЭР+, что, как указано выше, было установлено в рамках открытого когортного исследования пациенток с ЛМ в возрасте 44 ± 0,71 лет с регулярным менструальным циклом и умеренной менструальной кровопотерей [55]. Изученные образцы миоматозных узлов были условно разделены на малые (диаметр < 5 см) и большие (диаметр > 5 см). Цитозольные ЭР и ПР были исследованы радиолигандным методом в узлах ЛМ и неизмененном миометрии, и ткани расценивались рецепторположительными при концентрации ЭР > 10 и ПР > 20 фмоль/мг белка. При изучении тканевой рецепции ЭР и ПР были одновременно обнаружены в 43,2 % изученных образцов миометрия и с почти равной частотой в узлах ЛМ малого размера (60%), в центре больших узлов (52,4%) и по периферии последних (60 %). Также было установлено, что 50-60 % узлов ЛМ являются одновременно и ЭР+ и ПР+, а 25—30 % — ПР+, но ЭР— и что более высокое содержание ПР *(p* < 0,05) характерно для узлов большего размера [44]. Митотическая активность в клетках ЛМ возрастает с наступлением лютеиновой фазы цикла и остается на высоком уровне с последующим снижением ко времени менструации, что позволило установить свойственную прогестерону митотическую функцию, выраженную по отношению к ткани ЛМ и миометрия в большей степени, чем 17в-эстрадиола.

И пептидные и *стероидные гормоны* реализуют дифференциацию и клеточную пролиферацию в органах-мишенях путем воздействия на сложную систему местных специфических факторов, осуществляющих контроль роста и дифференциации различных видов клеток путем изменения их протеолитической активности. Среди факторов межклеточного взаимодействия важную роль играют ростовые факторы. *Факторы роста* (ФР) — биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки. В отличие от гормонов ФР продуцируются находящимися во многих тканях неспецифическими клетками. Общие представления о системе ростовых факторов, механизме их действия и взаимосвязи с клеточным циклом рассмотрены детально в специальном обзоре литературы [15]. Система ФР включает: 1) полипептидные ростовые факторы; 2) специфические клеточные рецепторы; 3) связывающие белки, регулирующие количество активных ФР в клетках-мишенях.

Скачано с портала MedWedi.ru

Биологический эффект гормонов реализуется на субклеточном уровне с участием специфических рецепторов различными путями: аутокринным — путем воздействия на клетки, являющиеся непосредственным источником ФР; паракринным — путем воздействия на клетки, находящиеся в прилежащих тканях; интракринным — когда ФР остаются внутри клетки и действуют непосредственно как внутриклеточные менеджеры, и традиционным эндокринным путем. Стероидные гормоны быстро проникают внутрь клетки в тканях-мишенях и активируют ядерные рецепторы с последующей активацией специфичных для стероидных гормонов генов, тогда как пептидные гормоны связываются с мембранными рецепторами, которые инициируют внутри клетки каскад сигналов, называемый сигнальной трансдукцией. Сигналы от различных ФР и гормонов могут осуществляться по одному и тому же пути. Среди множества ФР наиболее изученными, в том числе и при ЛМ в сравнении с неизмененным миометрием, являются ИПФР 1-го и 2-го типа, ЭФР, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста тромбоцитов, трансформирующие факторы роста (ТФР-ос и -Р), фактор роста фибробластов, фактор некроза опухолей-а (ФНО-а), а также интерферон-2, интерлейкин-1 (ИЛ-1), эндотелии-1. Все эти факторы стимулируют рост клеток, за исключением интерферона-2, являющегося ингибитором роста, тогда как ТФР-р, ФНО-а обладают свойствами и стимуляторов, и ингибиторов роста.

Несмотря на морфологическое сходство, ткань ЛМ, в отличие от неизмененного миометрия, характеризуется наличием эмбриональных немышечных тяжелых цепей изоформ миозина [116] и тормозящего апоптоз белка ь*с12* [171], что послужило основанием для суждения о том, что торможение апоптоза относится к числу факторов, способствующих росту опухоли. В процессе развития ЛМ клетки опухоли как бы «передразнивают» процесс дифференцировки миоцитов при беременности и обладают повышенной чувствительностью по отношению к половым стероидным гормонам, предотвращая одновременно нормальные апоптотические сигналы, которые могли бы вернуть эти клетки к фенотипу вне беременности [117]. Маркерами гладкомышечной ткани миометральной природы является актин и связывающий его белок филамин А. Последний является димером и вместе с волокнами актина образует имеющее строение геля соединение актин/филамин А, которое играет важ-

Скачано с портала MedWedi.ru

ную роль в механических преобразованиях клеток и поддержании стабильности мембраны при их смещении.

Функционирование миометрия как гормонозависимой ткани опосредовано многочисленными ФР, которые осуществляют регуляцию процессов пролиферации и апоптоза гладкомышечных клеток, опосредуют влияние эстрогенов и прогестерона и контролируют в гладкомышечных клетках секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, экспрессию различных рецепторов, сократительную активность, межклеточные контакты. Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению экспрессии различных ФР и их рецепторов в ткани ЛМ систематизированы [98] и отмечена более значительная экспрессия большинства исследованных ауто- и паракринных факторов в ткани опухоли в сравнении с нормальным миометрием. Экспрессия ФР представлена в различной степени в гладкомышечных клетках, элементах сосудистой стенки и фибробластах. С помощью ряда исследований продемонстрировано сочетанное стимулирующее воздействие $Э_2$ и прогестерона на пролиферативный потенциал клеток ЛМ путем индукции экспрессии ЭФР и его рецепторов. Одновременно обнаружено значительное повышение экспрессии тормозящего апоптоз гена — белка *Ьс12* — в ткани опухоли и снижение его под влиянием $Э_2$, что позволило придти к заключению о том, что влияние прогестерона на рост ЛМ может осуществляться также и в результате индуцирования *Ьс12* [171].

В опосредовании стимулирующего влияния половых стероидов на рост и развитие ЛМ принимает участие также и такой многофункциональный пептид, как ТФР-$в_3$, высокая экспрессия которого (в 5 раз выше, чем в находящихся в фазе пролиферации клетках) отмечена в середине лютеиновой фазы цикла и который в культуре ткани стимулирует клеточную пролиферацию и образование фибронектина в опухолевых элементах. При нарушениях в этой системе теряется чувствительность к антипролиферативным его эффектам, в связи с чем усиление экспрессии ТФР-$в_3$ относят к числу потенциальных факторов, способствующих росту опухоли. Свидетельством многофакторного влияния прогестерона на каскад процессов в клетках опухоли служит также и возрастание индекса пролиферации в ЛМ по сравнению с неизмененным миометрием по уровню экспрессии Ki-67 в лютеиновой фазе цикла [183].

Процесс опухолевого роста при ЛМ осуществляется с участием феномена апоптоза, или программированной гибели клеток. В тка-

Скачано с портала MedWedi.ru

ни опухоли в лютеиновой фазе цикла в сравнении с фолликулиновой и с нормальным миометрием обнаружена повышенная экспрессия фактора *Ьс12,* обладающего свойством торможения процесса апоптоза. Таким образом, избыточная экспрессия *Ьс12* представляет собой молекулярную основу развития ЛМ в матке человека, а повышенное содержание этого белка в клетках опухоли в значительной степени обусловлено влиянием прогестерона. Наряду с доказательствами влияния половых стероидов на ткань ЛМ и миометрия и определения механизма реализации этих воздействий, в последние годы получено подтверждение возможности и прямого воздействия аГнРГ на эти ткани со стимуляцией пролиферации и индуцированием апоптоза [217].

Таким образом, основной тенденцией в изучении опухолевого роста при ЛМ явилось сочетанное исследование процессов пролиферации, апоптоза и экспрессии *p53* в клеточных элементах опухоли. В соответствии с полученными результатами, на протяжении менструального цикла экспрессия Ki-67 выше в ткани ЛМ, чем в миометрии, и в каждой из этих тканей она выше в лютеиновой, нежели в фолликулиновой фазе цикла, тогда как показатели апоптотического индекса в этих тканях в разные фазы цикла между собой не различаются [221]. Основным итогом этих исследований явилась концепция о том, что влияние половых стероидов на рост ЛМ осуществляется в большей степени путем стимулирования клеточной пролиферации, а не воздействия на процесс апоптоза. Параллельное изучение активности пролиферации и апоптоза в различных отделах узлов опухоли позволило сделать заключение о том, что в секреторной фазе цикла опухолевый рост в ткани узлов ЛМ человека происходит преимущественно в периферических их отделах. Развитие ЛМ сопровождается локальным ангиогенезом с образованием новых капилляров из предсуществовавших кровеносных сосудов, непосредственным регулятором которого является СЭФР.

Разнообразные функциональные изменения в гладкомышечной ткани миометрия, происходящие под влиянием эндо-, ауто- и паракринных влияний как в ткани миометрия в процессе физиологических превращений в течение менструального цикла и беременности, так и в процессе опухолевого роста, тесно связаны с генетически обусловленными молекулярно-генетическими преобразованиями.

Результаты многочисленных исследований показали, что развитие ЛМ обусловлено не одиночными цитогенетическими на-

Скачано с портала MedWedi.ru

рушениями: примерно в 50 % подвергнутых цитогенетическому анализу опухолей были обнаружены разнообразные нерандомизированные хромосомные перестройки (транслокации, дупликации и делеции). По данным исследований с клонированием клеточных элементов из узлов опухоли, полученных от женщин, подвергшихся операции по поводу ЛМ, образцы опухолей распределяются соответственно 3 типам: 1) с нормальным кариотипом 46,XX; 2) с аномальным немозаичным кариотипом в опухолях с кариотипом 46,XX; 3) с аномальным мозаичным кариотипом. В соответствии с приводимыми в литературе данными [179], среди опухолей с аномальным кариотипом чаще встречаются такие варианты цитогенетических нарушений, как del(7)(q22q32); t(12;14)(ql5;23-24); перестройки 6p21; трисомия 12; перестройки 10q22 и 13q21—22; делеции в хромосоме 3q.

Наряду с этим получены убедительные доказательства того, что частота клональных цитогенетических нарушений возрастает по мере увеличения размеров опухоли, что дает основание заключить, что связанные с ростом (развитием) индивидуальных ЛМ хромосомные аномалии способствуют усилению интенсивности роста опухоли. Наиболее же частыми цитогенетическими нарушениями в ЛМ являются: транслокации внутри или делеции хромосомы 7, транслокации с вовлечением хромосомы 12, особенно с хромосомой 14, и структурные аберрации хромосомы 6. Аберрации описаны также для хромосом 1, 3, 4, 9 и 10. Хромосомные поломки в области хромосомы 12 происходят в регионе -150 kb, который содержит гены для группы белков с высокой мобильностью (HMGIC). Возникновение разнообразных цитогенетических перестроек в узлах ЛМ, обнаруживаемых по мере увеличения их размеров, обусловлено, по-видимому, потерей гормональной зависимости.

Частота клональных цитогенетических аномалий в опухолях у суммарной когорты женщин различного возраста составляет около 29 % и не связана с возрастом пациенток, а у женщин постменопаузального возраста — и с их размерами. Вместе с тем у женщин, получавших аГнРГ до операции, опухоли диаметром > 4 см содержат клональные аномалии в 48 % случаев. Отмечена также связь между частотой цитогенетических нарушений и расположением узлов опухоли: 12 % — при под слизистой локализации, 29 % — при подбрюшинном расположении и 35 % — в узлах с межмышечным расположением [ПО].

Скачано с портала MedWedi.ru

Результаты приведенных выше исследований показали, что ЛМ характеризуется отчетливыми цитогенетическими нарушениями, которые свидетельствуют о том, что развитие опухоли может осуществляться с вовлечением множественных генетических путей, а сами цитогенетические нарушения возникают вторично, по мере роста и развития опухоли. Одновременно с этим цитогенетические перестройки, обнаруживаемые в регионе 12ql5, вызывают изменения в характере экспрессии и транскрипции HMGIC (представители группы белков с высокой степенью мобильности) и играют важную роль в архитектонике клеточных элементов опухоли. Возникающие по мере опухолевого роста разнообразные цитогенетические перестройки прогрессируют пропорционально увеличению размеров опухоли, проявляются вторично по отношению ко времени ее развития и обусловлены, по-видимому, потерей гормональной зависимости.

В течение последнего времени возросло число публикаций с описанием развития узелков опухолей экстрагенитальной локализации, имеющих аналогичное с ЛМ строение у представителей обоего пола. При этом возникает необходимость уточнения не только связи их развития с ЛМ, но и четкой дифференциации клеточных ее элементов между лейомиомой и лейомиосаркомой. Среди относительно редких экстрагенитальных локализаций ЛМ чаще встречаются кожные, более редкие висцеральные локализации — узлы опухоли в легких, пищеводе, брюшине, почках и т.д. Среди последних особого внимания из-за нередкой остроты возникающей ситуации заслуживают доброкачественные метастазирующие лейомиомы.

В целом современный этап изучения молекулярно-генетических детерминант опухолевого роста значительно приближает нас к пониманию патобиологии ЛМ и позволяет обосновать наличие определенной стадийности в ее развитии, что имеет важное значение для уточнения отдельных клинико-патогенетических вариантов развития опухоли и, особенно, обоснования соответствующей стратегии.

Патофизиология системных изменений. Как видно из представленных выше данных, одной из существенных особенностей заболевания ЛМ является стадийность развития. Так называемую преклиническую стадию обычно удается выявить при скрининге относящихся к группе риска женщин, а также нередко в процессе целенаправленного обследования репродуктивной системы по по-

Скачано с портала MedWedi.ru

воду бесплодия. Классическая же картина заболевания характеризуется появлением типичных для прогрессирования роста опухоли симптомами в виде увеличения объема менструальной кровопотери, ощущения тяжести и боли в низу живота, учащенного мочеиспускания, изменениями общего состояния. С практической точки зрения, выявление каждой из стадий роста и развития ЛМ играет важную роль для обоснования стратегии и тактики в зависимости от возраста, функционального состояния репродуктивной системы и репродуктивного поведения. Рациональному решению данного круга вопросов, наряду с констатацией наличия опухоли и определением темпов ее роста, в значительной мере способствует углубленное изучение основных показателей общего и репродуктивного здоровья — состояния различных отделов репродуктивной системы и патофизиологии системных изменений в организме женщины. Изучение структурно-морфологических особенностей органов репродуктивной системы у больных ЛМ имеет важное значение для оценки уровня гормональных соотношений на фоне развития опухоли, выявления изменений, обусловленных ее развитием, и определения степени онкологического риска, необходимой для обоснования индивидуальной стратегии. Получение ответов на эти вопросы тесно связано с задачами клинической практики и дает возможность выбора алгоритма систематического наблюдения за пациентками без какого-либо вмешательства, определения показаний для адъювантного лечебного воздействия или служит основанием для определения показаний и объема оперативного вмешательства.

По данным макро- и микроскопического исследований большинство исследователей отмечают разнообразные изменения в состоянии яичников, чаще в виде мелкокистозного их превращения. При этом выявляются утолщение и гиалиноз белочной оболочки и очаговый гиалиноз коркового вещества в сочетании с нередкой кистозной атрезией фолликулов. По мнению ряда исследователей [35], обнаруживаемые в яичниках изменения непосредственно с ЛМ зачастую не связаны. При стремлении выявить особенности состояния матки у больных с верифицированными опухолевидными и опухолевыми процессами в яичниках развитие в ней различного рода изменений отмечено в $^{3}/_{4}$ наблюдений. В частности, среди больных, в яичниках которых были обнаружены изменения, способные оказывать аномальные гормональные влияния, наличие ЛМ, гиперплазии эндометрия или их сочетание отмечено в 87 % случаев.

Скачано с портала MedWedi.ru

При изменениях же, характеризующихся меньшей гормональной активностью, подобные изменения выявлены в 2 раза реже — в 47 % наблюдений. Следует учитывать, что приводимые различными исследователями данные обычно касаются ограниченной когорты подлежавших хирургическому лечению женщин. Кроме того, при оценке результатов следует также принимать во внимание ведущее показание для производства подобного одномоментного оперативного вмешательства. У больных ЛМ иногда обнаруживаются последствия перенесенных ранее воспалительных заболеваний. Возникновение мелкокистозного превращения яичников при длительном существовании и медленном росте опухоли может быть обусловлено также нарушениями гипоталамической регуляции репродуктивной системы, развивающимися, в частности, на фоне избыточной менструальной кровопотери и хронической гиповолемии [17].

Состояние эндометрия у данного контингента больных характеризуются значительным разнообразием — от упоминаний об единичных случаях до выявления гиперпластических изменений у значительного числа обследованных. Подобная пестрота гистологической картины обусловлена различными подходами к получению материала для исследования (серийное исследование удаленных во время операции препаратов матки, исследование соскобов эндометрия у больных с аномальными кровотечениями, диагностический скрининг перед началом медикаментозного или хирургического лечения и т.д.) и, бесспорно, связана с возрастными категориями обследованных. В то же время упомянутые выше наблюдения [35], основанные на прицельном изучении диагностических соскобов эндометрия и удаленных препаратов матки у 909 стационарных больных, свидетельствуют об относительно редком выявлении гиперпластических процессов в эндометрии больных ЛМ. Так, железистая и железисто-кистозная гиперплазия была установлена в 4% случаев, базальная гиперплазия — в 3,6 %, атипическая гиперплазия и очаговый аденоматоз — в 1 %, полипы эндометрия — в 10 % случаев, т.е. в целом почти в каждом 5-м наблюдении. Архитектоника эндометрия определяется формой роста опухоли, что особенно отчетливо проявляется при развитии узлов подслизистой и межмышечной с центрипетальным ростом локализаций. Эндометрий, покрывающий поверхность подслизистого узла опухоли, часто истончен, изъязвлен и кровоточит. Эндометрий противоположной стенки матки также нередко оказывается

Скачано с портала MedWedi.ru

измененным в поверхностных отделах в результате механического воздействия. Довольно типичным является истончение слизистой оболочки, покрывающей упомянутые выше отделы внутреннего слоя матки, с деформацией желез, иногда в виде образований с увеличенным просветом, расширением венозных сосудов в базальном и функциональном слоях и признаками отека и кровоизлияний. В препаратах матки, удаленных по поводу ЛМ, нередко встречаются признаки диспластических изменений эндометрия в виде отставания и неравномерности развития функционального слоя в фазе роста и созревания фолликула, удлинения пролиферативных и отставания секреторных преобразований от соответствующих дню менструального цикла, неполноценная секреторная трансформация. При оценке состояния эндометрия в периоде выявления ЛМ более чем у каждой 2-й обследованной (53,7 %) во второй половине менструального цикла отмечается полноценная секреторная трансформация, различные нарушения процесса секреторной трансформации обнаружены в 12,9% наблюдений, гиперпластические процессы — у каждой 5-й обследованной (19 %). В то же время при скрининге эндометрия в течение первых 2 лет после выявления опухоли у женщин старшего возраста (45,3 ±1,7 лет) с нарушенным менструальным циклом и аномальными кровотечениями умеренной интенсивности соотношения между различными гистологическими картинами эндометрия оказались иными: железисто-кистозная гиперплазия обнаруживалась в каждом 2-м наблюдении, а эндометрий в фазе секреции, пролиферации или состоянии атрофии отмечен лишь у каждой 6-й обследованной. Еще более значительна частота гиперпластических изменений эндометрия у больных с климактерическими маточными кровотечениями.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что состояние эндометрия у больных ЛМ в основном обусловлено возрастными, функциональными (преморбидными) особенностями организма и сопутствующими им гормональными соотношениями. Согласно нашим данным, частота возникновения гиперпластических процессов в слизистой оболочке матки зависит от длительности существования опухоли и на начальных этапах, в первые годы после ее выявления, состояние железистой ткани и стромы эндометрия находится в соответствии с уровнем гормональных соотношений в организме женщины. Наибольшее практическое значение исследование эндометрия имеет у больных с патологической менструальной кро-

Скачано с портала MedWedi.ru

вопотерей и ациклическими кровотечениями как для исключения патологических процессов в эндометрии, так и для обоснования и контроля за проводимым лечением, особенно у больных переходного возраста с небольшим размером опухоли.

Представление о риске развития рака эндометрия у больных ЛМ наряду с опухолями другой локализации дают результаты более ранних исследований данных аутопсии у 10 126 женщин, умерших в возрасте старше 20 лет, среди которых у 1306 была выявлена ЛМ, 397 перенесли гистерэктомию, у 8423 не было ни ЛМ, ни оперативных вмешательств на половых органах. Общая частота злокачественных новообразований различной локализации у представительниц этих трех групп существенно не различалась (25,7; 29,5 и 30% соответственно). Частота же рака молочной железы в этих группах составила 22; 18,4 и 10 %, а онкогинекологических заболеваний соответственно 17; 8,5 и 23,5 %. В структуре злокачественных опухолей у женщин с ЛМ сравнительно часто обнаруживали рак эндометрия (20,4 %) и поджелудочной железы (16,5 %). В итоге было сделано заключение о том, что риск развития злокачественных новообразований у больных ЛМ не выше, чем у больных без опухоли. Вместе с тем чаще, чем в других группах, отмечены гипертония, ожирение, инфаркт миокарда и несколько повышенный риск эмболии легочной артерии. С другой стороны, высокий процент (47,7 %) выявления ЛМ среди больных аденокарциномой эндометрия был отмечен почти у каждой 2-й оперированной. Средний возраст данного контингента женщин составил 57,6 лет (до 39 лет— 1,9%, 40-49 лет— 11,5%, 50—59 лет — 40,7 %, свыше 60 лет — 45,9 %). Обнаруженная во время операции ЛМ имела сравнительно небольшой размер и отмечалась преимущественно среди больных аденокарциномой эндометрия, сопровождавшейся выраженными нейроэндокринными нарушениями [8]. Представленные данные подтверждают точку зрения о том, что больных ЛМ следует относить к группе высокого риска по возникновению злокачественных опухолей эндометрии, в связи с чем рекомендуются ежегодные цитологические обследования каждой больной ЛМ в возрасте старше 40 лет.

Круг вопросов, связанных с характеристикой состояния шейки матки в системе органов репродукции у больных ЛМ, имеет важное значение для решения одной из актуальных проблем клинической практики, а именно для определения объема оперативного вмешательства. Последнее вызвано необходимостью онкологической на-

Скачано с портала MedWedi.ru

стороженности в отношении определения степени риска развития рака в оставляемой в ходе субтотальной гистерэктомии культи шейки матки. Рак культи шейки матки после субтотальной гистерэктомии по поводу ЛМ встречается в 0,14—2,09 % наблюдений. Вместе с тем наши наблюдения, так же как и большинства исследователей, показали, что он обнаруживается преимущественно в пределах нескольких первых лет после операции и чаще из предсуществовавших фоновых состояний и других патологических изменений шейки матки. В то же время сохранение неизмененной шейки матки способствует поддержанию в течение более длительного времени гормональной активности яичников и меньшему риску развития у оперированных больных вегетоневротических нарушений. Результаты исследования экто- и эндоцервикса у больных ЛМ продемонстрировали еще раз давно установленную необходимость систематической комплексной оценки состояния шейки матки у больных с опухолью при помощи кольпоцервикоскопического, цитологического и, по показаниям, гистологического исследований.

Не меньшее значение имеет представление об анатомо-функциональном состоянии маточных труб у больных ЛМ, особенно при ведении женщин с нарушенной репродуктивной функцией. Патологические изменения маточных труб могут быть обусловлены локализацией узлов ЛМ в области трубных углов матки и интрамуральной части маточных труб, что сопровождается резким сужением просвета трубы и уплощением или полной атрофией слизистой оболочки. В этой области иногда обнаруживаются предраковые изменения слизистой оболочки по типу аденоматозной гиперплазии и полипов эндометрия, что требует особого внимания к этим отделам матки при диагностическом обследовании.

Вопрос о сочетании дисгормональных заболеваний молочных желез с гинекологическими заболеваниями служит предметом многочисленных исследований. Целенаправленное изучение гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений при сочетанных дисгормональных гиперплазиях матки и молочных желез привело к заключению о том, что наряду с общими нарушениями ритма и уровня экскреции гонадотропных и половых стероидных гормонов в генезе дисгормональных гиперплазии молочных желез у больных ЛМ определенную роль играют нарушения взаимоотношений между продукцией ФСГ и эстрогенов, ЛГ и прогестерона. Кроме того, уровень экскреции ПРЛ с мочой в фазе роста и созревания фолликула у

Скачано с портала MedWedi.ru

данного контингента женщин в 2 раза превышает таковой у больных ЛМ с интактными молочными железами.

По данным обследования состояния молочных желез у 939 больных с гиперпластическими заболеваниями гениталий, данная категория больных представляет группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм *мастопатии* и онкологических заболеваний молочных желез. Отличительной особенностью состояния молочных желез при гиперпластических процессах эндо- и миометрия является высокая частота пролиферативных форм, обусловленных преобладанием железистого компонента по типу аденоза и железисто-фиброзной мастопатии (33,2 %). У больных с ЛМ матки (224 наблюдения) нормальное состояние молочных желез было отмечено лишь у единичных больных (2,2%), фиброзно-кистозная мастопатия — у 37,9 %, аденоз, железисто-фиброзная мастопатия и узловатые образования — с равной частотой (11,1 %) и у остальных — жировая трансформация ткани. В репродуктивном возрасте фиброзно-кистозная мастопатии выявлялась в 2 раза чаще среди больных с сочетанной патологией матки (ЛМ, аденомиоз и/или гиперплазия эндометрия) при овуляторном, нежели ановуляторном цикле (44 и 20% соответственно), в равной степени как и железисто-кистозная мастопатия (16 и 8 %) и аденоз (16 и 8 %) [14, 86]. Значительно меньше информации о состоянии молочных желез у больных ЛМ постменопаузального возраста.

Среди относительно редких наблюдений, осуществленных в данном направлении, можно привести следующие данные. В условиях специализированного онкологического стационара среди когорты из 50 больных ЛМ в возрасте 58,4 ± 0,9 лет с длительным течением заболевания (9,1 ± 0,7 лет), поздней менопаузой (54,8 ± 0,9 года) и без признаков регрессии опухоли матки после ее наступления отмечена высокая частота патологических изменений молочных желез. При их исследовании были обнаружены: диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (66%), рак молочной железы (18 %), фиброаденома (8 %). В то же время 41 из 50 пациенток с ЛМ подверглись тотальной гистерэктомии, в том числе 10 — по поводу сочетания ЛМ и аденокарциномы эндометрия [81].

Приведенное наблюдение может служить в определенной степени подтверждением положения о том, что наличие ЛМ в пре- и постменопаузальном периодах в ряде случаев является маркером онкогинекологической патологии [8]. По нашему мнению, приведен-

Скачано с портала MedWedi.ru

ные данные позволяют перефразировать это положение, утверждая, что маркером подобной патологии может служить не наличие ЛМ как таковой, а особенности течения этого заболевания. Вместе с тем в группу повышенного риска следовало бы отнести и значительную часть гинекологических больных, страдающих как хроническими воспалительными заболеваниями, так и доброкачественными гиперпластическими процессами различных отделов половой системы, что совпадает с представлениями о клинико-патогенетических вариантах развития рака молочной железы [90].

Внимание многих клиницистов привлечено к определению разнообразных системных изменений, которые нередко сопутствуют росту и развитию ЛМ. Стремление определить их влияние на течение заболевания обусловлено также необходимостью выбора адъювантной терапии и/или метода подготовки к оперативному вмешательству. По данным литературы, у больных ЛМ чаще обнаруживаются следующие системные изменения: ожирение (до 64%), заболевания сердечно-сосудистой системы (до 60 %), ЖКТ и печени (40%), гипертоническая болезнь (19%), неврозы и неврозоподобные состояния (11 %), эндокринопатии (4,5 %).

Особого внимания в этом направлении заслуживают результаты исследования [9], критериями включения пациенток в которое служили:

- возраст (40—50 лет);
- наличие выраженных симптомов заболевания ЛМ;
- выявление опухоли за 1-2 года до поступления в стационар в одном и том же календарном году;
- наблюдение в одной и той же женской консультации;
- постоянное проживание в районе ее обслуживания на протяжении последних 5 лет.

При соблюдении указанных критериев в исследование было включено 104 больные ЛМ и 104 женщины с интактной маткой. Результаты проведенных исследований показали, что средний уровень обращаемости в поликлинику по поводу экстрагенитальных заболеваний у больных ЛМ не отличается от такового у женщин без патологии гениталий. Вместе с тем отмечена более высокая частота обращаемости по поводу хронических экстрагенитальных заболеваний, особенно болезней органов кровообращения, нервной системы и органов чувств у больных ЛМ, чем в контрольной группе женщин аналогичного возраста.

Скачано с портала MedWedi.ru

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ЛМ издавна были обозначены термином «миомное сердце», что дает образное представление о симптомокомплексе, формирующемся у больных с симптомными формами заболевания в виде хронической патологической кровопотери, вторичной анемии и хронической гипоксии. Однако подобные изменения обнаруживались преимущественно в предшествующие десятилетия, так как в условиях современной стратегии, характеризующейся более активным вмешательством в течение патологического процесса, этот симптомокомплекс проявляется менее ярко и чаще характеризуется стертым течением. Различные аспекты, связанные с изменениями волемических параметров кровообращения в процессе развития опухоли и ролью их в патофизиологии системных изменений в организме женщины, систематизированы нами ранее [17]. Было показано, что для значительного большинства подлежащих хирургическому лечению больных ЛМ характерно состояние скрытой анемии (олигоцитемической нормоволемии или гиповолемии), степень выраженности которой зависит от клинического течения заболевания и объема патологической менструальной кровопотери. В сравнении с нормой показателей ОЦК для женщин репродуктивного возраста, установленными с помощью радиоизотопного метода исследования, дефицит ОЦК у больных ЛМ перед операцией достигает 7 мл/кг массы тела ($p < 0{,}02$) и особенно значителен у больных, страдавших обильными менструальными кровотечениями. В связи с этим у большинства больных ЛМ рутинные показатели периферической крови не всегда соответствуют истинному характеру нарушений в системе циркулирующей крови и не могут служить объективным критерием диагностики. Изменения волемических параметров кровообращения у больных ЛМ сочетаются и с качественными изменениями обоих компонентов циркулирующей крови — и эритроцитов, и плазмы, которые характеризуются развитием диспротеинемии, нарушениями водно-электролитного гомеостаза и одновременными нарушениями у большинства больных свойственных здоровым людям циркадианных ритмов (рис. 4.10).

Таким образом, у большинства больных с выраженной клинической картиной заболевания к моменту возникновения показаний к хирургическому лечению имеют место глубокие нарушения волемических параметров кровообращения, которые у ряда пациенток приобретают стойкий, почти необратимый характер. Наиболее зна-

Скачано с портала MedWedi.ru

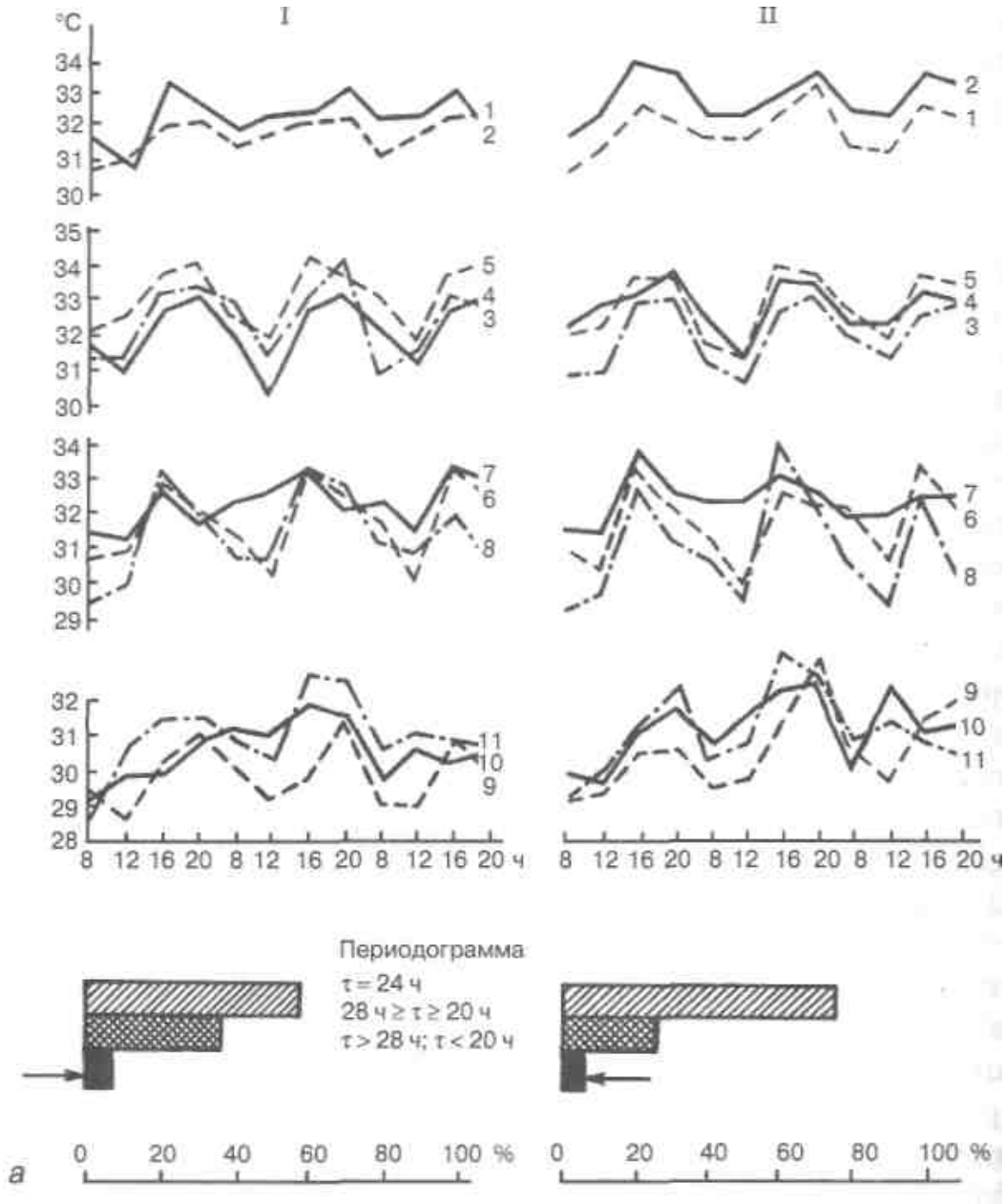


Рис. 4.10. Кривые кожной температуры и периодограммы при сохраненном (а) и нарушенном (б) суточном ритме ее колебаний у двух больных с миомой матки. На периодограмме показаны количества периодов различной продолжительности (%):

I — правая половина тела; *II* — левая половина тела; *1* — подключичная область; *2*— молочная железа; *3-5*— эпи-, мезо-, гипогастральная области; *6* — бедро; *7* — голень; *8* — стопа; *9* — плечо; *10* — предплечье; *11* — кисть

чительны волемические нарушения у больных с длительным существованием опухоли (свыше 10 лет с момента ее выявления) и при медленном увеличении ее размера. К сожалению, в повседневной

Скачано с портала MedWedi.ru

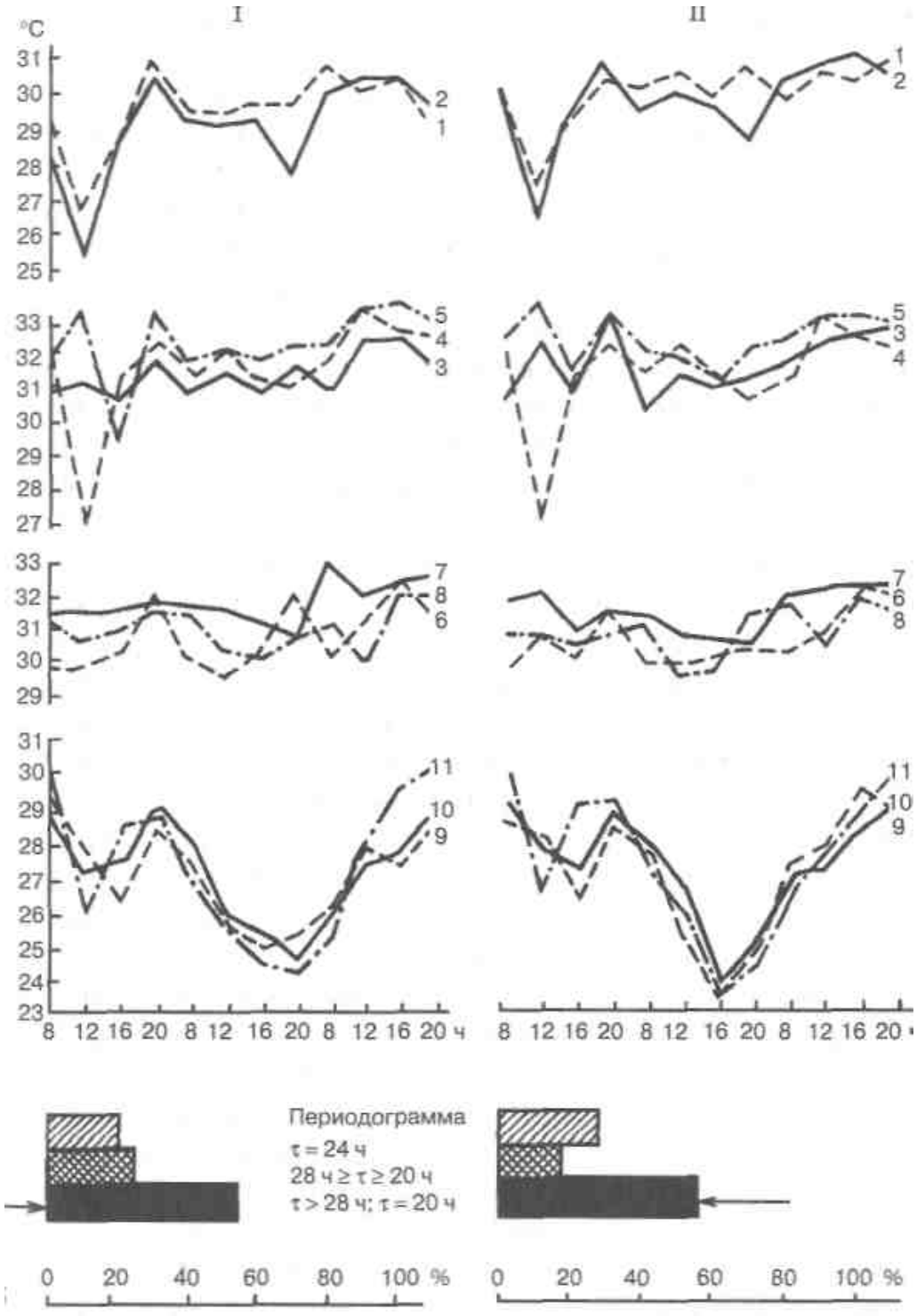


Рис. 4.10. *Окончание*

практике феномену умеренно повышенной и длительной (хронической) менструальной кровопотери не всегда уделяется должное внимание. Патологическая кровопотеря при ЛМ может быть об-

Скачано с портала MedWedi.ru

условлена также и локальными нарушениями фибринолитической системы.

Таким образом, у больных ЛМ, особенно при длительном течении заболевания, формируется определенный стереотип гомеостаза с нарушениями макро- и, особенно, микроциркуляции. В литературе приводятся данные относительно увеличения у данного контингента больных систолического и минутного объема сердца (до 166% нормы), снижения фактического удельного периферического сопротивления сосудов (приблизительно на $1/_3$ в сравнении с данными обследования здоровых женщин), особенно при подслизистой локализации узлов опухоли, что приводит в свою очередь к повышению среднего динамического и систолического давления и свидетельствует о развитии нарушений центральной регуляции гемодинамики.

Длительное существование опухоли с медленным ростом сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, различного рода неврологическими расстройствами с признаками нарушений функции преимущественно гипоталамо-гипофизарных структур (ожирение, нейродистрофические и терморегуляторные расстройства, гиперосмия, булимия, жажда и др.). У многих больных эти симптомы возникают до появления первых клинических проявлений заболевания, но обычно становятся более выраженными в период интенсивного роста опухоли. Как уже указывалось, преморбидный фон данного контингента женщин нередко отягощен хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, в анамнезе имеются указания на повторные индуцированные аборты, операции по поводу гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, различные акушерские осложнения. При более детальном изучении неврологического статуса иногда выявляется рассеянная микроочаговая симптоматика, указывающая на легкую степень вовлечения в патологический процесс специфических и неспецифических образований ствола головного мозга. Примерно у $^2/_3$ больных сочетаются нейроэндокринные, обменные, нейротрофические и вегетососудистые нарушения. С помощью краниографических исследований как неотъемлемого элемента обследования больных с нейроэндокринными нарушениями у большинства больных обнаруживается гиперостоз, уменьшен размер турецкого седла (чаще вертикальный, чем сагиттальный). При изучении антропометрических показателей, формирование которых

Скачано с портала MedWedi.ru

зависит от уровня экспрессии половых гормонов в периоде полового созревания, у каждой 2-й больной выявляются те или иные отклонения в типе телосложения в виде признаков гипоталамического и гипофизарного инфантилизма, что у части больных сочетается с признаками генитального инфантилизма.

При электроэнцефалографическом исследовании выявляются генерализованные изменения электрической активности головного мозга, что свидетельствует о подкорковом генезе нарушений. В соответствии с результатами обследования ЭЭГ в нашей клинике, среди когорты из 172 больных ЛМ нормальная ЭЭГ была обнаружена только у каждой 4-й (24 %) обследованной, плоская и десинхронная активность — в 21 % случаев, полиритмичная ЭЭГ — в 25 %, различные варианты билатерально-синхронных вспышек аномальной активности — в 30 % наблюдений. По возрастным характеристикам обследованные больные распределялись по различным типам ЭЭГ относительно равномерно. С помощью функциональных проб более чем у 50 % обследованных выявлено увеличение резистентности к звуковым и световым раздражителям в виде снижения или отсутствия ориентировочных реакций. Описанные отклонения электрической активности головного мозга от нормы могут быть связаны с изменениями гипоталамо-мезенцефальных структур, имеющими место у большинства больных ЛМ. Наряду с этим обнаружены также и нарушения со стороны хронобиологических параметров отдельных функций и систем. С помощью Модифицированного многопрофильного опросника (MMPI) более чем у $^{2}/_{3}$ больных ЛМ выявляются патологические изменения личности, среди которых преобладают изменения по невротическому типу, а усредненный профиль отличается от нормы по шкалам ипохондрии и истерии, депрессии и психастении [18].

Использование факторного анализа при оценке психологических особенностей личности показало, что больные ЛМ занимают особое место среди остальных гинекологических больных [39]. В системе выделенных автором шести шкал наибольшее внимание привлекают данные, полученные при использовании 4-й («демонстрируемой асоциальное™») и 5-й («фактор общих жалоб», в частности на плохое физическое самочувствие) факторных шкал. Психологическое исследование особенностей мотивационной сферы и эмоционального состояния выявило у большинства обследованных выраженное стремление отрицать по отношению к себе любые

Скачано с портала MedWedi.ru

факты нарушения даже самых незначительных социальных норм и высокий уровень притязаний. Кроме того, больные ЛМ характеризовались более высокой, чем в контроле, мотивацией достижения успеха и склонностью подчеркивать направленность своей деятельности на общественно значимый результат. Возникающий в связи с дисгармоничностью личности интрапсихический конфликт, по мнению автора, может служить одним из основных источников хронического эмоционального стресса и развития пограничных психопатологических состояний — аффективных и ипохондрических расстройств и сверхценных представлений (рис. 4.11).

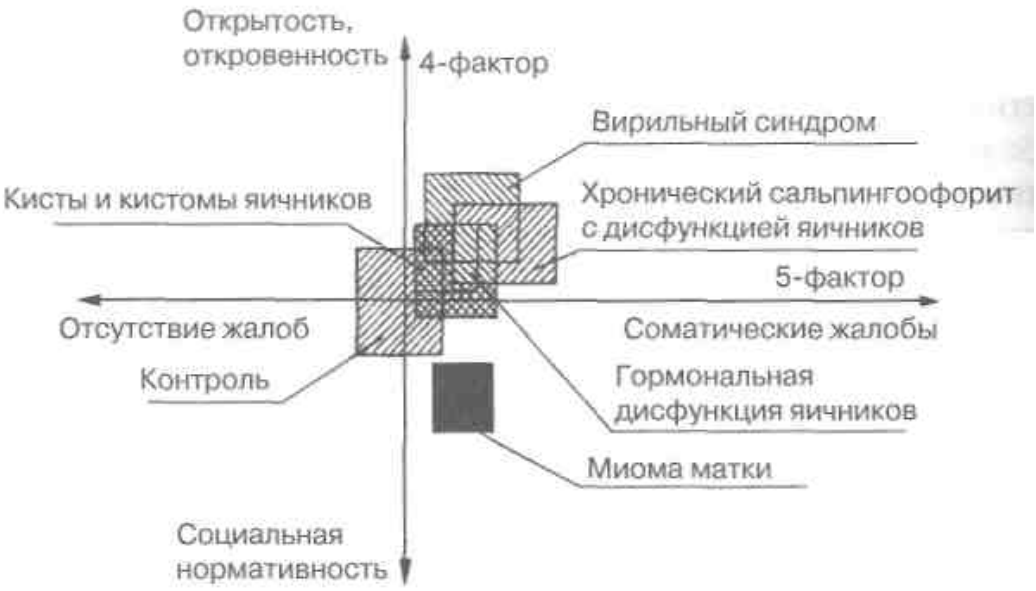


Рис. 4.11. Распределение различных групп гинекологических больных соответственно психосоматическому статусу (по [39])

Благодаря необходимости ориентации в состоянии мочевыводящих путей в связи с предстоящим оперативным вмешательством у больных нередко выявляются анатомо-функциональные отклонения, степень выраженности которых, так же как и других системных нарушений, связана с локализацией узлов, темпом роста опухоли и длительностью заболевания. У большинства больных развивающиеся в верхних отделах мочевыводящих путей изменения протекают бессимптомно и выявляются лишь с помощью специальных методов исследования (экскреторная урография в сочетании с сонографией, ретроградная уретеропиелография, сканирование почек и т.д.). В наибольшей степени указанные изме-

Скачано с портала MedWedi.ru

нения выражены при межсвязочной и шеечной локализации узлов опухоли, а также при ущемлении их в полости малого таза. Из числа последних наиболее характерны ретенционные изменения в почках и чашечно-лоханочных системах по типу пиелоэктазий и гидронефроза. Значительное разнообразие изменений со стороны мочевыводящих путей у больных ЛМ требует соответствующего обследования больных по мере роста и развития опухоли, особенно перед предстоящей операцией. Результаты отдаленных наблюдений показывают, что у большинства больных удаление опухоли способствует быстрой нормализации состояния органов мочевыделительной системы. Вместе с тем у части женщин ретенционные изменения в верхних отделах мочевых путей могут носить более стойкий характер и обнаруживаются спустя длительный промежуток времени после удаления опухоли.

Рассмотрение основных изменений, развивающихся в организме женщины и сопутствующих росту и развитию ЛМ, дает представление о патофизиологии системных изменений при этом страдании и их зависимости от величины опухоли и темпа ее развития. Между тем развитие и клинико-патогенетические особенности заболевания в значительной степени зависят также и от времени развития заболевания по отношению к основным фазам репродуктивного периода и особенностям преморбидного фона. Детальное изучение анамнестических данных и клинического течения заболевания позволяет выделить среди больных с ЛМ два основных клинико-патогенетических варианта заболевания. У большинства женщин ЛМ выявляется в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте на фоне ненарушенной ранее репродуктивной функции. Появлению опухоли в этой ситуации предшествуют преимущественно местные изменения в половых органах, обусловленные частыми абортами, неосложненными родами, хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. Эта форма заболевания условно названа нами «вторичной» (по отношению к первоначальному ненарушенному состоянию репродуктивной системы). Примерно у V_3 больных развитие ЛМ происходит на фоне первичных нарушений в репродуктивной системе в более молодом возрасте, нередко на фоне генитального инфантилизма и в сочетании с другими нейроэндокринными нарушениями. Рассмотренные выше различия в развитии заболевания сочетаются и с наследственной отягощенностью Репродуктивного анамнеза данного контингента больных, которая

Скачано с портала MedWedi.ru

имеет место у значительного числа (67 %) женщин с так называемым «первичным патогенетическим вариантом» и отсутствует почти у 50 % обследованных с поздним развитием опухоли.

Клиника. Основными симптомами заболевания ЛМ являются маточные кровотечения, боль, ощущение тяжести и давления внизу живота. По мере роста опухоли к указанным симптомам могут присоединяться проявления развития как вторичных дегенеративных и/или воспалительных процессов в ткани опухоли, так и общих системных изменений. Однако далеко не у всех женщин наличие опухоли сопровождается четко определенными клиническими симптомами. Почти у каждой 3-й больной ЛМ выявляется лишь при очередном гинекологическом обследовании или оказывается случайной находкой при лапароскопии, чревосечении и даже в процессе гистологического исследования удаленной при гистерэктомии матки или аутопсии.

Клиника заболевания во многом зависит от расположения, величины и направленности роста узлов опухоли. При формировании подбрюшинных узлов опухоли (чаще — на широком основании, реже — на ножке, через которую проходят питающие опухоль сосуды) ни сократительная функция миометрия, ни характер менструального кровотечения обычно не меняются. Возникновение боли у ряда больных с подбрюшинной формой опухоли может быть обусловлено сопутствующим воспалительным процессом в придатках матки или остаточными проявлениями воспаления тазовой брюшины, но чаще связано со сдавлением соседних органов, растяжением за счет роста опухоли серозного покрова матки, натяжением или частичным перекрутом ножки опухоли. В отдельных случаях при появлении осложнений (некроз, перекрут ножки узла, сращение последнего с тазовой брюшиной) развивается клиническая картина острого живота.

Самым частым из перечисленных осложнений является перекрут ножки узла, который сопровождается появлением резкой схваткообразной боли внизу живота и пояснице с последующими признаками раздражения брюшины (рвота, повышение температуры тела, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, нарушение функций мочевого пузыря и прямой кишки). Ноющая боль внизу живота при длительной ходьбе или физической нагрузке, а также при перемене положения тела и в ночное время может быть признаком растяжения брюшины и, следовательно, роста опухоли. При подбрюшинной локализации

Скачано с портала MedWedi.ru

ЛМ иногда возникают нарушения мочеиспускания (учащенное, затрудненное, болезненное и т.д.). Узлы опухоли, исходящие из передней стенки матки (даже небольшой величины), могут оказывать давление на область шейки мочевого пузыря и треугольника Льето и способствовать появлению дизурических расстройств. Прижатие шейки мочевого пузыря или мочеиспускательного канала к симфизу иногда может вызывать ischuria paradoxa, когда при переполнении мочевого пузыря его опорожнение затруднено даже при энергичном натуживании. Рост опухоли может способствовать значительному перерастяжению стенок мочевого пузыря при развитии узлов опухоли в области нижнего сегмента и перешейка матки. При этом пузырно-маточная складка брюшины располагается иногда очень высоко, почти на уровне пупка, что следует учитывать во время оперативного вмешательства.

При подбрюшинной локализации узлов опухоли на задней стенке матки над областью внутреннего зева рост узла происходит иногда ретроцервикально, что может приводить к заполнению опухолью всей полости малого таза со сдавлением прямой кишки, смещением тела матки вверх и кпереди, прижатием ее к симфизу и смещению уретры (с задержкой мочи и перерастяжением мочевого пузыря). Подобное расположение узлов механически затрудняет акт дефекации, приводит к возникновению хронического запора с последующим застоем кровообращения в венозных сосудах малого таза и развитию геморроя, варикозных изменений и, даже, тромбозу вен малого таза. При ущемлении узлов опухоли в области малого таза больных беспокоят тенезмы. Узлы опухоли могут также сдавливать крестцовые нервы и вызывать болевые ощущения в пояснице с иррадиацией в нижние конечности.

При росте узлов из боковых стенок матки (частота этого вида ЛМ около 5 %) в направлении богатой сосудами, нервами и лимфатическими узлами области параметриев (где проходят и мочеточники) нередко расслаиваются листки широкой маточной связки и опухоль приобретает межсвязочное расположение. В этих условиях сдавление и перегиб мочеточников иногда затрудняют отток мочи из почки и в отдельных случаях приводят к смещению мочеточников с их расширением до области почечных лоханок, а в тяжелых случаях — к развитию гидроуретера и гидронефроза.

Развитие подбрюшинных узлов приводит к деформации контуров матки. При наличии множественных узлов матка приобретает

Скачано с портала MedWedi.ru

неправильную форму, резко меняется топография круглых связок и маточных труб, в отдельных казуистических случаях происходит поворот матки вокруг ее продольной оси. При подобной локализации узлов опухоли перекрут матки может развиваться постепенно. Характерные симптомы подобного осложнения могут и отсутствовать, и тогда перекрут обнаруживается только в процессе оперативного вмешательства.

Межмышечными или интрамуральными ЛМ называют узлы опухоли, расположенные непосредственно в толще мышечного слоя стенки матки. При этом увеличиваются объем полости матки и площадь поверхности эндометрия над узлами опухоли, нарушаются регионарное кровообращение, время начала менструального кровотечения, особенно при развитии множественных узлов опухоли значительного размера, существенно возрастают величина и продолжительность менструальной кровопотери при сохранении циклической трансформации эндометрия. Для этой формы заболевания характерны болезненные менструации. Опухоль достигает иногда значительного размера, матка приобретает шаровидную или асимметричную форму и в отдельных случаях приближается к величине ее при доношенной беременности. Слабая васкуляризация подобных форм опухоли с преимущественным развитием сосудов в капсуле узла и возможность сдавления их растущей опухолью способствуют возникновению циркуляторных нарушений с варикозными расширениями и тромбозами сосудов, отеком, геморрагическими инфарктами опухоли. Из числа вторичных изменений при этой форме опухоли чаще наблюдается отек узла, нередко с последующим гиалиновым перерождением стенок сосудов и полным их запустеванием. При длительном нарушении микроциркуляции и развитии отека в ткани опухоли развивается асептический некроз. При частичном или полном некрозе в узле развивается отек, при пальпации отмечается резкая болезненность, повышается температура тела. Подобного рода осложнения чаще возникают во время беременности или после родов.

В практической деятельности особого внимания гинеколога требуют больные с подслизистым ростом опухоли. Распознавание этой формы заболевания сопряжено с известными трудностями, и ошибочные диагнозы иногда приводят к длительному проведению неадекватных терапевтических мероприятий. Подслизистые узлы опухоли деформируют полость матки, они связаны со стенкой матки

Скачано с портала MedWedi.ru

широким основанием или, разрастаясь и как бы отшнуровываясь, сохраняют с ней связь на тонкой мышечной ножке (стебельчатая лейомиома). В дальнейшем, по мере роста узла, а также неизбежных сокращений окружающих его частей миометрия, ножка истончается, удлиняется, узел постепенно смещается в нижние отделы матки, а позднее может произойти его рождение. Подслизистая локализация ЛМ встречается у каждой 4—5-й больной с этим заболеванием. Клиника этой формы ЛМ у подавляющего большинства больных характеризуется кровотечениями по типу мено- и метроррагии. К типичным клиническим проявлениям подслизистых ЛМ относится также нарастающая по мере развития заболевания схваткообразная боль внизу живота и пояснице; при некрозе опухоли появляются жидкие, иногда буроватого цвета бели со зловонным запахом. Процесс роста узла опухоли и постепенное его рождение сопровождаются в периоды менструаций схваткообразной болью, происходит раскрытие маточного зева, и при влагалищном обследовании нередко удается пальцем достичь нижнего полюса опухоли. После окончания менструации зев вновь закрывается, что нередко затрудняет своевременное установление диагноза. В дальнейшем под влиянием интенсивных маточных сокращений опухоль рождается все большей своей частью, шейка матки сглаживается и укорачивается, происходит раскрытие наружного ее зева аналогично тому, как это происходит во время родового акта. Рождающийся миоматозный узел с явлениями некроза может быть ошибочно принят за саркому или неполный аборт. При небольшой величине узла размер матки не отличается от нормального. Рождение подслизистого узла очень редко приводит к такому грозному осложнению, как выворот матки. Последний развивается либо постепенно на фоне роста опухоли и схваткообразных сокращений мускулатуры матки, либо возникает внезапно при остром повышении внутрибрюшного давления.

Особую форму представляют шеечные ЛМ, которые чаще развиваются из надвлагалищной части шейки матки и располагаются в полости малого таза частично межсвязочно. Значительно реже узлы опухоли исходят из влагалищной части шейки матки и приобретают строение истинных фибром. Частота обнаружения шеечных ЛМ составляет 2—5 % общего числа больных с этим заболеванием. Развитие их относительно рано сопровождается появлением отдельных клинических симптомов даже при относительно небольших размерах узлов опухоли. Наиболее характерные симптомы — боль,

Скачано с портала MedWedi.ru

нарушения детородной функции и симптомы сдавления смежных органов. По мере роста узла постепенно развивается деформация шейки матки и может происходить смещение мочевого пузыря. Изолированное развитие узлов опухоли влагалищной части шейки матки встречается редко. В отличие от узлов другой локализации, их величина не уменьшается в размерах и после менопаузы.

Описанные выше клинические проявления заболевания при ЛМ характерны преимущественно для больных со значительным размером опухоли. В современных условиях, благодаря развитию более совершенных методов диагностики и большему вниманию врачей и пациентов к состоянию репродуктивного здоровья, опухоли значительных размеров встречаются редко, так же как и сопутствующие их развитию осложнения. Между тем уточнение формы и темпа роста опухоли очень важно для своевременного определения путей лечебного воздействия, в связи с чем детальному изучению клиники начальных проявлений заболевания необходимо уделять самое серьезное внимание.

Наиболее частым симптомом ЛМ, как указывалось, является маточное кровотечение, проявляющееся или в виде повышенной менструальной кровопотери (гиперполименореи) или (реже) ациклических кровотечений. Нормальная менструальная кровопотеря составляет 60—80 мл, увеличение ее свыше 80 мл приводит к развитию железодефицитной анемии, столь часто обнаруживаемой у носительниц ЛМ и иногда даже предшествующей выявлению опухоли. Причины кровотечений при ЛМ довольно разнообразны. Одно из ведущих мест в их генезе занимают изменения сократительной способности мышечной оболочки матки, нередко возникающие уже на ранних этапах развития опухоли или при последующем увеличении ее размера. Поскольку эти изменения зависят от локализации узлов по отношению к наружному и внутреннему слоям матки, менструальная кровопотеря может изменяться в процессе развития заболевания как в сторону увеличения (при тенденции к центрипетальному росту), так и в сторону постепенной нормализации (при эксцентричном направлении роста и смещении узлов кнаружи от полости матки). Кровотечения могут быть обусловлены и чисто механическими факторами, поскольку по мере развития опухоли возрастает площадь эндометрия. По данным литературы, при опухолях значительных размеров средняя площадь внутренней поверхности матки возрастает в 10—15 раз и достигает 225 $см^3$.

Скачано с портала MedWedi.ru

Беспорядочные кровянистые выделения из половых путей могут также быть обусловлены изъязвлениями эндометрия в области локализации подслизистого узла и/или в связи с хроническим эндометритом. К другим возможным причинам кровотечения относится нарушение кровообращения в толще мышечной оболочки матки вследствие расширения венозных сплетений эндо- и миометрия в сочетании с усилением артериального кровоснабжения в процессе аккомодации сосудистой сети к увеличению матки и/или нарушение процесса отслойки функционального слоя миометрия во время менструальноподобных кровотечений. Симптом кровотечения у больных ЛМ занимает особое место в клинике неотложной гинекологии, причем острота картины заболевания не всегда определяется величиной опухоли. Так, у части больных наличие даже больших подбрюшинных узлов опухоли матки не ведет к нарушениям менструации, тогда как у других тяжелые клинические проявления возникают уже при выявлении опухоли небольшого размера.

Болевые ощущения сопутствуют развитию ЛМ у каждой 3-й больной и могут быть обусловлены различными причинами. При межмышечной локализации узлов небольших размеров наблюдается альгодисменорея; схваткообразная боль характерна для подслизистых лейомиом, а также для перекрута ножки подбрюшинных узлов. Постоянная ноющая боль наблюдается при выраженном росте узлов, возникновении кровоизлияний в ткани опухоли, некрозе и дегенерации, ущемлении узлов опухоли в малом тазу, межсвязочном развитии опухоли, а также при сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий. Боль относится к числу непостоянных симптомов. Более постоянный характер болевые ощущения имеют место при некрозе подслизистых и межмышечных узлов значительных размеров. Симптомы сдавления соседних органов также чаще появляются при опухоли большой величины.

Особенности клинических проявлений заболевания при ЛМ связаны также с возрастными функциональными изменениями репродуктивной системы женщины. При отчетливой тенденции к обратному развитию опухоли после угасания функции яичников течение климактерического периода у данного контингента женщин приобретает ряд особенностей. К ним следует отнести склонность к более длительному сохранению стабильного овуляторного менструального цикла у части женщин, особенно у пациенток с быстрым ростом опухоли в переходном возрасте, и более позднему

Скачано с портала MedWedi.ru

наступлению менопаузы. С другой стороны, почти у 50 % больных к 45-летнему возрасту нарушается ритм менструаций и с возрастом прогрессивно возрастает частота климактерических нарушений менструальной функции.

Углубленное изучение патофизиологии системных нарушений в организме больных ЛМ и рассмотрение клинических проявлений заболевания дают представление о многообразных системных изменениях в организме женщины в процессе развития опухоли. Определенная часть выявляемых у данного контингента гинекологических больных патологических состояний относится к преморбидному фону и является проявлением сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, тогда как основные симптомы обусловлены непосредственным развитием опухоли и наиболее ярко выражены при быстром ее росте. Наряду с этим не менее важное значение для клинической практики имеют накопленные в процессе многочисленных наблюдений факты, свидетельствующие о том, что, казалось бы, при весьма благоприятном и малосимптомном течении заболевания и медленном росте небольших по размеру опухолей у больных может формироваться довольно сложный симптомокомплекс вторичных метаболических нарушений, степень тяжести которых пропорциональна длительности заболевания. Описанные закономерности расширяют возможности дифференцированного подхода к вопросам профилактики, ранней комплексной диагностики и выбора рационального метода лечебного воздействия [17, 21].

Диагноз и дифференциальная диагностика. Тщательно собранный гинекологический и общий анамнез, а также данные специального исследования при достаточной квалификации врача позволяют установить диагноз ЛМ без особых затруднений. Несмотря на это, диагностические ошибки и, особенно, неточности в диагнозе встречаются еще нередко как из-за недооценки отдельных клинических проявлений заболевания, так и вследствие недостаточно полного обследования больных без применения дополнительных методов исследования. Оценке качества жизни и состояния здоровья в процессе обследования и наблюдения данного контингента больных, наряду с учетом данных общего и специального обследования, может помочь использование алгоритмов ведения больных с ЛМ [87], а также целенаправленно адаптированных опросников, с помощью которых удается составить представление о выраженности и степени тяжести отдельных симптомов заболевания.

Скачано с портала MedWedi.ru

Наименьшие затруднения вызывает установление диагноза при подбрюшинном расположении узлов опухоли на широком основании и при наличии множественных межмышечных узлов. В подобных случаях при бимануальном обследовании удается пальпировать увеличенную за счет узлов опухоли матку плотной консистенции с неровной поверхностью. После соответствующей подготовки больной к осмотру и опорожнения мочевого пузыря и кишечника удается также получить представление о форме роста опухоли, ее локализации и размере и, в целом ряде случаев, о межсвязочном расположении узлов. Сопоставление размеров опухоли в процессе контроля за ее ростом (с помощью как обычного гинекологического обследования, так и вспомогательных методов) целесообразно проводить в идентичных условиях, в одни и те же сроки менструального цикла. При этом следует учитывать, что размер опухоли может оставаться стабильным в течение нескольких лет наблюдения.

Принято считать, что развитие ЛМ сопровождается медленным ростом, если в течение каждого календарного года степень увеличения ее размера не превышает 2—3 нед. беременности. Быстрый рост матки констатируют при увеличении ее размера за год до величины матки при сроке > 4 нед. беременности. При оценке общего размера матки с узлами ЛМ можно воспользоваться соответствующими ультразвуковыми критериями [66]. Использование дополнительных методов исследования особенно значимо при некоторых вариантах анатомического расположения узлов (подслизистые, межсвязочные, подбрюшинные узлы значительных размеров на длинной ножке, симулирующие опухоли экстрагенитальной локализации), сомнении в наличии беременности, подозрении на наличие лейомиосаркомы матки, а также невозможности исключить заболевания других органов малого таза и брюшной полости (опухоль яичников, хронические воспалительные заболевания придатков матки, эктопическая беременность, опухоль кишечника). В динамике наблюдения за больными ЛМ немаловажное значение имеет попытка определения особенностей опухолевого роста и предположений о выделении простой или пролиферирующей ее формы. Клиническое течение заболевания при пролиферирующей ЛМ характеризуется выраженной склонностью к быстрому росту, ациклическим маточным кровотечениям и выраженной анемии.

В процессе установления диагноза при ЛМ особое значение приобретают онкологическая настороженность и необходимость

Скачано с портала MedWedi.ru

дифференцировки выявляемой опухоли от лейомиосаркомы и ее патоморфогенетических вариантов, которые хотя и относятся к редкой патологии, но характеризуются чрезвычайно агрессивным течением. Клинические проявления и данные рутинного обследования не всегда помогают установить правильный диагноз до момента оперативного вмешательства и последующего гистологического исследования удаленной опухоли. Вместе с тем такие симптомы, как быстрый рост опухоли, маточные кровотечения по типу менометроррагий и межменструальных кровотечений, постоянная боль внизу живота, требуют проведения соответствующего дифференциального диагноза и срочного гистологического исследования удаляемого препарата.

В современных условиях при обследовании больных ЛМ используется широкий спектр специальных методов исследования — ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических и др. Наиболее распространенным (практически облигатным) стал ультразвуковой метод, который открывает возможности для определения размера опухоли, динамического контроля за темпом ее роста и эффективностью адъювантного лечения. УЗИ с помощью влагалищного датчика принято производить в целях одновременной и объективной оценки состояния эндометрия в пределах 5—7-го дня менструального цикла. Метод наиболее информативен при межмышечной и подбрюшинной локализации опухоли, причем изменения внутренних структур миометрия при таких дегенеративных процессах, как гиалиновая дегенерация, некроз, обызвествление, способствуют появлению неравномерно расположенных отражений акустических сигналов. Метод УЗИ оказывает существенную помощь в выявлении внутреннего эндометриоза матки. Следует однако помнить, что УЗ-сканирование, будучи ценным диагностическим методом, является вместе с тем только вспомогательным методом исследования. В связи с этим рациональное его применение требует предварительной клинической ориентации в отношении локализации, формы и консистенции узлов опухоли и состояния придатков матки. Только в этих условиях удается получить исчерпывающую информацию, необходимую для решения вопросов стратегии и тактики.

В последние годы, особенно после введения в клиническую практику с лечебной целью метода эмболизации маточных сосудов, большое значение приобрело УЗИ маточного кровотока, которое используется и для диагностики, и для оценки эффективности

Скачано с портала MedWedi.ru

лечебного воздействия. Одним из вариантов метода является УЗИ с дуплексным ангиосканированием, позволяющее получать одновременное изображение сосуда в двухмерной проекции и допплеровских кривых скоростей кровотока с цветным допплеровским картированием на мультичастотном аппарате Acuson 128 (P/10) при использовании влагалищного датчика частотой 7 МГц.

Сравнение диагностической значимости метода трансвагинального УЗИ и все больше входящего в клиническую практику метода магнитного резонанса (МР) при обследовании больных со сравнительно небольшим размером опухоли показало сходные результаты. По результатам сопоставления точности последовательного использования этих методов перед гистерэктомией в рамках двойного слепого исследования 106 женщин пременопаузального возраста, узлы ЛМ были обнаружены с одинаковой точностью при использовании каждого из этих методов: для МР чувствительность метода составила 0,99, специфичность 0,86; для трансвагинального УЗИ — 0,99 и 0,91 соответственно. Результаты оказались идентичными при наличии в матке от 1 до 4 узлов опухоли и общем ее объеме < 375 мл. При использовании УЗ-контроля с целью объективной оценки размера матки используются формулы, предложенные для вычисления размеров эллипсовидных опухолей [87]. При сопоставлении величины матки в $см^3$ с общепризнанными размерами, соответствующими срокам беременности в неделях, как уже указывалось, может быть использована специальная таблица [66].

УЗ-сканирование может быть использовано и непосредственно в процессе оперативного вмешательства (интраоперационная ультрасонография) с целью выявления макроскопически не определяемых узлов опухоли, что имеет значительную ценность особенно у страдающих бесплодием женщин, так как макроскопически во время операции не всегда идентифицируются узлы опухоли диаметром около 2 см межмышечной и межмышечно-подбрюшинной локализации [4, 88]. Объективную информацию о локализации и размерах ЛМ позволяют получить также и разнообразные методы рентгенологического исследования, детальное описание которых можно найти в более ранних наших руководствах. Вместе с тем в последние годы рентгенопельвиография, флебография и гистерография все чаще уступают место более совершенным методам — ядерному магнитному резонансу, различным малоинвазивным методам эндоскопического исследования и др.

Скачано с портала MedWedi.ru

Схематическое изображение контуров полости матки при различной локализации узлов ЛМ представлено на рис. 4.12 [55], а на рис. 4.13 — при внутреннем эндометриозе, представление о которых играет важную роль в процессе проведения дифференциального диагноза. При подслизистом или межмышечном расположении узлов с центрипетальным ростом, исходящих из передней или задней стенки матки ближе к одному из трубных ее углов, полость матки асимметрична, с удлинением, расширением и закруглением одного из углов, иногда с участками просветления. При центральном расположении подслизистого узла, исходящего из передней или задней стенки матки, контуры полости имеют округлую форму с участками просветления или дефектами наполнения, которые более четко выявляются при нетугом заполнении полости матки контрастным веществом. Чашеобразная форма полости с неровными контурами в дне, дефектами наполнения или участками просветления более характерна для подслизистого узла опухоли, исходящего из передней или задней стенки ближе к дну матки. При расположении подслизистого узла ближе к области внутреннего зева полость матки приобретает треугольную форму с закругленными боковыми контурами. Вытянутая форма полости матки со смещением в сто-

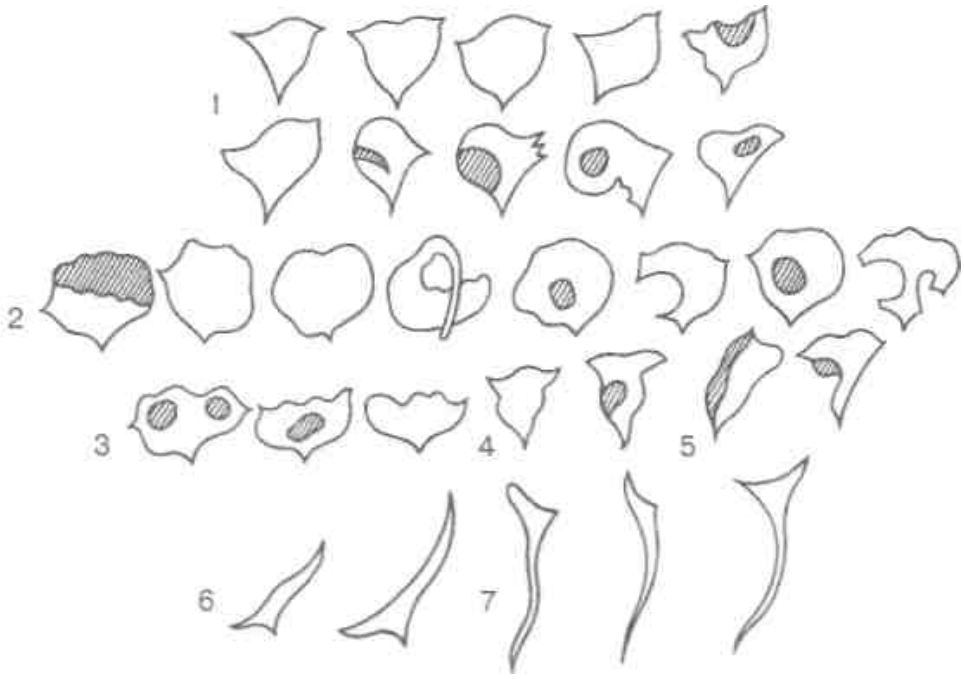


Рис. 4.12. Схематическое изображение контуров полости матки при различной локализации миоматозных узлов

Скачано с портала MedWedi.ru

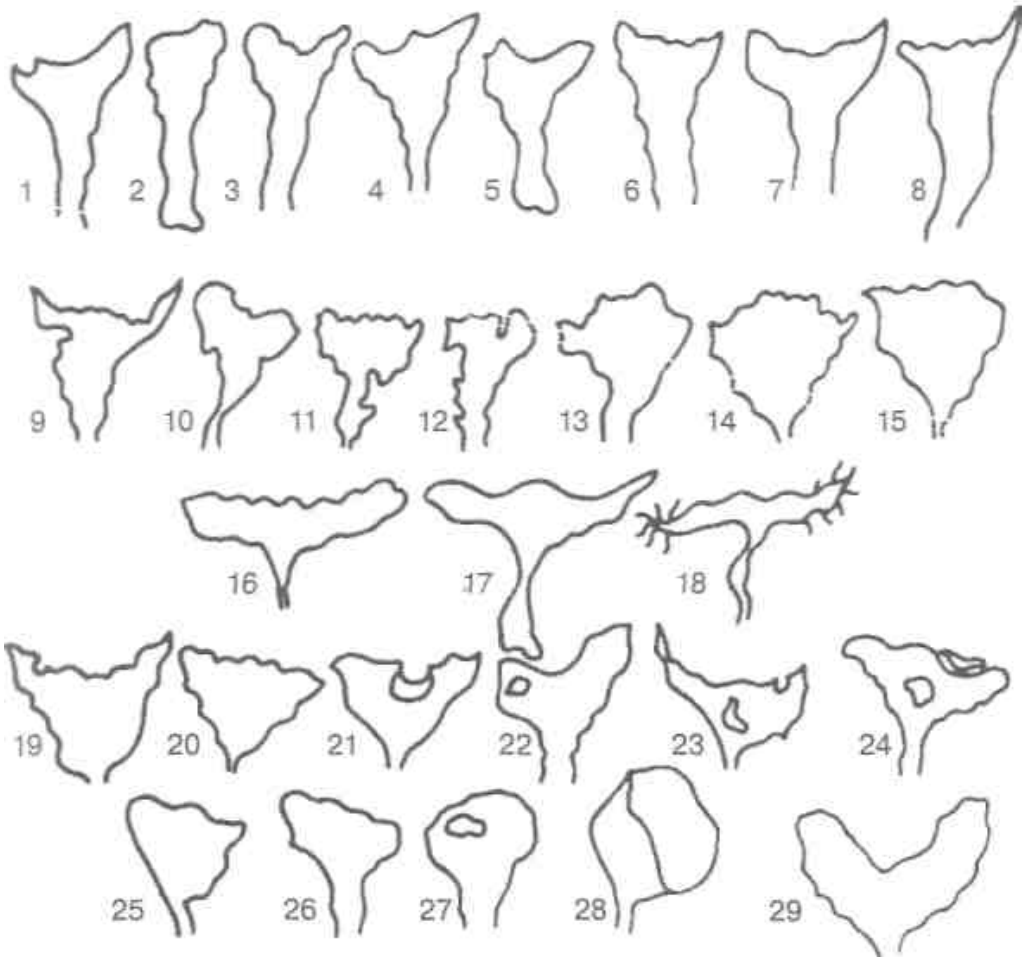


Рис. 4.13. Схематическое изображение контуров полости матки при внутреннем эндометриозе матки

рону и дефектом наполнения по боковому контуру с выпячиванием и закруглением противоположного контура характерна для узлов подслизистой локализации, исходящих из ребра матки, тогда как серповидная или в виде полумесяца форма отмечается при межмышечных узлах большого размера, располагающихся в дне матки.

Для уточнения состояния репродуктивной системы при ЛМ все чаще прибегают, как уже указывалось, к использованию метода МР, дающего возможность количественного определения интенсивности сигналов и, тем самым, размеров исследуемого объекта. Метод получил распространение при обследовании пациенток после артериальной эмболизации a. uterinae, так как при этом характеристика интенсивности сигналов дает возможность оценить кровоснабжение узлов опухоли и прилежащего миометрия. Изменение сигналов

Скачано с портала MedWedi.ru

свидетельствует о развитии геморрагических инфарктов и снижении интенсивности кровоснабжения в ткани опухоли и миометрия.

Краткий перечень патологических состояний и клинических признаков, характерных для ЛМ, так же как и сопутствующих ее развитию других патологических состояний репродуктивной системы, и необходимость дифференциации с угрожающими жизни онкологическими заболеваниями требуют детальной оценки состояния всех отделов репродуктивной системы женщины, особенно яичников и эндометрия, как в периоде выявления опухоли, так и в ходе динамического наблюдения и/или в периоде предоперационного обследования. Особо важное практическое значение имеет адекватное проведение дифференциального диагноза между ЛМ, внутренним эндометриозом и саркомой матки.

Основанием для предположения о сочетании ЛМ с внутренним эндометриозом матки (аденомиозом) может служить выявление на фоне типичной для ЛМ картины заболевания характерных для эндометриоза клинических проявлений, которые представлены в разд. 4.5.

Все большее распространение при обследовании состояния различных отделов репродуктивной системы у больных ЛМ получают эндоскопические методы исследования — лапаро-, кульдо-, гистеро- и кольпоцервикоскопия. Что касается гистероскопии, то целесообразность и эффективность ее использования в целях диагностики и лечения при ЛМ убедительно продемонстрирована многими исследователями [85]. Применение гистероскопии в комплексе с другими методами позволяет существенно снизить процент диагностических ошибок и своевременно выбрать рациональный метод лечебного воздействия. Учитывая, что гистероскопическому исследованию подвергаются лишь отдельные больные с ЛМ, которые страдают главным образом кровотечениями, в общий план обследования больных, особенно при консервативно-выжидательной тактике ведения, рекомендуется включать систематическое исследование состояния эндометрия (цитологическое исследование содержимого полости матки, гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки шейки и тела матки, полученного как с помощью обычного выскабливания под гистероскопическим контролем, так и путем вакуум-кюретажа).

Вариабельность клинического течения заболевания при ЛМ и нередкая необходимость длительного наблюдения за использо-

Скачано с портала MedWedi.ru

ванием различных методов адъювантного медикаментозного воздействия с целью торможения роста опухоли делают особенно значимым соблюдение принципа онкологической настороженности с адекватным проведением дифференциального диагноза. Одной из наиболее острых проблем в этом направлении является необходимость исключения лейомиосаркомы матки, при которой отмечается сходство ряда клинических проявлений с симптомами, обусловленными ЛМ матки.

Результаты клинических наблюдений на протяжении последних десятилетий свидетельствуют о том, что саркома матки встречается у 1 из 250—400 женщин, наблюдающихся по поводу ЛМ; среди же всех злокачественных опухолей матки частота сарком равна 3—5 %, или 1,7:100 000, женщин от 20 лет и старше. В последние годы появились отдельные сообщения относительно парадоксального (эстрогенного) эффекта тамоксифена — в виде развития ЛМ — при длительной адъювантной терапии больных раком молочной железы в постменопаузальном периоде. Проведению дифференциального диагноза между ЛМ и лейомиосаркомой матки может способствовать использование ангиографии, пункционной биопсии, допплерометрии, ядерного магнитного резонанса и, особенно, позитронной эмиссионной томографии, а среди иммуногистохимических маркеров — определение Ki-67, *p53* и ПР.

Соответствующий алгоритм обследования для определения стратегии и тактики при различных формах и моделях ведения больных ЛМ с позиций доказательной медицины приведен в пособии для врачей [87] соответственно четырем формам этого заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

D25.0 — подслизистая лейомиома.

D25.1 — интрамуральная лейомиома.

D25.2 — субсерозная лейомиома.

D25.3 — лейомиома матки неуточненная.

Таким образом, эффективность лечения больных ЛМ определяется рациональным построением диагноза, который, кроме непосредственного выявления опухоли и основных ее характеристик, требует уточнения формы роста, определения размера и темпа ее развития. Важное значение имеет оценка состояния всех отделов репродуктивной системы и сопутствующих развитию опухоли гинекологических и общесоматических заболеваний. В каждом конкретном случае должен быть определен минимальный спектр диагности-

Скачано с портала MedWedi.ru

ческих тестов, необходимый для постановки диагноза, осуществления динамического контроля за течением патологического процесса и оценки эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Адъювантная терапия. Становление адъювантной терапии при ЛМ имеет длительную историю, хронология которой совпадает с созданием лекарственных соединений, способных оказывать воздействие на различные структуры репродуктивной системы женщины — от гормонально-чувствительных тканей органов-мишеней до гипоталамических центров. Этот широкий спектр лекарственных соединений включает агонисты и/или антагонисты половых гормонов — гестагены, антигестагены, антиэстрогены, антигонадотропины и аГнРГ. Общим патофизиологическим феноменом, воспроизведение которого необходимо для достижения эффекта торможения роста и/или уменьшения размеров опухоли, являются временное и обратимое угнетение функции яичников и, в большинстве случаев, десенситизация гипофиза и наступление псевдоменопаузы. Определение гормональной чувствительности опухоли позволяет определить перспективы использования разнообразных препаратов на уровень содержания ЭР и ПР в ткани опухоли и служит основой антигормональной стратегии при ЛМ.

Современная терапевтическая концепция требует особого внимания к периоду раннего выявления опухоли. Успех назначения адъювантного медикаментозного воздействия в раннем периоде развития опухоли как в отношении симптомов заболевания, так и тормозящего влияния на рост опухоли определяется своевременным выявлением сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, коррекцией нарушенных гормональных соотношений и волемических и метаболических нарушений.

Прогестагены. С этим классом гормональных препаратов связаны первые попытки адъювантного воздействия при ЛМ. По химической структуре вошедшие в клиническую практику прогестины являются производными С21 (прогестерон, ретропрогестерон и эфиры 17а-ОП), С19 (лишенные метильной группы в 19-м положении производные тестостерона) и эфиры нороксипрогестерона (норэтиндрон, примолют-нор, норколют, норэтистерона ацетат) и С18 (производные нортестостерона и дезоксинортестостерона) стероидов. Два вида фармакодинамического эффекта прогестинов привлекают к себе внимание в связи со стремлением оказать путем

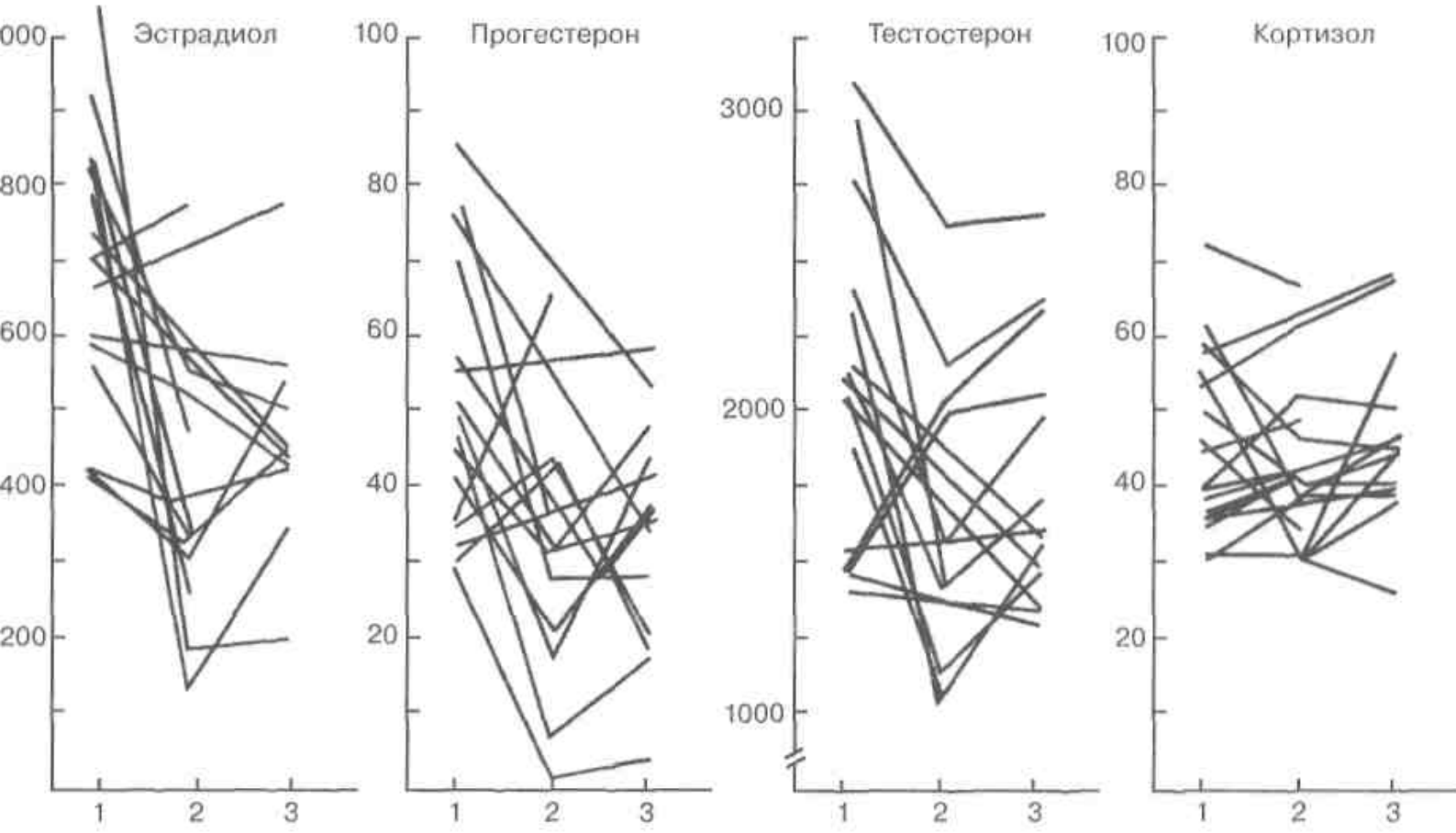
Скачано с портала MedWedi.ru

их применения тормозящее влияние на рост опухоли — это свойственные им антиэстрогенный и антифиброматозный эффекты.

Наш опыт применения прогестагенов основан на анализе наблюдений 434 пациенток 22—44 лет (средний возраст— 34,6 ± 0,-6 лет), из которых 209 больных имели ЛМ небольшого размера, 57 — гиперплазию или полипы эндометрия. Различными сочетаниями указанных гиперпластических процессов эндо- и миометрия, включая и начальные стадии внутреннего эндометриоза матки, страдали 168 пациенток. Клинический эффект норэтистерона (НЭТ) был изучен у 317 женщин, который назначался в дозе 5 мг с 16-го по 25-й день цикла в 1-6, 10-15, 20-25-м менструальных циклах в сочетании с другими воздействиями. В дни приема препарата больным назначали средства, защищающие желудочно-кишечно-печеночный комплекс (подогретые минеральные воды, свежеприготовленные овощные соки, а также мочегонные препараты на день отмены норколута на фоне общего соблюдения диетического режима), а в перерывах между курсами гормонотерапии — комплекс витаминов группы В в первой и группы А и С во второй половине цикла. В комплекс лечебных мероприятий также был включен 3-месячный цикл приема микродоз нейролептических препаратов [23].

Положительное влияние различных аналогов норстероидов (норколут, примолют-нор) обусловлено их многосторонним биологическим эффектом, включающим воздействия не только на отдельные звенья репродуктивной системы женщины, но и на минералокортикоидную функцию надпочечников. Тенденция к торможению роста была отмечена в 41 % наблюдений, а уменьшение объема опухоли — в 46 %. В процессе лечения у всех женщин имел место стабильный менструальный цикл продолжительностью от 27 до 30 дней. Кровотечения отмены во всех случаях, кроме 4 наблюдений, наступали в течение 48—72 ч после отмены препарата, а характер и продолжительность менструальноподобных кровотечений не отличались от параметров нормальной менструации. На фоне приема НЭТ отмечено существенное снижение содержания в плазме периферической крови трех основных стероидных гормонов ($Э_2$, прогестерон, тестостерон), секретируемых тканью яичников, со сдвигом гормональных соотношений в сторону относительного преобладания андрогенов, причем снижение концентрации $Э_2$ и прогестерона происходило преимущественно у пациенток с высоким содержанием их в исходном цикле обследования (рис. 4.14). Вместе

Скачано с портала MedWedi.ru



4.14. Влияние НЭТ на секрецию половых стероидов (а) (*1* — до лечения; *2* — цикл лечения; *3* — цикл от
ы) и концентрацию $Э_2$ в крови и $Э_2$ и его рецепторов в цитозоле эндометрия *(б)* (*1* — до лечения; *2* — цик
отмены) больных миомой матки репродуктивного возраста

Скачано с портала MedWedi.ru

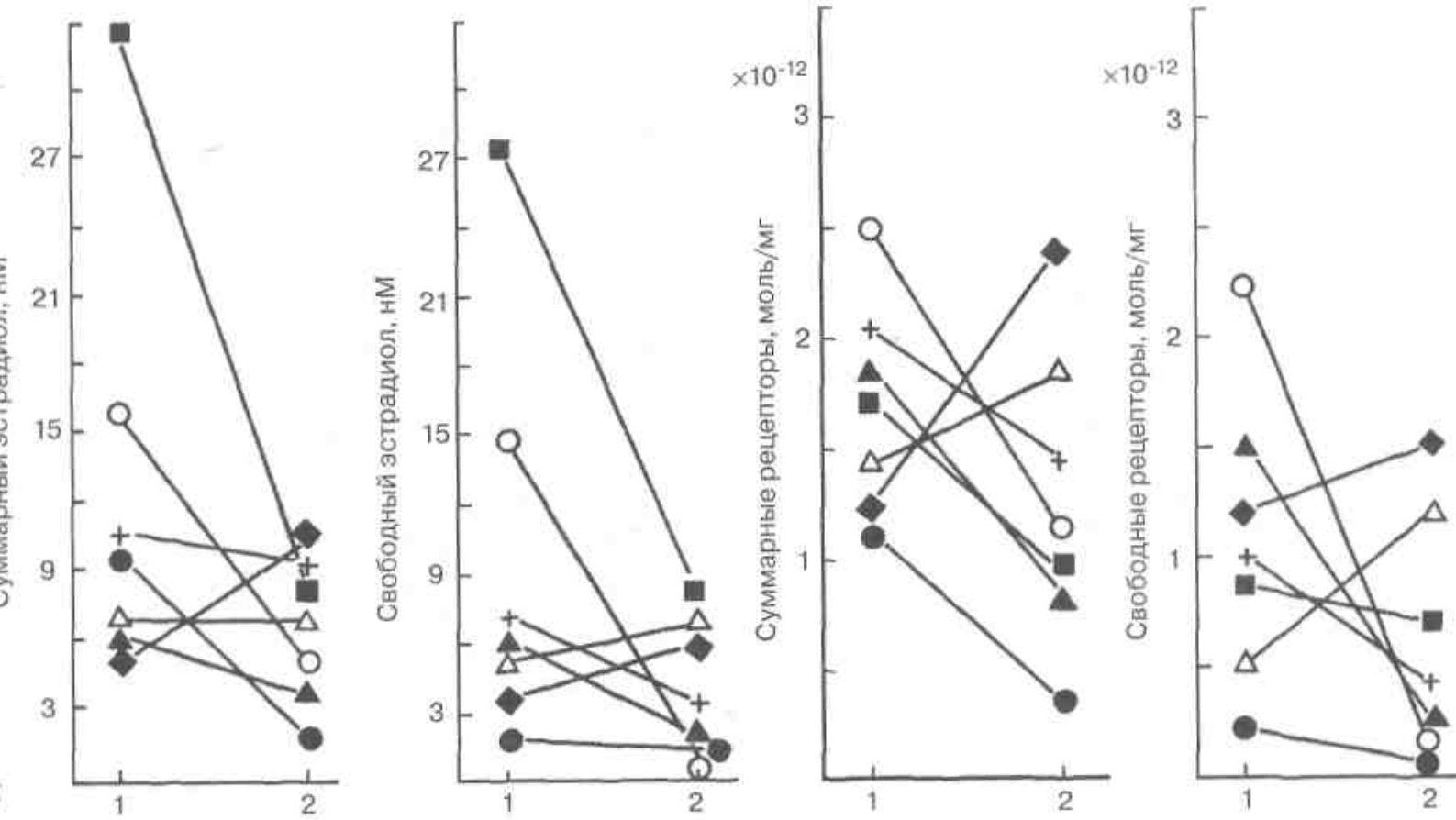


Рис. 4.14. *Окончание*

Скачано с портала MedWedi.ru

с тем практически у всех пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы цикла и у части больных с ановуляцией произошло восстановление свойственных нормальной циклической гормональной секреции яичников и строения эндометрия [23]. Чувствительность ткани ЛМ к гормональным воздействиям, в частности после предоперационного назначения НЭТ, была показана при изучении образцов ткани узлов ЛМ у 22 пациенток с опухолью, подвергшихся операции во второй половине цикла за 1—2 дня до ожидаемой менструации (рис. 4.15). У больных, не получавших гормонального лечения, ЭР+ оказались 50 % исследованных образцов, ПР+ и ГР+ — свыше 60 %, АР+ — 16,7 %. Все 4 вида рецепторов обнаружены одновременно в 16,7 % исследованных образцов опухоли [55].

Кроме описанных выше клинических эффектов НЭТ, наш практический опыт позволяет отнести к числу наиболее существенных результатов воздействие на состояние матки при ЛМ под влиянием этого препарата. В процессе достаточно длительного назначения НЭТ (до 6—8 мес.) в циклическом режиме и в умеренных дозах нередко удается наблюдать изменения консистенции и конфигурации матки. Постепенно выявляется пальпаторно более четкая дифференциация узлов опухоли от окружающего неизмененного миометрия, а также нередко и их миграция на фоне нормализации морфофункциональных особенностей миометрия. Соответственно этому меняются и клинические проявления заболевания: эксцентрическое смещение узлов сопровождается сокращением объема менструальной кровопотери, уменьшением анемии и исчезновением болевых ощущений. Феномен более четкой дифференциации опухоли перед оперативным вмешательством существенно облегчает выполнение миомэктомии и делает ее более эффективной. Отсутствие эффекта чаще наблюдается при срединном расположении узлов опухоли в миометрии или центрипетальном их росте и требует изменения врачебной тактики. Благоприятное воздействие на волемические параметры кровообращения и показатели водно-минерального обмена являются дополнительным свидетельством целесообразности применения прогестинов норстероидного ряда как в процессе диспансерного наблюдения, так и в ходе подготовки к миомэктомии пациенток репродуктивного возраста при умеренных размерах узлов опухоли и неизмененной конфигурации полости матки [21]. У женщин переходного возраста, страдающих дисфункциональными маточными кровотечениями, предпочтение отдается

Скачано с портала MedWedi.ru

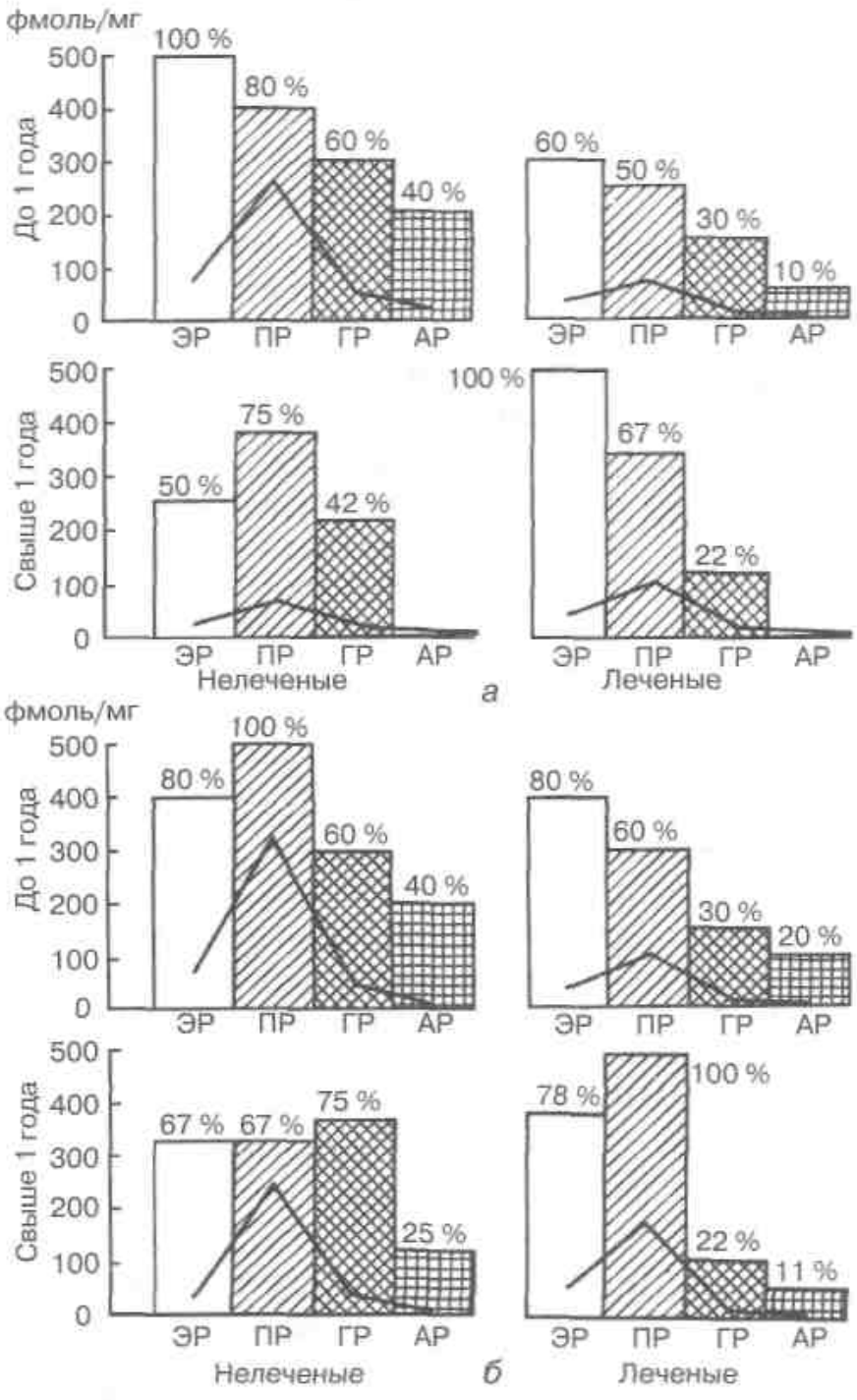


Рис. 4.15. Среднее содержание рецепторов стероидных гормонов *(сплошная линия)* и доля рецепторположительных опухолей и миометрия у больных, получавших и не получавших гормональное лечение (по [55]):

а — без опухоли матки; б— при наличии миомы матки; *ЭР*— эстрогенные рецепторы; *ПР*— прогестероновые рецепторы; *ГР*— глюкокортикоидные рецепторы; *АР*— андрогеновые рецепторы

Скачано с портала MedWedi.ru

кратковременному назначению прерывистых курсов (в пределах 3 мес.) комбинированных эстроген-гестагенных соединений.

Антипрогестагены. Несмотря на клинический эффект, достигаемый при применении прогестинов, так же как и аГнРГ, у пациенток с ЛМ матки, длительное применение этих препаратов ограничено из-за риска развития разнообразных побочных эффектов, обусловленных развивающейся гипоэстрогенией и, соответственно, повышением риска метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Попытки преодоления и предупреждения симптомов развивающейся гипоэстрогении путем дополнительного назначения препаратов половых стероидных гормонов по типу ЗГТ в значительной степени нивелируют желаемый клинический эффект и существенно снижают степень уменьшения размеров опухоли. Между тем признание прогестероновой гипотезы в инициировании каскада молекулярно-генетических процессов, свидетельствующей о существенной роли прогестерона и его рецепторов в процессе роста и развития опухоли, послужило основанием для использования антипрогестинов в целях воздействия на ЛМ. Как известно, первым препаратом этого ряда из числа вошедших в клиническую практику явился мифепристон (RU-486), что явилось важным этапом в развитии репродуктивной эндокринологии. В последующем были запатентованы и другие аналоги антипрогестагенных препаратов (онапристон, лилопристон, пенкрофтон).

В клинической практике мифепристон, представляющий собой 1 ip-диметил-амино-фениловое соединение с высокой степенью сродства к ПР и ГР, являющийся поэтому потенциальным антагонистом этих гормонов и, как известно, часто используемый для медикаментозного прерывания беременности, получил широкое применение. Побочные эффекты мифепристона выражены слабо и обусловлены преимущественно антиглюкокортикоидными воздействиями. Клинический же эффект мифепристона нашел применение в качестве адъювантного средства при лечении гормонозависимых опухолей и нарушений репродуктивной системы женщины, которые резистентны к химиотерапевтическим и радиационным воздействиям.

Большинство исследователей пришли к выводу, что оптимальной дозой мифепристона, позволяющей уменьшить в течение 12 нед. объем опухоли на 50 %, является доза 25 мг/сут. При целенаправленном сопоставлении эффективности меньших доз мифе-

Скачано с портала MedWedi.ru

пристона (10 и 20 мг), назначаемых больным с симптомной ЛМ с 1-3-го дня менструального цикла (одновременно с возникновением нарушений функции яичников), у пациенток обеих групп исчезли болевые ощущения внизу живота и отмечалось повышение гемоглобина. Степень уменьшения величины матки после приема исследованных двух доз мифепристона в течение 12 нед. оказалась практически одинаковой: 41,4% при приеме 10 мг/сут и 43,0% — 20 мг/сут. Однотипными оказались и побочные явления. На основе этих исследований было сделано заключение о целесообразности назначения 10 мг мифепристона в качестве суточной дозы для лечения больных со значительным размером опухоли, для предоперационной подготовки анемизированных больных и/или в качестве основного метода лечения женщин перименопаузального возраста с симптомной лейомиомой. Наряду с этим в литературе встречаются упоминания о положительном эффекте использования на протяжении 3 мес, наоборот, более высоких дозировок препарата — до 50 мг/сут, что свидетельствует о необходимости индивидуального подбора суточных доз препарата.

При сопоставлении клинического эффекта мифепристона (25 мг/сут) и леупролида ацетата (3,75 мг/мес. внутримышечно) при оценке воздействия на размер опухоли методом цветной допплерометрии было отмечено более значимое повышение индекса резистентности в a. uterinae под влиянием мифепристона в сравнении с леупролида ацетатом — на 40 и 21 % соответственно. Полученные данные позволили сделать заключение о том, что снижение кровотока в a. uterinae является одним из основных патогенетических механизмов, способствующих под влиянием лечебного воздействия уменьшению величины матки и объема кровопотери у больных ЛМ во время операции. В другом сравнительном исследовании, продолжавшемся также 3 мес, была продемонстрирована эффективность меньших доз мифепристона (12,5 мг/сут) в сравнении с агонистами ГЛ (150 мкг аГнРГ подкожно ежедневно). Количество пациенток с уменьшением размеров ЛМ в пределах > 20 % было идентичным в каждой из этих когорт — 90 и 91,1 %. Однако по прекращении медикаментозного воздействия исходная величина узлов опухоли восстановилась у заметно большего числа пациенток, получивших аГнРГ, нежели мифепристон — в 40 и 17,8% наблюдений соответственно.

Клинический эффект мифепристона у больных ЛМ реализуется на фоне снижения гормональных влияний до уровня фазы роста

Скачано с портала MedWedi.ru

и созревания фолликула ($p < 0,001$) и более существенного снижения содержания ЭР и ПР в ткани опухоли экспериментальной группы больных в сравнении с группой контроля. В этой серии исследований под влиянием назначения мифепристона в дозе 25 мг/сут в течение 90 дней 20 больным с ЛМ, в сравнении с идентичной по основным клиническим параметрам контрольной группой также из 20 человек, было установлено снижение величины ЛМ на 37,3 ± 19,0%, а общего объема матки — на 27,4 ± 21,9%. У большей части пациенток уменьшение размеров опухоли сочеталось с существенным снижением уровня содержания ПР [216].

Агонисты гонадолиберина. Как известно, ГЛ (или ГнРГ) является декапептилом и секретируется в гипофизиотропной зоне гипоталамуса в цирхоральном пульсирующем ритме с интервалом в 90 мин. Достигая передней доли гипофиза через систему портальных сосудов, ГнРГ связывается со специфическими рецепторами на мембране гонадотрофов и стимулирует синтез и освобождение гонадотропных гормонов, которые в свою очередь стимулируют стероидогенез в яичниках. В то время как пульсирующие выбросы ГЛ поддерживают секрецию гонадотропных гормонов, длительное применение производных ГЛ, обладающих свойствами агонистов, приводит к утрате чувствительности рецепторов гипофиза с последующей его десенситизацией, быстрым снижением интенсивности секреции гонадотропных гормонов и развитием обратимого гипоэстрогенного состояния — псевдоменопаузы. Медикаментозная псевдоменопауза после начала приема данной группы препаратов наступает в течение первых 2—6 нед., что и используется в гинекологической клинике для лечения различных гормонозависимых состояний — ЛМ, эндометриоза, ППС, СПКЯ и предменструального синдрома.

Последние два десятилетия характеризуются пристальным вниманием к изучению особенностей фармакодинамического эффекта аГнРГ при ЛМ. Разнообразные препараты аГнРГ назначаются при ЛМ как с целью обратного развития сопутствующих клинических проявлений, так и, главным образом, для уменьшения величины опухоли. Достигаемый при этом эффект имеет преимущества для производства миомэктомии любым хирургическим доступом в связи с уменьшением объема опухоли и улучшением обзора операционного поля вследствие снижения кровотока в a. uterinae и уменьшения объема кровопотери во время операции. Данная группа препаратов используется не только в качестве адъювантного воздействия перед

Скачано с портала MedWedi.ru

хирургическим вмешательством, но также (с определенными ограничениями) и в виде длительной монотерапии. Последняя может быть назначена пациенткам при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству или при стремлении избежать его у женщин репродуктивного возраста. Однако к настоящему времени одним из основных показаний для клинического применения аГнРГ является предоперационная подготовка, которая существенно облегчает производство гистер- и миомэктомии.

После установления структуры эндогенного ГЛ было синтезировано большое количество аналогов с различными модификациями его молекулы путем замещения аминокислот в различных положениях. В результате преобразований в пептидной цепи в положении 6 или 10 аминокислотной структуры ГЛ были созданы аналоги, характеризующиеся большей активностью с усилением специфических его свойств в 40—200 раз в сравнении с нативным (эндогенным) гормоном. Образующийся после связывания с рецепторным белком комплекс, являющийся аГнРГ, проникает в гонадотропные клетки гипофиза и включается в механизмы, обеспечивающие основу его десенситизации и развивающегося в последующем гипогонадизма.

После внутримышечного введения 3,75 мг депо-формы аГнРГ концентрация ЛГ и ФСГ в крови стремительно возрастает, достигая максимума через 4 ч с постепенным снижением ее ниже нормального уровня в течение последующих 2 нед. Концентрация ЛГ остается ниже порога чувствительности метода определения в течение 7 нед., уровень содержания ФСГ в плазме периферической крови восстанавливается до уровня ранней фолликулиновой фазы цикла. Биологическая же активность гормона, судя по распространенной точке зрения, при этом не меняется. Повышенное высвобождение гонадотропинов сопровождается возрастанием концентрации $Э_2$ в середине и конце фазы роста и созревания фолликула, после чего последняя снижается до уровня, наблюдающегося в постменопаузе, и сохраняется таковой после введения однократной дозы препарата до 6-й недели. Полная же деградация одной полимерной микросферы большинства депо-препаратов происходит в течение 30—35 дней. Повторное введение препарата в депо-форме вызывает устойчивое подавление функции гипофиза.

Основным компонентом в механизме клинического эффекта аГнРГ является гипоэстрогения, на фоне которой проявляется сочетание ряда воздействий: среди них преобладают уменьшение кровос-

Скачано с портала MedWedi.ru

набжения матки вследствие прямой блокады находящихся в стенке a. uterinae гормональных рецепторов и связывание активного соединения со специфическими рецепторными белками непосредственно в ткани опухоли. В клинической практике используются различные способы введения препаратов аГнРГ — подкожный, внутримышечный, интраназальный. В большинстве препаратов агонист растворен в полимерных сферических микрочастицах [поли(DL-лактид-когликолиле)], которые разлагаются в организме. Определенные преимущества имеют депо-препараты, которые обеспечивают высвобождение активного ингредиента в основном на протяжении 4 нед., хотя следы препарата обнаруживаются и в более поздние сроки после его введения. Этот уровень ЛГ сохраняется, судя по данным литературы, в течение 7 нед., тогда как концентрация ФСГ имеет тенденцию к восстановлению до уровня, характерного для ранней фазы роста и созревания фолликула. Лечение начинают со 2—5-го дня менструального цикла, а методом выбора является назначение депо-форм аГнРГ в дозе 3,75 мг каждые 4 недели.

Согласно результатам пилотных исследований, спустя 6 мес. после начала лечения объем матки и опухоли уменьшается в среднем на 50 %, хотя у отдельных пациенток эффект колеблется в пределах от 0 до 100%. Степень же уменьшения объема матки находится в обратной корреляционной зависимости от степени изменений концентрации $Э_2$ в плазме периферической крови по время лечебного воздействия [133, 165, 166]. По мнению некоторых исследователей, эффект воздействия на величину опухоли можно прогнозировать уже через месяц после введения 1-й дозы препарата, так как особенности влияния на величину менструальной кровопотери и сопутствующую анемию у большинства больных проявляются уже спустя месяц после начала лечения, а облегчение боли и чувства давления внизу живота благодаря уменьшению объема матки — в течение первых 2-х месяцев. После прекращения ежемесячного введения депо-форм аГнРГ менструальный цикл восстанавливается в течение следующих 8—12 нед., довольно быстро восстанавливается и исходный объем матки. Имеются данные, что клинический эффект аГнРГ в большей степени обусловлен индивидуальной чувствительностью ткани опухоли к уровню эстрогенных влияний, нежели абсолютной его степенью.

По данным большинства исследований, наиболее значительное уменьшение объема ЛМ под влиянием аГнРГ происходит в течение

Скачано с портала MedWedi.ru

первых месяцев лечения и не зависит от величины матки. При наблюдении более 300 пациенток с ЛМ, получавших аГнРГ, уменьшения размера опухоли не было отмечено или оно было выражено незначительно примерно у 10% обследованных. У ряда пациенток оно происходило за счет уменьшения массы миометрия, а не узлов опухоли [199]. Эффект лечения выражен слабо при гиалиновом перерождении опухоли и/или преимущественном содержании в ней коллагеновой ткани. Узлы ЛМ на ножке или в случае обнаружения в них кальцификатов обратному развитию под влиянием лечения аГнРГ не подвергаются.

В одном из исследований клинический эффект по уменьшению размера опухоли был сопоставлен с содержанием ЭР и ПР в удаленных узлах. При отсутствии ЭР и ПР узлы опухоли уменьшились приблизительно на 10 %, при обнаружении ПР и отсутствии ЭР — около 30 %, тогда как при одновременном обнаружении в образцах обоих рецепторов уменьшение размера опухоли достигало 88 %. Проведенные исследования показали также, что при отсутствии выраженного эффекта в течение первых 2-х месяцев применения аГнРГ следует считать, что дальнейшее лечение нецелесообразно.

В реализации терапевтического эффекта различных препаратов аГнРГ на ткань ЛМ и интактный миометрий участвуют воздействия не только на эндокринную, но и на ауто- и паракринную системы — на ФР, пролиферативный потенциал, апоптоз и ангиогенез в ткани опухоли, на синтез РНК и ТФР-Р,. Снижение индекса пролиферации происходит особенно выраженно на 4-й неделе лечения.

В механизме воздействия аГнРГ на процесс роста и развития ЛМ, наряду со снижением уровня эстрогенных влияний, определенную роль играет также прямое воздействие данной группы препаратов на соответствующие рецепторы в ткани миометрия и опухоли. Рецепторы ГнРГ были обнаружены в интактном миометрий, плаценте и ткани опухолей молочной железы и миометрия. Наличие рецепторов ГнРГ в ткани ЛМ и миометрия и участие их в механизме клинических эффектов аГнРГ, наряду с участием ТФР-в1 при ЛМ, получило подтверждение и в более поздних исследованиях. На основе полученных результатов было высказано предположение о том, что механизм происходящего под влиянием аГнРГ сморщивания ткани узлов ЛМ лишь частично реализуется путем повреждения ДНК в ядрах клеточных элементов опухоли и, следовательно, может

Скачано с портала MedWedi.ru

осуществляться и опосредованно — благодарю изменению степени эстрогенных влияний на тканевом уровне.

Что же касается длительности предоперационного назначения препаратов аГнРГ для достижения желаемого эффекта в отношении уменьшения объема опухоли, то этот вопрос требует индивидуального решения, так как максимальное уменьшение размера опухоли наступает у отдельных пациенток в разные сроки — от 1 до 3 мес. от начала лечения, после чего дальнейшего уменьшения размера матки не происходит. В одном из целенаправленных исследований изучение временных параметров наступления эффекта уменьшения объема матки под влиянием аГнРГ было осуществлено на протяжении 3 мес. у 27 пациенток, получавших инъекции золадекса-депо ежемесячно в течение 3 мес. до планируемой миомэктомии. По усредненным данным, к концу 1-го месяца лечения у 12 пациенток объем матки уменьшился более чем на 50% (от 52 до 100%), тогда как у других 15 женщин после 3 мес. лечения средняя степень уменьшения объема матки лишь незначительно превышала 35%. Приведенные результаты привлекают внимание к необходимости индивидуальной оценки времени достижения необходимого уменьшения величины опухоли и позволяют варьировать назначение в предоперационном периоде стандартных и индивидуальных дозовых режимов.

Применение препаратов аГнРГ перед оперативным вмешательством, особенно лапароскопическим доступом, облегчает вылущивание узлов опухоли, вызывает меньшие дефекты в миометрии вследствие уменьшения размеров и степени кровоснабжения узлов, уменьшение величины операционной кровопотери, обеспечивает лучший обзор во время вмешательства и делает возможным переливание аутокрови, что позволяет осуществить в итоге минимально инвазивную операцию.

Под влиянием аГнРГ происходит уменьшение объема не только межмышечных, но и подслизистых узлов ЛМ. По мнению исследователей, применение аГнРГ перед удалением опухоли подслизистой локализации показано во всех случаях при диаметре узла более 3 см или частичном межмышечном расположении последнего, особенно у больных с выраженной постгеморрагической анемией. В достижении желаемого эффекта определенную роль играет и наступающая под влиянием гипоэстрогении атрофия эндометрия. Отмечено также, что подготовка данного контингента больных к гистероскопи-

Скачано с портала MedWedi.ru

ческой миомэктомии инъекциями депо-препаратов, в частности леупролида ацетата, способствует существенному снижению времени проведения операции ($p < 0{,}001$). Рекомендуемая продолжительность подготовки к гистероскопическому удалению подслизистых узлов ЛМ составляет 3 мес.

Степень уменьшения объема опухоли под влиянием аГнРГ связана в определенной мере и с цитогенетическими особенностями ее узлов, в частности с наличием в них t(12;14) — второй по частоте распространенности хромосомной аномалии в ткани ЛМ [202].

Кроме того, в ткани ЛМ выявлена повышенная экспрессия *Ьс12* при более низком содержании его в неизмененном миометрии, что препятствует предотвращению развития апоптоза в клеточных элементах опухоли [152].

В механизме лечебного эффекта различных препаратов аГнРГ существенную роль играет влияние на кровоснабжение матки. С помощью метода трансвагинальной цветной допплерометрии с регистрацией изменений в сосудистой системе матки значительное снижение кровотока в a. uterinae наблюдалось на 8-й неделе лечения и сочеталось с последующим уменьшением и общего объема матки (на 42 %), и непосредственно узлов опухоли (на 55 %) к концу 12-й недели применения аГнРГ. Было также отмечено определенное повышение индекса резистентности в сосудах матки ($p < 0{,}01$) и особенно опухоли ($p < 0{,}001$) [172]. В другом исследовании [77], проведенном у 46 женщин 24—39 лет, в том числе и при сочетании ЛМ с аденомиозом и/или наружно-внутренним эндометриозом, существенное уменьшение объема матки на фоне назначения декапептила-депо в течение 3 или 6 мес. сопровождалось значительным и почти равнозначным повышением систолодиастолических соотношений в системе маточных и яичниковых артерий.

Как видно из приведенных в табл. 4.4 данных, отчетливое уменьшение общего объема матки в сочетании с существенным возрастанием индекса резистентности наступает уже после первых 4-х недель лечения ($p < 0{,}01$). Эти данные были получены на фоне терапии бусерелином (в дозе 400 мкг 3 раза в день) пациенток с общим объемом матки, превышавшим ее величину при 14 нед. беременности. Через 6 нед. после отмены бусерелина показатели индекса резистентности вернулись к исходным значениям, так же как и уровень $Э_2$, тогда как размер опухоли не достигал уровня до начала лечения.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 4.4

Влияние аГнРГ на изменения объема матки и индекса резистентности a. uterinae [M(SD)] (no [172])

Параметр	До лечения	Через 2 мес. лечения	Через 4 мес. лечения	6 нед. после отмены
Объем матки, $см^3$	656(113)	487 **(98)**	386 **(70)**	501(12 470)
Индекс резистентности	0,52 (0,02)	**0,68 (0,04)**	**0,92 (0,04)**	0,59 (0,03)
$Э_2$, пмоль/л	302 (43)	**116(24)**	**83 (23)**	297 (36)

Выявление обратной зависимости — между объемом опухоли и индексом резистентности в a. uterinae — позволило придти к заключению о преимуществах назначения аГнРГ при большем размере опухоли в связи с потенциально более значительной возможностью воздействия на кровоток в опухоли. Снижение кровотока в ткани опухоли под влиянием аГнРГ сопровождается морфологическими изменениями в стенках артериол. Величина операционной кровопотери при миомэктомии у пациенток после введения до операции аГнРГ снижается в 2 раза в сравнении с таковой у не прошедших предоперационной подготовки.

При изучении морфологических изменений, которые возникают в ткани ЛМ под воздействием депо-форм аГнРГ в дозе 3,6 мг/28 дней в течение 16 нед., прямой корреляции между степенью уменьшения объема опухоли и гистологическими и ультраструктурными нарушениями отмечено не было. Между тем основными изменениями явились: существенное уменьшение клеточного состава и заметное сморщивание клеток, увеличение количества коллагеновых фибрилл, возрастание степени гиалинизации, утолщение стенок и уменьшение просвета кровеносных сосудов, появление значительных скоплений ядерных элементов с уплотнением общего содержания клеточных элементов в опухоли без митотической активности, цитологической атипии или коагуляционного некроза.

При всем разнообразии круга вопросов, рассматриваемых в связи с применением аГнРГ у пациенток с ЛМ [78, 157], одно из центральных мест принадлежит проблеме оптимальных дозовых режимов данной группы препаратов, необходимых для достижения желаемого терапевтического эффекта. В ее решении особое место

Скачано с портала MedWedi.ru

занимают исследования, выполненные в рамках современной доказательной медицины. При проведении электронного поиска были отобраны для включения в Кохрановскую базу данных 19 контролируемых рандомизированных исследований, касавшихся изучения результатов клинического применения аГнРГ у больных ЛМ с целью подготовки к операции, из общего числа опубликованных до 2000 г. В 12 публикациях результаты предоперационной подготовки с помощью аГнРГ были сопоставлены со случаями без предварительного лечения, в 5 — с применением плацебо, в 2 — с использованием других методов воздействия. В результате проведенного обобщения были отмечены следующие статистически значимые эффекты применения аГнРГ до операции:

- уменьшение общего объема матки и узлов лейомиомы;
- повышение показателей гемоглобина и гематокрита перед проведением операции;
- уменьшение выраженности симптомов заболевания;
- облегчение проведения операции;
- возможность более широкого производства оперативных вмешательств с использованием эндоскопического и влагалищного (при гистерэктомии) доступа;
- сокращение сроков госпитализации;
- уменьшение риска рецидивов опухоли после миомэктомии.

Таким образом, данные метаанализа результатов применения аГнРГ в течение 3—4 мес. до операции убедительно свидетельствуют об уменьшении размеров матки и опухоли и имеют преимущества для коррекции железодефицитной анемии до операции и снижения операционной кровопотери [163].

Рассмотренные выше параметры клинического эффекта аГнРГ подтверждены на примере многоцентрового изучения эффективности применения в качестве адъювантной терапии перед оперативным вмешательством препарата золадекс, биологическая активность которого превышает активность природного ГнРГ в 100 раз. Препарат выпускается в капсулах (длиной 10 мм и диаметром 1 мм) в виде депо-формы, содержащей 3,6 мг гозерелина ацетата. Одна доза препарата вводится подкожно в переднюю брюшную стенку с интервалом 28 дней. В исследовании приняли участие 73 пациентки с ЛМ в возрасте 25—45 лет, которым была показана гистерэктомия в связи с наличием хотя бы одного из типичных симптомов заболевания: общий объем матки свыше величины ее при 12 нед.

Скачано с портала MedWedi.ru

беременности, наличие болевого синдрома, нарушение функции смежных органов, гиперполименорея и/или анемизация. Оперативное вмешательство производилось через 12—13нед. от начала лечения и спустя 4—5 нед. после последней инъекции препарата. Так же как и во многих других исследованиях, объем матки и узлов ЛМ был рассчитан на основе УЗ-сканирования по формуле, предложенной для эллипсовидных опухолей. Результаты проведенного наблюдения продемонстрировали эффективность использованного режима введения препарата с особенно стремительно выраженным эффектом в отношении меноррагии к концу 1-го месяца после начала лечения. После 4 мес. исследования общий объем матки у 33 женщин снизился на 35,2 ± 3,4 %, в том числе у 13 больных с размером опухоли, превышавшим таковой при 12 нед. беременности, на 40,1 ±6,4% [46].

Рядом других исследователей были отмечены достоинства данного вида подготовки к оперативным вмешательствам и при более значительном объеме опухоли, превышающем, в частности, 600 $см^3$. В качестве конкретного примера могут быть приведены результаты исследований (табл. 4.5), контрольной группой в которых служили женщины, отобранные по анамнестическим данным либо не леченные аГнРГ, но наблюдавшиеся одновременно с пациентками, прошедшими до операции данный вид подготовки. В исследования были включены женщины со значительным объемом матки — от 500 до 1000 $см^3$, в ходе определения величины операционной кровопотери в большинстве случаев было отмечено существенное ее снижение.

Таблица 4.5

Сравнительное изучение влияния предоперационного назначения аГнРГ на величину операционной кровопотери при удалении узлов лейомиомы значительных размеров (по [108])

Автор	Количество наблюдений аГнРГ/контроль	Средняя кровопотеря во время операции, мл аГнРГ/контроль	Вероятность различий, *P*<
Рандомизированные контролируемые исследования			
T. G. Stovalletal., 1991	25/25	527/614	0,042
M. A. Lumsden et al., 1994	35/35	187/308	0,003
A. Golan etal., 1993	17/15	208/309	0,03

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 4.5

Автор	**Количество наблюдений а1нРГ/контроль**	**Средняя кровопотеря во время операции, мл аГнРГ/контроль**	**Вероятность различий,** *P*<
Нерандомизированные исследования			
R Vercelliniet al., 1993	**41/92**	159/333	**0,01**
R. I. Gardner, R. W. Shaw, 1992	**9/11**	182/350	**0,01**

Эффективность прерывистого назначения курсов лечения аГнРГ больным ЛМ (леупролида ацетатом) была изучена в открытом проспективном исследовании 30 пациенток с ЛМ, страдавших аномальными кровотечениями, болью и чувством давления внизу живота. Начальный курс лечения с благоприятными результатами был проведен в течение 6 мес. с последующим изучением обратного развития симптомов заболевания в течение следующих 2—25 (в среднем 9) мес. Среднее снижение минерального состава позвонков поясничной области за этот период времени составило 2,4 % без изменений в бедренных костях, что позволило авторам придти к заключению о необходимости при проведении повторных курсов лечения аГнРГ мониторинга МПКТ и назначения антирезорбтивных препаратов [195].

Возможность снижения интенсивности побочных эффектов гипоэстрогении при длительном назначении аГнРГ была изучена при использовании двухступенчатого лечебного режима с последовательной сменой традиционного назначения высоких доз аГнРГ на введение тех же препаратов в низких дозах. В исследование было включено 24 женщины с объемом матки более 300 $см^3$, которые производили себе ежедневно подкожные инъекции трипторелина со 2-го дня менструального цикла: в течение 1-й недели — в дозе 500 мкг, на протяжении последующих 7 нед. — в дозе 100 мкг, между 9-й и 26-й неделей лечения —в дозах 100, 20 или 5 мкг. Средний размер матки в процессе лечения уменьшился до 67,1 % первоначальной величины, что не зависело от дозы препарата, хотя изменения доз оказывали влияние на уровень содержания ЛГ и вызывали значительные индивидуальные колебания концентрации $Э_2$ в период введения низких доз аГнРГ [108]. В итоге была подтверждена целесообразность последовательного снижения дозы препаратов продленного действия

Скачано с портала MedWedi.ru

в условиях долгосрочной терапии с 3,75 до 1,5 мг/28 дней. К числу преимуществ применения аГнРГ в виде продолжительной монотерапии относится более редкое и менее выраженное количество нежелательных побочных эффектов, а также их обратимость.

При оценке массоростовых соотношений, общей массы тела и распределения массы жировой ткани под влиянием воздействия депо-форм аГнРГ (3,75 мг/28 дней) в течение 4 мес. наблюдения значительных изменений отмечено не было, за исключением некоторого накопления жировых отложений в верхней части туловища на фоне значительного уменьшения размера матки и снижения МПКТ. Вместе с тем у женщин без признаков ожирения длительное назначение аГнРГ, по данным многофакторного регрессионного анализа, к нарастанию массы тела и изменению содержания лептина в сыворотке крови не приводит.

К числу наиболее часто появляющихся на фоне монотерапии аГнРГ побочных симптомов относятся приливы жара, сухость во влагалище, головная боль, диспареуния. Многие недостатки монотерапии устраняются при назначении так называемой «добавочной» терапии препаратами половых стероидных гормонов и увеличении интервалов между инъекциями с 4 до 6 нед. [166].

Для облегчения переносимости препаратов аГнРГ и воздействия на побочные симптомы у пациенток с ЛМ может быть использован гомеопатический препарат ременс: 10—20 капель в чистом виде или разведенные в столовой ложке воды 3 раза в день за 30 мин до или спустя 1 ч после еды в течение 3 мес. Эффект этого препарата апробирован в открытом сравнительном исследовании у 60 пациенток, получавших гестринон (неместран), и у 60 — бусерелин. Средний возраст больных 42 года (с колебаниями от 35 до 49 лет), среднее количество узлов 2 (1—3), средний диаметр узлов лейомиомы 23 мм (15—32 мм). Лечение основными препаратами проводилось на протяжении 6 мес, тогда как корригирующее воздействие препаратом ременс пациентки получали со 2—4-го месяца основного курса лечения. В ходе наблюдения оценивались появление и интенсивность симптомов развивающейся гипоэстрогении — приливов жара, головной боли, потливости, депрессии, подавленного настроения, внутреннего напряжения. По полученным данным, благоприятное влияние ременса было отмечено в основном по отношению к таким симптомам, как изменение аппетита (на 82,7 %), внутреннее напряжение (на 57,7-63,3%), потливость (на 48,0-49,2%), подавленное

Скачано с портала MedWedi.ru

настроение (на 52,0-49,1 %). Частота приливов жара снизилась на 54,4-64,9 %, головной боли — на 38,8-42,1 %, депрессии — на 26,9—31,5 %. Средний процент снижения частоты развития всего симптомокомплекса побочных эффектов под влиянием комбинированного воздействия составил 52,9-56,2%, и добавление его к основному лечебному воздействию базовыми препаратами не оказывало отрицательного влияния на эффективность последнего [84].

Таким образом, применение ЗГТ позволяет использовать стратегию с долгосрочным назначением депо-препаратов аГнРГ и при необходимости проводить ее повторно.

В целях прогнозирования терапевтического эффекта аГнРГ может быть использовано количественное определение интенсивности исходящих от опухоли сигналов с помощью T_2-магнитного резонанса. Интенсивность сигналов, определяемых этим методом исследования, зависит от соотношения между количеством пучков гладкомышечных волокон и внеклеточным матриксом, в связи с чем простое определение интенсивности этих сигналов позволяет предсказать влияние аГнРГ на состояние опухоли. Установлено, что гипоэхогенные сигналы соответствуют преобладанию внеклеточного матрикса, диффузные промежуточные срединные сигналы обусловлены гладкомышечными элементами лейомиомы, а гиперинтенсивные — дегенеративными изменениями в ткани опухоли. Таким образом, благоприятный прогноз при воздействии аГнРГ можно ожидать при преимущественном выявлении промежуточных (срединных) сигналов.

После отмены аГнРГ интенсивность ребаунд-феномена может быть снижена примерно на $1/_3$ при назначении (после отмены ГЛ) даназола в дозе 100 мг/сут на протяжении 6 мес. Конкурентными гормональными воздействиями обладают ралоксифен, тамоксифен, гестринон или прогестины.

Препараты с антигонадотропными свойствами. Альтернативное антигормональное воздействие при ЛМ требует продолжительного медикаментозного лечения прерывистыми курсами, у большинства женщин, по нашим данным, — практически до момента наступления менопаузы. В этих условиях необходим систематический контроль за эффективностью лечения и состоянием органов-мишеней в связи с определенным онкологическим риском и возникновением побочных эффектов. В качестве монотерапии ЛМ матки у женщин Перименопаузального возраста из числа препаратов с преимуще-

Скачано с портала MedWedi.ru

ственно антигонадотропными свойствами нашли применение даназол и гестринон (неместран).

Даназол (Д) представляет собой изоксозоловое синтетическое производное 17в-этинилтестостерона, обладающее угнетающим влиянием на содержание ТЭСГ в периферической крови и у женщин репродуктивного возраста — обратимым воздействием на гипофизарно-яичниковую систему. Наступающее при приеме Д снижение уровня гонадотропных гормонов происходит не из-за прямого подавления продукции гонадотропинов в гипофизе, а опосредуется на уровне гипоталамуса, в результате чего урежаются пульсовые выбросы ГнРГ или уменьшается их амплитуда. В целом же влияние на репродуктивную систему женщины обусловлено сочетанием ряда механизмов терапевтического эффекта Д.

Значительный интерес в практическом отношении вызывает сопоставление механизмов лечебного эффекта аГнРГ и даназола при ЛМ. Происходящее под влиянием аГнРГ снижение ЛГ и ФСГ обусловлено молекулярной специфичностью аналогов эндогенного ГЛ, проявляющейся десенситизацей гипофиза в результате расщепления активированных рецепторов ГнРГ и изменениями внутриклеточных медиаторов передачи сигнала и/или подавлением гормональной регуляции со снижением количества незанятых гормональных рецепторов на поверхности клеточных элементов гипофиза [102].

В отличие от аГнРГ даназол взаимодействует со значительным количеством белков — энзимами, участвующими в процессах стероидогенеза в половых железах и надпочечниках (Зв-оксистероид дегидрогеназы-изомеразы, 17а-гидроксилазы, 17-кетостероид редуктазы, Пр-гидроксилазы, 21-гидроксилазы и др.), с различными классами стероидных рецепторов и циркулирующим ТЭСГ, связывается с ПР, АР и ГР, угнетает гипоталамо-гипофизарный ответ на снижение продукции эстрогенов и тем самым подавляет выброс ФСГ и ЛГ. Препарат оказывает смешанный агонистический/антагонистический эффект по отношению к ПР и агонистический — к АР и ГР Кроме того, снижая экспрессию ТЭСГ, он вытесняет из комплексной с ним связи тестостерон, чем способствует повышению концентрации свободных фракций последнего в сыворотке крови. В эндометрии Д вступает в связь с ПР и АР и может вызывать подавление клеточной пролиферации и атрофию [130]. В организме Д превращается в 60 различных метаболитов, основным из которых является этинилтестостерон.

Скачано с портала MedWedi.ru

Отдельные публикации, посвященные результатам применения Д у больных ЛМ, свидетельствуют о верифицированном с помощью УЗИ уменьшении величины опухоли после 3 мес. лечения, однако в сопоставлении с аГнРГ даназол обладает более слабым угнетающим воздействием на величину опухоли при выраженном эффекте по отношению к основным симптомам заболевания.

Механизм подавляющего влияния Д на рост и размер ЛМ обусловлен антиэстрогенным и антипрогестероновым его эффектами одновременно. При кратковременном назначении Д больным ЛМ (400 мг/сут на протяжении 4 мес.) было констатировано значимое уменьшение объема опухоли на 23,6 ± 5 % ($p < 0,01$). Во время лечения пациентки отмечают полное и/или частичное облегчение симптомов заболевания, а объем опухоли спустя 3—6 мес. после отмены препарата возрастает в незначительной степени в сравнении с таковым непосредственно по окончании лечения [124]. В связи с этим после отмены аГнРГ назначение Д в дозе 100 мг/сут в течение 6 мес. используется с целью уменьшения степени обратного возрастания объема опухоли и торможения ребаунд-эффекта (примерно на 30%).

Наш опыт изучения клинического эффекта Д основан на углубленном обследовании и динамическом наблюдении 43 пациенток 18—52 лет с сочетанной патологией матки (лейомиома + гиперпластические процессы эндометрия) и аномальными маточными кровотечениями [23]. При обращении 28 из 43 женщин жаловались на меноррагии, 15 — на ациклические кровотечения. Боль внизу живота, усиливавшаяся к моменту наступления очередного кровотечения, беспокоила 26 больных, перименструальные кровянистые выделения отмечали 25 женщин. Длительность заболевания с момента появления первых клинических проявлений колебалась в довольно широких пределах (от 0,5 до 17 лет), составив в среднем 5,2 ± 1,0 лет. Величина матки варьировала от почти нормальной, когда расположенные межмышечно небольшие узлы ЛМ диаметром 15—20 мм практически не влияли на общий ее объем, до размера при 12 нед. беременности. При этом у 17 пациенток размер матки соответствовал величине ее при 7-8 нед., у 13 — 9-10 нед., у 9 — 5—6 и лишь у 4 больных — при 11-12-недельном сроке беременности. В соскобах эндометрия в 21 наблюдении выявлена гиперплазия (в 15 — диффузная, в 6 — очаговая), в 20 — полипы эндометрия, в 5 — сочетание полипов и гиперплазии эндометрия; у 2 пациенток

Скачано с портала MedWedi.ru

патологические изменения эндометрия отсутствовали. У женщин репродуктивного возраста длительность заболевания существенно превышала таковую у женщин старшей возрастной группы (8,7 ± 1,5 и 1,7 ± 0,5 года соответственно). Вместе с тем в когорте женщин старшей возрастной группы преобладали большие размеры матки и чаще обнаруживалась гиперплазия, нежели полипы эндометрия.

Клинический эффект Д проявился с первых месяцев приема препарата. Состояние медикаментозной псевдоменопаузы развилось у 26 женщин, в том числе у 15 страдавших метро- и у 11 — меноррагией. Остальные 12 пациенток отмечали появление скудных циклических менструальноподобных выделений. Боль циклического характера исчезла к концу курса лечения почти у всех пациенток. Более чем у 50 % больных (с единичными узлами опухоли, при размерах матки < 7-недельного срока беременности, при сочетании ЛМ с аденомиозом) наблюдалось значительное уменьшение размеров матки. В цикле отмены в 27 из исследованных 31 соскобов эндометрия патологические изменения отсутствовали. Четкой зависимости между клинической реакцией на прием препарата, динамикой изменений объема матки и состоянием эндометрия в процессе лечения отмечено не было. Вместе с тем антигормональный эффект Д проявился достаточно отчетливо: уровень содержания ФСГ в плазме периферической крови снизился на 76%, ЛГ — на 69%, прогестерона — на 89 %, $Э_2$ — на 44 %, тогда как тестостерона — лишь на 5 % от исходных значений. Уже в первом цикле отмены препарата у большинства пациенток уровень гормональных влияний приблизился к исходному, что свидетельствовало о краткосрочности и обратимости антигормонального его эффекта. Клинический эффект Д в отношении влияния его на величину матки и опухоли зависел от возраста больных. У большинства женщин репродуктивного возраста отчетливой тенденции к уменьшению размера матки за весь период наблюдения отмечено не было, тогда как у женщин старшего возраста угнетающее влияние Д на величину матки оказалось несколько более отчетливым, но кратковременным. В этом исследовании эхографические признаки внутреннего эндометриоза матки были обнаружены у всех 28 пациенток с этим диагнозом до лечения.

По субъективной оценке больных, лечение Д в целом переносится вполне удовлетворительно, хотя 26 из 43 пациенток отметили появление выраженных побочных реакций (табл. 4.6). Как видно

Скачано с портала MedWedi.ru

из представленных данных, характер этих эффектов различается в некоторой степени в зависимости от возраста находившихся под наблюдением женщин. Указанные побочные явления удалось купировать назначением корригирующих медикаментозных средств, и только у 2 женщин они послужили причиной отмены препарата.

Таблица 4.6 **Побочные эффекты даназола у больных репродуктивного (1) и пременопаузального (2) возраста**

Симптом	Число наблюдений		
	(1)	(2)	Всего
Прибавка массы тела	2	2	4
Потеря массы тела	2	2	4
Периферические отеки	—	4	4
Уменьшение молочных желез	—	3	3
Боль в костях и суставах	6	2	8
Ухудшение состояния кожи	3	—	3
Повышение АД	1	1	2
Обострение хронического тромбофлебита	2	—	2
Обострение патологии органов пищеварения	1	2	3
Обострение хронического пиелонефрита	—	1	1
Вялость, сонливость	—	1	1

Клинический эффект Д был сопоставлен в рамках рандомизированного исследования с другим синтетическим производным этинилнортестостерона — *гестриноном* (Г), который обладает одновременно антиэстрогенными и антипрогестероновыми свойствами и слабыми побочными андрогенными эффектами. Как известно, в клинической практике Г оказался достаточно эффективным при лечении различных эстрогензависимых состояний, в том числе доброкачественной патологии молочных желез и генитального эндометриоза. После перорального приема пик концентрации его в периферической крови достигается через 2,1 ± 0,2 ч, а продолжительность периода полураспада составляет 27,3 ± 0,3 ч. Эндокринные эффекты Г при пероральном приеме в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю, изученные у здоровых женщин-волонтерок репродуктивного возраста, характеризуются подавлением предовуляторного пика гонадотропинов

Скачано с портала MedWedi.ru

на фоне нормального уровня содержания последних в фазе роста и созревания фолликула и снижения уровня $Э_2$ и прогестерона и отсутствием изменений в содержании кортизола, ПРЛ и гормона роста в плазме периферической крови. Минимальная оптимальная доза Г, уточненная при сравнительном изучении различных доз и режимов назначения, составляет 2,5 мг 2 раза в неделю при продолжительности курса лечения 6 мес. и по эффективности эквивалентна приему Д в дозе 200 мг 2 раза в день.

В проспективном рандомизированном исследовании [119] клиническая эффективность Г была изучена в ходе наблюдения 100 пациенток с ЛМ значительного размера (объем матки более 200 $см^3$). Г назначался перорально в дозе 2,5 мг 3 раза в неделю *(n* = 41), 5 мг 2 раза в неделю (и = 31) или 5 мг влагалищным путем 3 раза в неделю в течение 6—24 мес. Шестимесячный курс лечения закончили 38, 27 и 24 пациентки соответственно при каждом из режимов применения. Авторы пришли к заключению о том, что с помощью Г удается достичь таких же результатов в отношении уменьшения размера опухоли, как и при применении аГнРГ, но без развития псевдоменопаузы с сопутствующими нежелательными эффектами. Общий объем матки, по данным УЗИ, уменьшился у 71 из 91 пациентки, а аменорея наступила к 8-й неделе лечения у 42 из 80 женщин. Регрессия опухоли сохранялась в течение следующего за отменой препарата года. Из общего числа наблюдений только 4 больные прекратили лечение из-за выраженных побочных явлений. Однако себорея и акне были отмечены в $^2/_3$ случаев, гирсутизм — в 20%, миалгия и артралгия — в 24 % наблюдений, прибавка массы тела имела место у всех пациенток. Вместе с тем и к 18-му месяцу после отмены препарата объем матки ниже исходного сохранялся у значительного большинства женщин (89%). У 13 из 26 пациенток с бесплодием, стремившихся забеременеть на этом этапе наблюдения, наступила беременность. Пациентки с ЛМ хорошо переносят андрогенный эффект Г, но основным преимуществом препарата, в отличие от аГнРГ, является замедленное восстановление исходных размеров матки и опухоли по прекращении лечения.

В другом исследовании приводятся обобщенные результаты наблюдения свыше 300 женщин с ЛМ, получавших различные режимы и дозировки Г в зависимости от величины и длительности существования опухоли со времени ее выявления. При объеме опухоли менее 200 $см^3$ лечение продолжалось 6 мес, при 200-300 $см^3$ — 1 год, а в

Скачано с портала MedWedi.ru

тяжелых случаях при объеме ЛМ более 400 $см^3$ — в течение 2 лет. Значительное уменьшение объема опухоли отмечено в течение первых 6 месяцев, в последующем же происходило более медленно. В процессе лечения аменорея наступила у большинства больных и сохранялась в течение всего приема препарата. При этом прогрессивно уменьшались интенсивность абдоминального дискомфорта, диспареунии и дизурических явлений. У большинства пациенток отмечались побочные явления, обусловленные андрогенными свойствами препарата — прибавка массы тела, себорея и акне, реже — гирсутизм, изменение голоса и усиление либидо. В целом различные побочные эффекты имели место у 10—20 % пациенток, и частота их возникновения зависела от продолжительности лечения. Все эти побочные эффекты носили обратимый характер.

Сравнительное рандомизированное изучение основных клинических эффектов данатрола (даназола) и Г проведено нами у когорты из 44 пациенток перименопаузального возраста с ЛМ и аномальными маточными кровотечениями. Критериями включения в исследование являлись: возраст 45—54 года, наличие ЛМ величиной < 12-недельного срока беременности, наличие обильных маточных кровотечений циклического и ациклического характера, отсутствие приема гормональных препаратов в течение > 3 мес. до исследования.

В соответствии с условиями рандомизации на протяжении 6 мес. Г получали 23 пациентки в дозе 2,5 мг 2раза/нед. (курсовая доза 135 мг), Д в дозе 400 мг/сут — 21 пациентка (курсовая доза 75,6 г). Протокол исследования включал детальное изучение анамнеза, бимануальное обследование, УЗИ с определением объема матки и анализ клинических симптомов в 0—3—6—12—18 мес. наблюдения, проведение гормональных и биохимических исследований крови, маммографии и гистероскопии с биопсией эндометрия в 0 и 7 мес. Продолжительность наблюдения после отмены препаратов составила 12 мес.

Как показали результаты исследований, объединение Г и Д в одном разделе наблюдений в соответствии с особенностями их воздействия на гормональные параметры пациенток с ЛМ оказалось правомочным (табл. 4.7) и показало, что клинический эффект этих препаратов у женщин перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями и небольшими размерами ЛМ определяется их антигонадотропным, антиэстрогенным и антипрогестероновым потенциалом. В дополнение к этому, по нашим дан-

Скачано с портала MedWedi.ru

ным, он зависит от продолжительности курса лечения и проявляется в большей степени у больных с нарушениями менструального ритма и ациклическими маточными кровотечениями. Оба препарата оказывают аналогичный антигонадотропный эффект, более продолжительный по отношению к ФСГ, чем ЛГ. Наиболее значимым клиническим эффектом исследованных препаратов оказалось их влияние на объем и продолжительность маточных кровотечений. Равнозначный фармакодинамический эффект проявлялся четкой тенденцией к нормализации строения эндометрия, уменьшением объема маточных кровотечений, наступлением в части наблюдений псевдоменопаузы и пролонгированной ремиссией заболевания.

Таблица 4.7

Влияние гестринона и данатрола на гормональный статус больных с ЛМ

Срок обследования	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	**$Э_2$, пмоль/л**	**Прогестерон, пмоль/л**	**Тестостерон, пмоль/л**
Гестринон					
1	4,3 (3,6-5,2)	2,3 (1,8-2,9)	436 (331-575)	5,3 **(3,4-9,0)**	1,3 (1,2-1,5)
2	1,7 (1,5-1,9)	1,1 (1,0-1,3)	166 (138-199)	1,5 **(0,9-2,3)**	1,35 (1,0-1,6)
3	5,0 (3,9-6,3)	3,8 (2,8-4,8)	316 (269-371)	**2,1 (1,3-3,3)**	1,2(1,2-1,3)
p l-2	<0,05	< 0,01	<0,05	—	—
p 2-3	<0,05	—	<0,05	—	—
Данатрол					
1	7,2 (5,6-9,3)	5,0 (3,9-6,3)	346 (269-445)	4,1 **(2,5-6,2)**	1,6 (1,4-2,8)
2	2,4 (2,0-2,8)	1,5(1,3-1,7)	299 (194-269)	1,0 **(0,8-1,3)**	1,6 (1,4-1,7)
3	5,6 (4,3-7,2)	3,5 (2,5-5,0)	436 (371-512)	**1,6 (1,0-2,7)**	2,5 (1,9-3,0)
p 1-2	<0,05	<0,05	<0,05	**<0,05**	—
p2-3	<0,05	—	—	—	—

Примечание: 1 — перед началом лечения, 2 — через 3 мес, 3 — в цикле отмены; в скобках — пределы индивидуальных колебаний.

Вместе с тем в ходе нашей серии исследований подтвердить наличие выраженного эффекта в отношении уменьшения объема матки у больных ЛМ под влиянием этих препаратов в использованном

Скачано с портала MedWedi.ru

режиме, в отличие от данных литературы, не удалось. К концу 12-месячного периода наблюдения после отмены лечения среди обследованных к этому времени 33 пациенток стойкая менопауза наступила у 7 (21 %), ремиссия заболевания — у 13 (40 %); повторный курс лечения был показан 5(15%) женщинам. Каждая 4-я женщина (8) подверглась за этот период времени гистерэктомии. За весь период наблюдения у 17 из 33 больных объем матки не изменился, умеренное уменьшение произошло у 12 пациенток, значительное уменьшение — у 2, объем матки возрос у 2 женщин.

Таким образом, назначение Г и Д и его аналогов могут занять достойное место и даже явиться альтернативой оперативному вмешательства у определенного контингента пациенток с небольшими размером ЛМ и обусловленными доброкачественной патологией эндометрия аномальными кровотечениями в перименопаузальном возрасте.

В литературе приводятся также данные о клиническом эффекте другого препарата с антиэстрогенными свойствами — ралоксифена — у 70 женщин с ЛМ после спонтанного наступления постменопаузы, которым было проведено 12 циклов лечения по 28 дней в дозе 60 мг *per os* ежедневно в сравнении с плацебо. Трансвагинальное УЗИ до, спустя 6, 9 и 12 мес. лечения показало, что под влиянием ралоксифена происходит существенное снижение объема опухоли.

Эмболизация маточных артерий. Эмболизация a. uterinae (ЭА) в качестве альтернативы оперативному вмешательству с целью устранения обусловленных ЛМ симптомов привлекает внимание врачей и исследователей в течение последнего десятилетия. К концу 2000 г. метод ЭА получил широкое распространение. ЭА производится с помощью чрескожной суперселективной катетеризации a. uterinae, успешное выполнение которой предпочтительно осуществлять под ангиорадиографическим контролем. Метод применяется преимущественно у пациенток группы высокого хирургического и анестезиологического риска, с множественными узлами симптомной опухоли, которые страдают массивными маточными кровотечениями, болевым синдромом и/или симптомами сдавления смежных органов и тканей. Материалом для эмболизации служат частицы поливинилового спирта размером 150, 350, 500, 700 и 1000 мкм в диаметре, взвесь которых в зависимости от величины опухоли и

Скачано с портала MedWedi.ru

степени ее кровоснабжения вводится в количестве 10—24 мл. Более совершенному осуществлению ЭА способствует использование радиологической методики с применением ангиографии для визуализации биоциркуляции вводимых материалов. Противопоказаниями для проведения данного вмешательства являются значительный размер опухоли, достигающий величины матки при сроке беременности > 25 нед., наличие узлов на ножке и узлов подслизистой локализации диаметром > 5 см.

Уже в ходе первых наблюдений в процессе 6-месячного мониторинга почти у всех пациенток было отмечено исчезновение симптомов сдавления смежных органов, более чем у 50 % восстановились регулярные менструации и только в каждом 6—7-м наблюдении развилась аменорея. Через 3 мес. после ЭА величина отдельных узлов ЛМ уменьшается на 10—50 %, а к концу 6-го месяца наблюдения — на 25—83 %. К этому времени идентифицировать узелки ЛМ, которые до эмболизации имели диаметр в пределах около 2 см, обычно не удается. Накопленный опыт привел большинство исследователей к заключению относительно целесообразности использования ЭА у пациенток с преимущественно межмышечным расположением узлов симптомной ЛМ значительной величины. В подобных ситуациях основные симптомы заболевания исчезают в течение первых 6 месяцев после ЭА у 85 % пациенток наряду с уменьшением опухоли. Среднее снижение размера опухоли, по данным последующих и более масштабных исследований, к 4 мес. после ЭА составляет 40 %, к концу 1-го года — 56 %, а максимальное в аналогичные сроки — 55 и 70 % соответственно.

Приведенные в литературе результаты детального наблюдения за пациентками после двусторонней чрескожной селективной катетеризации обеих a. uterinae под местным обезболиванием показало, что среднее уменьшение объема ЛМ на 68 % было достигнуто к 6 мес. у каждой 2-й женщины. Величина кровопотери уменьшилась у 62 % общего числа больных с этим симптомом, интенсивность болевых ощущений — у 70 %, чувство тяжести внизу живота — у 61 %. Появление же выраженных болевых ощущений после процедуры наблюдается обычно после успешного осуществления эмболизации, что перекликается с мнением большинства исследователей, опубликовавших результаты своих наблюдений в литературе последних лет и отметивших небольшое количество и слабую выраженность возникающих после ЭА осложнений.

Скачано с портала MedWedi.ru

Выбор метода ЭА у больных ЛМ требует особенно тщательного дифференциального диагноза до вмешательства и исключения, в частности, саркоматозного поражения матки, так как в литературе встречаются описания отдельных примеров подобных диагностических ошибок, в том числе метастазирования не диагностированной до операции лейомиосаркомы.

Важным аргументом в пользу определения показаний для выбора данного метода лечебного воздействия у больных ЛМ является возможность прогнозирования клинического эффекта с помощью метода МР, а также характеристики возникающих после лечения в опухоли изменений. К числу убедительных прогностических признаков положительного эффекта ЭА на течение заболевания относится, в частности, выявление гиперваскуляризации опухоли [127]. Под воздействием ЭА в ткани опухоли появляются очаги массивного некроза, иногда с дистрофической кальцификацией, и сосудистого тромбоза. Наряду с этим могут обнаруживаться инородные внутрисосудистые включения, окруженные гистиоцитарными и макрофагальными реакциями. В отдельных препаратах инородный материал обнаруживается в миометрии, шейке матки и даже в параовариальной области. Фокусы некроза и микроабсцессы, так же как и очаги воспаления, обнаруживаются не только в миометрии, но иногда и вне матки [173].

Среди непредвиденных реакций организма женщины после ЭА по поводу ЛМ упоминается риск наступления беременности. При анализе 50 подобных наблюдений, наряду с описанием случаев с благоприятными исходами, обращается внимание на риск развития таких осложнений, как преждевременные роды (28%), задержка внутриутробного развития плода (7 %), высокая частота кесаревого сечения (58 %) и послеродовые кровотечения (13 %).

Новые направления адъювантного лечения ЛМ связаны с проникновением в молекулярно-генетическую природу опухоли, которые открывают новые пути для развития перспективных направлений лечебного воздействия при этом заболевании. В современных условиях эти тенденции развиваются в нескольких направлениях и обусловлены стремлением воздействовать на отдельные звенья пато- и морфогенеза ЛМ. Прообразом подобной терапии может служить использование ингибиторов ароматазы при лечении больных раком молочной железы в онкологической практике. Кроме того, к настоящему времени накоплены убедительные данные о терапевта-

Скачано с портала MedWedi.ru

ческой эффективности различного рода селективных модуляторов при гормонозависимых опухолях, в частности селективного модулятора эстрогенов при раке молочной железы. Это дает в свою очередь основание для предположения целесообразности распространения данного опыта и на лечение женщин с ЛМ.

На фоне пристального внимания к разнообразным аспектам стратегии и тактики при ЛМ в периоде перименопаузы особенности течения переходного периода в жизни пациенток, страдающих этим заболеванием, не привлекли к себе должного внимания. Между тем два аспекта этой проблемы имеют чрезвычайно важное практическое значение — это проблема онкологической настороженности, с одной стороны, и вопросы ЗГТ — с другой. Среди различных вариантов ЗГТ у пациенток с ЛМ в постменопаузе особого внимания заслуживает положительное воздействие тиболона (ливиала) на вегетоневротические проявления постменопаузального синдрома при отсутствии нежелательного влияния на состояние ЛМ и молочных желез. Большинство исследователей приходят к заключению о том, что ЗГТ ливиалом является альтернативным методом лечения женщин с ЛМ в постменопаузе [132].

Рассмотренные данные дают представление о широких возможностях использования адъювантных методов лечебного воздействия на различных этапах ведения больных с ЛМ, в том числе и при выборе различных тактик — консервативного ведения и/или хирургического лечения.

Фертильность и лейомиома матки. В связи со стремительным развитием эндоскопической хирургии [49-51] среди разнообразных эндокринных аспектов проблемы ЛМ особое значение для повседневной клинической практики приобрел вопрос о сохранении фертильности у данного чрезвычайно распространенного контингента гинекологических больных. Техническое совершенствование, достигнутое в результате использования разнообразных хирургических энергий и технологий при лапароскопической миомэктомии у женщин репродуктивного возраста, качественных шовных и полимерных материалов, способствовало более широкому внедрению функциональной хирургии матки, расширению показаний к ее применению, значительному ускорению течения послеоперационных репаративных процессов и улучшению исходов в отношении нормализации менструальной и репродуктивной функций.

Скачано с портала MedWedi.ru

Этот вопрос приобретает особую актуальность в связи с тем, что до настоящего времени миомэктомия чаще осуществлялась в более поздние фазы репродуктивного периода жизни, что обусловлено не только выраженной тенденцией к нередко более позднему выявлению опухоли, но и продолжительностью периода времени, затрачиваемого на уточнение причин бесплодия в браке. По данным обследования 1027 женщин, обратившихся в специализированное отделение НЦ АГиП РАМН, ЛМ относится к довольно частой патологии, обнаруживаемой у женщин при бесплодии, и частота ее выявления среди данной когорты пациенток составляет 23,5%. В связи с этим рекомендуется придерживаться положения о том, что продолжительность периода обследования и выявления причины бесплодия не должна превышать 1 года, что обусловлено наличием четкой зависимости между возможностью восстановления фертильности, возрастом пациентки и адекватным использованием современной стратегии в диагностике и лечении женского бесплодия [53]. По данным проспективных наблюдений, частота зачатия после соответствующих лечебных воздействий у пациенток с ЛМ существенно выше у женщин моложе 35 лет и при продолжительности бесплодия более 3 лет. По сводным данным 40 подвергнутых анализу опубликованных в литературе описательных исследований, частота наступления беременности после миомэктомии колеблется в пределах от 9,6 и 76,9 %.

Репродуктивные исходы лапароскопической (и = 66) и абдоминальной (я = 65) миомэктомии после удаления одного или нескольких узлов ЛМ значительного размера (диаметр > 5 см) были сопоставлены в рамках рандомизированного исследования 131 пациентки. Частота наступления беременности в каждой из этих групп оказалась идентичной и составила 55,9 % после использования лапаротомного доступа и столько же после лапароскопического, частота абортов составила 12,1 и 20,0%, преждевременных родов —7,4 и 5,0 %, кесаревых сечений — 77,8 и 65,0 % соответственно [198]. Вместе с тем в современных условиях лапароскопическая миомэктомия является альтернативой лапаротомному вмешательству в связи с возможностью визуализации патологически измененных тканей в условиях оптического увеличения, легкого доступа к влагалищу, достижения адекватного гемостаза и удаления крови и сгустков путем ирригации/аспирации, а также с отсутствием большого разреза и быстрой реабилитацией после операции.

Скачано с портала MedWedi.ru

Выявление связи между фертильностью при ЛМ и факторами риска ее нарушения было осуществлено путем сопоставления по принципу случай-контроль. Было установлено, что женщины с ЛМ чаще страдают бесплодием ($p < 0,01$) и риск возникновения опухоли возрастает по мере уменьшения количества родов в анамнезе ($p < 0,01$), увеличения интервала времени от последних родов и выраженной тенденции к развитию узлов опухоли большого размера ($p < 0,05$). Женщины с меньшим числом родов в анамнезе чаще подвергаются более радикальной операции — гистерэктомии — при большей величине ЛМ и общего размера матки. По мнению авторов, малое количество родов в репродуктивном анамнезе способствует развитию ЛМ больших размеров.

Результаты сравнительного анализа данных литературы продемонстрировали роль внутриполостного и подслизистого компонента в генезе снижения плодовитости при ЛМ и положительное влияние миомэктомии на последующее наступление зачатия и развитие беременности. При дифференцированном метаанализе гомогенных в методологическом отношении публикаций, в том числе и в зависимости от локализации опухоли, получены убедительные данные относительно снижения фертильности у женщин с ЛМ. Сопоставление было проведено в двух группах страдающих бесплодием женщин — с ЛМ (1-я группа) и без нее (2-я группа), а также в пределах 1-й группы в зависимости от наличия или отсутствия подслизистых узлов ЛМ и/или внутриполостного компонента опухоли с деформацией полости матки. При подслизистой локализации опухоли отмечено более редкое наступление беременности (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,13-0,70) и имплантации оплодотворенного плодного яйца (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,10-0,72), чем в группе с бесплодием без ЛМ. В то же время после удаления подслизистого узла ЛМ частота деторождении становится эквивалентной таковой у женщин с бесплодием без опухоли (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,45-2,41). При анализе эффективности абдоминальной миомэктомии в отношении восстановления репродуктивной функции чаще всего рассматривалось возможное влияние на наступление зачатия и развитие беременности таких факторов, как возраст, величина и количество узлов опухоли, особенности репродуктивного анамнеза, продолжительность бесплодия и др. Приводимый отдельными исследователями к настоящему времени кумулятивный процент наступления беременности в пределах 1 -го года после миомэк-

Скачано с портала MedWedi.ru

томии (при отсутствии подслизистой локализации опухоли) находится в пределах 57—68 %.

В качестве метода выбора лапаротомный доступ при миомэктомии (для предотвращения необходимости непосредственного перехода во время операции миомэктомии от лапароскопического к лапаротомному доступу) рекомендуется у пациенток с подбрюшинными и межмышечными узлами значительных размеров, при наличии множественных узлов и невозможности исключить вскрытие полости матки в ходе миомэктомии. Среди 426 вмешательств — лапароскопических миомэктомии по поводу подбрюшинных и межмышечных узлов опухоли диаметром > 20 мм — у 378 женщин операция прошла удачно, тогда как у остальных 48 (11,3 %; 95 % ДИ 8,3—14,3) была осуществлена конверсия к открытому абдоминальному вмешательству [128].

В качестве модели для прогнозирования исключения необходимости подобной конверсии в ходе операции выделены четыре фактора:

1) узел опухоли диаметром менее 50 мм при УЗ-верификации его размеров (СШ 10,3; 95 % ДИ 2,8-37,9);
2) межмышечное расположение (СШ 4,3; 95% ДИ 1,3—14,5);
3) расположение узла в толще передней стенки матки (СШ 3,4; 95 %ДИ 1,3-9,0);
4) использование аГнРГ перед операцией (СШ 5,4; 95 % ДИ 2,0-14,2).

Средняя частота зачатия у пациенток, подвергнутых лапароскопической миомэктомии, по усредненным из доступной для анализа литературы данным, составляет 33,3—40,7%, причем беременность чаще наступает в пределах 1-го года после операции. Вместе с тем показатель наступления зачатия в значительной степени зависит от общего состояния репродуктивной системы и присутствия/отсутствия наряду с ЛМ и других факторов бесплодия. По данным отдельных исследований, показатель зачатия у пациенток с ЛМ в качестве единственного фактора существенно превышает таковой при наличии дополнительных факторов бесплодия в пределах каждой из этих групп — 48,2—70,0 и 20—33 %, а завершение уже наступившей беременности родами — 69,9 (95% ДИ 50,3-89,5%) и 31,5% (95% ДИ 18,4-44,6%) соответственно ($p < 0,001$). Родоразрешение у большинства пациенток после миомэктомии проводится чаще абдоминальным путем (77,8—65,0 %).

Скачано с портала MedWedi.ru

После же сочетанных и осложненных оперативных вмешательств с удалением узлов ЛМ значительных размеров наступившая после миомэктомии беременность протекает с риском серьезных акушерских осложнений [89]. В связи с этим при беременности, наступившей после лапароскопической миомэктомии, проведенной с удалением значительных по величине узлов ЛМ межмышечной локализации, женщины нуждаются в особом наблюдении особенно после 28 нед. беременности. Таким образом, принимая во внимание успешные результаты миомэктомии в отношении восстановления репродуктивной функции, перед врачом, тем не менее, стоит не менее важная задача предвидения и предупреждения риска акушерских осложнений.

После лапароскопической миомэктомии риск рецидивов ЛМ несколько выше, чем после абдоминальной гистерэктомии. Он возрастает также при удалении более чем 1 узла опухоли, а также после назначения аГнРГ в процессе подготовки к операции независимо от использованного доступа, так как в толще миометрия после подобной медикаментозной предоперационной подготовки могут сохраняться неидентифицированные узелки опухоли. По данным литературы, кумулятивный риск возникновения рецидивов ЛМ к концу 1-го года наблюдения составляет 10%, после 3 лет— 31,7% и после 5 лет — 51,4%.

Среди подлежащих миомэктомии пациенток особое место занимает контингент с подслизистой локализацией ЛМ. После удаления гистологически верифицированной подслизистой ЛМ диаметром 10—65 мм у женщин репродуктивного возраста благоприятный анатомический и функциональный эффект сохраняется в течение 1-го года после операции в 94,6 % случаев, в течение 2 лет — в 89,7 %, в течение дальнейших > 7 лет — в 67,6 % наблюдений. Особенности удаления представляющих наибольшие сложности для миомэктомии подслизистых узлов лейомиом с межмышечным компонентом и расположенных межмышечно узлов с центрипетальным ростом при использовании различных доступов к миомэктомии детально разобраны в литературе [85]. С помощью ГСГ, УЗ-сканирования и диагностической гистероскопии устанавливается тип миоматозного узла и степень его проникновения в полость матки. Авторы рекомендуют проводить диагностическую гистероскопию с целью получения лучшего обзора в ранней фолликулиновой фазе менструального цикла. В этих условиях предоперационная подготовка анти-

Скачано с портала MedWedi.ru

гонадотропными препаратами или аГнРГ существенно облегчает проведение операции вследствие уменьшения размера узла опухоли и развития в эндометрии атрофических изменений, что способствует улучшению визуализации внутриматочной патологии, снижению объема кровопотери и сокращению длительности операции. При определении стратегии для гистероскопической миомэктомии рекомендуется использование общепринятой гистероскопической классификации типа подслизистой лейомиомы: 0 — узел на ножке, I — узел выступает в полость матки более чем на половину и II — узел более чем наполовину расположен в толще миометрия.

При изучении результатов миомэктомии у 231 пациентки репродуктивного возраста, проведенной в отделении оперативной гинекологии НЦ АГиП РАМН в течение 10 последних лет, была получена возможность сопоставления особенностей этой операции при использовании абдоминального (и = 54), лапароскопического (и = 92) и гистероскопического (я = 85) доступов, осуществленных при лапароскопии и лапаротомии со вскрытием полости матки. В качестве неоспоримого критерия выбора гистероскопического доступа авторы предпочитают наличие единичного подслизистого узла диаметром < 5 см, 50 % объема которого находится в полости матки, тогда как осуществление множественной миомэктомии и удаление узлов большего размера сопряжены с большим риском осложнений. В последнем случае, так же как и другие исследователи, авторы рекомендуют удаление узла в несколько этапов в сочетании с использованием в интервалах между ними медикаментозных воздействий. После гистероскопической миомэктомии в ближайшем послеоперационном периоде применяются антибактериальная терапия и в течение 1 мес. конъюгированные эстрогены, беременность разрешается через 2—3 мес. Подчеркивается настоятельная необходимость выбора оперативного доступа при миомэктомии соответственно степени оснащенности учреждения соответствующим оборудованием и инструментарием и прежде всего опыту и квалификации хирурга.

Изучение особенностей восстановления репродуктивной функции в зависимости от особенностей расположения и формы подслизистых узлов ЛМ и деформации полости матки было проведено У 108 женщин, подвергшихся гистероскопической резекции подслизистых узлов опухоли. В эту когорту было включено 54 женщины после удаления узлов на ножке: 30 — на широком основании и

Скачано с портала MedWedi.ru

24 — с центрипетальным ростом межмышечного узла. Среднее время операции (± SD) соответственно каждой из трех локализаций ЛМ составило от 18 ± 7 до 23 ± 9 и 32 ± 8 мин соответственно. Повторное же осуществление процедуры для полного удаления опухоли в каждой из этих серий исследования понадобилось в 25,9 (14/54), 26,7 (8/30) и 50% (12/24) наблюдений соответственно. Кумулятивное количество рецидивов ЛМ к 3 годам наблюдения составило 34%, возобновления меноррагий — 30 %. Трехлетняя вероятность зачатия была равна 49 % для пациенток с узлом опухоли на ножке, 36 % — для подслизистых узлов на широком основании и 33 % — после удаления опухолей с межмышечным компонентом [210].

В последнее время появились убедительные данные относительно целесообразности краткосрочного назначения аГнРГ (в течение 2—3 мес. до миомэктомии), а к оперативному вмешательству рекомендуется приступать спустя 2—3 нед. после последней инъекции препарата. Вместе с тем, однако, в некоторых исследованиях не отмечено преимуществ предоперационного назначении аГнРГ у пациенток с межмышечной и подбрюшинной локализацией узлов ЛМ умеренных размеров.

Значительно большие сложности представляет восстановление репродуктивной функции после миомэктомии у пациенток с большими узлами лейомиомы (диаметр > 5 см) при наличии сопутствующих факторов бесплодия. При этом после удаления узлов ЛМ нередко может оказаться необходимым проведение ЭКО и ПЭ. Наличие небольших узлов опухоли, не вызывающих деформации полости матки, не оказывает отрицательного влияния на частоту репродуктивных исходов у женщин старшего репродуктивного возраста (> 35 лет) с ЛМ, включенных в программу ЭКО и ПЭ, в сравнении с группами контроля. Показатель клинически диагностированной беременности составляет 56 и 64 % соответственно; частота имплантаций также аналогична— 33 и 32,7%. Использование вспомогательной репродукции способствует восстановлению фертильности у значительного числа больных ЛМ. Вместе с тем на следующем этапе после зачатия возникает ряд серьезных осложнений. К ним относится значительная частота спонтанных прерываний беременности, которые приобретают особое значение после всех предпринимавшихся ранее усилий для наступления и развития беременности.

Вопрос ведения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с ЛМ, так же как и проведение миомэктомии на раз-

Скачано с портала MedWedi.ru

личных этапах гестационного процесса, представляет собой самостоятельный раздел данной проблемы [54].

Гистерэктомия и последствия. Вопрос о послеоперационной реабилитации пациенток с ЛМ после гистерэктомии простирается за рамки ведения ближайшего послеоперационного периода, так как касается состояния организма женщины не только в ближайшие, но и в отдаленные сроки после операции. Поскольку оперативному вмешательству данный контингент гинекологических больных подвергается преимущественно в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте, при определении реабилитационных мероприятий приходится учитывать возможное взаимодействие нейроэндокринных механизмов и сопутствующих метаболических нарушений, обусловленных как самим хирургическим стрессом, так и последствиями острого выключения функции гормонозависимых структур репродуктивной системы — матки и/или яичников, — чаще развивающихся на фоне возрастной инволюции организма. Особое значение в этих условиях приобретают послеоперационные сдвиги, развертывающиеся у женщин переходного возраста, страдающих хроническими соматическими заболеваниями. Важное значение гистерэктомии для повседневной клинической практики определяется значительной ее частотой. Так, прежде всего следует учитывать, что ЛМ относится к числу наиболее частых показаний к гистерэктомии и кумулятивный риск подвергнуться гистерэктомии в возрасте 25—45 лет для представительниц белой расы составляет 7 %, тогда как для темнокожих женщин — в 3 раза чаще (20 %).

Последнее десятилетие ознаменовалось значительными достижениями в области оперативной гинекологии, вследствие которых гистерэктомия стала в определенной степени иной в качественном отношении процедурой, сопровождающейся менее выраженным хирургическим стрессом и, соответственно, менее значительными послеоперационными метаболическими нарушениями. Детальное рассмотрение современных подходов к операции гистерэктомии исчерпывающе изложено в ряде опубликованных в последние годы руководств по оперативной гинекологии [49—51]. В рамках данного руководства этот вопрос имеет важное практическое значение с точки зрения риска, профилактики и коррекции разнообразных нарушений, возникающих после гистерэктомии, тем более что в последние годы лапароскопическая гистерэктомия приобрела характер рутинного вмешательства и выполняется более чем у 60 % больных, нуждающихся в радикальной операции [49].

Скачано с портала MedWedi.ru

4.5. Генитальный эндометриоз

Определение понятия. Понятие эндометриоз включает наличие эндометриоподобных разрастаний, развивающихся вне пределов обычной локализации эндометрия — на влагалищной части шейки матки, в толще мышечного слоя матки и на ее поверхности, на яичниках, тазовой брюшине, крестцово-маточных связках и т.п. В связи с тем что анатомически и морфологически эти гетеротопии не всегда идентичны слизистой оболочке матки (так, например, мелкие и крупные эндометриоидные кисты яичника не содержат эндометриальных желез), одним из основных условий для верификации диагноза служит наличие обязательного сочетания двух компонентов — эпителиального и стромального. Ряд исследователей рассматривают отдельные формы эндометриоза яичника как доброкачественные опухоли. Термином «эндометриома», в частности, иногда обозначают большие по размеру эндометриоидные разрастания, хотя по гистогенезу подобные образования, независимо от их размеров, следует рассматривать как эндометриоз, а не опухоль. В пояснительных замечаниях экспертов ВОЗ к Международной гистологической классификации опухолей яичников [149] подчеркивается, что несмотря на то, что эндометриодные гетеротопии макроскопически и могут иметь признаки опухоли и/или образовывать узелки, напоминающие полипы эндометрия, при подобных поражениях отсутствуют многие черты истинного новообразования. В связи с этим поражение эндометриозом следует классифицировать как опухолевидный процесс. Первые упоминания о заболевании с характерной симптоматикой эндометриоза и описанием его лечения найдены в египетском папирусе Эберта.

Классификация. В зависимости от места локализации эндометриоидных гетеротопии различают генитальный и экстрагенитальный эндометриоз.

Генитальный эндометриоз (ГЭ) делится на внутренний (развивается в матке и интрамуральной части маточных труб) и наружный. Последний включает эндометриоидные поражения яичников, маточных связок и труб, шейки матки, влагалища, вульвы и др. Экстрагенитальный эндометриоз топографически не связан с тканями и органами репродуктивной системы — это эндометриоз ЖКТ, мочевыводящих путей, кожи, пупка, послеоперационных рубцов, легких, плевры, диафрагмы и других отдаленных локализаций. Во-

Скачано с портала MedWedi.ru

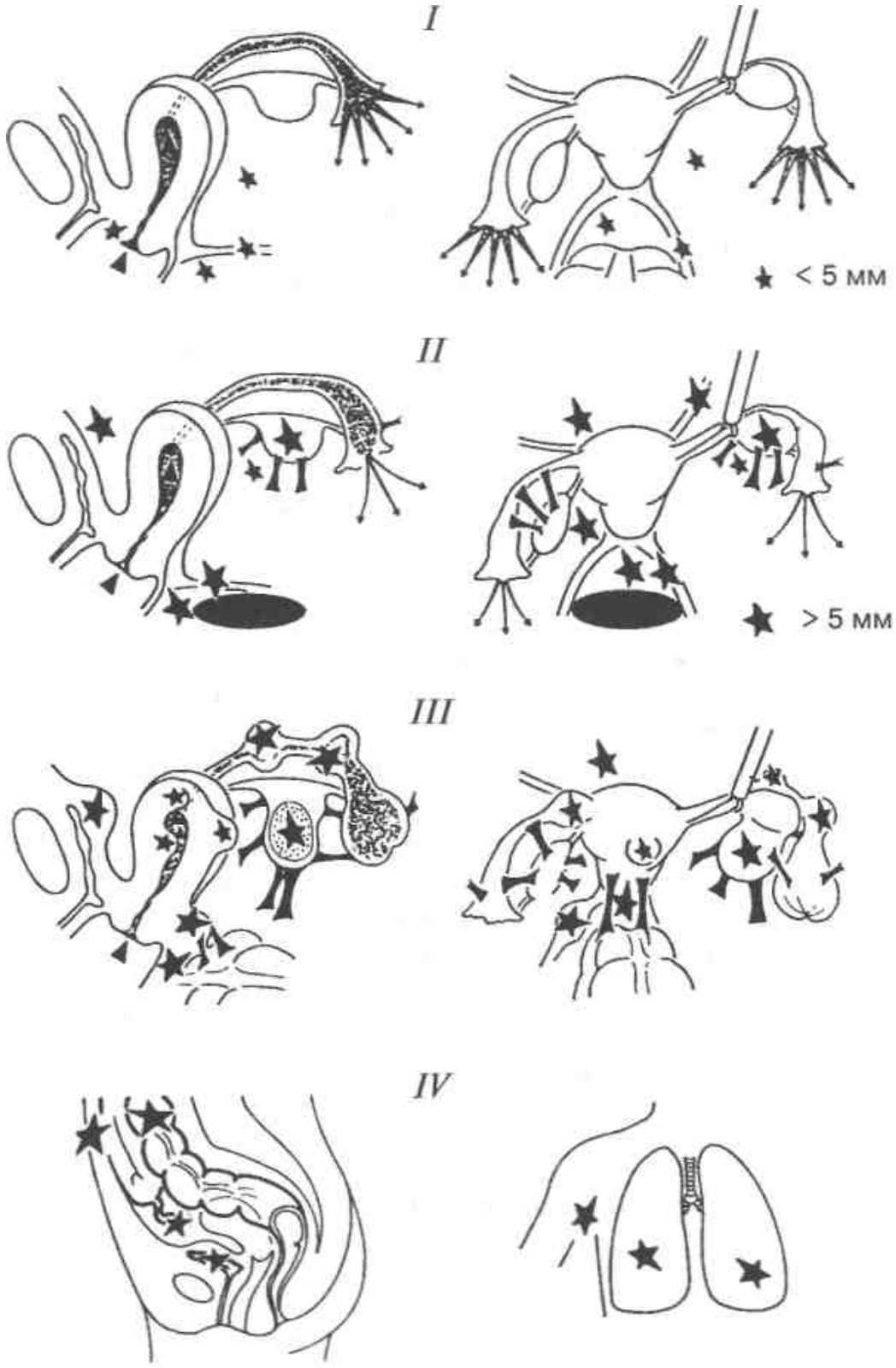


Рис. 4.16. Эндоскопическая классификация эндометриоза: *I-IV*— степени распространения наружного ГЭ

Скачано с портала MedWedi.ru

прос о классификации и выделении отдельных клинических форм генитального эндометриоза, несмотря на интенсивный интерес к проблеме в течение последних лет, продолжает оставаться дискуссионным, особенно в отношении наружного эндометриоза. С внедрением лапароскопической техники классификации были во многом расширены и дополнены. Один из подобных вариантов эндоскопической классификации эндометриоза [95] представлен на рис. 4.16. Более детальное представление о классификациях эндометриоза можно получить в соответствующих руководствах [2,73,180]. В 1984 г. на основе данных эндоскопического исследования было предложено выделение малых форм наружного эндометриоза, к которым относят эндометриоидные гетеротопии, не превышающие 0,5 см в диаметре и обычно не сопровождающиеся выраженными клиническими проявлениями, за исключением бесплодия [34, 180].

В табл. 4.8 представлена классификация эндометриоза, предложенная Американским обществом фертильности в 1985 г. (R-AFS classification), основанная на балльной оценке степени распространения наружного ГЭ [2, 73, 97]. Эта классификация составлена таким образом, чтобы при подсчете суммы баллов имелась возможность прогнозировать восстановление фертильности после проводимого лечения. Основным недостатком этой классификации является ограничение ее визуальной оценкой анатомических повреждений без учета инфильтративных форм при поражении ректовагинальной клетчатки и параметриев, а также целого ряда других признаков. Многими исследователями высказаны соображения о необходимости дальнейших изысканий в области терминологии и классификации ГЭ.

Таблица 4.8

Классификация эндометриоза (1985) (по [180])

Локализация	**Характеристика эндометриоза**		**Размеры эндометриоидных гетеротопии, см**		
			< 1	**1-3**	**>3**
			Оценка, баллы		
Брюшина	поверхностный		**1**	**2**	**4**
	глубокий		**2**	**4**	**6**
	правый	поверхностный	**1**	**2**	**4**
		глубокий	**4**	**16**	**20**

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 4.8

Локализация	**Характеристика эндометриоза**		**Размеры эндометриоидных гетеротопий, см**		
			< 1	1-3	>3
			Оценка, баллы		
Яичники	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			частичная	полная	
			4	40	
Спайки (объем поврежденной ткани)			< 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.

В НЦ АГиП РАМН используются клинические классификации эндометриоидных гетеротопий различной локализации с выделением 4 стадий распространения патологического процесса [2].

Для диффузной формы *внутреннего эндометриоза матки* (аденомиоза) выделены следующие стадии патологического процесса:

I — ограничение патологического процесса подслизистой обо лочкой матки;

II — распространение на мышечные слои матки;

III — распространение на всю толщу мышечного слоя до серозного покрова матки;

IV — вовлечение в патологический процесс (помимо матки) париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Стадии распространения патологического процесса при *эндометриозе яичников* характеризуются следующим образом:

Скачано с портала MedWedi.ru

I — мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

II — эндометриоидная киста одного яичника диаметром < 5—6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

III — эндометриоидные кисты обоих яичников (различной величины — диаметр одного яичника > 5—6 см и небольшая киста другого). Эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

IV — двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (> 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы — мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

Наиболее тяжелой формой ГЭ является эндометриоз ретроцервикальной локализации. При данной локализации патологического процесса выделяют также 4 стадии распространения:

I — эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;

II — прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и влагалище с образованием мелких кист;

III — распространение на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки;

IV — вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, распространение его на брюшину прямокишечного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки.

Частота. Согласно данным последних лет, ГЭ относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста и поражает около 10 % общей популяции женщин. Частота ГЭ особенно значительна среди женщин, страдающих бесплодием и болью в области малого таза — от 15 до 50%, по приводимым отдельными исследователями данным [109, 162, 203]. Вместе с тем эндометриоз нередко не диагностируется или, наоборот, служит поводом для ошибочных диагнозов [186]. В связи с этим в современных условиях наиболее реальное пред-

Скачано с портала MedWedi.ru

ставление о частоте эндометриоидных гетеротопий дают результаты, получаемые в основном при целенаправленном комплексном обследовании отдельных контингентов женщин, в частности при гистеро- и лапароскопическом обследовании по поводу бесплодия, при гистологическом исследовании удаленных во время оперативного вмешательства препаратов и т.д.

Так, например, в НЦ АГиП РАМН (в то время — ВНИИАГ МЗ СССР) за период с 1972 по 1982 г. ГЭ был выявлен и гистологически верифицирован у 1258 (27,4 %) из 4584 больных, подвергшихся чревосечению. Среди них (от общего числа оперированных) внутренний эндометриоз матки был диагностирован в 14 % наблюдений, наружный — в 13,4%. В это число не были включены больные эндометриозом шейки матки, влагалища и других локализаций, которые чревосечению не подвергались и диагноз у которых был подтвержден при гистологическом исследовании биопсийного материала, полученного в процессе эндоскопии [37]. В исследовании, по материалам 4554 чревосечений у гинекологических больных за период 22 лет в одной из университетских клиник Японии, ГЭ был выявлен в 11 % наблюдений. По литературным данным, относительная частота выявления ГЭ возросла в среднем от 2,2 % в 1965 г. до 20,6 % в 1986 г. (при диапазоне колебаний по отдельным годам от 2,2 до 21 %).

Не меньший интерес представляют данные о частоте обнаружения внутреннего эндометриоза матки при гистерэктомии, которая, по данным отдельных исследований, колеблется в значительных пределах, что связано с различиями в критериях включения пациенток в то или иное исследование. Так, по данным одной из клиник Японии, за 4 года (при среднем возрасте подвергшихся гистерэктомии больных 44,8 года) частота выявления внутреннего эндометриоза составила в среднем 12,2%. Согласно другому исследованию, проведенному во Франции, на 214 гистерэктомии (с 1979 по 1987 г.) для контингента женщин моложе 40 лет она составила 33 %, в возрасте 40-44 лет — 50%, 45-49 лет — 54%, 50-54 лет — 61 %, 55—59 лет — 66 %, старше 60 лет — 22 %. Средняя же частота выявления внутреннего эндометриоза у женщин из числа подвергшихся гистерэктомии в репродуктивном возрасте составила 51 %, в перименопаузальном периоде — 51 %, при продолжительности постменопаузы в пределах 1-10 лет — 72 %, а свыше 10 лет — 12 %. Отмечены отдельные случаи внутреннего эндометриоза матки и у женщин старше 80 лет [125].

Скачано с портала MedWedi.ru

Частота эндометриоза, выявляемого в процессе диагностической лапароскопии, колеблется в пределах 12—26%. Средний возраст больных, подвергающихся оперативному вмешательству по поводу наружного эндометриоза, составляет 35—37 лет. Что же касается частоты выявления эндометриоза при бесплодии, то данной проблеме посвящено значительное количество исследований, с помощью которых было показано, что у женщин с бесплодием она в несколько раз превышает таковую в общей популяции. Установлено, что 30—40 % больных эндометриозом женщин страдают бесплодием; с другой стороны, у 6—25 % женщин с бесплодием выявляется эндометриоз.

Патобиология. Многофакторная и сложная патобиология ГЭ до сих пор служит причиной суждений о загадочной природе этого заболевания. Между тем предпринимаемые в течение последних десятилетий многочисленные попытки уточнения его этиологии послужили не только основой для формулирования разнообразных патогенетических концепций, но способствовали также выявлению ряда кофакторов, вовлекающихся в патологический процесс на различных этапах развития заболевания [2, 16, 47, 104].

Приступая к изложению современных представлений о патогенезе ГЭ, следует прежде всего отметить, что, несмотря на общность ряда этиологических факторов, отдельные клинические формы заболевания — внутренний эндометриоз матки (аденомиоз), наружный генитальный (эндометриоз брюшины и яичников) и ретроцервикальный эндометриоз — характеризуются гетерогенностью. Поскольку развитие их происходит с участием различных патогенетических механизмов, они представляют собой, следовательно, различные заболевания [182].

В соответствии с современной концепцией о природе ГЭ, в патобиологии заболевания рассматривается участие разнообразных факторов: наследственность, феномен ретроградной менструации и имплантация на поверхности брюшины клеточных элементов менструального содержимого, целомическая метаплазия, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, роль избыточной экспрессии энзима ароматазы и развитие в связи с этим феномена локальной гипергормонемии, ауто- и паракринные влияния (факторы роста), оксидативный стресс, ятрогенные влияния, воздействие токсикантов внешней среды, избыточное потребление алкоголя, кофеина и курение (потенциальный источник диоксина). Больший риск разви-

Скачано с портала MedWedi.ru

тия ГЭ отмечен у женщин с ранним менархе, регулярным менструальным циклом и запоздалым наступлением первой беременности. Детальному рассмотрению этих факторов посвящен ряд систематических обзоров, основывающихся на материалах, опубликованных в литературе в течение нескольких последних лет [16, 159, 205, 213].

Роль наследственного фактора и генетическая предрасположенность к заболеванию ГЭ была установлена в процессе проведения ряда целенаправленных исследований [175, 201]. Среди ближайших родственниц пробандов — больных ГЭ различной локализации — выявлена большая склонность к развитию этого заболевания нежели в популяции. Семейный риск заболевания ГЭ был продемонстрирован в сравнительном исследовании, основанном на опросе 515 пробандов больных эндометриозом и 149 женщин с лапароскопически верифицированным отсутствием эндометриоза (контроль), относительно состояния здоровья ближайших их родственниц. Заболевание наружным или внутренним эндометриозом было отмечено у 3,9 % матерей (0,7 % в группе контроля) и 4,9 % сестер пробандов (0,6 % в контроле). Относительный риск возникновения эндометриоза у родственниц I степени родства по показателю СШ составил, таким образом, 7,2 (95% ДИ 2,1—24,3), а риск заболеть эндометриозом оказался в 7 раз выше среди матерей и сестер пробандов, что не исключает, вместе с тем, аналогичную степень риска и для их дочерей в сравнении с единичными случаями заболевания у женщин с неотягощенным семейным анамнезом.

Особый интерес вызывает выявление семейных форм заболевания с поражением ГЭ нескольких поколений женщин в одной и той же семье. Так, в одной из ранних работ были опубликованы данные 15-летнего наблюдения, касающегося 7 семей, в которых верифицированное гистологически заболевание внутренним эндометриозом матки (аденомиозом) было выявлено в процессе оперативного вмешательства у матерей и дочерей одновременно. Внедрение в клиническую практику такого неинвазивного метода диагностики, как МР, существенно расширило возможности подобных исследований. С помощью полученных при МР данных было, в частности, впервые описано заболевание аденомиозом в 3 поколениях женщин в одной семье. В этой семье пробанд была оперирована по поводу аденомиоза в возрасте 34 лет, ее мать — в 58 лет. Кроме того, в процессе обследования с помощью МР аденомиоз был выявлен у сестры (32 лет) и у бабушки (74 лет) пробанда. По данным МР, толщина

Скачано с портала MedWedi.ru

пограничной зоны между эндо- и миометрием составила 40 мм у пробанда, 20 мм у сестры и 12 мм у бабушки.

В литературе нам удалось встретить описание еще одного примера семейной формы гистологически верифицированного аденомиоза с поражением этим заболеванием матери и 4 ее дочерей [168]. Отчетливая склонность к развитию ГЭ отмечена также и у монозиготных близнецов. В литературе представлено описание особого генетического фенотипа при ГЭ и высказано предположение о вовлеченности в развитие этого заболевания гена *9p21* [99].

Наиболее принятой к настоящему времени теорией происхождения наружного ГЭ с поражением брюшины является теория ретроградной менструации с последующей имплантацией элементов менструального содержимого, предложенная еще в 1927 г. [192]. Несмотря на ряд противоречий, выявившихся в ходе дальнейших исследований, правомочность этой теории подтверждается в клинической практике многочисленными наблюдениями. К ним прежде всего относится обнаружение уникального (физиологического?) феномена ретроградной менструации у подавляющего большинства практически здоровых женщин, В брюшной полости примерно у 90 % женщин происходят фагоцитоз и апоптоз клеточных элементов, а у -10—15 % последние прикрепляются к брюшине и обусловливают в дальнейшем развитие эндометриоидных гетеротопий.

В развитии патологического процесса участвует ряд кофакторов, среди которых в патофизиологии ГЭ особое место занимает дисфункция иммунной системы. Угнетение иммунокомпетентных механизмов, в частности естественных киллеров перитонеальной жидкости у больных эндометриозом брюшины в сравнении со здоровыми женщинами, подтверждено рядом многочисленных исследований [159], тогда как прикрепление к брюшине разбросанных по брюшной полости эндометриальных клеточных элементов связано с экспрессией молекул адгезии и их рецепторов. Благодаря наличию в брюшине микроскопических дефектов клетки эндометрия вступают в контакт с субмезотелиальным матриксом, подвергаются в последующем пролиферации, росту и иногда глубоко проникают в подбрюшинное пространство [186].

В процессе изучения природы ГЭ довольно часто используется сопоставление ряда характеристик экто- и эутопического эндометрия. Так, в частности, между ними выявлены различия по клональности клеточных популяций, энзиматической активности, белково-

Скачано с портала MedWedi.ru

му спектру, гистологическим и морфологическим характеристикам. Тем самым, в противовес первоначальным представлениям, в ткани эндометриоидных гетеротопий брюшины было продемонстрировано отсутствие типичных свойств аутотрансплантатов. Вместе с тем в развитии *эндометриоза брюшины* определенную роль играет и объем ретроградной менструации, и, как указывалось выше, иммунные резервы брюшины. В одном из наблюдений отмечена также склонность к развитию эндометриоза брюшины у подвергавшихся оперативному вмешательству 64 женщин с аномалиями развития маточных труб и наличием гематометры и/или гематокольпоса. В данном исследовании эндометриоз брюшины был обнаружен при функционирующем эндометрии у 10 (89%) из 13 женщин с нарушенной проходимостью маточных труб и только у 18 (38 %) из 47 женщин при отсутствии гематокольпоса или гематометры ($p < 0{,}01$). Полученные результаты явились дополнительным свидетельством того, что повышенный риск ретроградной менструации повышает риск развития эндометриоза [185].

Таким образом, современные представления относительно патобиологии наружного ГЭ основываются на сочетанном воздействии ряда факторов, среди которых одно из центральных мест занимают феномен ретроградной менструации и некомпетентность локального иммунитета. Что же касается патогенеза заболевания ГЭ в целом, то для этого заболевания, по мнению исследователей, характерны два фенотипа с различными клинико-патогенетическими характеристиками. Один из них соответствует развитию наружного ГЭ (с преобладанием геморрагического компонента), а другой — развитию узловатой или аденомиотической формы (в том числе и при*ретроцервикалъном эндометриозё)* [111, 112]. С помощью клинико-физиологических исследований было установлено, что поражение брюшины и яичников ГЭ связано в значительной степени с патофизиологическими особенностями функционального слоя эутопического эндометрия тех же больных. Использование же метода МР позволило выявить наличие гиперплазии мышечных элементов в пограничном слое матки и тем самым подтвердить узловатую природу патологического процесса у больных внутренним эндометриозом.

Согласно распространенной точке зрения, для эндометриоза характерно аутоиммунное состояние [168], признаками которого служат повышенная концентрация цитокинов, соответствующие из-

Скачано с портала MedWedi.ru

менения в состоянии Т- и В-системы и снижение апоптоза в ткани эндометриоидных гетеротопий, что аналогично таковым при типичных аутоиммунных состояниях. Выявление сходства патобиологии ГЭ с аутоиммунными состояниями способствовало попыткам использования иммуномодуляторов для его лечения.

Участие цитокинов в иммунобиологии ГЭ было продемонстрировано с помощью открытого сравнительного исследования гомогенатов ткани эндометриодных гетеротопий и эутопического эндометрия, проведенного у 26 больных ГЭ и 22 здоровых женщин. Результаты исследования выявили существенное возрастание концентрации всех трех исследованных цитокинов — ИЛ-1(3, ИЛ-6а и ФНО-а — в ткани эндометриоидных гетеротопий и эутопического эндометрия со значимыми различиями в зависимости от морфотипа заболевания. У больных ГЭ в ткани гетеротопий и эутопического эндометрия обнаружено существенно более высокое содержание ИЛ-6а, тогда как содержание ФНО-а в ткани гетеротопий оказалось ниже, чем в эутопическом эндометрии здоровых женщин [104]. Потенциальными источниками цитокинов в перитонеальной жидкости у больных ГЭ являются активированные макрофаги. С помощью исследований *in vitro* у больных эндометриозом брюшины выявлены нарушения со стороны ответа ИЛ-6ос по отношению к перитонеальным макрофагам, клеткам стромы эндометрия и макрофагам периферической крови, а также резистентность эндометриоидных имплантов к попыткам подавления процессов роста вследствие снижения экспрессии ИЛ-6ос на клеточной мембране. Одновременно отмечено снижение концентрации соответствующих рецепторов в перитонеальной жидкости. Вместе с тем, однако, не все результаты проведенных в этом направлении исследований оказались идентичными, что, по-видимому, обусловлено различной специфичностью антител [159].

Среди различных кофакторов в развитии заболевания, как уже отмечалось, важную роль играет ФНО. В физиологических условиях ФНО-а образуется в нейтрофилах, активированных лимфоцитах, макрофагах, клетках естественных киллеров и ряде других негемопоэтических клетках, а ФНО-в — в лимфоцитах. В эутопическом эндометрии человека наибольшая экспрессия ФНО-а имеет место в лютеиновой фазе цикла; присутствие же этого фактора в перитонеальной жидкости может способствовать прикреплению эктопической ткани эндометрия к брюшинному покрову и формированию

Скачано с портала MedWedi.ru

имплантов. Степень повышения концентрации ФНО-а в перитонеальной жидкости больных эндометриозом соответствует стадии развития заболевания. Как известно, данный фактор принимает участие в развитии воспалительных процессов и другой этиологии.

В патобиологии ГЭ важную роль играет СЭФР, который способствует новообразованию сосудов вокруг эндометриоидных гетеротопий, особенно красных имплантов; в перитонеальной жидкости обнаруживается повышенная концентрация этого фактора. В условиях *in vitro* перитонеальная жидкость, получаемая от больных наружным ГЭ, обладает способностью повышать пролиферативную активность клеток стромы эндометрия и стимулировать образование новых кровеносных сосудов в хорион-аллантоидной мембране.

Несмотря на отсутствие убедительных данных относительно места образования этого фактора (так же как и ряда других цитокинов), считается, что способность к их синтезу и секреции свойственна, наряду с активированными перитонеальными макрофагами, также и ткани эндометриоидных гетеротопий. Как известно, объем перитонеальной жидкости и содержание ее компонентов зависят от активности фолликулов, кровоснабжения желтого тела и уровня гормональных влияний и у здоровых женщин достигает ко времени овуляции 20 мл. По данным сравнительного изучения перитонеальной жидкости (в зависимости от результатов диагностической лапароскопии, дня цикла и наличия или отсутствия бесплодия), у больных ГЭ отмечено существенно большее содержание макрофагов, чем у фертильных женщин и у женщин с необъяснимым бесплодием. Активацию макрофагов в перитонеальной жидкости расценивают в качестве одного из ключевых моментов в этиологии бесплодия у больных ГЭ. Клинический эффект используемых с успехом для лечения ГЭ медикаментозных препаратов, в частности противовоспалительных средств и даназола, связывают отчасти с иммунодепрессивными их свойствами. Результаты многолетних наблюдений, посвященных изучению роли иммунного фактора в патобиологии ГЭ, послужили основанием для рекомендаций относительно использования данных о состоянии иммунобиологического фактора для обоснования прогноза течения заболевания и эффективности его лечения [159].

Выявление ряда аномальных свойств эутопического эндометрия у больных ГЭ способствовало существенному расширению представлений о патобиологии заболевания [213]. В сравнении с эндо-

Скачано с портала MedWedi.ru

метрием здоровых женщин эти аномальные свойства обеспечивают возможность защиты от повреждающего эффекта специфических антигенов, вырабатываемых иммунными клетками. К их числу относятся:

- специфические антигенные свойства;
- способность к накоплению различных популяций иммунных клеток и синтезу иммуномодулирующих факторов;
- возможность создания локальной гиперэстрогении;
- способность к клеточной пролиферации, повреждению брюшины, имплантации и пенетрации в подлежащие ткани;
- аутозащита от физиологического апоптоза;
- способность продуцировать в избыточных количествах специфические белки и модулировать активность макрофагов и избыточный ангиогенез.

В условиях нормальной внутренней среды при ретроградных менструациях образования эндометриоидных гетеротопий в брюшной полости не происходит, тогда как при наличии некоторых из рассмотренных выше аномалий могут развиваться те или иные клинико-патогенетические формы заболевания. Феномен ретроградной менструации обнаруживается в брюшной полости чаще в фолликулиновой фазе цикла, нежели в лютеиновой. Прикрепление к брюшине, процессы пролиферации и инвазии клеточных элементов в подлежащие ткани происходят с участием молекул адгезии (интегринов) благодаря проявлению своеобразной их «агрессивности» по отношению к брюшине, аномальной экспрессии белков теплового шока и способности ангиогенного фактора стимулировать избыточный ангиогенез. Наряду с этим имплантация эндометрия может быть обусловлена микроскопическими или минимальными повреждениями брюшины, имеющими красный цвет, для характеристики которых иногда используется термин «физиологический эндометриоз» [186].

В патобиологии ГЭ определенную роль могут играть и некоторые контаминанты внешней среды, в том числе такой токсикант, как диоксин 2,3,7,8-тетрахлородибензола, что подтверждено экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями. Было показано, что указанные соединения обладают потенциальным модулирующим влиянием на иммунную и эндокринную системы, что может в свою очередь способствовать развитию эндометриоза [191]. Эти данные перекликаются с наблюдениями о более частом

Скачано с портала MedWedi.ru

развитии эндометриоза у приматов на фоне ионизирующей радиации, оказывающей аналогичный иммунодепрессивный эффект.

В понимании природы ГЭ важную роль сыграло изучение особенностей гистогенеза заболевания при различной его локализации. Как уже указывалось, общепринятой точкой зрения в современных условиях является представление о том, что наружный эндометриоз (брюшины и яичников), внутренний эндометриоз матки (аденомиоз) и ретроцервикальный эндометриоз являются тремя различными патологическими состояниями с различным пато- и морфогенезом [181, 182]. Подобное заключение было основано на результатах исследования, проведенного у женщин, страдавших бесплодием и/или тазовой болью на фоне лапароскопически подтвержденного эндометриоза, путем сопоставления морфологических, морфометрических и гистохимических данных при каждом из перечисленных вариантов локализации ГЭ.

Среди очагов эндометриоза брюшины выделяют: типичные (синие, фиолетовые, черные), пигментированные (в виде бугорков желто-коричневого цвета), непигментированные (белесоватые пузырьки) и красные (железистые) очаги. При морфологическом и морфометрическом анализе выявлено сходство между эутопическим эндометрием и красными очагами на брюшине малого таза, что дает основание считать их ранней стадией имплантации желез и стромы эндометрия. В дальнейшем возникает воспалительная реакция, стимулирующая рубцевание, и очаги эндометриоза приобретают черную окраску. Происходящее затем фиброзирование сопровождается появлением неактивных очагов белого цвета. Морфометрическое изучение особенностей васкуляризации перитонеальных очагов наружного ГЭ различного вида дало возможность установить связь между степенью васкуляризации и активностью перитонеальных имплантов. Наибольшая степень васкуляризации и митотической активности обнаружена в очагах красного цвета, что позволило предположить высокую активность подобных очагов, которые представляют собой раннюю стадию имплантации желез и стромы эндометрия. В секреторной фазе цикла отмечается возрастание степени васкуляризации в строме и эутопического и эктопического эндометрия. Среди 12 % красных имплантов брюшины выявлены очаги гиперплазии с повышенным содержанием эндометриальных желез в сравнении со стромой. Очаги белого цвета характеризуются слабой васкуляризацией и отсутствием митозов. Следовательно, типичные

Скачано с портала MedWedi.ru

красные и белые очаги эндометриоза брюшины представляют собой различные стадии патологического процесса [181].

В соответствии с рассматриваемыми в литературе концепциями, развитию эндометриоза яичников в значительном большинстве случаев (около 90 %) способствует целомическая метаплазия инвагинированных эпителиальных включений. Под влиянием неидентифицированных пока еще ФР эти включения путем метаплазии могут трансформироваться в эндометриоз яичника. Покрывающий яичник эпителий, являющийся производным целомического, обладает значительным метапластическим потенциалом и при инвагинации может индуцировать образование эпителиальных псевдокистозных образований. Вследствие накопления отделяемого активными имплантами менструального содержимого и последующей прогрессирующей инвагинации при типичном поражении эндометриозом у 93 % больных формируются псевдокисты яичников [112].

Что касается глубокого ретроцервикального эндометриоза, то он представляет собой узелки аденомиоза, гистогенез которых связан не с регургитацией клеток эндометрия, а с метаплазией находящихся в ректовагинальной перегородке остатков мюллеровой ткани. Эти метапластические превращения остатков мюллеровой ткани в эндометриоидные железы с выраженной пролиферацией гладкой мускулатуры во многом идентичны очагам внутреннего эндометриоза матки. В таких образованиях отсутствует чувствительность к уровню эстрогенных и прогестероновых влияний, что может быть обусловлено или дефицитом ЭР и ПР, или отсутствием биологической их активности [100, 182].

В связи со значительным разнообразием эндометриодных гетеротопий при их визуализации, по мнению подавляющего большинства исследователей, гистологическая верификация считается облигатным условием постановки диагноза ГЭ. Вместе с тем в повседневной клинической практике типичная гистологическая картина, например эндометриоза брюшины, обнаруживается далеко не во всех случаях лапароскопической визуализации макроскопически характерных очагов заболевания. В этом направлении заслуживают особого внимания данные проспективного исследования, которое было посвящено гистологическому изучению различных по виду и локализации очагов поражения брюшины — пигментированных, Рубцовых, красных, с выраженным сосудистым компонентом, из карманов брюшины, желтых и спаечных и макроскопически не-

Скачано с портала MedWedi.ru

измененной брюшины. Биоптаты ткани указанных очагов диаметром около 5 см были получены у 44 пациенток в возрасте от 14 до 48 лет, подвергшихся лапароскопическому вмешательству по поводу ХТБ, дисменореи и/или диспареунии, с последующим параллельным гистологическим их исследованием несколькими независимыми экспертами. В результате проведенных исследований было выявлено некоторое несоответствие между данными гистологии и клиническими проявлениями заболевания. Так, согласно общепринятой классификации, 0 стадия была установлена в 19 наблюдениях, I — в 6, II — в 9, III — в 5, IV — в 5, а при гистологическом ис следовании наличие 0 стадии было отмечено в 7 случаях, I — в 10, II — в 11, III — в11 , IV — в5 наблюдениях соответственно. В целом
же частота подобного рода отклонений при типичной визуализации очагов эндометриоза брюшины во всех 9 локализациях была вы явлена в 36 % наблюдений данной серии исследований, тогда как гистологически эндометриоз был подтвержден лишь в половине из их числа (18%). Таким образом, положительная прогностическая значимость визуальной лапароскопической характеристики эндо метриоза брюшины составила, в сравнении с данными гистологиче ского исследования, 45 %, чувствительность — 97 %, отрицательная прогностическая значимость была равна 99 % при специфичности 77%. Вместе с тем для пигментированных очагов положительная прогностическая значимость визуальной характеристики составила 76 %, тогда как для Рубцовых — всего 22 % [215].

Рассмотренные данные следует принимать во внимание при окончательном установлении диагноза и, особенно, разработке терапевтической стратегии. Этот вопрос широко обсуждался на страницах периодической печати, и высказывалась, в частности, точка зрения о том, что лапароскопическая и гистологическая верификация не должны быть во всех случаях обязательными для назначения больным медикаментозного лечения. По мнению большинства оппонентов, эмпирическое назначение аГнРГ может оказаться целесообразным на начальных этапах обследования и лечения у больных с выраженными симптомами заболевания, что может в последующем облегчить проведение дифференциального диагноза до лапароскопического исследования. С другой стороны, при обнаружении в ходе лапароскопии атипических картин проведение гистологического исследования биоптатов приобретает особо важное значение для исключения нередко сопутствующих развитию наружного ГЭ

Скачано с портала MedWedi.ru

лютеиновых кист, злокачественного процесса, туберкулеза, эндосальпингита и реакции на инородные тела [112, 215].

Гистологическое исследование биоптатов эндометриоидных гетеротопий может способствовать определению не только морфологических критериев очагов эндометриоза брюшины различной локализации, но также и прогнозированию эффективности лечебного, в том числе медикаментозного, воздействия. Так, при исследовании 412 биоптатов брюшины, полученных от 241 больной в ходе лапароскопического или лапаротомного вмешательства, были установлены особенности гистологических характеристик очагов ГЭ различной локализации, в том числе и при сравнении с эутопическим эндометрием (табл. 4.9):

1. Эндометриоидная ткань с эпителиальным компонентом состоит из клеточных элементов, подобных эутопическому эндометрию в различные фазы менструального цикла, недифференцированных клеток и иногда серозных или муцинозных клеток мюллерового происхождения.
2. В одном и том же очаге может быть обнаружено сочетание хорошо дифференцированной и недифференцированной ткани.
3. Недифференцированные железистые структуры с наличием поверхностного эпителия или сформированных железистых и/или кистозных структур отличаются от эутопического эндометрия, но напоминают мезотелий брюшины.
4. Слабо выраженный стромальный компонент характеризуется изменениями, аналогичными эутопическому эндометрию в различные фазы менструального цикла.
5. При железистом строении смешанной дифференциации имеет место одновременное сочетание недифференцированных и хорошо дифференцированных клеточных элементов эндометрия иногда с обнаружением клеток мюллерова происхождения (серозных или муцинозных).

Согласно приведенным данным, недифференцированное строение наружного эндометриоза в сравнении с дифференцированным и стромальным вариантами чаще встречается при III—IV стадии заболевания. Смешанный и недифференцированный гистологические типы обычно обнаруживаются у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. По отношению же к эффективности последующего лечения болевого синдрома прогностически более благоприятными,

Скачано с портала MedWedi.ru

в сравнении с остальными, являются хорошо дифференцированный и стромальный гистотипы. Различий же в плане выраженности фактора бесплодия у больных с различными гистотипами наружного ГЭ в этом исследовании отмечено не было.

Таблица 4.9

Гистологическая характеристика наружного ГЭ различной локализации (по [94])

Локализация	Стромальный	Хорошо дифференцированный	Смешанный	Недифференцированный	Всего
Брюшина	88(34%)	78(35%)	43(19%)	15(12%)	224(100%)
Яичник	21(13%)	78 (49 %)	44 (27 %)	18(11%)	161(100%)
Ректовагинальная перегородка	4(15%)	9(33%)	8(30%)	69 (22 %)	90(100%)
Всего	113(27%)	165 (40 %)	95 (23 %)	39(10%)	412(100%)

Потенциал прогрессирования и агрессивности роста очагов эндометриоза зависит от концентрации цитокинов и простагландинов, которые, как известно, контролируются секрецией эстрогенов. Результаты отдельных исследований позволили установить различия в экспрессии рецепторов половых гормонов в интактной тазовой брюшине у женщин с эндометриозом и без него и, наряду с этим, отсутствие циклических изменений в экспрессии рецепторов половых гормонов при ГЭ.

Регулируемый в физиологических условиях процесс программированной клеточной гибели — апоптоз — при микроскопическом исследовании характеризуется сморщиванием клеток, конденсацией хроматина и образованием маленьких сферических окруженных мембранами органелл, апоптотических телец с фрагментацией ДНК. В железистом эпителии эндометрия человека апоптоз обнаруживается преимущественно в секреторной фазе цикла. Регуляция процесса апоптоза связана с экспрессией ряда генов — *c-myc, p53* и *apo-lifa.* Однако более полное представление о механизме апоптотической клеточной гибели дают результаты изучения экспрессии специфического семейства онкогенных белков-репрессоров этого процесса, кодируемых геном *Bc12,* который отчасти блокирует апоптоз, обеспечивая выживание клеточных элементов в различных

Скачано с портала MedWedi.ru

тканях. Изучение роли апоптоза в патобиологии различных форм ГЭ проводится обычно путем сравнения степени его выраженности в экто- и эутопическом эндометрии. Одно из подобных сравнительных исследований было осуществлено в образцах гистологически верифицированной ткани, полученной от 25 женщин с наружным эндометриозом (37,9 ± 8,1 лет) и 31 больной старшей возрастной группы с аденомиозом (52,1 ± 10,9 года). Значимых различий в частоте обнаружения ьс/2-положительного белка в ткани аденомиоза и эндометриоза яичников обнаружено не было, вместе с тем при отсутствии различий в экспрессии его в различные фазы цикла у больных наружным эндометриозом различия между фолликулиновой и лютеиновой фазами цикла при аденомиозе были существенно значимыми *(p* < 0,001). Полученные данные подтвердили различный патогенез сравниваемых форм ГЭ и позволили высказать предположение о том, что наличие постоянной экспрессии *Ьс12* и *Ьах* в ткани эндометриоидных гетеротопий в яичниках на протяжении всего менструального цикла может способствовать сохранению и выживанию ткани эндометриоидных имплантов в этой области [139].

Сравнение количественных характеристик апоптоза в эу- и эктопическом эндометрии при аденомиозе было проведено путем определения показателей апоптотического индекса (по числу выявленных при одновременном подсчете его двумя независимыми специалистами в 1000 клеток в > 10 рандомизированно выбранных полях зрения в каждом случае), выраженного с помощью балльной шкалы при определении экспрессии *Ьс12 или* в процентах при определении Ki-67. Приведенные в табл. 4.10 данные свидетельствуют об отличии биологических свойств эктопического эндометрия в ткани аденомиоза от таковых в эутопическом эндометрии тех же больных. Экспрессия ингибитора апоптоза *Ьс12* увеличена в эктопическом эндометрии и в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом по сравнению с эутопическим эндометрием и перитонеальной жидкостью женщин без эндометриоза. Эндометрий здоровых женщин восприимчив к апоптозу в большей степени, чем эндометрий страдающих эндометриозом женщин [170].

При ГЭ, так же как и при других гиперпластических процессах репродуктивной системы женщины, была изучена экспрессия ряда факторов ауто- и паракринной систем [168, 169]. Молекулярно-биологические характеристики биоптатов наружного ГЭ, полученных

Скачано с портала MedWedi.ru

на 18—21-й день менструального цикла, были изучены у 4 женщин с эндометриоидными кистами яичников, у 2 с эндометриоидным раком яичников, у 7 с эндометриозом тазовой брюшины и у 3 с ретроцервикальным эндометриозом. Общим патогномоничным феноменом для всех рассмотренных локализаций, так же как и для эутопического эндометрия, явилась экспрессия ИПФР-1 и его рецепторов (в 100 % наблюдений). В то же время ИПФР-2 был выявлен в $^{3}/_{4}$ наблюдений в цитоплазме и реже в ядрах эпителиальных клеток, цитогенной строме очагов эндометриоза, фибробластах и эндотелии сосудов. Полученные данные явились отражением общности процессов гистогенеза эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия данной группы больных. Концентрация рецепторов ИПФР-1 в фолликулиновой фазе цикла выше в очагах аденомиоза и миометрии в сравнении с эутопическим эндометрием, тогда как концентрация ядерных ЭР и ПР характеризуется наиболее высоким их содержанием в течение и фолликулиновой, и лютеиновой фазы цикла.

Таблица 4.10

Корреляция показателей апоптотического индекса (баллы, M ± SD) в ткани аденомиоза и эутопическом эндометрии в различные сроки менструального цикла

	Менструация (и = 3)	**Пролиферативная фаза (и = 11)**	**Секреторная фаза (и = 9)**
Эутопический эндометрий (функциональный слой)			
Эпителий	**3,37** ±3,21	**0,56** ±0,82	4,39 ±4,45
Строма	**4,07** + 2,58	**2,12** ±2,50	**7,70** ±7,48
Эутопический эндометрий (базальный слой)			
Эпителий	—	—	2,48 ±2,72
Строма	—	—	**6,16±7,15**
Аденомиоз			
Эпителий	**6,50 ±4,11**	4,23 ± 2,93	**5,21** ±6,04
Строма	37,40 ± 4,47	22,39 ±8,84	23,86 ±19,63

Среди других факторов роста в патобиологии ГЭ установлена отчетливая роль СЭФР. Эти данные были получены в ходе предоперационного обследования 48 женщин репродуктивного возраста в пределах 5—7-го дня цикла, подвергшихся в последующем лапаро-

Скачано с портала MedWedi.ru

скопическому обследованию в связи с бесплодием и подозрением на эндометриоз. Из них перитонеальная форма эндометриоза I степени была обнаружена у 10 больных, II степени — у 7, III степени —у 6 и IV степени — у 5. Результаты обследования остальных женщин без эндометриоза служили в качестве контроля. Исследование выявило существенно более высокий уровень содержания СЭФР в сыворотке крови больных перитонеальной формой эндометриоза ($p < 0{,}001$), что было также подтверждено в другом исследовании и позволило высказать соображения относительно целесообразности попыток изучения терапевтической активности антиангиогенных средств при ГЭ [168, 169]. Содержание ФР различно при различных фенотипах ГЭ. Так, например, в дополнение к приведенным выше различиям между аденомиозом и другими формами заболевания различия были выявлены также и при различных формах перитонеального эндометриоза — в имплантах красного цвета на брюшине (в сравнении с эндометриозом яичников) обнаружены более высокие концентрации СЭФР.

В развитии ГЭ важную, если не основополагающую, роль играют эстрогенная зависимость и наличие локальной гиперэстрогении. Развитию заболевания способствует экспрессия ароматазы, некоторых цитокинов, тканевых металлопротеиназ, дефицит энзима 17р-оксистероиддегидрогеназа (17Р-ОСД) 2-го типа и определенная резистентность к защитному действию эндогенного прогестерона [113]. Как известно, ароматаза является ключевым энзимом, который регулирует превращение андрогенных предшественников в эстрогены. Ароматаза не обнаруживается в интактном эндометрии, но в ткани эндометриоидных гетеротопий она образуется под влиянием стимулирующего влияния $ПГЕ_2$а, что проявляется накоплением эстрогенов. Последние в свою очередь стимулируют образование $ПГЕ_2$а, образуя порочный круг. Наряду с этим обнаруживаемый при ГЭ дефицит 17в-ОСД 2-го типа затрудняет инактивацию 17р-эстрадиола ($Э_2$) и превращение его в $Э_1$. Указанные молекулярные нарушения способствуют, таким образом, развитию локальной гиперэстрогении с накоплением в ткани эндометриоза $Э_2$ и $ПГЕ_2$а. Одним из подтверждений роли ароматазы в патобиологии ГЭ, отмеченной в ряде публикаций, служит пример успешного лечения с помощью ингибитора ароматазы необычно агрессивного случая заболевания эндометриозом у женщины постменопаузального возраста [113].

Скачано с портала MedWedi.ru

Экспрессия ЭР и ПР в ткани эндометриоза отличается от таковой в эутопическом эндометрии больных эндометриозом. Наряду с этим обменные превращения эстрогенов, экспрессия ароматазы и энзима 17[3-ОСД 2-го типа в эутопическом эндометрии больных эндометриозом, аденомиозом и/или ЛМ существенно отличаются от эутопического эндометрия здоровых женщин. Обнаружение феномена резистентности к прогестерону ткани эндометриоидных гетеротопий в экспериментальных и клинических исследованиях послужило основанием для целенаправленного изучения уровня содержания двух изоформ ПР — ПР-А и **ПР-В** — в эутопическом эндометрии и внегонадной ткани эндометриоидных гетеротопий. Эти исследования показали, что резистентность эндометриоидной ткани к прогестерону обусловлена отсутствием способствующей реализации специфического эффекта прогестерона изоформы **ПР-В** на фоне преобладания тормозящей эффект прогестерона изоформы ПР-А [100]. Отсутствие тормозящего эффекта прогестерона на развитие эндометриоза из клеточных элементов эу- и эктопической ткани эндометрия у больных эндометриозом подтверждено и в эксперименте.

Хотя эутопический эндометрий у больных ГЭ гистологически и имеет нормальное строение, биохимические его параметры существенно отличаются от нормы. Это касается содержания популяции иммунных клеток, так же как и реактивности стромальных и эпителиальных клеточных элементов по отношению к половым стероидным гормонам. Одновременно имеет место значительная экспрессия Р450-ароматазы, металлопротеиназ и их ингибиторов. Наряду с этим наклонность к спонтанному апоптозу в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ значительно ниже, чем у здоровых женщин.

Приведенные выше данные послужили основанием для использования определения содержания цитохрома Р450-ароматазы в пробах эндометрия в качестве маркера для клинической диагностики ГЭ. Чувствительность метода оказалась равной 91 %, а специфичность— 100%. В литературе обращается внимание на связь риска развития эндометриоза с полиморфизмом генов *ER-a* и *CYP19,* принимающих участие в образовании (кодировании) ароматазы, последующее изучение которых могло бы способствовать лучшему пониманию патофизиологии ГЭ [154]. Вместе с тем в серии дальнейших исследований, проведенных при ЛМ и ГЭ, приведены до-

Скачано с портала MedWedi.ru

казательства возможности реализации свойственного эстрогенам типичного митогенного эффекта ауто- и паракринным путем.

Одним из перспективных направлений для более глубокого понимания патофизиологии эндометриоза являются попытки изучения роли оксидативного стресса, являющегося одним из компонентов воспалительной реакции, сопутствующей развитию эндометриоза брюшины.

Подтверждением различных аспектов патобиологии ГЭ служат результаты, полученные при его моделировании у экспериментальных животных, так же как и результаты наблюдений за спонтанным развитием ГЭ. В отличие от других патологических состояний репродуктивной системы женщины, спонтанное развитие эндометриоза наблюдается у бабуинов, частота выявления которого в колонии животных достигает около 20%, преимущественно в виде малых форм с локализацией в области крестцово-маточных связок, брюшинного покрова матки и пузырно-маточных складок брюшины. Наряду с этим в двух проспективных контролируемых исследованиях было установлено снижение фертильности у животных с распространенными, но не малыми формами заболевания.

Частота выявления ретроградных менструаций у находившихся под специальным наблюдением животных достигала 62—83 %. Вместе с тем в ходе последующего изучения у бабуинов удалось выявить повторные ретроградные менструации, которые имели место у всех животных со спонтанным развитием эндометриоза и только у 25 % интактных животных. Результаты проспективных 2-летних наблюдений позволили также отметить гистологически верифицированную наклонность к развитию спонтанного эндометриоза у животных с регулярным менструальным циклом при отсутствии у них в течение этого времени беременностей.

В эксперименте были также подтверждены результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие о повышенном риске развития эндометриоза у женщин с меньшей продолжительностью менструального цикла и более длительными менструациями, так же как и при наличии анатомических затруднений оттока менструальной крови. Было показано, что при ретроградных менструациях появляется или увеличивается уровень содержания в перитонеальной жидкости воспалительных ингредиентов, возрастает количество клеток, содержащих ФНО-а, ФНО-в1, ИЛ-6 и молекул адгезии в сравнении с другими фазами цикла. Таким образом, с помощью экс-

Скачано с портала MedWedi.ru

периментальных исследований нашли подтверждение полученные в клинике представления о связи процесса развития ГЭ из ретроградных менструаций с участием субклинической воспалительной реакции и ряда локальных факторов ауто- и паракринной системы [147].

Сравнительные исследования клеточного состава перитонеальной жидкости (макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов) в клинических и экспериментальных условиях (на модели экспериментального эндометриоза у крыс) выявили роль его изменений в патобиологии ГЭ и одновременно отсутствие зависимости фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов от уровня гормональных влияний, что явилось доказательством аутокринного механизма развития этих реакций [68]. В цикле исследований на резус-обезьянах (Macaca mulatta) была также показана роль интоксикантов (диоксина) в патобиологии ГЭ [191]. Особенно важную роль сыграли результаты исследований в условиях экспериментального моделирования ГЭ для перспектив создания новых и эффективных методов медикаментозного воздействия, в том числе применения иммуномодулирующих и противовоспалительных агентов для лечения этого заболевания [211].

Клиника и диагностика. Разнообразие патофизиологических компонентов и различная степень тяжести вовлечения кофакторов в патобиологию патологического процесса определяют своеобразие клинических проявлений заболевания и развитие отдельных форм внутреннего и наружного эндометриоза. Вместе с тем, несмотря на упомянутые различия, для ГЭ характерен ряд общих симптомов. К их числу относятся тазовая боль, болезненная перистальтика кишечника, боль в пояснице, вздутие живота и диспареуния, обостряющиеся в соответствии с эпизодами менструации. У многих пациенток это сочетается с обильной менструальной кровопотерей. Вовлечение различных отделов кишечника характерно для 15 % больных, и примерно у 4 % встречаются симптомы, свидетельствующие о вовлечении мочевыводящих путей. В литературе можно найти описание отдельных случаев экстрагенитальной локализации эндометриоза: поражение бронхов, плевры и легких, печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, рубцовой ткани и пр. Вместе с тем два клинических аспекта привлекают особое внимание к ГЭ — это жалобы на тазовую боль и бесплодие.

Частота распространения отдельных симптомов ГЭ, основанная на анализе 3020 историй болезни пациенток из всех штатов США,

Скачано с портала MedWedi.ru

по данным компьютеризированного регистра Ассоциации эндометриоза 2001 г. (Медицинский колледж штата Висконсин, США), представлена в табл. 4.11.

Таблица 4.11

Симптоматология эндометриоза

Симптом	Количество наблюдений	
	абс.	%
Дисменорея и/или боль в животе в течение менструального цикла	2904	96,2
Диспареуния	1801	59,6
Бесплодие	1340	44,4
Обильные или нерегулярные менструации	1971	65,3
Тошнота во время менструации	2385	79,0
Головокружение, головная боль во время менструации	1782	59,0
Утомляемость, бессилие	2478	82,1
Умеренная лихорадка	889	29,4
Слабая резистентность к инфекции	1192	39,1
Отсутствие симптомов	80	**2,6**

Наряду с перечисленными в табл. 4.10 симптомами, каждая вторая респондентка указывала на такие клинические признаки заболевания, как мышечная боль и лабильность настроения. В данном регистре были представлены также и более детальные сведения относительно связи между болевым синдромом и менструальным циклом и оценка степени его выраженности самими пациентками (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Время появления боли и характеристика интенсивности болевых ощущений при ГЭ

Характеристика	Количество наблюдений	
	абс.	%
Отсутствие боли	**78**	2,7
Только во время менструации	384	12,9
Только во время овуляции	**39**	1,3

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 4.12

Характеристика	Количество наблюдений	
	абс.	**%**
На протяжении менструального цикла	2481	83,1
Всего	**2982**	**100,0**
Интенсивность болевых ощущений		
Слабые	**92**	**3,2**
От слабых до умеренных	234	**8,1**
Умеренные	310	10,7
От умеренных до тяжелых	1145	39,7
Тяжелые	546	18,9
От слабых до тяжелых	558	19,3
Всего	**2885**	**100,0**

По данным регистра, каждая 4-я респондентка (25,2 %) не имела возможности вести обычный образ жизни и не справлялась с рабочими нагрузками.

Кроме того, по жалобам пациенток была выявлена четкая зависимость между локализациями эндометриоидных гетеротопий и болевых ощущений. При обнаружении имплантов на поверхности яичников больных беспокоит боль в низу живота на стороне расположения гонад, в области крестцово-маточных связок — в поясничной области, в области пузырно-маточной складки брюшины — над лобком. Почти половина (43 %) обследованных предъявляет жалобы на меноррагии со скудными кровянистыми выделениями до и после менструации. Патология эндометрия обнаружена (независимо от характера менструального кровотечения) у каждой 5-й обследованной. Проявления гиперандрогении отсутствовали в каждом 3-м наблюдении.

При бимануальном обследовании уплотнение и напряжение крестцово-маточных связок отмечено в 30 % случаев, образования в ретроцервикальной области — в 5 %, болезненность и укорочение сводов влагалища — в 11 %, увеличение и болезненность яичников — в 10 %. Признаки спаечного процесса наблюдались в каждом 5-м наблюдении.

Несмотря на очевидность перечисленных выше симптомов, следует учитывать, что многие из наиболее распространенных симп-

Скачано с портала MedWedi.ru

томов и признаков ГЭ выявляются и при других патологических состояниях репродуктивной системы. К их числу относятся: обнаружение уплотнений в позадиматочном пространстве или в области крестцово-маточных связок, увеличение придатков матки и/или пальпация объемных образований в области малого таза, тазовая боль, усиливающаяся в связи с менструацией, гиперменорея, предменструальные мажущие кровяные выделения, диспареуния, боль в надлобковой области, дизурия, гематурия, болезненная дефекация, боль в пояснице. Наличие подобных жалоб может вызывать затруднения в предполагаемом диагнозе уже на начальных этапах обследования и у части пациенток служить причиной ошибочной диагностической и лечебной тактики [205].

В соответствии с современными представлениями о ГЭ как о гормонозависимом заболевании, истоки его во многих случаях относятся к подростковому возрасту в жизни женщины. Диагностическая ценность УЗИ при эндометриозе у подростков относительно невелика, чувствительность метода при выявлении эндометриоза яичников составляет 83 %, специфичность — 98 %. При выявлении имплантов чувствительность метода МР достигает 60 %. Эти методы могут быть использованы в качестве неинвазивных тестов при контроле за эффективностью лечебного воздействия.

В целях определения степени информативности УЗИ при наружном ГЭ (яичников), на основе данных литературы, был осуществлен поиск двух информационных систем (Medline 1966—2001 и EMBASE 1980—2001). Критериями для включения в систематический обзор полученных при поиске данных служили:

1) проспективные исследования, выполненные с использованием метода трансабдоминального или трансвагинального УЗИ (независимо от использования метода Допплера);
2) случаи заболевания, требовавшие дифференциального диагноза с ГЭ (болевые ощущения, бесплодие, объемные образования яичников и др.);
3) верификация диагноза ГЭ с помощью лапароскопии или лапаротомии.

К исключениям относятся случаи экстрагенитальной локализации эндометриоза и/или наличие аденомиоза.

К числу исследований хорошего качества были отнесены «слепые» для хирурга методы, выполненные без представления результатов УЗИ, а для специалиста по УЗИ — наблюдения, осуществленные

Скачано с портала MedWedi.ru

без информации относительно клинических данных. После критического анализа 67 публикаций было отобрано 6 работ, отвечавших перечисленным выше критериям. В целом чувствительность метода составила 64—90%, специфичность— 22—100%. Большинство ложноположительных результатов касались обнаружения тератом или кист с геморрагическим содержимым. Результаты подтвердили правомочность использованного дизайна исследования со «слепым» подходом к исследованию для хирурга и УЗ-специалиста и показали, что трансвагинальное УЗИ с серой шкалой является эффективным методом для установления или исключения диагноза эндометриоза яичников [177]. Вместе с тем было установлено, что характеристика кровотока в яичниках не всегда соответствует морфологическому диагнозу и поэтому имеет слабую диагностическую ценность.

Возможности трансвагинального допплеровского сканирования оказались, однако, высоко эффективными для проведения дифференциального диагноза между диффузным аденомиозом и ЛМ. Так, для диффузного аденомиоза характерно: 1) диффузное утолщение миометрия нередко с асимметрией между передней и задней стенкой матки, тогда как для аденомиоза более характерно поражение задней стенки матки; 2) повышенная эхогенность миометрия с четким выделением областей с гетерогенностью; 3) наличие в миометрии мелких кист, расположенных под слизистой оболочкой матки, отличающихся от расширенных вен и имеющих тонкую гиперэхогенную оболочку. В то же время для узловатой формы аденомиоза характерна гетерогенная эхоструктура миометрия без четких границ с неизмененными его зонами. Допплеровское сканирование позволяет дифференцировать между аденомиозом и ЛМ на основании определения сосудистой сети, располагающейся вокруг узлов ЛМ, тогда как у больных с диффузной и узловатой формами внутреннего эндометриоза матки архитектоника сосудистой сети характерных признаков не имеет. Таким образом удается отличить четко ограниченные узлы лейомиомы от инфильтративного распространения аденомиоза.

Весьма перспективным методом неинвазивной диагностики является МР, чувствительность которого составляет 60 %, а при верифицированном аденомиозе достигает 88 %. В этих условиях аденомиоз представляется в виде очагов с сигналами слабой интенсивности с нечеткими краями и очаговым или диффузным расширением (> 5 мм) пограничной зоны между эндо- и миометрием.

Скачано с портала MedWedi.ru

Сравнение диагностической значимости УЗИ, ГСГ и рентгенотелевизионной ГСГ в отдельности при верифицированном гистологически после гистерэктомии внутреннем эндометриозе матки показали, что она находится в пределах от 60 до 74% и между этими методами существенно не различается. При комплексном использовании этих трех методов точность диагностики достигает 84,4%. Подобное заключение было основано на данных обследования 27 женщин с диффузной формой внутреннего эндометриоза матки, $^{2}/_{3}$ из которых имели **III** степень распространения аденомиоза: 15 — очаговую форму и 6 — узловатую [56]. Частота совпадений результатов, полученных с помощью каждого из апробированных методов диагностики, с гистологическим диагнозом представлена в табл. 4.13.

Таблица 4.13

Частота совпадений гистологического диагноза внутреннего эндометриоза матки с данными других методов исследования

Результат исследования	**УЗИ (я = 50)**		**ГСГ (и = 34)**		**РТГСГ (и = 58)**	
	абс.	**%**	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**
Совпадение диагноза	**30**	**60**	**22**	**64,8**	43	74,1
Гипердиагностика	**14**	**28**	**6**	**17,6**	5	8,7
Внутренний эндометриоз не выявлен	**6**	**12**	**6**	**17,6**	10	17,2
Всего	**50**	**100**	**34**	**100**	58	100

Примечание: РТ ГСГ — рентгенотелевизионная гистеросальпингография.

Следует отметить, что в этом исследовании законтурные тени в качестве рентгенологического признака внутреннего эндометриоза матки были обнаружены только в 27 % наблюдений.

Среди различных методов диагностики ГЭ внимание исследователей привлекает поиск потенциальных маркеров заболевания. Для диагностики эндометриоза наиболее широко используется определение *онкомаркера СА-125* в крови. СА-125 является гликопротеином с высокой молекулярной массой, который вырабатывается в мембранах клеточных элементов тканей — производных эмбрионального целомического эпителия, включая эндометрий, эндоцервикс, маточные трубы, брюшину, плевру и перикард. У больных с распространенными формами эндометриоза концентрация

СА-125

Скачано с портала MedWedi.ru

повышена преимущественно в первые дни менструального цикла. Однако высокий уровень этого онкомаркера специфичен не только для эндометриоза и встречается также у больных с различными формами эпителиального рака и при ряде других заболеваний. Уровень содержания другого онкогена — СА-19-9 — повышен у значительного большинства больных эндометриозом яичников. Определение данной группы онкомаркеров весьма информативно для оценки эффективности лечения и выявления рецидивов заболевания.

Наряду с определением уровня содержания онкогенов в периферической крови, перспективным для проведения дифференциального диагноза оказалось определение уровня содержания ИЛ-6 в плазме периферической крови и ФНО-а в перитонеальной жидкости. Данные проспективного исследования 56 пациенток с эндометриозом (8 с идиопатическим бесплодием и 27 женщин группы контроля), подвергшихся лапароскопическому вмешательству в целях хирургической стерилизации, показали, что оба этих маркера информативны для выявления эндометриоза. Высокая степень чувствительности и специфичности *(p* < 0,001) была отмечена при пороге содержания для ФНО-а в перитонеальной жидкости > 15 пг/мл (100 % чувствительность и 89 % специфичность) и для ИЛ-6 > 2 пг/мл (чувствительность 90%, специфичность 67%). По мнению исследователей, возможность использования этих маркеров в качестве неинвазивного метода диагностики эндометриоза нуждается в дальнейшем подтверждении на большем числе наблюдений. У подростков, страдающих ГЭ, определение этих маркеров в периферической крови и перитонеальной жидкости неинформативно.

Асимптомное течение эндометриоза, как указывалось, обнаруживается в виде случайных находок при обследовании женщин по поводу болевого синдрома или бесплодия, но вместе с тем выявляется довольно часто и у не предъявляющих жалоб женщин, в частности при хирургической стерилизации. Высказывается даже соображение, что так называемые малые формы наружного ГЭ представляют собой периодически возникающие у женщин состояния, которые не следует рассматривать в качестве болезни, поскольку они могут спонтанно подвергаться обратному развитию. .

У части женщин эндометриоз брюшины (а возможно, и других локализаций!) имеет асимптомное течение и выявляется случайно, например в процессе лапароскопического вмешательства с целью хирургической стерилизации, по данным литературы — от 2 до 43 %

Скачано с портала MedWedi.ru

наблюдений [109]. В связи с этим в общем контексте изучения ГЭ в целом и возможности спонтанной эволюции заболевания в частности особый интерес вызывают результаты отдаленных наблюдений за подобными случайными находками. В отличие от наблюдений у бабуинов, у которых при повторной лапароскопии после 2-летнего интервала времени было выявлено значительное количество новых очагов эндометриоза (до 69 %), данные, полученные при повторной лапароскопии у получавших плацебо в течение 6 мес. женщин, свидетельствовали об обратном развитии выявленных ранее очагов ГЭ в 42 % наблюдений, тогда как признаки прогрессирования эндометриоза были обнаружены только у 10% пациенток [141].

Эволюция случаев асимптомного ГЭ, выявленных у женщин в процессе хирургической стерилизации в двух норвежских госпиталях после легального искусственного прерывания беременности в I триместре (1986—1989 гг.), была прослежена позднее в рамках проспективного исследования [176]. При осуществленном в 2001 г. анкетировании ответы были получены у 159 респонденток, или в 84,6 % наблюдений (от исходного числа включенных в исследование женщин), и были систематизированы в зависимости от наличия (и = 32) или отсутствия эндометриоза (и = 127) на исходном этапе наблюдения. Результаты опроса не выявили различий между группами по частоте выявления дисменореи, предменструальной боли, диспареунии, обращений к врачу и/или госпитализации в связи с наличием болевого синдрома и частоте гистерэктомии. При интерпретации результатов данного наблюдения следует принимать во внимание влияние возрастной инволюции на организм женщины. Как известно, средний возраст выявления ГЭ по появлению болевого синдрома находится в пределах 30 лет, а к моменту опроса каждая 3-я респондентка (35 %) с верифицированным ранее ГЭ уже вступила в постменопаузальный возраст и не получала ЗГТ, тогда как остальные (65 %) находились в пременопаузальном возрасте и/или использовали ЗГТ. В группе сравнения соответствующие характеристики составили 29 и 71 %.

Малые формы эндометриоза. К их числу относят эндометриоидные гетеротопии размером до 1 см. При близком расположении множественных мелких гетеротопии во время лапароскопического обследования нередко возникают сложности в подсчете их количества. В подобных ситуациях производится определение среднего диаметра гетеротопии, который при малых формах не должен пре-

Скачано с портала MedWedi.ru

вышать 3 см. Данная форма заболевания занимает особое место в патологии репродуктивной системы, так как она не сопровождается выраженными клиническими проявлениями и, как правило, обнаруживается при лапароскопическом обследовании женщин по поводу бесплодия при наличии овуляторного менструального цикла и проходимых маточных трубах. Истинная частота заболевания не установлена, и частота его выявления при лапароскопии зависит от критериев включения пациенток в исследуемую когорту, составляя, по данным разных исследователей, от 19 до 55 %.

Макроскопически в процессе лапароскопии обнаруживаются эндометриоидные гетеротопии, располагающиеся в поверхностных слоях ткани, чаще без выраженного спаечного процесса и, как указывалось, в отсутствие нарушений проходимости маточных труб. При гистологическом исследовании биоптатов подтвердить диагноз удается далеко не во всех случаях, что связано с техническими затруднениями в получении материала. Вместе с тем процент гистологически подтвержденных диагнозов возрастает по мере накопления опыта в технике лапароскопических исследований. К числу характерных гистологических признаков малых форм эндометриоза относится обнаружение эпителиальных клеток эндометрия и стромальных элементов. При отрицательных результатах гистологического исследования обычно выявляется только воспалительная реакция ткани, содержащей макрофаги, нагруженные желчным пигментом.

По архивным данным специализированного отделения профилактики и лечения бесплодия, частота выявления эндометриоза органов малого таза при диагностической лапароскопии составила 37,6%, причем малые формы эндометриоза были выявлены у каждой 3-й из них.

Углубленное изучение данной формы заболевания позволило выявить ряд отклонений в функциональном состоянии репродуктивной системы [34]. При обследовании 100 женщин, страдавших бесплодием и малыми формами эндометриоза, было показано, что данная форма заболевания протекает далеко не бессимптомно. Так, высока частота альгоменореи (72%), нарушений менструального цикла по типу меноррагии (43 %), клинических проявлений гиперандрогении (40%). Среди описанных автором клинических признаков обращают на себя внимание указания на альгоменорею с менархе, преобладание первичного бесплодия над вторичным у

Скачано с портала MedWedi.ru

самих пациенток и их близких родственниц. Болевому синдрому во время менструаций сопутствуют вегетососудистые нарушения в виде адинамии, раздражительности, диспептических явлений, иногда — кратковременной потери сознания в период наибольшей интенсивности болевых ощущений, головная боль, судорожные подергивания конечностей.

Эндометриоз шейки матки. Частота выявления данной локализации ГЭ в течение последних десятилетий колеблется в довольно широких пределах соответственно эволюции стратегических подходов по отношению к патологии шейки матки и совершенствованию методов диагностики и лечения.

Макроскопические очаги эндометриоза влагалищной части шейки матки чаще всего имеют вид полосок, глазков, тутовой ягоды, наботовой кисты; они бывают также многоугольной или округлой формы, точечного типа. При осмотре невооруженным глазом эндометриоидные гетеротопии имеют бледно-розовый или красноватый цвет. Наиболее часто они выявляются в конце лютеиновой фазы цикла, когда меняется их объем и окраска: на поверхности шейки матки рельефно выступают сине-багровые образования. Величина их варьирует от микроскопической до размера вишни, иногда они бывают и крупнее, но редко поражают всю (или почти всю) влагалищную часть шейки матки. Отличительной чертой первичного эндометриоза шейки матки является поверхностное расположение его не только на влагалищной части шейки, но и в дистальной части слизистой оболочки цервикального канала. Этот признак в сочетании с пред- и постменструальными кровянистыми выделениями позволяет ставить клинический диагноз с достаточной достоверностью. Окончательный диагноз устанавливается при гистологическом исследовании ткани шейки матки, полученной путем эксцизии и выскабливания слизистой оболочки цервикального канала.

Эндометриоз шейки матки нередко развивается после применения различных технологических воздействий с лечебной целью и иных оперативных вмешательств. Возникновение его может быть связано также и с фазой менструального цикла, и с травмой родовых путей во время родов. Развитие заболевания происходит при этом, как правило, в течение первых 6 месяцев после провоцирующего события. Одна из вероятных причин развития эндометриоза шейки матки после консервативных вмешательств заключается в том, что эндометрий, отторгающийся при следующей менструации, может

Скачано с портала MedWedi.ru

имплантироваться в зоне грануляционной ткани, образующейся на раневой поверхности влагалищной части шейки матки после отторжения струпа.

В соответствии с данными макро- и кольпоскопического исследования, поражение влагалищной части шейки матки эндометриозом может иметь следующие варианты:

1. Эндометриоидные очаги разной формы (точечного типа, в виде глазков, полосок округлой или многоугольной формы) и величины (от булавочной головки до почти полного поражения влагалищной части шейки матки). Подобная картина наблюдается после диатермокоагуляции шейки матки.
2. Эндометриоз имеет вид псевдоэрозии шейки матки с закрытыми железами, наполненными геморрагическим содержимым, что наблюдается одинаково часто после воздействий на шейку матки различными технологическими средствами.
3. Эндометриоз приобретает вид хронического цервицита, что чаще наблюдается после травмы шейки матки во время искусственного прерывания беременности и родов.
4. Эндометриоидные участки имеют округлую форму и соответствуют месту наложения пулевых щипцов, что встречается редко.
5. Наблюдается также комбинированное поражение эндометриозом влагалищной части и канала шейки матки.

Особенности кольпоскопических картин эндометриоза шейки матки сводятся к изменению цвета и объема участков эндометриоидной ткани в зависимости от фаз менструального цикла; наиболее выраженные изменения наблюдаются, как мы уже говорили, в лютеиновую фазу. В момент предменструальных кровянистых выделений очаги поражения превращаются из бледно-розовых и плоских в сине-багровые образования.

Таким образом, макро- и кольпоскопические картины эндометриоза шейки матки в сочетании с приведенными выше симптомами заболевания могут служить критериями для постановки клинического диагноза. Решающее значение в установлении правильного диагноза имеют данные прицельной биопсии ткани шейки матки.

Эндометриозу шейки матки свойственны морфологические особенности, присущие вообще данной патологии: в цитогенной ткани типа эндометриальной стромы встречаются в большем или меньшем количестве железы, иногда единичные, выстланные маточным

Скачано с портала MedWedi.ru

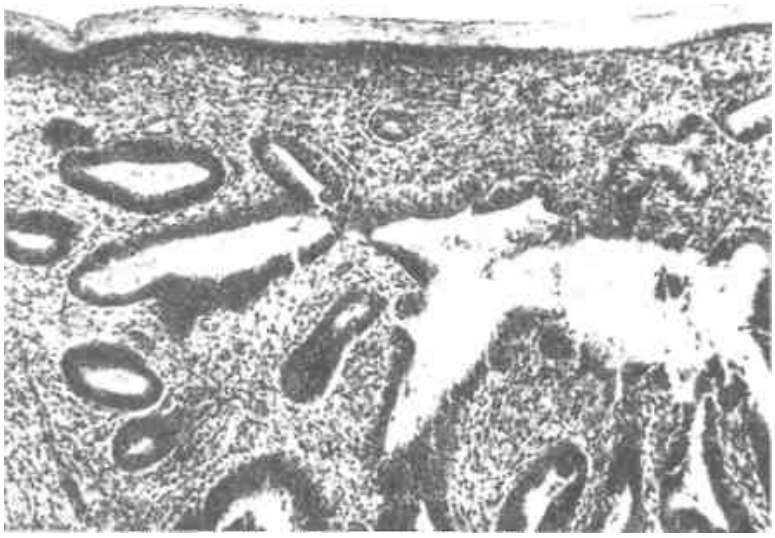


Рис. 4.17. Эндометриоз влагалищной части шейки матки (гиперпластический и пролиферативный типы); покровный эпителий тонкий, с паракератозом,х 150

эпителием (рис. 4.17); в строме нередко обнаруживаются клеточные элементы воспалительного инфильтрата (преимущественно, лимфоциты), кровоизлияния, тонкостенные кровеносные сосуды. На влагалищной части шейки матки эндометриоидные образования располагаются в подэпителиальной соединительной ткани. Плоский многослойный эпителий либо сохранен (см. рис. 4.17), либо сохранен лишь частично, либо отсутствует (рис. 4.18). Местами покровный эпителий может оказаться отслоенным или расслоенным вследствие кровоизлияния (рис. 4.19).

Эндометриоз влагалища. Эндометриоз влагалища наблюдается реже по сравнению с основными локализациями этой патологии. Частота гистологически подтвержденного первичного эндометриоза близка к частоте эндометриоза маточных труб. По нашим данным, первичный эндометриоз влагалища иногда может сочетаться как с пороком его развития (добавочное частично аплазированное влагалище), так и с эндометриозом шейки матки.

Эндометриоз влагалища, как правило, имеет вид мелких узелков, обычно плотной консистенции, располагающихся под слизистой оболочкой органа, чаще — в заднем своде и верхней трети задней стенки влагалища. При первичном эндометриоидном поражении нередко отмечается рост эндометриоидной ткани в глубину. Больная в этом случае жалуется на боль во влагалище, которая может

Скачано с портала MedWedi.ru

Рис. 4.18. Эндометриоз шейки матки; плоский многослойный эпителий шейки матки над очагом эндометриоза отсутствует. Железистый эпителий гетеротопического эндометрия с неполноценной секреторной реакцией, х 120

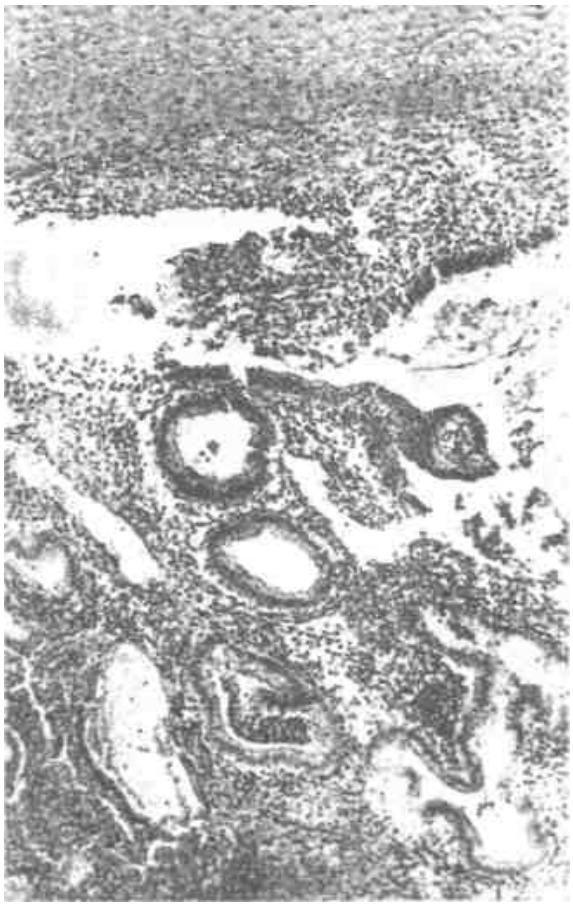


Рис. 4.19. Эндометриоидная ткань шейки матки, расположенная непосредственно под плоским многослойным эпителием, частично расслоенная, с очаговыми инфильтратами из лимфоцитов, с примесью плазматических клеток, лейкоцитов и макрофагов; последние определяются и в просвете желез (внизу в середине), х150

Скачано с портала MedWedi.ru

иррадиировать в прямую кишку. Как и эндометриоз шейки матки, эндометриоз влагалища иногда имеет вид синюшных глазков, из которых в период менструации может вытекать в виде струйки кровь темного цвета.

Морфологически эндометриоз влагалища характеризуется теми же особенностями, которые свойственны любой другой его локализации. В эндометриоидных гетеротопиях количество цитогенной стромы, располагающейся в соединительной ткани, бывает разным; на отдельных участках обнаруживается лимфоидная инфильтрация, местами значительная, особенно у больных, подвергавшихся гормональному лечению. Наиболее богата цитогенной стромой полипозная форма эндометриоза. Железистый эпителий при любой форме эндометриоза эндометриальный, иногда измененный под влиянием прогестинов.

В дифференциально-диагностическом отношении следует учитывать аденоз влагалища. Последний выявляется в основном после наступления менархе у девушек и молодых женщин до 25 лет, тогда как эндометриоз влагалища чаще встречается в возрасте 31—40 лет. Аденоз поражает преимущественно верхние $^{2}/_{3}$ влагалища, располагается поверхностно, иногда имеет сходство с мелкими наботовыми кистами, а эндометриоз — верхнюю треть задней стенки влагалища. При обычном клиническом обследовании аденоз не распознается в 80 % наблюдений, в связи с чем кольпоскопия оказывается необходимым методом исследования.

Внутренний эндометриоз тела матки. Клинические проявления заболевания внутренним эндометриозом тела матки находятся в прямой зависимости от степени распространения патологического процесса. Выше была приведена клиническая классификация внутреннего эндометриоза матки. Приводимые в этом разделе данные связаны с некоторыми особенностями гистологического диагноза при этой форме заболевания. Так, при внутреннем эндометриозе матки I степени распространения прорастание слизистой оболочки имеет место на глубину одного поля зрения при малом увеличении микроскопа, II степени — примерно до середины толщи стенки матки, при III степени распространения эндометриоза в патологический процесс вовлечена вся толща стенки матки.

У больных эндометриозом тела матки I степени и у части больных эндометриозом II степени матка обычно не увеличена или увеличена незначительно до размера ее при 5—6-недельной беременно-

Скачано с портала MedWedi.ru

сти. У большинства больных внутренним эндометриозом II степени и у всех женщин с заболеванием III степени распространения наблюдаются увеличение размера матки и утолщение ее стенок — это диффузная форма внутреннего эндометриоза матки. Исключение представляют случаи выявления диффузной формы внутреннего эндометриоза матки у женщин постменопаузального возраста: в этом периоде матка чаще всего увеличена в незначительной степени. Среди различных наименований рассматриваемой патологии термины «внутренний эндометриоз» и «аденомиоз» являются наиболее удачными. Вместе с тем следует учитывать, что в отечественной литературе термином «аденомиоз» чаще пользуются для обозначения только узловатой формы внутреннего эндометриоза тела матки.

Таким образом, для макроскопической характеристики аденомиоза характерны увеличение матки, неравномерное при очаговом распространении внутреннего эндометриоза, утолщение стенок матки за счет гиперплазии мышечной ткани и ячеистое строение матки на разрезе. Иногда при аденомиозе обнаруживаются кисты, заполненные геморрагическим содержимым. Заболевание обычно встречается в репродуктивном периоде, выявляется чаще после 30 лет и в позднем репродуктивном возрасте, реже в периоде постменопаузы и очень редко у подростков, главным образом при наличии пороков развития гениталий. В этиологии заболевания определенную роль играют осложненные аборты и роды, частые внутриматочные манипуляции. Не исключена также и роль воспалительного фактора, особенно при пороках развития гениталий [30, 125].

При I степени распространения внутреннего эндометриоза матки менструальный цикл чаще бывает двухфазным. Нередко наблюдаются предменструальные кровянистые выделения в течение 3-4 дней, менструации нередко обильные. При II—III степени распространения заболевания отмечаются пред- и постменструальные кровянистые выделения темного, иногда дегтеобразного, вида и мажущего характера. Матка увеличена в размере, резко болезненная и размягченная. У всех больных развивается, как правило, постгеморрагическая гипохромная анемия с пойкило- и анизоцитозом. Выраженность болевого синдрома находится в прямой зависимости от степени распространения патологического процесса. С развитием последнего, особенно при вовлечении всей стенки матки вплоть до серозного покрова (диффузный аденомиоз), отмечается значительное усиление болевых ощущений и возникает прогрессирующая альгоменорея.

Скачано с портала MedWedi.ru

Вместе с тем у подавляющего большинства молодых женщин наличие внутреннего эндометриоза матки не отражается на гистофизиологических изменениях функционального слоя эндометрия. Слизистая оболочка тела матки при ненарушенном ритме менструаций претерпевает циклические изменения соответственно фазам менструального цикла. Секреторная активность в гетеротопическом эндометрии (очаги эндометриоза в миометрии) наблюдается исключительно редко. Гетеротопический эндометрий чувствителен к эстрогенным влияниям, о чем свидетельствуют пролиферативный и гиперпластический типы его строения, в том числе и у женщин в постменопаузе (рис. 4.20, 4.21). Значительно реже он бывает функ-

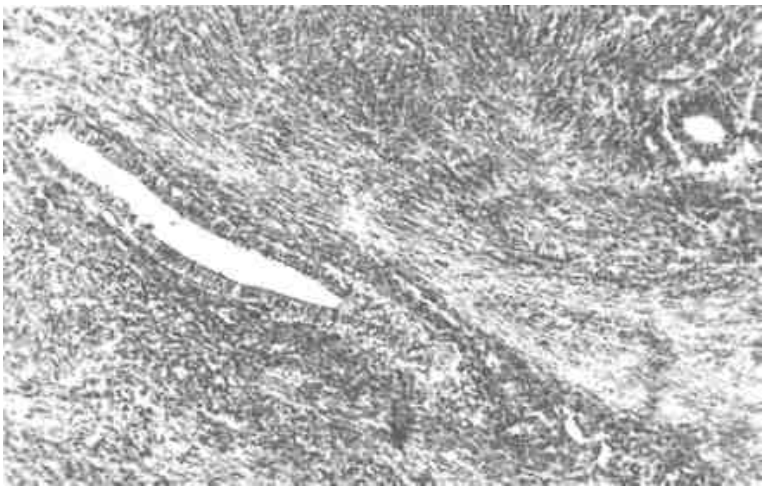


Рис. 4.20. Аденомиоз тела матки. Гиперпластический тип, х 25

Рис. 4.21. Участок тела матки (функционально активный тип эндометриоза), х 65

Скачано с портала MedWedi.ru

ционально неактивным. Необходимо отметить, что при продолжительности постменопаузы даже до 15—20 лет, т.е. при глубоком эстрогенном дефиците, полной регрессии внутреннего эндометриоза матки не происходит. Аналогичные структурные и гистохимические изменения были отмечены нами и у женщин, получавших в течение длительного периода времени массивное лечение препаратами гестагенов [73].

У больных внутренним эндометриозом матки в пери- и постменопаузальном периодах нередко обнаруживаются структурные изменения яичников. Кроме эстрогенпродуцирующих опухолей, стромальной гиперплазии, очагового текаматоза, в яичниках могут быть обнаружены фолликулярные кисты с гиперплазированной, а иногда и лютеинизированной theca interna.

Онкологические аспекты внутреннего эндометриоза матки привлекают внимание многих исследователей. Злокачественное перерождение эпителиального его компонента наблюдается чаще, чем стромального. Вместе с тем за период в 25 лет в НЦ АГиП РАМН малигнизация железистого эпителия была отмечена лишь у 7 больных внутренним эндометриозом матки [37]. В этих случаях в очагах внутреннего эндометриоза, наряду с функционально неактивным и активным эпителием (рис. 4.22), в том числе по типу очагового аденоматоза или атипической гиперплазии, обнаружены морфологические признаки малигнизации в виде высокодифференцированной аденокарциномы у 5 больных и аденоакантомы — у 2.

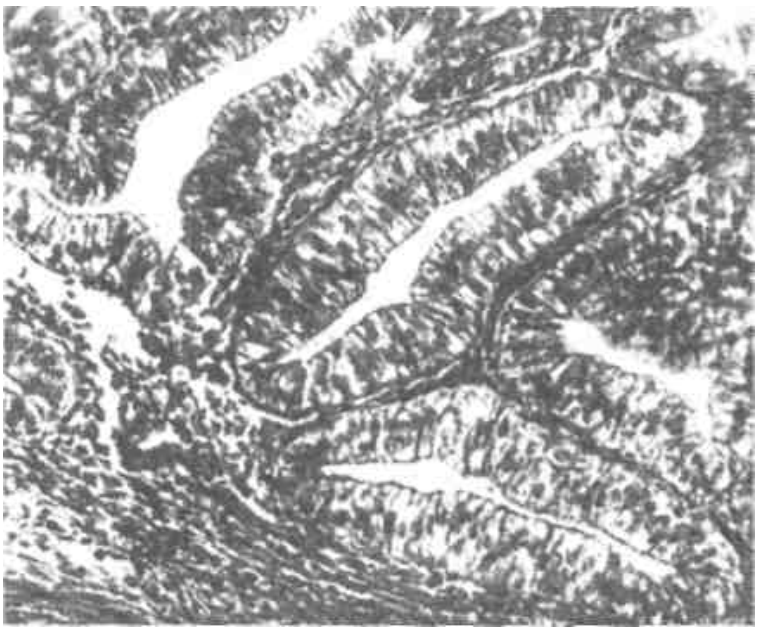


Рис. 4.22. Один из участков внутреннего эндометриоза со структурной перестройкой по типу атипической гиперплазии, х400

Скачано с портала MedWedi.ru

При проведении дифференциального диагноза следует принимать во внимание возможность сосуществования внутреннего эндометриоза тела матки и аденокарциномы эндометрия с инфильтрирующим прорастанием ткани последней в миометрий. Наличие ткани раковой опухоли в миометрий может (хотя и редко) ошибочно расцениваться как аденокарцинома, развивающаяся на фоне внутреннего эндометриоза матки. Можно встретить и иное мнение относительно частоты малигнизации аденомиоза о том, что истинная частота его озлокачествления значительно превосходит регистрируемую. Между тем правильная дифференциальная диагностика — при сочетании аденокарциномы (характеризующейся инвазивным ростом в миометрий) с внугренним эндометриозом тела матки или при озлокачествлении внутреннего эндометриоза — имеет важное значение для прогноза заболевания. Последний более благоприятен при озлокачествлении внутреннего эндометриоза матки, нежели при аденокарциноме с инфильтрирующим ростом в миометрий.

Определенного внимания заслуживает также приведенное в литературе сообщение о том, что среди больных раком эндометрия (и = 121), госпитализированных в онкогинекологическое отделение одной из клиник за 12-летний период времени, заболевание ГЭ было обнаружено в каждом 10-м (9,9%) наблюдении и несколько чаще —ЛМ (15,7%).

Эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников. Среди всех локализаций наружного эндометриоза поражение яичников (одно- или двустороннее) занимает 1-е место и зачастую сочетается с эндометриозом других органов и тканей. Реже эндометриоз яичников наблюдается в сочетании с эндометриозом маточных труб, а эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников — с внутренним эндометриозом тела матки. Одностороннее поражение эндометриозом и эндометриоидными кистами наблюдается чаще, чем двустороннее.

Эндометриоидные кисты яичников при длительном существовании приобретают весьма характерный вид. Размеры их в основном варьируют от 0,6 до 10 см. Такие образования имеют толстую капсулу (от 0,2 до 1,5 см), нередко с многочисленными преимущественно плотными спайками на наружной поверхности и геморрагическим содержимым шоколадного вида («шоколадные кисты»). Клиническая картина эндометриоза яичников очень разнообразна. Ведущей жалобой является болевой синдром различной интенсивности: постоянная ноющая боль, периодически усиливающаяся, с

Скачано с портала MedWedi.ru

иррадиацией в прямую кишку, поясницу, достигающая максимума накануне или во время менструации. Особенно резкая боль наблюдается при микроперфорации стенки кисты с излитием ее содержимого в брюшную полость. При интенсивном болевом синдроме больных нередко госпитализируют с другими диагнозами — острый аппендицит, внематочная беременность, острый пельвеоперитонит, перекрут ножки опухоли яичника. Как показывают наблюдения, синдром острого живота развивается у каждой 4-й из данного контингента больных. Больных беспокоит прогрессирующая альгоменорея, зачастую сопровождающаяся рвотой, головокружением, похолоданием конечностей и общей слабостью со снижением работоспособности. У больных с эндометриоидными кистами яичников, как правило, обнаруживается в полости малого таза выраженный спаечный процесс, что приводит к нарушениям функции кишечника и мочевого пузыря (запор, дизурические явления). Нередко больные отмечают появление скудных пред- и постменструальных кровяных выделений из половых путей.

При наличии эндометриоидных кист яичников у женщин могут наблюдаться субфебрильная температура тела, ознобы, повышенная СОЭ, лейкоцитоз. На стадии малых и начальных форм эндометриоза какие-либо клинические проявления могут отсутствовать или же единственным симптомом оказывается боль с сопутствующим у части больных бесплодием. У больных с сохраненным двухфазным циклом бесплодие может быть и единственным симптомом заболевания.

Морфологически крупные очаговые эццометриоидные гетеротопии (не кисты) локализуются на поверхности и/или в корковом слое яичника. Эти образования имеют те же признаки, что и эндометриоз других органов и тканей: среди цитогенной ткани располагаются железы маточного типа, выстланные цилиндрическим эпителием; в строме, окружающей железы, иногда встречаются кровоизлияния и слабо выраженная рассеянная инфильтрация. В различные фазы менструального цикла в эндометриоидной ткани, иногда принимающей типичный вид слизистой оболочки матки (рис. 4,23), наблюдаются морфологические изменения, сходные с изменениями в эндометрии. При поражении яичников в эндометриоидной ткани могут встречаться микроскопические и мелкие (диаметром до 0,5-1,0 см) кисты, заполненные обычно кровяным содержимым. Выстилающий их эпителий — типичный эндометри-

Скачано с портала MedWedi.ru

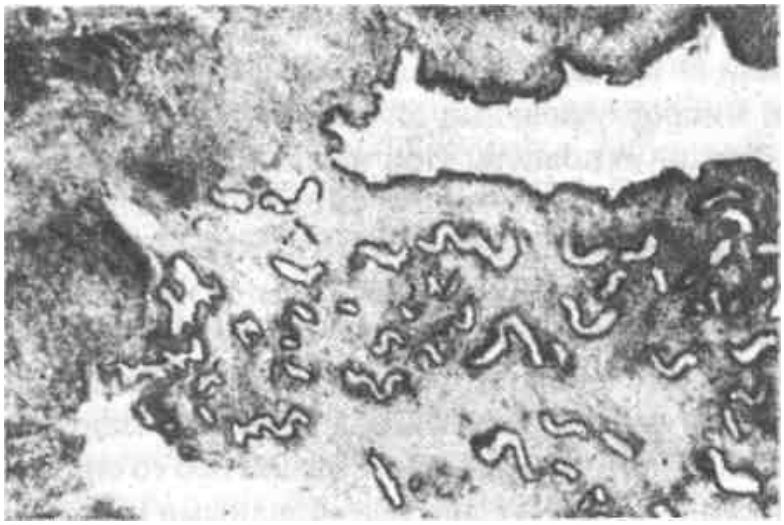


Рис. 4.23. Эндометриоз яичника с единичными мелкими кистами (по [37])

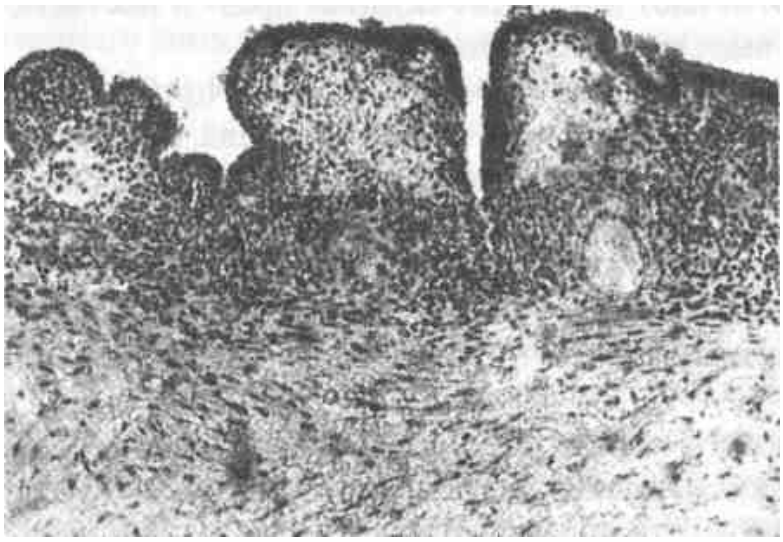


Рис. 4.24. Эндометриоидная киста яичника, выстланная однорядным цилиндрическим эпителием. В подэпителиальном слое, богатом клетками стромы, расширенные и мелкие кровоизлияния, лейкоцитарный и круглоклеточный инфильтрат, х 200

альный. Эндометриоидные кисты выстланы цилиндрическим и/или чаще кубическим эпителием (рис. 4.24). Более детальное описание особенностей гисто- и морфогенеза эндометриоза яичников представлено в предыдущем издании руководства [73].

Ретроцервикальный эндометриоз. Это заболевание обнаруживается у женщин в возрасте от 30 до 40 лет. Эндометриоидные ге-

Скачано с портала MedWedi.ru

теротопии локализуются на задней поверхности шеечного канала и истмической части шейки матки, на уровне прикрепления крест-цово-маточных связок. Размеры поражения колеблются от 0,6 до 5-6 см и более. Макроскопически различают мелкоузелковую и ин-фильтративную формы эндометриоза указанной локализации. Ввиду обилия соединительной ткани ретроцервикальный эндометриоз обычно характеризуется плотной консистенцией. Отличительной особенностью эндометриоза рассматриваемой локализации является инфильтративный рост, обычно в направлении прямой кишки, заднего свода влагалища и влагалищно-прямокишечной перегородки. Инфильтративный рост эндометриоидной ткани в толщу стенки шейки матки наблюдается редко.

При ретроцервикальном эндометриозе больные жалуются на крайне резкую стреляющую боль, иррадиирующую во влагалище, прямую кишку, промежность, наружные половые органы и зачастую в бедро. Эта боль усиливается при половом сношении и акте дефекации. По нашим наблюдениям, прогрессирующая альгоменорея выявляется у каждой 5-й женщины. Менструации сопровождаются рвотой, головокружением, похолоданием конечностей, общей слабостью и иногда кратковременной потерей сознания. У больных отмечается раздражительность, неуравновешенность, плаксивость. Их беспокоят головокружения, частая головная боль, нарушения ритма сна. При этом у больных нередко отмечаются гипофункция щитовидной железы и другие эндокринные нарушения, дискинезия ЖКТ и желчевыводящих путей. Последняя группа симптомов имеет место у каждой 2-й больной, страдающей этим заболеванием. При прорастании ретроцервикального эндометриоза в заднюю стенку влагалища через слизистую оболочку последнего просвечивают мелкие синюшные (нередко кистозного характера) образования небольшой величины (в среднем до 0,8 х 1,0 см). Накануне менструации эти образования приобретают темно-багровую окраску.

Решающее значение в установлении правильного диагноза во всех неясных или подозрительных на ретроцервикальный эндометриоз случаях имеет гистологическое исследование иссеченных тканей (полученных при прорастании эндометриозом тех или иных органов), доступных для биопсии, или удаленного во время операции материала. При ретроцервикальном эндометриозе распределение желёз, окруженных цитогенной стромой, чаще имеет очаговый характер. Местами эндометриоидные гетеротопии бога-

Скачано с портала MedWedi.ru

ты тонкостенными кровеносными сосудами различного калибра. На отдельных участках обнаруживаются обширные кровоизлияния. Анализ данных клинического и морфологического исследования показывает, что лучших клинических результатов при гормональном лечении удается достичь у больных в случае обнаружения в ретроцервикальных образованиях большего количества эндометриоидной ткани, нежели при выявлении мелких эндометриоидных образований, располагающихся в волокнистой соединительной ткани. Краткие сведения о наблюдениях злокачественного превращения очагов эндометриоидных гетеротопий, локализующихся за шейкой матки и в ректовагинальной перегородке, можно найти в одной из первых отечественных монографий по ГЭ [5].

Термином глубокий ретроцервикальный эндометриоз обозначают очаги поражения диаметром > 5 мм, которые наиболее часто обнаруживаются в области крестцово-маточных и кардинальных связок и на брюшине, покрывающей мочевой пузырь и боковые стенки малого таза. Глубокий ретроцервикальный эндометриоз диагностируется при облитерации позадиматочного пространства с инфильтрацией мышечного слоя влагалища и/или прямой кишки и проникновении в их слизистую оболочку. Очаги эндометриоза в слизистых оболочках этих органов и обнаружение их при цисто-, ректо- и/или кольпоскопии, являются, по образному выражению одного из исследователей [155], лишь «вершиной айсберга», тогда как основные очаги поражения представляют собой комбинацию мышечно-фиброзной ткани с железами и стромой эндометриоидных гетеротопий. У части больных узелки эндометриоза в ректовагинальном пространстве имеют интраперитонеальное происхождение и могут ошибочно приниматься за ретроцервикальную форму эндометриоза. Эти образования иногда имеют глубокое расположение (глубина 3,6 ± 1,6 см, объем 41,6 ± 19,3 мл), тогда как при эндометриозе брюшины или яичников соответствующие размеры достигают в среднем 5,3 ± 0,8 см и 67,2 ± 18,1 мл [208].

Эндометриоз у подростков. Как уже указывалось, первые клинические проявления ГЭ обнаруживаются во многих случаях в подростковом возрасте жизни женщины. В связи с этим рассмотрение клинических проявлений и возможностей диагностики и лечения требует, наряду с изложением общих положений, более детального описания возрастных особенностей и отдельных нозологических форм заболевания.

Скачано с портала MedWedi.ru

Клинические проявления заболевания у подростков имеют некоторые отличия от таковых у взрослых женщин. Так, основными жалобами у подростков могут быть жалобы на боль внизу живота ациклического характера, симптомы со стороны ЖКТ и ациклические кровянистые выделения. По данным трех независимых исследований, рассмотренных в обзорной статье [106], тазовая боль имеет место у 43-100 % больных, ациклического характера — у 28,1-36%, нерегулярные менструации — у 28—36%, симптомы со стороны ЖКТ — у 21-34,3 %.

«Золотым стандартом» диагностики является непосредственная визуализация очагов поражения при лапароскопии и лапаротомии. Среди страдавших ХТБ 67 девочек-подростков 11—19 лет частота выявления эндометриоза составила 73%, по данным лапароскопического обследования, проведенного по обращаемости в целях уточнения природы боли. В описанных случаях это были поверхностные очаги поражения (98 %), красного цвета (82,8 %), хотя морфологическое подтверждение эндометриоза было получено только в 50 % выявленных с помощью лапароскопии очагов. Одним из характерных симптомов эндометриоза в $^{3}/_{4}$ этих наблюдений у подростков, страдавших ХТБ или дисменореей, являлась резистентность по отношению к применявшимся до лапароскопического вмешательства ОК и нестероидным противовоспалительным препаратам.

Диагностическая ценность ультразвука при эндометриозе у подростков невелика, чувствительность выявления эндометриоза яичников составляет 83 %, специфичность 98 %. С помощью же метода МР чувствительность выявления имплантов достигает 60 %. Вместе с тем эти неинвазивные методы могут быть использованы в качестве контроля за эффективностью лечебного воздействия. К числу других неинвазивных методов относится определение уровня СА-125 в сыворотке периферической крови и содержания ФНО-а и ИЛ-6 в крови и перитонеальной жидкости.

При лапароскопическом исследовании у большинства подростков выявляется I (77—92 %) или II (8-23 %) стадия развития эндометриоза. При обследовании 49 девочек-подростков среди поражений брюшины очаги красного цвета были выявлены в 81,6% случаев, темно-синие пигментированные — в 75,5%, поверхностные — в 98 %, белые — в 6,1 %, глубокие — в 12,2 %, в виде мешотчатых образований — в 18,4% наблюдений [190].

Скачано с портала MedWedi.ru

Лечение генитального эндометриоза. Многообразие возможностей использования отдельных методов лечебного воздействия при ГЭ и его эффективность обусловлены следующими факторами:

- гормональная зависимость и, следовательно, тесная связь с различными фазами репродуктивного периода жизни женщины и продолжительным, многолетним течением;
- гетерогенность по патобиологии патологического процесса;
- разнообразие клинических проявлений заболевания;
- различные локализации и клинические формы;
- основная направленность (цель) лечебного воздействия.

Основными направлениями современной стратегии при ведении больных ГЭ является раннее выявление заболевания и возможно более раннее лечение. Соответственно особенностям патобиологии при лечении ГЭ используются в различных вариациях и в различной последовательности три основных метода терапевтического воздействия: 1) хирургический; 2) медикаментозный; 3) комбинированный [2, 43, 73, 162, 203].

Хирургическое лечение занимает ведущее место при симптомном и тяжелом течении заболевания и играет значительную роль при реконструктивных вмешательствах с целью восстановления репродуктивной функции. В связи с этим объем оперативного вмешательства колеблется от сравнительно мало инвазивных операций лапароскопическим доступом с удалением очагов эндометриоза на брюшине или эндометриоидных кист яичников с использованием разнообразных современных технологий до радикальных вмешательств на органах репродуктивной системы женщины. Применение современных технологий — эндокоагуляция очагов при 80 °С, криовоздействие, применение аргонового или $C0_2$-лазера и др. — существенно расширяет спектр щадящих вмешательств в процессе диагностических и оперативных лапароскопии на более ранних стадиях заболевания. Вместе с тем нередкое вовлечение в патологический процесс соседних органов усложняет объем и характер операций, в связи с чем последние рекомендуется осуществлять в специализированных центрах/отделениях и при участии не только опытных гинекологов, но также и врачей-хирургов смежных специальностей.

Общие принципы хирургического воздействия сводятся к эндоскопическим вмешательствам при начальных стадиях и малых формах заболевания с максимальным внедрением современных технологий и тенденции к реконструктивно-пластическим операциям

Скачано с портала MedWedi.ru

при более распространенных его формах у женщин репродуктивного возраста. При тяжелых распространенных формах заболевания в поздней репродуктивной фазе (пременопаузе) и в перименопаузальном периоде предпочтительны радикальные вмешательства с полным иссечением всех очагов эндометриоза и удалением яичников.

Перечень вопросов, возникающих перед врачом при выявлении ГЭ любой локализации, дополняется проблемами, связанными с бесплодием, которым страдает по крайней мере каждая 2-я пациентка репродуктивного возраста. Поэтому в повседневной практической работе не представляется возможным и даже целесообразным разделение проблемы лечения эндометриоза как такового от сопутствующего ему бесплодия, тем более что восстановление способности к зачатию является наиболее ярким свидетельством положительного эффекта, достигнутого в процессе лечебного воздействия.

При наличии глубокого ретроцервикального эндометриоза медикаментозное воздействие либо неэффективно, либо имеет временный результат с высокой частотой рецидивов (до 76 %), тогда как традиционное оперативное вмешательство оказывает достаточный эффект в отношении исчезновения болевого синдрома и диспареунии. В последнее время, в связи с внедрением лапароскопического доступа, точка зрения на объем оперативного вмешательства при глубоком ретроцервикальном эндометриозе существенно изменилась. В большинстве случаев лапароскопическим доступом удается осуществить резекцию и восстановление стенки кишки, мочевого пузыря и мочеточника [2, 155]. В то же время в литературе приводятся данные наблюдений, которые свидетельствуют о том, что при облитерации дугласова пространства каждая 4-я пациентка во вмешательстве на стенке кишки не нуждается [189].

Длительный положительный эффект подобного «агрессивного» оперативного вмешательства лапароскопическим доступом с резекцией обширных очагов ретроцервикального эндометриоза отмечен к настоящему времени в большом количестве наблюдений (около 1000 пациенток) [126, 155, 189]. В одном из них [189] результаты были оценены с помощью специального опросника у 84 пациенток, что свидетельствовало об отчетливом симптоматическом улучшении и восстановлении фертильности в 43 % случаев. В эти результаты не были включены данные о 16 пациентках, у которых в ходе операции был осуществлен переход от лапароскопического к лапаротомному доступу В другом исследовании, охватившем свыше 400 пациенток

Скачано с портала MedWedi.ru

с глубоким инфильтративным ретроцервикальным эндометриозом, хирургическое лечение было осуществлено лапароскопическим доступом во всех случаях и фертильность была восстановлена в 48 % наблюдений [155]. Положительный эффект резекции глубоких очагов в утеросакральной области был отмечен по отношению к таким симптомам, как дисменорея (84,2 %), диспареуния (94,1 %) и ХТБ (77,7 %). Спустя 2 года после оперативного вмешательства рецидивы сильной тазовой боли были отмечены лишь в 3,7 % случаев, тяжелой диспареунии в— 1,2% [126].

Авторы рассмотренных выше наблюдений пришли к заключению о несомненных преимуществах использования радикального оперативного вмешательства при ретроцервикальном эндометриозе лапароскопическим доступом. Последнее должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой в составе квалифицированных специалистов — гинеколога, хирурга и уролога.

Таким образом, к настоящему времени в клинической практике произошла эволюция взглядов на хирургическое лечение глубокого инфилыративного ретроцервикального эндометриоза с переходом от нередко неэффективных и калечащих вмешательств по типу гистер- и/или овариэктомии к радикальному иссечению очагов эндометриоза в пределах здоровых тканей, которое может и должно быть осуществлено только в специализированных центрах и лапароскопическим доступом. Подобное изменение хирургической тактики обусловлено преимущественными возможностями визуализации очагов эндометриоза при лапароскопии, поскольку с помощью лапаротомного доступа произвести радикальное микрохирургическое вмешательство на кишке, мочевом пузыре и мочеточнике не удается.

Детальное описание подобных операций можно найти в соответствующих руководствах.

Различные терапевтические режимы, используемые при лечении больных ГЭ, преследуют в конечном итоге одну и ту же цель — угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитие атрофических изменений в ткани эндометриоидных гетеротопий. Условно это можно назвать созданием профиля так называемой ложной беременности путем использования комбинированных эстроген-гестагенных соединений или же состояния псевдоменопаузы, применяя активные антиэстрогены либо аГнРГ.

Таким образом, современная патогенетическая концепция лечения ГЭ основана на комбинированном терапевтическом воздействии.

Скачано с портала MedWedi.ru

Например, для лечения наружного эндометриоза предложена трехступенчатая тактика. На первом этапе — эндоскопическая диагностика, биопсия и оперативное вмешательство с максимальным удалением пораженной ткани, кист яичников и коагуляцией очагов; на втором — гормональная терапия для достижения антигонадотропного эффекта; на третьем — проведение по показаниям повторной лапароскопии в целях контроля за эффективностью лечения и, при необходимости, коррекция выявляемых нарушений. Кроме того, большинство исследователей отмечают положительные стороны предоперационного лечения (в течение 3—6 мес.) антигонадотропными препаратами, что существенно облегчает проведение оперативного вмешательства. Имеются данные, что в этих условиях удается уменьшить объем операции, а также способствовать обратному развитию недоступных для хирургического лечения гетеротопий.

Из числа медикаментозных средств (гормональных препаратов) при лечении ГЭ используется широкий спектр соединений — комбинированные эстроген-гестагенные препараты, прогестагены, антиэстрогены, антигестагены, антигонадотропины, аГнРГ. Среди различных направлений медикаментозного воздействия при ГЭ к числу основных относится воздействие на болевой синдром, оценка эффективности которого служит одновременно критерием тяжести заболевания и/или возникновения рецидивов после оперативного вмешательства [178, 187, 196, 209].

Из широкого спектра комбинированных эстроген-гестагенных соединений используются монофазные препараты: силест, марвелон, мерцилон, фемоден, минизистон, диане-35 и многие другие. Эти препараты используются у женщин различного возраста с тщательным соблюдением условий мониторинга и нередко в виде длительных прерывистых курсов.

Из числа прогестагенов используются препараты, производные как прогестеронового ряда, так и норстероидов. Препаратом выбора среди гестагенов является препарат Дюфастон(Дидрогестерон), который назначается в дозах 20-30 мг. в сутки с 5 по 25 день менструального цикла либо непрерывно. Предпочтение однако отдается МПА, который назначается или в виде препарата провера (50 мг ежедневно в течение 90 дней) или депо-провера (100—150 мг/2 нед. длительно — свыше 6 мес).

Значительные преимущества, особенно у женщин старших возрастных групп, имеет назначение препаратов, обеспечивающих эффект псевдоменопаузы, — антигестагенов, антигонадотропинов, аГнРГ. Эти препараты назначаются, как правило, на 6 мес. Антиге-

Скачано с портала MedWedi.ru

стаген гестринон (неместран) применяют перорально в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю, препараты с антигонадотропными свойствами (производные Д) — по 200—400 мг/сут, аГнРГ — преимущественно в виде депо-препаратов внутримышечно в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней. На фоне наступающей под влиянием этих препаратов псевдоменопаузы у больных могут развиваться симптомы эстрогенного дефицита (приливы жара, потеря костной массы и пр.), которые у части пациенток требуют соответствующей коррекции. Перечисленные выше препараты с антигормональной активностью нередко назначаются больным после оперативного вмешательства.

В целях определения эффективности прогестагенов по отношению к обусловленному эндометриозом болевому синдрому был проведен анализ опубликованных в англоязычной литературе данных за 1996—1999 гг. После отбора исследований, отвечавших соответствующим критериям, авторы остановились на анализе 26 описательных и 29 рандомизированных контролируемых исследований, в рамках которых средний срок наблюдения за 355 пациентками во время лечения прогестинами составил 6 мес. (из числа которых 9 % не представили информации к концу лечения). Средний показатель СШ по данным 4 рандомизированных контролируемых исследований, основанных на сопоставлении эффективности прогестинов с таковой Д и аГнРГ, составил 1.1 (95% ДИ 0,4-3,1), что свидетельствовало об идентичности их терапевтического эффекта. После отмены лечения возобновление болевых ощущений было отмечено в 50 % наблюдений (95% ДИ 37,8-62,2). Среди стремившихся забеременеть женщин частота зачатий после лечения составила 44 % (95 % ДИ 37,2-51,6). Авторы пришли к выводу о временном, но хорошем эффекте прогестинов для облегчения болевых ощущений, обусловленных ГЭ, идентичном таковому при использовании других «менее безопасных» методов воздействия [99].

В другом открытом рандомизированном проспективном исследовании [188] был сопоставлен эффект 6-месячного курса лечебного воздействия аГнРГ (3,75 мг/сут подкожно) и 10 мг/сут гестагена (линестренола) у 48 женщин, подвергшихся удалению первичных верифицированных очагов ГЭ. При повторной лапароскопии спустя 6 мес. были установлены очевидные преимущества аГнРГ в сравнении с гестагеном по отношению к основным симптомам заболевания, отмеченные на фоне различной степени угнетающего воздействия этих препаратов на уровень содержания $Э_2$ в плазме

Скачано с портала MedWedi.ru

периферической крови (27,7 ± 9,3 и 42,6 ± 59,3 пг/мл соответственно). Что касается комбинированных контрацептивных препаратов, то лучший эффект при их назначении наблюдался у больных с длительными и интенсивными менструациями. Вместе с тем высказываются соображения о том, что направленность и эффективность хирургического и медикаментозного воздействия в отношении таких симптомов ГЭ, как болевой синдром и бесплодие, различны.

Оценке эффективности различных медикаментозных средств по отношению к болевому синдрому при верифицированном ГЭ посвящен ряд обзоров, опубликованных в Кохрановской базе данных и касавшихся эффективности лапароскопического вмешательства, применения современных ОК, аГнРГ и Д. Тщательный анализ соответствующих исследований, отвечавших необходимым критериям, показал, что лапароскопическая лазерная хирургия по поводу минимального и умеренного эндометриоза имеет явные преимущества в сравнении с другими методами воздействия — СШ 4,97 (95 % ДИ 1,85—13,39) [141]. По отношению к такому симптому, как тазовая боль, ОК оказались менее эффективными, чем аГнРГ, тогда как при диспареунии и не связанной с менструацией тазовой болью различия между ОК и аГнРГ отсутствовали.

Наибольшее число корректно выполненных исследований было посвящено сопоставлению эффективности аГнРГ и Д. Их анализ не выявил различий между аГнРГ и другими медикаментозными воздействиями в отношении болеутоляющего эффекта и угнетения эндометриоидных поражений. Вместе с тем отличались характер и степень выраженности побочных эффектов: применение Г и Д вызывало более выраженные андрогенные побочные явления, а аГнРГ — эстрогендефицитные. Сравнение же эффектов Д с плацебо подтвердило наличие выраженного болеутоляющего эффекта, но одновременно и большую частоту побочных действий. Несколько неожиданным явилось упоминание в литературе об эффективности такого антиангиогенного средства, как талидомид, при лечении больных с рецидивами ГЭ спустя 2 года после оперативного вмешательства по поводу IV стадии заболевания с последующим 6-месячным назначением препарата как в комбинации с аГнРГ, так и в отдельности.

Особенно сложную задачу для врача представляет лечение ГЭ у подростков. У данного контингента пациенток к числу основных целей, преследуемых при выборе метода лечебного воздействия, от-

Скачано с портала MedWedi.ru

носятся ликвидация симптомов, предупреждение прогрессирования заболевания и сохранение способности к деторождению. Так же как и при лечении взрослых, спектр терапевтического воздействия у подростков включает применение лекарственных препаратов, оперативного вмешательство или их комбинацию. Однако у подростков проведение медикаментозного лечения противовоспалительными препаратами и/или ОК должно предшествовать оперативному вмешательству, и эти препараты могут быть достаточно безопасно использованы в течение довольно длительного времени. Преимуществами применения ОК в этих условиях являются подавление продукции яичниковых гормонов и индуцирование децидуальной реакции в ткани эндометриоидных гетеротопий. При этом может быть рекомендовано как длительное и непрерывное их использование для достижения лучшего обезболивающего эффекта, так и применение в прерывистом режиме в целях сокращения продолжительности кровянистых и мажущих выделений. При отсутствии эффекта от данной группы препаратов возможно назначение МПА в дозе 30—50 мг/сут или 150 мг внутримышечно в виде депо каждые 4-12 недель. При этом, однако, у пациенток старших молодежных групп (18-21 год) не исключен риск некоторого снижения МПКТ. При наличии противопоказаний к назначению эстрогенов или риске развития побочных симптомов в качестве альтернативного воздействия может быть рекомендован ЦА — производное 17-ОП с антиандрогенными и антигонадотропными свойствами — в дозе 12,5 мг/сут.

Даназол, являющийся производным 17а-этинилтестостерона, эффективен в отношении атрофического воздействия на эндометрий, обладает иммунодепрессивными свойствами, включая угнетающее влияние на выработку аутоантител, и эффективен в отношении снятия боли при эндометриозе. Вместе с тем применение его у подростков ограничено из-за сниженной толерантности их организма к побочным его эффектам (акне, нерегулярные менструации, прибавка массы тела, задержка жидкости, приливы жара, гирсутизм) [106].

Клинические наблюдения свидетельствуют о большей эффективности, в сравнении с ОК, аГнРГ у больных ГЭ. С этой целью могут использоваться различные препараты (леупролида ацетат, нафарелин, диферелин, бусерелин, гозерелин, декапептил-депо), которые чаще назначаются виде депо-форм в дозе 3,75 мг/4 нед., хотя анало-

Скачано с портала MedWedi.ru

гичный эффект отмечен и при снижении дозы до 11,25 мг/4—6 нед. Из-за риска снижения МПКТ под влиянием аГнРГ назначение этой группы препаратов ограничивается обычно 6-месячным сроком, а при более длительном применении показано дополнительное введение конъюгированных эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут.

При выраженных симптомах заболевания и отсутствии положительного эффекта от медикаментозного воздействия подросткам проводят хирургическое лечение, эффективность которого по отношению к симптоматике заболевания колеблется, судя по приводимым в литературе данным, от 38 до 100%. В целях снижения риска рецидива заболевания рекомендовано включать в алгоритм послеоперационной терапевтической стратегии (при гистологически верифицированном заболевании у девушек моложе 16 лет) длительное назначение ОК или МПА. Лицам старших возрастных групп рекомендовано назначение аГнРГ на 3—6 мес. с дополнительным приемом эстрогенов, после чего длительное непрерывное или периодическое применение'ОК.

В качестве одного из альтернативных методов воздействия у подростков любого возраста, у которых не удалось осуществить минимально инвазивное консервативное оперативное вмешательство или последнее было паллиативным, рекомендуется применение аГнРГ в течение 3—6 мес. с последующей поддерживающей терапией. Следующим терапевтическим шагом при отсутствии эффекта от ОК и нестероидных противовоспалительных препаратов может быть назначение не применявшегося ранее МПА или же аГнРГ [106].

Поскольку при лечении подростков по поводу ГЭ перед врачом стоят более сложные задачи, чем при лечении взрослых, особенно важное значение приобретает вопрос о толерантности к длительному проведению лечебного воздействия. Это требует особой стратегии, безопасности и минимальной инвазивности используемых технологий при условии достоверной информации в отношении диагноза и эффективности лечения, что чрезвычайно важно при раннем выявлении заболевания. В литературе, например, приведено описание двух верифицированных случаев заболевания у подростков, выявленных уже спустя 1 и 5 мес. после менархе. В этих условиях 1-й линией лечения является применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ОК, причем рекомендуется непрерывный прием последних, хотя при этом наиболее частым осложнением могут быть кровотечения прорыва. МПА в дозе 30—

Скачано с портала MedWedi.ru

50 мг/сут или депо-МПА в дозе 150 мг внутримышечно каждые 4—12 недель эффективны по отношению к основным симптомам ГЭ, особенно резистентным по отношению к первым двум препаратам. По данным наблюдения, МПА оказался более эффективным в сравнении с непрерывным назначением ОК.

В клиническом отношении, по результатам сравнительного рандомизированного исследования, различий в плане уменьшения болевого синдрома между ежедневным приемом 12,5 мг ЦА или ОК (0,02 мг этинилэстрадиола + 0,15 мг дезогестрела) отмечено не было. Как уже указывалось, Д высоко эффективен при лечении больных с ГЭ, не только благодаря антигонадотропным, но также и иммуномодулирующим свойствам. Препарат также высокоэффективен при ХТБ.

Для оценки и лечения тазовой боли при эндометриозе у подростков предлагается следующий алгоритм. После изучения анамнеза, данных физикального обследования и ведения дневника с регистрацией болевых ощущений к 1-й линии лечебного воздействия относится применение нестероидных противовоспалительных препаратов, затем циклическое назначение ОК, в случае отсутствия эффекта — лапароскопическое вмешательство с биопсией и удалением очагов эндометриоза. При гистологическом подтверждении диагноза у пациенток моложе 16 лет — непрерывный прием ОК, старше 16 лет — краткосрочные (3—6 мес.) курсы аГнРГ с дополнительным назначением эстрогенов или применением ОК периодически или непрерывно. При отсутствии эффекта проводится повторная лапароскопия с соответствующим дополнительным воздействием аГнРГ.

Больные различными формами ГЭ нередко страдают бесплодием, причем риск последнего оказывается заметно выше при наружном, нежели при внутреннем, эндометриозе матки. Для выяснения причин бесплодия предпринимались многочисленные попытки. Показано, что у женщин с малыми формами эндометриоза и бесплодием имеет место снижение предовуляторного уровня 17р-эстрадиола в периферической крови и величины овуляторного пика ЛГ. Наряду с нормальными циклами выявляются циклы с лютеинизацией неразорвавшегося фолликула (рис. 4.25), с образованием кисты фолликула, неадекватным или нарушенным фолликулогенезом или, напротив, преждевременным разрывом фолликула. Таким образом, имеются основания для заключения о том, что у части женщин бесплодие при эндометриозе с этим заболеванием непосредственно

Скачано с портала MedWedi.ru

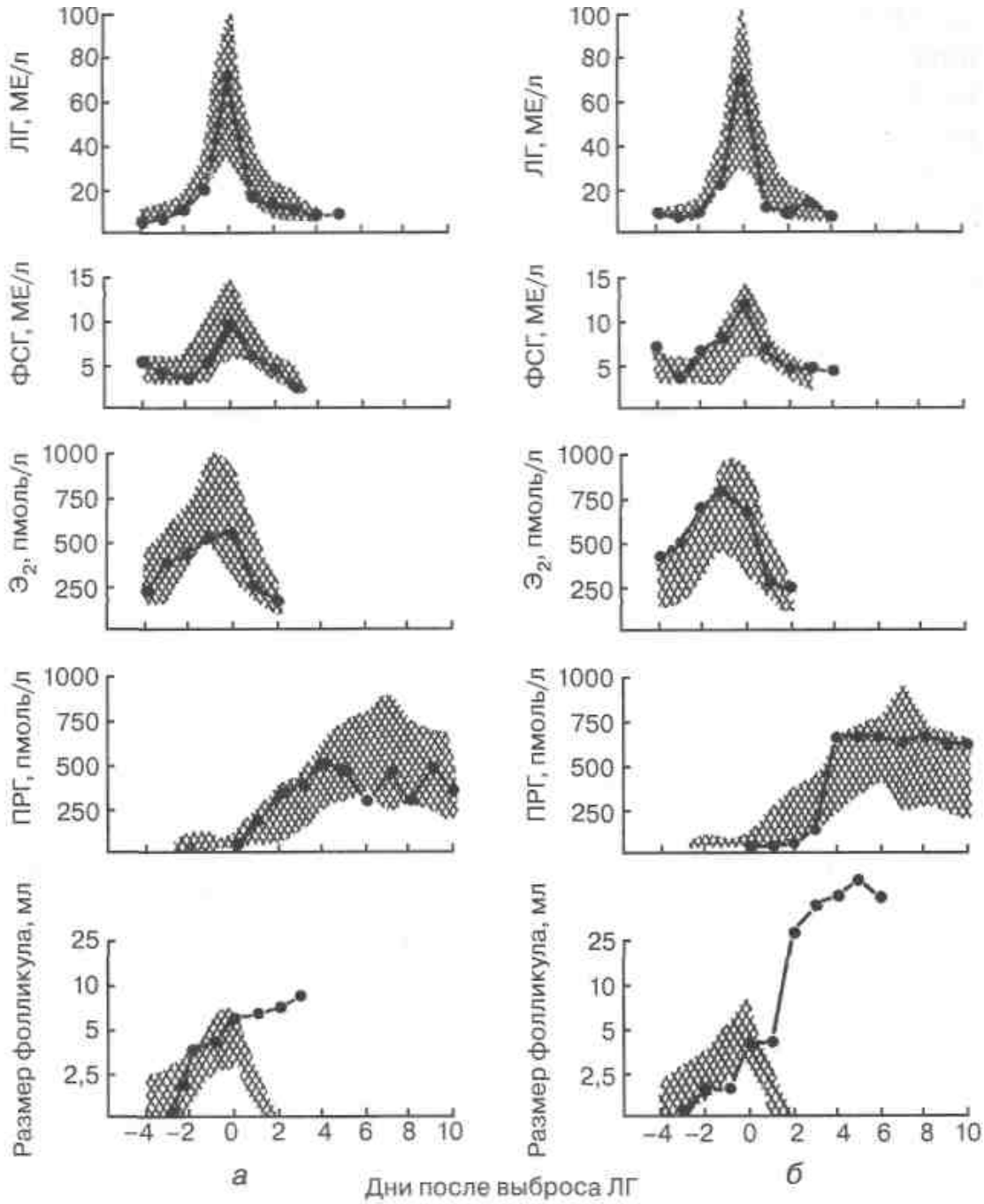


Рис. 4.25. Концентрация гормонов и объем фолликулов в 1-м (а) и 2-м (б) менструальном циклах у больной с синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула в сравнении сданными, полученными в 12 нормальных циклах (*заштриховано)*

не связано. Оно может быть обусловлено рядом сопутствующих патологических состояний репродуктивной системы и, следовательно, требует соответствующего целенаправленного воздействия.

Скачано с портала MedWedi.ru

Особенности клинического эффекта, многообразие которого определяется целым рядом факторов, требует систематического контроля за результатами проводимого лечения, а также наличия ряда условий для определения прогноза заболевания. Этим целям может служить повторная лапароскопия, проводимая по окончании курса лечения при наружном эндометриозе, и, соответственно, гистероскопический контроль при внутреннем эндометриозе матки. Вместе с тем, как видно из рассмотренных выше материалов, не прекращается дальнейший поиск неинвазивных методов, которые можно было бы применять в указанных целях.

Сопоставление данных анатомо-морфологических и клинических исследований показывает, что медикаментозное воздействие

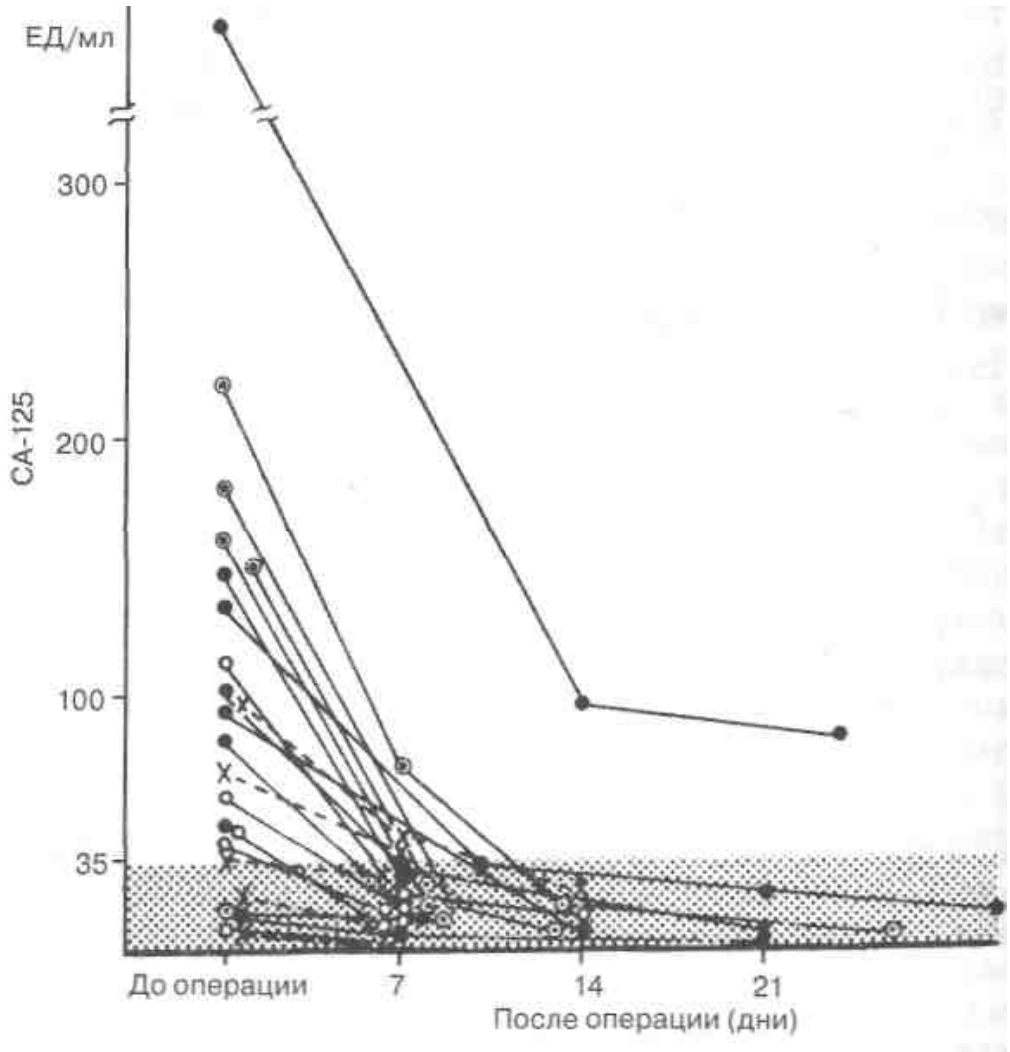


Рис. 4.26. Содержание CA-125 в сыворотке крови до и после операции по поводу эндометриоза (по [180])

Скачано с портала MedWedi.ru

при внутреннем эндометриозе матки II—IV степени распространения может давать эффект только в процессе лечения. В связи с этим больных с данной формой эндометриоза следует подвергать хирургическому лечению.

Одним из методов контроля за эффективностью хирургического и гормонального лечебного воздействия при ГЭ, как известно, является определение концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке периферической крови. Динамика изменений уровня содержания этого маркера в ближайшие и отдаленные сроки после успешного лечебного воздействия представлена на рис. 4.26 и 4.27 [180]. Уровень СА-125 не всегда отражает динамику течения заболевания, особенно у больных внутренним эндометриозом матки. Тем не менее он способствует достаточно четкому выявлению рецидивов заболевания. Средние значения концентрации СА-125 в сыворотке крови (ЕД/мл) больных аденомиозом без признаков рецидивов в отдаленные сроки составили: 52 — до операции, 15 — через 1 год и 16 — через 4 года после операции; при ретроцервикальном эндометриозе — 25,4; 14,9 и 12,4 соответственно [2].

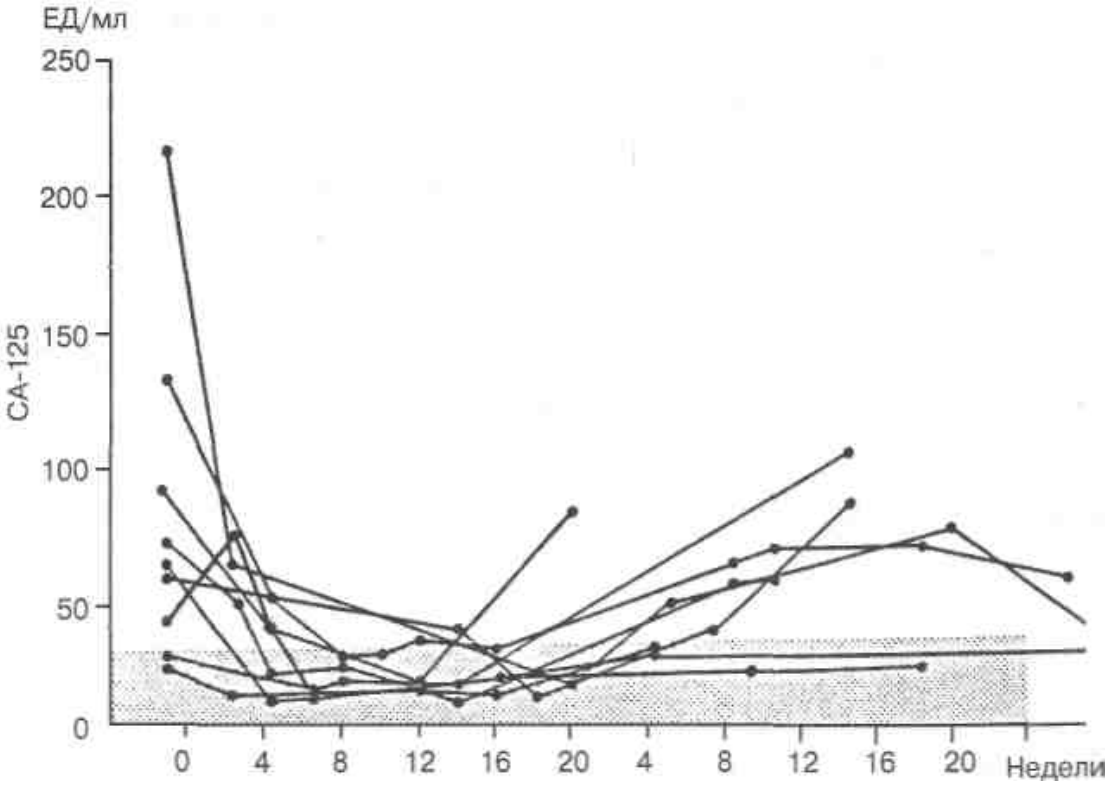


Рис. 4.27. Содержание СА-125 в сыворотке крови после лечения эндометриоза

Скачано с портала MedWedi.ru

Углубленное изучение патобиологии ГЭ в современных условиях дает основание ожидать использование при этом распространенном гинекологическом заболевании медикаментозных средств, лишенных перечисленных выше побочных эффектов, что особенно важно для развивающегося организма. К их числу относятся:

- селективные эстрогенные или прогестероновые модуляторы, которые могут тормозить развитие спиральных артерий эндометрия и тем самым способствуют уменьшению величины кровопотери;
- ингибиторы ароматазы;
- аутоиммунные модуляторы.

Учитывая наличие общности отдельных звеньев патогенеза эндометриоза с другими, нередко с ним сочетающимися, гормонозависимыми патологическими состояниями репродуктивной системы женщины, новые направления лечебных воздействий следует считать весьма обнадеживающими и достаточно перспективными. Одним из них является использование фитонутриента Индинол (индол-3 карбинол). Он обладает антиэстрогенной и антипролиферативной активностью. Сочетание двух факторов делает его незаменимым при лечении и предупреждении эндометриоза, миомы и фибромиомы. Однако многие аспекты этой сложной проблемы ждут еще своего разрешения.

Профилактика эндометриоза представляет собой непростую задачу, ибо у немалого количества женщин заболевание впервые проявляется еще в периоде полового созревания. Дальнейшему его распространению могут препятствовать ограничение инвазивных вмешательств на органах репродуктивной системы и своевременная коррекция возникающих нарушений функционального ее состояния, а также ограничение стрессорных воздействий.

Литература

1. *Аблакулова В. С.* Полипы эндометрия // Акуш. и гин. — 1987. — № 7. — С. 7-10.
2. *Адамян Л. В., Кулаков В. И.* Эндометриозы. — М.: Медицина, 1998. —317 с.
3. *Алиева Э. А., Пшеничникова Т. Я., Гаспаров А. С.* Результаты лапароскопии у пациенток с синдромом поликистозных яичников, перенесших хирургические методы лечения // Акуш. и гин. — 1996. — № 7. — С. 63-66.

Скачано с портала MedWedi.ru

4. *Базанов П. А., Волков Н. И., Стыгар А. М. и др.* Интраоперационная диагностика миомы матки // Пробл. репрод. — 2002. — Т. 8. — № 2. — С. 43-45.
5. *Баскаков В. П.* Клиника и лечение эндометриоза. — Л.: Медицина, 1990. — 238 с.
6. *Берштейн Л. М.* Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. — 198 с.
7. *Бобров А. Е., Мельниченко Г. А., Пятницкий Н. Ю. и др.* Особенности психического состояния больных с первичной гиперпролактинемией// Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41. — № 2. — С. 22-25.
8. *Бохман Я. В., Ткешелавшвили В. Т., Вишневский А. С. и др.* Миома матки в пре- и постменопаузе как маркер онкогинекологи-ческой патологии // Акуш. и гин. — 1987. — № 7. — С. 12—16.
9. *Брехман Г. И.* Миома матки и экстрагенитальные заболевания // Акуш. и гин. — 1978. — № 6. — С. 19-23.
10. *Брехман Г. И., Миронов А. Х.* Ультраструктурные исследования лейомиомы матки // Акуш. и гин. — 1986. — № 2. — С. *22—П.*
11. *Булатов А. А.* Феномен макропролактинемии, его происхождение и клинико-диагностическое значение // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. — № 3. — С. 50-55.
12. *Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Марова Е. И. и др.* Гиперпролактинемия с преобладанием высокомолекулярного иммунореактивного пролактина: различие в регуляции уровня высокомолекулярной и мономерной форм в крови // Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41. — № 6. — С. 19-23.
13. *Булатов А. А,, Макаровская Е. Е., Марова Е. И.* Связывание пролактина в сыворотке крови при различных формах гиперпролактинемии // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44. — № 2. — С. 32-35.
14. *Бурдина Л. М.* Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. — 1993. — № 1. — С. 3-11.
15. *Бурлев В. А., Гаспаров А. С, Аванесян Н. С. и др.* Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) // Пробл. репрод. — 1998. — Т. 4. — № 3. — С. 17-25.
16. *Бурлев В. А., Лец И. И.* Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза (обзор литературы) // Пробл. репрод. — 2001. — Т. 7. — № 1. — С. 25-29.

Скачано с портала MedWedi.ru

17. *Вихляева Е. М.* Волемические нарушения в акушерско-гинекологической практике и их коррекция. — М.: Медицина, 1977. — 232 с.
18. *Вихляева Е. М,* Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопр. онк. — 2001. — Т. 47. — № 2. — С. 200-205.
19. *Вихляева Е. М.* Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 396 с.
20. *Вихляева Е. М., Василевская Л. Н.* Миома матки. — М.: Медицина, 1981. — 159 с.
21. *Вихляева Е. М., Паллади Г. А.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 300 с.
22. *Вихляева Е. М., Уварова Е. В., Ищенко И. Г.* Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия //Акуш. и гин. — 1995. — № 1. — С. 41-44.
23. *Вихляева Е. М., Уварова Е. В., Самедова Н. Ч.* К механизму лечебного эффекта норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия у женщин репродуктивного возраста // Вопр. онк. — 1990. — Т. 36. — № 6. — С. 683-689.
24. *Вихляева Е. М., Ходжаева З. С, Фанченко Н. Д.* Клинико-генеалогическое изучение наследственной предрасположенности к заболеванию миомой матки // Акуш. и гин. — 1998. — № 2. — С. 27-31.
25. *Вихляева Е. М., Щедрина Р. Н., Алексеева М. Л. и др.* Клинико-прикладные значения исследования гормональной рецепции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия // Акуш. и гин. — 1988. — № 11. — С. 26-30.
26. *ГаспаровА. С, Кулаков В. И.* Клинико-генетические параллели у больных с болезнью поликистозных яичников // Пробл. репрод. — 1995. — Т. 1. — № 3. — С. 30-32.
27. *Гаспаров А. С, Кулаков В. И., Богданова Е. А.* Особенности клинического течения и эффективность лечения болезни поликистозных яичников в подростковом и зрелом репродуктивном возрастах // Пробл. репрод. — 1995. — Т. 1. — № 4. — С. 19-22.
28. *Геворкян М. А., Кушлинский И. Е., Манухин И. Б.* Роль лептина при синдроме поликистозных яичников // Пробл. репрод. 2000. — Т. 6. — № 6. — С. 21-23.

Скачано с портала MedWedi.ru

29. *Туе А. И.* Возможности использования эхографии в выявлении патологических процессов эндометрия // Акуш. и гин. — 1985. — № 6. — С. 61-64.
30. *Дамиров М. М.* Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. — Москва — Тверь: Российская медицинская академия последипломного образования, 2002. — 294 с.
31. *Демидов В. И., Красиков С. П.* Значение массового эхографического скрининга в выявлении патологии эндометрия // Сов. медицина. — 1990. — № 8. — С. 89-92.
32. *Дзенис И. Г., Бахарев В. А. . Фанченко Н. Д. и др.* Стероидоге-нез в надпочечниках при синдроме поликистозных яичников // Пробл. репрод. — 1997. — Т. 3. — № 3. — С. 18-22.
33. *Добрачева А. Д., Гончаров Н. П., Тодуа Т. И. и др.* Состояние стероидогенеза в надпочечниках и гонадах у больных поликистозом яичников при ингибировании гонадотропной функции // Пробл. эндокринол. — 1999. — Т. 5. — № 1. — С. 34-37.
34. *Дощанова А. М.* Клиническая характеристика малых форм эндометриоза // Акуш. и гин. — 1984. — № 5. — С. 31-33.
35. *Железное Б. И.* Характеристика и трактовка изменений эндометрия и яичников при миомах матки // Акуш. и гин. — 1980. — № 1. — С. 37-40.
36. *Железное Б. И., Ельцов-Стрелков В. И.* Некоторые теоретические и практические аспекты проблемы неопухолевых заболеваний шейки матки // Акуш. и гин. — 1984. — № 11. — С. 8-16.
37. *Железное Б. И., Стрижаков А. Н.* Генитальный эндометриоз. — М.: Медицина, 1985. — 159 с.
38. *Железное Б. И., Стрижаков А. Н., Лебедев В. А.* Клиника, диагностика и лечение полипов эндометрия // Акуш. и гин. — 1988.— №11. —С. 73-77.
39. *Ильин В. И.* Клинические особенности психических нарушений у гинекологических больных с гормональной дисфункцией и гормонально-зависимой патологией // Журн. невропат. и псих. им. С. С. Корсакова. — 1983. — Т. 83. — Вып. 11. — С. 1691-1695.
40. *Калинина Е. А.* Особенности развития синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников в программе экстракорпорального оплодотворения //Акуш. и гин. — 2002. — № 2. — С. 28-32.

Скачано с портала MedWedi.ru

41. *Калинина Е. А.* Результаты программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с синдромом поликистозных яичников после предварительного консервативного лечения // Гинекология. — 2002. — Т. 4. —№4.— С. 121-122.
42. *Калинина Е. А., Торганова И. Г., Лукин В. Я.* Поликистозные яичники и программа экстракорпорального оплодотворения // Акуш. и гин. — 1998. — № 1. — С. 14-16.
43. *Кира Е. Ф.* Эндометриоидная болезнь. Современные принципы лечения // Гинекология. — 2005. — Т. 6. — № 5. — С. 231- 237.
44. *Козаченко А. В., Ландеховский Ю. Д., Кондриков Н. И. и др.* Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии //Акуш. и гин. — 1995. — № 6. — С. 34-36.
45. *Кох Л. И., Радионченко А. А.* Особенности строения миометрия при лейомиоме матки // Акуш. и гин. — 1988. — №5. — С. 8-10.
46. *Краснопольский В. И., Буянова С. П., Петрова В. Д. и др.* Золадекс в комплексном лечении больных с миомой матки (многоцентровое исследование) // Вестн. акушера-гинеколога. — 1998. — № 3. — С. 52-57.
47. *Кудрина Е. А., Ищенко А. И., Гадаева И. В. и др.* Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 24-27.
48. *Кузнецова И. В., СтрижаковА. Н.* Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // Акуш. и гин. — 1996. — № 6. — С. 7-10.
49. *Кулаков В. И., Адамян Л. В.* Принципы организации и перспективы эндоскопической хирургии в гинекологии / Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней / Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. — М.: «НЦ АГиП РАМН», 2001. — С. 5-16.
50. *Кулаков В. И., Адамян Л. В., Аскольская С. И.* Гистерэктомия и здоровье женщины. — М.: Медицина, 1999. — 311с.
51. *Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мынбаев О. А.* Оперативная гинекология — хирургические энергии. — М.: Медицина, 2000. — 862 с.
52. *Кулаков В. И., Гаспаров А. С.* Болезнь поликистозных яичников: сравнительное изучение эффективности различных видов

Скачано с портала MedWedi.ru

эндоскопических операций // Пробл. репрод. — 1995. — Т. 1. — № 2. — С. 31-33.
53. *Кулаков В. И., Корнеева И. Е.* Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // Акуш. и гин. — 2002. — № 2. — С. 56-59.
54. *Кулаков В. И., Шмаков Г. С.* Миомэктомия и беременность. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 342 с.
55. *Ландеховский Ю. Д.* Гормональная терапия и состояние стероидных рецепторов при миоме // Акуш. и гин. — 1986. — № 2. — С. 10-17.
56. *Ландеховский Ю. Д., Шнайдерман М. С.* Диагностическая значимость разных методов исследования при внутреннем эндометриозе матки // Акуш. и гин. — 2000. — № 1. — С. 48-53.
57. *Лебедев В. А.* Клиника, диагностика и морфологические особенности полипов эндометрия // Акуш. и гин. — 1985. — № 6. — С. 65-68.
58. *Мамедов К Ю.* Полипы слизистой оболочки канала шейки матки в клинико-морфологическом аспекте // Акуш. и гин. — 1984.— №11. —С. 29-33.
59. *Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е.* Синдром поликистозных яичников. — М.: МИА, 2004. — 190 с.
60. *Овсянникова Т. В., Корнеева И. Е., Сперанская Н. В. и др.* Бесплодие при так называемой функциональной гиперпролактинемии // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38. — № 6. — С. 17-19.
61. *Овсянникова Т. В., Пшеничникова Т. Я., Бурдина Л. М. и др.* Клинико-диагностические параметры и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии //Акуш. и гин. — 1989. — № 10. — С. 46-50.
62. *Овсянникова Т. В., Сперанская Н. В., Керова А. К. и др.* О причинах бесплодия при гиперпролактинемии // Пробл. эндокринол. и химии гормонов. — 1989. — № 5. — С. 18-24.
63. *Олейник В. А., Эпштейн Е. В., Савран Е. В.* Гиперпролатинемия и гипотиреоз (синдром ван Вика—Росса—Геннеса) // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42. — № 1. — С. 40-43.
64. *Орлов В. И., Афонин Ф. Ф., Друккер Т. Н. и др.* Особенности эндокринного статуса у девочек, рожденных женщинами с синдромом поликистозных яичников // Вестн. Росс. асе. акушеров гинекологов. — 2000. — № 1. — С. 29-32.

Скачано с портала MedWedi.ru

65. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 1999. — 246 с.
66. *Персианинов Л. С, Демидов В. П.* Ультразвуковая диагностика в акушерстве. — М.: Медицина, 1980. — 335 с.
67. *Посисеева Л. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю. и др.* Некоторые особенности системного и локального иммунитета у женщин с миомой матки // Росс, вестник акушеров-гинекологов. — 2002. — № 3. — С. 11-14.
68. *Посисеева Л. В., Назарова А. О., Шарабанова И. Ю. и др.* Эндометриоз: клинико-экспериментальные сопоставления // Пробл. репрод. — 2001. — Т. 7. — № 4. — С. 27-30.
69. *Потин В. В., Свечникова Ф. А., Соболева Е. Л.* Влияние метерголина на импульсную секрецию гонадотропинов у женщин с недостаточностью яичников // Акуш. и гин. — 1989. — № 7. — С. 16-19.
70. *Пшеничникова Т. Я.* Бесплодие в браке. — М.: Медицина, 1991. — 316 с.
71. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар (P. J. Rowe, E H. Comhaire, T. B. Hargreave et al.). — М.: МедПресс, 1997. — 91 с.
72. Руководство по эндокринной гинекологии / Под. ред. *Е. М. Вихляевой.* — М.: МИА, 1998. — 765 с.
73. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. *Е. М. Вихляевой.* — М.: МИА, 1998. С. 487-570.
74. *Савицкий Г. А., Савицкий А. Г.* Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб.: Элби-СПб, 2000. — 234 с.
75. *Серов В. В., Журавлева Т. Б., Василевская Л. Н.* Морфогенез миом матки // Акуш. и гин. — 1973. — № 7. — С. 3—8.
76. *Серов В. П., Прилепская В. П., Овсянникова Т. В.* Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 97-124.
77. *Серова О. Ф.* Современные возможности медикаментозной терапии миомы матки и эндометриоза // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10. — № 7. — С. 368-370.
78. *Сидорова И. С, Гуриев Т. Д.* Применение препарата Декапептил депо для лечения больных миомой матки // Вестн. Росс, ассоц. акушеров и гинекологов. — 2000. — № 3. — С. 109-112.

Скачано с портала MedWedi.ru

79. *Сидорова И. С, Караулов А. В., Курашвили Ю. Б.* К вопросу о патогенезе «ложного» роста миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Вестн. Росс, ассоц. акушеров и гинекологов. — 1998. — № 4. — С. 86-88.
80. *Сидорова И. С, Леваков С. А., Мамедбекова Р. Б.* Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки // Росс, вестн. акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 3. — № 5. — С. 19-24.
81. *Сидорова И. С, Поддубный М. И., Леваков С. А. и др.* Состояние молочных желез у больных с миомой матки в постменопаузе // Вестн. Росс, ассоц. акушеров и гинекологов. — 1999. — № 1. — С. 92-95.
82. Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины / Под ред. *Е. М. Вихляевой.* — М.: НИИ Центр по охране здоровья матери и ребенка, 1987. — 158 с.
83. *Тихомиров А. Л., Казанцева И. А.* Некоторые количественные морфологические критерии роста миомы матки // Акуш. и гин. — 1981. — № 4. — С. 16-20.
84. *Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М., Казанцева И. А.* Ременс в комплексном лечении больных лейомиомой матки // Гинекология. — 2000. — № 1. — 8 с. (http://www/consilium-medicum.com/media/gynecology/nO 1/22. shtml).
85. *Ткаченко Э. В., Адамян Л. В., Киселев С. И.* Удаление подслизистых и межмышечных миом с центрипетальным ростом узла: сравнительный анализ различных доступов миомэктомии (чревосечение, лапароскопия, гистероскопия) / Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней / Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. — М.: «НЦ АГиП РАМН», 2001. С. 108-113.
86. *Уварова Е. В., Волобуев А. И., Бурдина Л. М.* Патогенетические аспекты структурных изменений молочных желез при доброкачественных заболеваниях матки у женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гин. — 1990. — № 10. — С. 44-48.
87. *Фролова О. Г., Ландеховский Ю. Д., Юдаев В. Н. и др.* Принципы ведения пациенток с лейомиомой матки и многоплодной беременностью с позиций доказательной медицины. — М.: «НЦ АГиП РАМН», 2001. — 99 с.

Скачано с портала MedWedi.ru

88. *Хачатрян А. К.* Интраоперационная и лапароскопическая эхография при проведении эндоскопических оперативных вмешательств у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия и миометрия //Акуш. и гин. — 2002. — №4.— С. 38-41.
89. *Хоконова Л. Т., Адамян Л. В., Шмаков Г. С.* Течение беременности и родов после лапароскопической миомэктомии // Пробл. беременности. — 2001. — № 3. — С. 76-77.
90. *Холдин С. А., Дымарский Л. Ю., Бабли Я. Л.* Целесообразна ли профилактическая овариэктомия при операбельных формах рака молочной железы // Хирургия. — 1974. — № 1. — С. 11-17.
91. *Хомасуридзе А. Г., Вейнберг Э. Г., Манушарова Р. А. и др.* Ретроспективный анализ больных, оперированных по поводу поликистоза яичников без эффекта // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. — № 2. — С. 29-31.
92. *Шестакова М. В., Брескина О. Ю.* Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 10. — С. 523-527.
93. *Яковлева И. А., Кукутэ Б. Г.* Вопросы морфологии и классификации миомы матки / Фибромиома матки / Под ред. Г. А. Паллади. — Кишинев: Штиинца, 1976. — С. 36—41.
94. *АЪгао M. S., Neme R. M., Carvalho F. M. et al.* Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment // Int. J. Gynec. Obstet. — 2003. — Vol. 82. — № 1. — P. 33-40.
95. *Acosta A., Buttram V., Besch P. et al.* A proposed classification of pelvic endometriosis // Obstet. and Gynec. — 1973. — Vol. 42. — № 1. — P. 19-25.
96. *Amer S. A., Goplan V., Li T. C* Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — № 8. — P. 2035-2042.
97. American Fertility Society. Classification of endometriosis // Fertil. and Steril. — 1979. — Vol. 32. — № 5-6. — P. 633-634.
98. *Andersen J.* Factors in fibroid growth // BaiUieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 225-243.
99. *Arvanitis D.A., GoumenouA. G., Matalliotakis I. M. etal.* Low-penetrance genes are associated with increased susceptibility to endometriosis // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 76. — № 6. — P. 1202-1206.

Скачано с портала MedWedi.ru

100. *Attia G. R., Zeitoun R., Edwards D. etal.* Progesteron receptor isoform Abut not B is expressed in endometriosis // J. clin. Endocr. — 2000. — Vol. 85. — № 8. — P. 2897-2902.
101. *Balen A., Michelmore K.* What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — № 8. — P. 2219-2227.
102. *Barbieri R. L.* Comparison of the pharmacology of nafarelin and danazol // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162. — №2.— P. 581-585.
103. *Berga S. L.* The obstetrician-gynecologist's role in the practical management of polycystic ovary syndrome // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — № 6. — P. 109-113.
104. *Bergqvist A., Bruse C, Carlberg M. etal.* Interleukin lbeta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75. — № 3. — P. 489-495.
105. *BirdallM. A., Farguar C M., White H. D.* Association between polycystic ovaries and extent of coronary disease in women having cardiac catheterization // Ann. Int. Med. — 1997. — Vol. 126. — № 1. — P. 32-35.
106. *Black A. Y., Jamieson M. A.* Adolescent endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 14. — № 5. — P. 467-474.
107. *Bohman Ja., Vikhlyaeva E. V., Vishnevsky A. S. et al.* Functional oncogynecology. — Moscow: Mir, 1992. — 316 p.
108. *Broekmans F. J., Hompes P. G., Heitbrink M. A. et al.* Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — № 5. — P. 1208-1216.
109. *Brosens I., Campo R., Gordt S.* Reproductive disorders affecting fertility in endometriosis // Reprod. Biomed. Online. — 2002. — Vol. 4. — Suppl. 3. — P. 59-63.
110. *Brosens I., Deprest J., Dal Cin P. et al.* Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69. — № 2. — P. 232-235.
111. *Brosens I., Puttermans P. J., Campo R. et al.* Endometriosis: a uterine disease with extrauterine lesions? // Reviews in Gynecological Practice. — 2003. — P. 1-5.
112. *Brosens I., Puttermans P. J., Deprest J.* The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst // Fertil. and Steril. — 1994. — Vol. 61. — № 6. — P. 1034-1038.

Скачано с портала MedWedi.ru

113. *Bulun S. E., Gurates B., FangZ. et al.* Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 55. — № 1-2. — P. 21-33.
114. *Burger C, Korsen T., Hompes P. et al.* Ovulation induction with pulsatile luteinising hormone-releasing hormone in women with clomiphene resistant polycystic ovary-like disease // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 46. — № 11. — P. 1045-1054.
115. *Carmina E., Lobo R. A.* Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 71. — № 12. — P. 319-322.
116. *Cavaille F., Foumier E., Dallot C et al.* Myoma heavy chain isoform expression in human myometrium: presence of an embryonic non-muscle isoform in leiomyomas and in cultured cells // Cell Motility and the Cytoskeleton. — 1995. — Vol. 30. — P. 183-193.
117. *Cesen-Cummings K., Walker C L., Davis B. J.* Lessons from pregnancy and parturition: uterine leiomyomas result from discordant dedifferentiation responses in smooth muscle cells // Med. Hypotheses. — 2000. — Vol. 55. — № 6. — P. 485-490.
118. *Ciampelli M., Fulghesu A., M., Cucinelli F. et al.* Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome // Metabolism. — 1999. — Vol. 48. — № 2. — P. 167-172.
119. *Coutinho E. M.* Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone // Gynecol. Obstet. Invest. — 1990. — Vol. 30. — № 1. — P. 44-47.
120. *Cramer S. F., PatelA.* The frequency of uterine leiomyomas // Amer. J. Clin. Pathol. — 1990. — Vol. 94. — P. 435-438.
121. *Crosignani P. G, NicolosA. E.* Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7. — № 1. — P. 3-7.
122. *Crow J.* Pathology of uterine fibroids // Bailliere's Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 197-211.
123. *Dahlgren E., Landin K., Krotkiewski M. et al.* Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 1. — №10.— P. 2706-2711.
124. *Be Leo V., la MarcaA., Morgante G.* Short-term treatment of uterine leiomyoma with danazol // Gynecol. Obstet. Invest. — 1999. — Vol. 47. — № 4. — P. 258-262.

Скачано с портала MedWedi.ru

125. *Delarue T., Masson C.* Age, status gynecologique et adenomyose // Endometriose. — 1988. — Vol. 10. — P. 4-5.
126. *DonnezJ-, Nisolle M., Gillerot S. etal.* Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases // BJOG. — 1997. — Vol. 104. — № 9. — P. 1014-1018.
127. *Dover R. W., FerrierA. J., Torode H.* Ж Sarcomas and the conservative management of uterine fibroids: a cause of concern// Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2000. — Vol. 40. — № 3. — P. 308-312.
128. *Dubuisson J. B., Fauconnier A., Fourchotte V.* et al. Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — № 8. — P. 1726-1731.
129. *Ehrlich C, Young P., Clary H.* Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: therapeutic implications //Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 141. — № 5. — P. 539-546.
130. *Eldar-Geva T.* Other medical management of uterine fibroids // Baillier's Clin. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 269-288.
131. *Falk R. I., Anderson L.* Luteal phase пурефго1асгтпепиа // Int. J. Fertil. Menopausal Studies. — 1994. — Vol. 39. — № 5. — P. 272-277.
132. *Fedele L., Blanchi S., Rafaelli R. et al.* A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2000. — Vol. 88. — № 1. — P. 91-94.
133. *Filicori M. D., Hall D. A., Loughlin J. S. et al.* A conservative approach of the management of uterine leiomyomata: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue // Amer. J. Obstet. Gynaecol. — 1983. — Vol. 147. — P. 726-727.
134. *Franks S.* Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood // Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab. — 2002. — Vol. 16. — № 2. — P. 263-272.
135. *Franks S., Gharani N., McCarthy M.* Candidate genes in polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7. — № 4. — P. 405-416.
136. *Gambieri A., Pelusi C, Vicennati V. et al.* Obesity and polycystic ovary syndrome // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. — 2002. — Vol. 26. — № 7. — P. 883-896.
137. *Garsia-RudazM. C, Ropelato M. G., Escobar M. E. et al.* Augmented frequency and mass of LH discharged per burst are accompanied by

Скачано с портала MedWedi.ru

marked disorderliness of LH secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome // Europ. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — № 6. — P. 621-630.
138. *Goni M., Markussis V.* Long-term effects of monthly D-trp-6-LHRH administration upon clinical, biochemical and anatomical features of PCOD // Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 51-52.
139. *Goumenou A., Panayiotides I., Matalliotakis I. et al.* Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 99. — № 2. — P. 256-326.
140. *GovindA., Obhai M. S., Clayton R. N.* Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analyses of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families // J. clin. Endocr. — 1999. — Vol. 8. — № 1. — P. 38-43.
141. *Harrison R. F., Barry-Kinsella C* Efficacy of medoxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 74. — № 1. — P. 24-30.
142. *Hoyden C J., Rutherford A. J., Balen A. H* Induction of ovulation with the use of a starting dose of 50 units of recombinant human follicle-stimulating hormone (Puregon) // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 71. — № 1. — P. 106-108.
143. *Heineman M., Thomas C, Doesburg W. et al.* Pituitary and ovarian responses to LH—RH stimulation in women with clinical features in the polycystic ovary syndrome // Europ. J. Gynecol. Reprod. Biol. — 1984. — Vol. 17. — P. 273-284.
144. *Hodges L. C, Hunter D. S., BergersonJ. S. et al.* An in-vivo/in-vitro model to assess disrupting activity of xenoestrogens in uterine leiomyoma//Ann. NY Acad. Sci. — 2001. — Vol. 948. — P. 100-111.
145. *Holte J.* Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? // J. Endocrin. Invest. — 1998. — Vol. 21. — № 9. — P. 589-601.
146. *Homburg R., Amsterdam A.* Polycystic ovary syndrome — loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? // J. Endocrin. Invest. — 1998. — Vol. 21. — № 9. — P. 552-557.
147. *Hooghe Th., Debrock S.* Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and baboons // Hum. Reprod. Update. — 2000. — Vol. 8. — № 1. — P. 84-88.

Скачано с портала MedWedi.ru

148. *Insler V., Shoham Z., Barash A. et al.* Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings // Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8. — № 8. — P. 379-384.
149. International Histological Classification of Tumors № 13. — Geneva: World Health Organization, 1975. — 68 p.
150. *Ismail M. S., Serour G. I.,, Torsten U. et al.* Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills // Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 1998. — Vol. 3. — № 1. — P. 45-50.
151. *Jacobson T. Z., Barlow D. H., Garry R. et al.* Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. — Oxford: Update Software, 2003.
152. *Khurana K. K., Singh S. B., Tatum A. H. et al.* Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy // J. Reprod. Med. — Vol. 44. — № 6. — P. 487-492.
153. *Kidson W.* Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment // Med. J. Aust. — 1998. — Vol. 169. — № 10. — P. 537-540.
154. *Kitawaki /., Kado K, Ishihara H. et al.* Endometrioses: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 1790. — P. 1-7.
155. *Koh Ch. H., Janik Gr. M.* The surgical management of deep rectovaginal endometriosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 14. — № 4. — P. 357-364.
156. *Koivunen R., Laatkainen T., Tomas C et al.* The prevalence of polycystic ovaries in healthy women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1999. — Vol. 78. — P. 137-141.
157. *Kopitovic V., Sujas M., Fistas Topalski N. et al.* Clinical efficacy of goserelin (Zoladex) in the treatment of uterine myomas in infertile patients // Med. Pflegl. — 2001. — Vol. 54. — № 7-8. — P. 339-346.
158. *Kostal M., Tosner J.* The influence of latent hyperprolactinaemia on the levels of LH, FSH, E2 and T in the midfollicular phase of the cycle // Arch. Gynec. Obstet. — 1997. — Vol. 259. — № 2. — P. 65-68.
159. *Lebovic D. I., Mueller M. D., Taylor R. N.* Immunobiology of endometriosis // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75. — № 1. — P. 1-9.
160. *Legro R. S.* The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome // Ann. NY Acad. Sci. — 2000. — Vol. 900. — P. 193-202.

Скачано с портала MedWedi.ru

161. *Legro R. S., Kunselman A. R., Dodson W. C. et al.* Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // J. clin. Endocr. — 1999. — Vol. 84. — № 1. — P. 165-169.
162. *Lessey B.* Medical management of endometriosis and infertility// Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 73. — № 6. — P. 1089-1096.
163. *LethabyA., Vollenhoven B., SowterM.* Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Vol. 2. — CD000547.
164. *Lumbiganon P., Rugpao S., Phandufung S. et al.* Protective effect of depot-medoxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case control study // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 103. — P. 909-914.
165. *Maheux R., Guilloteau C, Lemay A. et al.* Regression of leiomyomata uteri following hypooestrogenism induced by repetitive luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: preliminary report // Fertil. and Steril. — 1984. — Vol. 42. — P. 644-646.
166. *Maheux R., Lemay A., Blanchet P. et al.* Maintained reduction of uterine leiomyoma following addition of hormonal replacement therapy to a monthly luteinizing releasing hormone agonist implant: a pilot study// Hum. Reprod. — 1990. — Vol. 6. — № 4. — P. 500-505.
167. *Marshall L. M., Spiegelman D., Manson J. E. et al.* Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking // Epidemiology. — 1998. — Vol. 9. — №5.— P. 511-517.
168. *Matalliotakis I. M., Goumenou A. G., Koumantakis G. E. et al.* Expression of serum human leukocyte antigen and growth factor levels in a Greek family with familial endometriosis // J. Soc. Gynec. Invest. — 2003. — Vol. 10. — № 2. — P. 118-121.
169. *Matalliotakis I. M., Goumenou A. G., Koumantakis G. E.* Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines // International Immunopharmacology. — 2003. — Vol. 3. — P. 81—89.
170. *Matsumoto Y., Iwasaka T., Yamasaki F. et al.* Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and the corresponding eutopic endometrium // Obstet. and Gynec. — 1999. — Vol. 94. — № 1. — P. 71-77.

Скачано с портала MedWedi.ru

171. *Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y. etal.* Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis on human uterine leiomyoma // Oncology. — 1999. — Vol. 57. — Suppl. 2. — P. 49-58.
172. *Matta W. K, Stabile I., Shaw R. W. et al.* Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 49. — № 6. — P. 1083-1085.
173. *McCluggage W. G, Ellis P. K., McClure N. etal.* Pathologic futures of uterine leiomyomas following uterine artery embolization // Int. J. Gynec. Pathol. — 2000. — Vol. 19. — № 4. — P. 342-347.
174. *Metka M., Holzer G., Raimann H. et al.* The role of prolactin in the menopause // Maturitas. — 1994. — Vol. 2-3. — P. 151-154.
175. *Moen M. H., Magnus P.* The familial risk of endometriosis //Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1993. — Vol. 72. — № 7. — P. 560-564.
176. *Moen M. N., Stokstad Tr.* A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization // Fertil. and Steril. — 2002. — Vol. 78. — № 4. — P. 773-776.
177. *Moore J., Copley S., Morris J. et al.* A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 20. — P. 630-534.
178. *Moore J., Kennedy S., Prentice A.* Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. — Oxford: Update Software, 2003.
179. *Morton C. C.* Many tumors and many genes. Genetics of uterine leiomyomata//Amer. J. Pathology. — 1998. — Vol. 153. — № 4. — P. 1015-1020.
180. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis / Ed. by *L. Mettler.* — Lancaster: Parphenon Publ. Group, 1988. — 68 p.
181. *Nisolle M., Casanos-Roux F., Ana/ V. et al.* Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis // Fertil. and Steril. — 1993. — Vol. 59. — № 3. — P. 681-684.
182. *Nisolle M., DonnezJ-* Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities // Fertil. and Steril. — 1997. — Vol. 68. — № 4. — P. 585-596.
183. *NisolleM., GillerotS., Casanas-RouxF. etal.* Immunohistochemical study of the proliferative index, estrogen receptors A and B in

Скачано с портала MedWedi.ru

leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14. — № 11. — P. 2844-2850.
184. *Norman R. J., Moran L., Davies M. J.* Nutritional aspects of polycystic ovary syndrome // Reprod. Med. Review. — 2001. — Vol. 9. — № 2. — P. 91-107.
185. *Olive D. L., Henderson D. V.* Endometriosis and mullerian anomalies // Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 69. — № 3. — P. 412-415.
186. *Pedwine D.* Is "microscopic" peritoneal endometriosis invisible? // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 50. — № 3. — P. 665-666.
187. *Prentice A., Deary A. J., Goldbeck-Wood S. et al.* Gonadotropin-realising hormone analogues for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. — Oxford: Update Software, 2003.
188. *Redigor P. A., Regidor M., Schmidt M. et al.* Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrol in the treatment of severe endometriosis // Gynec. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15. — № 3. — P. 202-209.
189. *Redwine D. B., Wright J. T.* Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 76. — № 4. — P. 358-365.
190. *Reese K. A., Reddy S., Rock J. A.* Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience //J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 1996. — Vol. 9. — № 3. — P. 125-128.
191. *Rier S., Foster W. G.* Environmental dioxins and endometriosis // Semin. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 21. — № 2. — P. 145-154.
192. *Sampson J. A.* Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — Vol. 14. — P. 422-469.
193. *Sato F., Miyake H., Nishi M. et al.* Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas // Int. J. Fertil. Women's Med. — 2000. — Vol. 45. — № 1. — P. 34-37.
194. *SattarN., Hopkinson Z., Green J.* Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary syndrome // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 305-307.
195. *Scialli A. R., Levi A. J.* Intermittent leuprolide acetate for nonsurgical management of women with leiomyomata uteri // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 74. — № 3. — P. 540-546.

Скачано с портала MedWedi.ru

196. *Selak V., Farguar C, Prentice A. et al.* Danazol for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2. — Oxford: Update Software, 2003.
197. *Seminara S. R., Crowley W. F.* Genetic approaches to unravelling reproductive disorders: examples of bedside to bench research in the genomic era // Endocrine Reviews. — 2002. — Vol. 23. — № 3. — P. 382-392.
198. *Seracchioli R., Rossi S., Govoni F. et al.* Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myoma: a randomized comparison with abdominal myomectomy // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — № 12. — P. 2663-2668.
199. *Shaw R. W.* Gonadotropin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids // Baillier's Clin. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 245-267.
200. *Simpson J. L.* The Watteville Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology // Int. J. Gynec. Obstet. — 1992. — Vol. 38. — P. 261-280.
201. *Simpson J. L., Elias S., Malinak et al.* Heritable aspects of Endometriosis // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 137. — № 3. — P. 327-331.
202. *Takanashi K., Kawamura N., Ishiko O. et al.* Shrinkage effect of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on uterine leiomyomas and t(12;14) // Int. J. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — № 2. — P. 279-283.
203. *Teirney R., Prentict A.* The medical management of endometriosis // Rev. in Gynec. Practice. — 2002. — Vol. 2. — P. 91-98.
204. *Testa G., Vegetti W., Motta T. et al.* Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // Contraception. — 1998. — Vol. 5. — № 2. — P. 69-73.
205. *Valle R. F.* Endometriosis: current concepts and therapy // Int. J. Gynec. Obstet. — 2002. — Vol. 78. — P. 107-119.
206. *Vankova M., Vbrikova J., Hill M. et al.* Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary, syndrome // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — Vol. 967. — P. 558-565.
207. *Velardo A., Toshi E., Pantaleoni M. et al.* Heyperprolactinaemia nell'ipotiroidismo: effetti della terapia con L-tiroxina // Minerva Endocrinol. —1994. — Vol. 19. — № 1. — P. 1-4.
208. *Vercellini P., Aimi G., Panazza St.* Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 73. — № 5. — P. 1043-1046.

Скачано с портала MedWedi.ru

209. *Vercellini P., Cortesi L, Crosignani P. G.* Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis the evidence // Fertil. and Steril. — 1997. — Vol. 68. — № 3. — P. 393-401.
210. *Vercellini P., Zaina B., Yaylayan L. et al.* Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility // Obstet. and Gynec. — 1999. — Vol. 94. — № 3. — P. 341-347.
211. *Vignali M., Infantino M., Matrone R. et al.* Endometriosis: ethiopathogenetic concepts and clinical perspectives // Fertil. and Steril. — 2002. — Vol. 78. — № 4. — P. 665-678.
212. *Vikhlyaeva E. V., Khodzhaeva Z. S., Fantschenko N. D.* Familial predisposition to uterine leiomyomas // Int. J. Gynec. Obstet. — 1995. — Vol. 51. — № 2. — P. 127-132.
213. *Vinatier D., Cosson M., Dufour P.* Is endometriosis an endometrial disease? // Europ. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 91. — №2. — P. 113-125.
214. *Vollenhoven B. J.* Conclusion // Bailliere's Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. XX. — № 2. — P. 337-340.
215. *Walter A. J., Hentz J- G., Magtibay P. M. et al.* Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy // Obstet. and Gynec. — 2001. — Vol. 184. — P. 1407-1413.
216. *Wang H., Jin J.* Effects of mifepriston on estrogen and progestin receptors in human uterine leiomyoma // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2000. — Vol. 35. — № 2. — P. 4476-4481 (приведено no Pub Med — ID:11809103).
217. *Wang Y., Matsuo H., Kurachi O. et al.* Down-regulation of proliferation and up-regulation of apoptosis by gonadotropin-releasing hormone agonist in cultured uterine leiomyoma cells // Europ. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — № 3. — P. 447-456.
218. *Weyl S., Daniel J., Vogel W.* Interet de l'hysteroscopie operatoire dans le traitment des myomas et polypes fibreaux intracavitaires // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. — 1985. — Vol. 14. — P. 1045-1048.
219. *Wichljaeva E. M., Fantschenko N. D., Saporoshan V. N.* 1st die Kryochirurgie als alternatives Heilverfahren fur eine rezidivierende Hyperplasie des Endometriums wahrend der Perimenopause zu betrachten? // Zbl. Gynakologie. — 1985. — Bd. 107. — S. 869-877.
220. *Wild R. A.* Long-term health consequences of PCOS // Hum. Reprod. Update. — 2002. — Vol. 8. — № 3. — P. 231-241.

Скачано с портала MedWedi.ru

221. *WuX., BlanckA., OlovssonM. et al.* Apoptosis, cellular proliferation and expression of p53 in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2000. — Vol. 79. — № 5. — P. 397-404.
222. *Zaidi J., Jacobs H., Campbell S. et al.* Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries in women with polycystic ovary syndrome who respond to clomiphene citrate: correlation with serum hormone concentrations // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 12. — № 3. — P. 188-196.

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 5

Патология репродуктивной системы в переходном и старческом возрасте

5.1. Климактерический синдром

Определение понятия. Климактерический синдром — это своеобразный клинический симптомокомплекс, развивающийся у части женщин в период угасания функции репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма. Его наличие осложняет физиологическое течение климактерического периода и характеризуется вазомоторными, эндокринно-обменными и нервно-психическими нарушениями. Наиболее типичные симптомы — приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, потливость, сердцебиение, головокружение, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность. Эти нарушения появляются чаще в возрасте 46—50 лет, имеют различную интенсивность и могут продолжать беспокоить женщин до 55—60 лет, а иногда и дольше. Особенности клиники КС обусловлены нередким сочетанием с гипертонической болезнью, атеросклерозом и другими заболеваниями переходного возраста. В связи с увеличением продолжительности жизни существенно возросло социальное значение этих заболеваний; поэтому внимание многочисленных исследователей привлечено к медицинским проблемам данных возрастных групп, причем особое место занимают вопросы корригирующей терапии, обеспечивающей адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников.

Скачано с портала MedWedi.ru

Частота. Имеющиеся в литературе сведения о частоте возникновения КС немногочисленны и неоднозначны. Последнее во многом определяется особенностями изучавшихся популяций женского населения и различием методологических подходов к проведению подобных исследований. По нашим наблюдениям [1], относившимся к 1960-м годам, различные по тяжести проявления КС были обнаружены у 39 % женщин — жительниц средней полосы России старше 40 лет. Статистические данные о 1000 женщин, жительницах Англии, свидетельствуют о том, что патологические проявления, характерные для КС, по времени наступления менопаузы отсутствуют лишь у 15,8 % обследованных. Значительное большинство обследованных (89,7 %) продолжали обычную повседневную деятельность. За медицинской помощью в связи с развитием КС, согласно этим данным, обращаются 10—15 % женщин, вступивших в климактерический период. Частота и распространенность отдельных симптомов КС у женщин 45—54 лет, находящихся в постменопаузе, представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Частота симптомов КС у женщин 45—54 лет

Жалобы	Частота, %	Жалобы	Частота, %
Раздражительность	**92**	Бессонница	**51**
Вялость/утомляемость	**88**	Суставные боли/боль в пояснице	**48**
Депрессия	**78**	Сердцебиения	**44**
Головная боль	**71**	Истерические припадки	**42**
Приливы жара	**68**	Запор	**37**
Нарушение памяти	**64**	Дизурия	**20**
Прибавка массы тела	**61**	Снижение либидо	**20**

Интересны данные о продолжительности заболевания КС, полученные по материалам разосланного по почте опросного листа жительницам г. Линкопинга, которым в 1986 г. было от 60 до 62 лет. На основании ответов, полученных от 73 % представительниц изучаемой выборки, включавшей 2015 женщин, был сделан вывод, что все они находились в постменопаузе со средней продолжительностью 11 лет. Жалобы на потливость и приливы жара предъявля-

Скачано с портала MedWedi.ru

ла каждая 4-я (27 %) женщина. При продолжительности периода постменопаузы свыше 15 лет тяжелые и средней тяжести симптомы КС отметили 10 % опрошенных. В этом же исследовании были получены сведения и о частоте перенесенных данной группой женщин оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы. Общее их количество доставило 11,3 % обследованных, из которых 9,3% подверглись удалению матки, 5,8% — удалению яичников. При этом у женщин, перенесших удаление яичников, вазомоторные симптомы в постменопаузе появлялись чаще (30 %), чем у женщин с интактными яичниками (17%). Среди женщин со значительной продолжительностью заболевания КС слабые вазомоторные симптомы имели 9,7% обследованных, умеренные — 13,4%, тяжелые нарушения — 4,3 %; 22,3 % опрошенных ощущали дискомфорт во влагалище, который у большинства пациенток служил причиной сексуальных нарушений; 10,9 % указывали на дизурические явления, 7,5 % — на повторные (больше 3 за год) инфекции мочевыводящих путей. Наряду с этим 9,2 % обследованных перенесли переломы в области запястья, 0,6% — переломы бедра [22].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в современных условиях КС имеет склонность к длительному течению и почти у каждой 2-й женщины продолжается свыше 15 лет после наступления менопаузы. Вместе с тем наибольшая частота и интенсивность типичных проявлений КС отмечаются в течение первых 2-3-х лет периода постменопаузы. Несмотря на длительную историю исследований КС, до настоящего времени нельзя считать выясненными причины и механизм развития синдрома. Накопленные в литературе факты носят описательный характер и концентрируются преимущественно вокруг феномена прилива жара, а построенные на их основе концепции имеют в основном умозрительный характер.

Патибиология. В свете современных представлений наиболее типичные проявления КС — эпизоды приливов жара и потливости — имеют вазомоторную природу, они характеризуются повышением кожной температуры, расширением периферических сосудов, транзиторным учащением сердцебиений и изменениями электрического кожного сопротивления. Ощущение приливов жара возникает внезапно в области лица и распространяется на шею и грудь. С помощью термографических исследований было установлено, что во время прилива жара температура кожи повышается приблизительно на 5 °С, что отмечается по всей поверхности кож-

Скачано с портала MedWedi.ru

ного покрова, но ощущается, как указывалось, только в области лица и верхней половины грудной клетки. Ощущение жара продолжается обычно несколько минут и часто сопровождается покраснением кожи и появлением пота на лице и шее. Эти эпизоды очень неприятны и могут сочетаться с головокружением, тошнотой, головной болью, сердцебиениями. Такие симптомы могут быть спровоцированы эмоциональным стрессом, возбуждением, страхом и исчезают столь же быстро, как появляются. У 80 % женщин с КС и приливами жара последние продолжаются свыше 1 года, у 25 % они длятся более 5 лет.

Во время прилива ускоряется ток крови в кожных капиллярах, обнаруживается просветление капилляроскопического фона, увеличивается количество открытых капилляров. Характерное ощущение жара возникает вследствие центральной гипертермии и появляется спустя 30—60 с после обнаружения при капилляроскопическом исследовании спастического состояния в артериальных коленах капилляров (рис. 5.1). Это совпадает по времени с развитием венозного застоя. Поэтому прекращение прилива больные ощущают раньше, чем происходят изменения в капиллярной сети. У здоровых людей феномен прилива жара удается воспроизвести при введении адреналина или кофеина, а также наблюдать при назначении больным кломифена и даназола. Повышение кожной температуры во время прилива сопровождается снижением базальной температуры тела и учащением частоты сердечных сокращений до 130 уд./мин. Изменения температуры и электрического сопротивления кожи настолько характерны, что их можно использовать в качестве объективного маркера наступления прилива жара во время сна. Некоторые исследователи отмечают связь между появлением прилива жара в ночное время у женщин, находящихся в постменопаузе, и эпизодом просыпания. В большинстве случаев нарушение сна предшествует переменам на плетизмограмме, изменениям кожного сопротивления и температуры.

Особенности нейроэндокринных изменений в период угасания функции репродуктивной системы детально разобраны в разд. 1.6 настоящего руководства. В данной главе мы сочли целесообразным остановиться непосредственно на гормональной характеристике эпизода прилива жара при КС. Результаты многочисленных исследований, в том числе основанных на определении концентрации тропных гормонов аденогипофиза, половых гормонов, гормонов

Скачано с портала MedWedi.ru

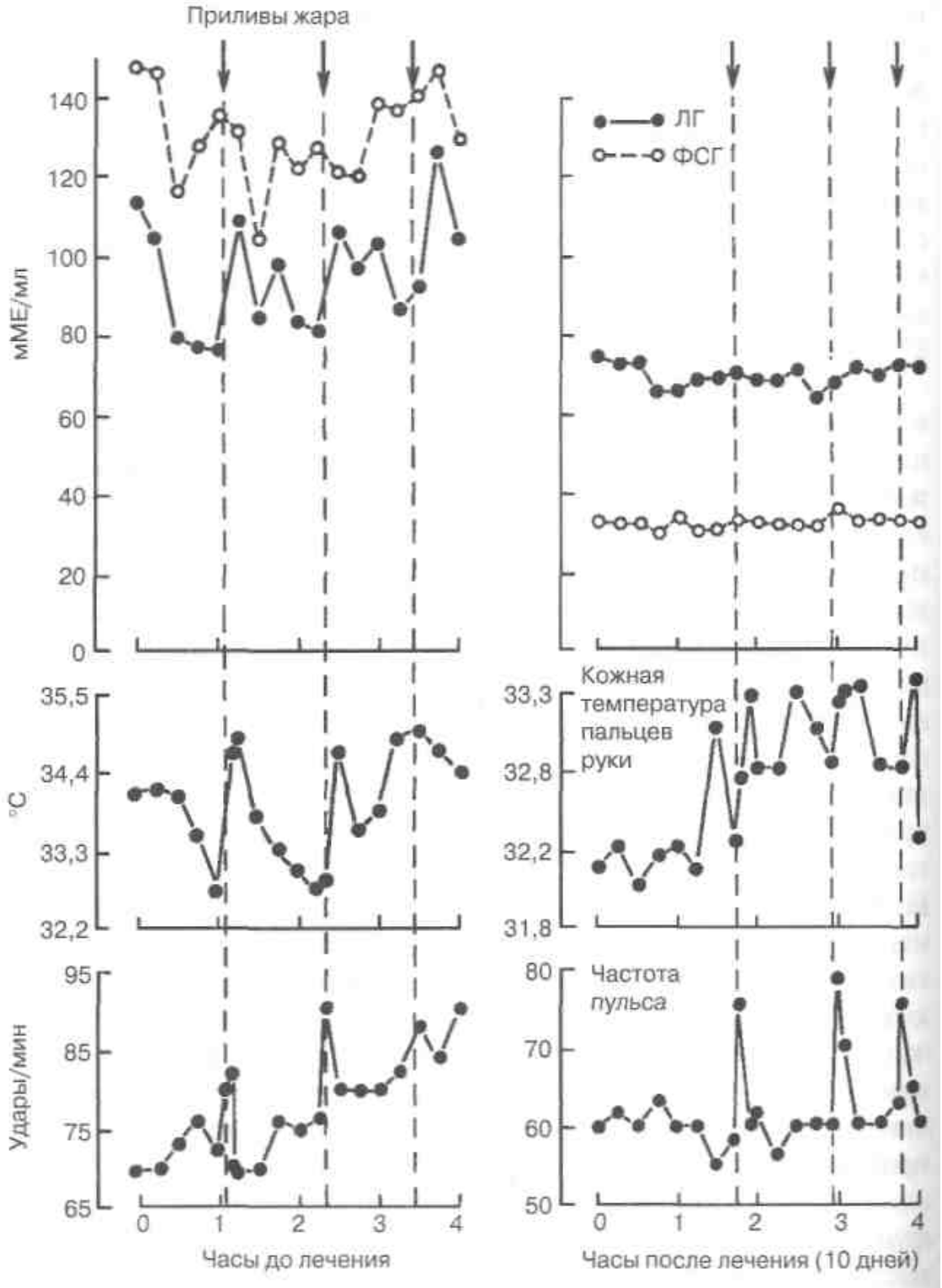


Рис. 5.1. Изменения содержания ЛГ и ФСГ в периферической крови, кожной температуры и частоты пульса (уд./мин) в сопоставлении с эпизодами приливов жара *(стрелки)* у пациентки до и через 10 дней после проведения гормонального лечения

Скачано с портала MedWedi.ru

щитовидной железы и коры надпочечников в крови вне, во время прилива жара и после его прекращения, позволяют заключить, что повышение уровня гонадотропинов и эстрогенов не является главным и единственным фактором патогенеза КС.

При сравнительном изучении гормонального гомеостаза в постменопаузальном периоде у 7 женщин с приливами жара и у 4 без них (при заборе проб крови каждые 2 ч в течение суток) у обследованных с приливами жара в сравнении с группой сравнения было обнаружено повышение уровня содержания 17р-эстрадиола и Э1 в плазме периферической крови [6]. Отечественные авторы приводят результаты исследования состояния нейроэндокринной системы на высоте прилива и спустя 10-15 мин после его окончания [15]. Было обнаружено, что прилив жара сопровождается увеличением выброса в периферический кровоток ЛГ (в 2,7 раза), АКТГ (в 1,7 раза), ТТГ (в 1,3 раза) и кортизола (в 1,9 раза). В то же время не выявлено изменений в плазме крови концентрации ФСГ, ПРЛ и гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4). Нельзя исключить, что отмечаемые на высоте прилива гормональные изменения являются в основном опосредованными, а не первоначальными реакциями гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на эпизод изменения функционального состояния женщины.

Одной из наиболее существенных особенностей нейроэндокринной системы женщины с развившимся КС является исключительная ее лабильность, в связи с чем даже обычные стимулы, не выходящие за пределы повседневных ситуационных раздражителей, а тем более превышающие их по силе, могут аггравировать патофизиологические системные сдвиги. С другой стороны, уникальность КС заключается в том, что он подвергается обратному развитию, которое может наступать или спонтанно, или под влиянием различного рода воздействий. Тем самым выявляется его функциональная природа. Расширению наших представлений о механизмах формирования КС способствуют данные, полученные в результате применения различного рода медикаментозных препаратов и функциональных проб [15].

Так, при исследовании функции системы гипофиз—кора надпочечников было обнаружено существенное повышение уровня АКТГ в плазме периферической крови у больных с КС средней тяжести (19,6—43,3 пмоль/л) и особенно у больных с тяжелыми формами КС (49,0—166,0 пмоль/л) в сравнении с соответствующей возрастной

Скачано с портала MedWedi.ru

нормой (8,0 + 0,5 пмоль/л) при константном уровне кортизола и тестостерона. У больных с наиболее тяжелой формой КС, сочетавшегося с гипертонической болезнью, был использован препарат дифенин, основным механизмом действия которого является стабилизация порога возбудимости нервной клетки. Прием препарата по 0,177 мг 2—3 раза в сутки в течение 5—7 дней способствовал уменьшению числа и интенсивности приливов (приблизительно на 40 %), снижению уровня АД. Это сопровождалось снижением уровня АКТГ в крови пациенток (с 68,3 ± 3,6 до 7,7 пмоль/л).

При КС отмечается также увеличение концентрации ТТГ в плазме крови, в то время как при неосложненном этим синдромом течении климактерия уровень ТТГ существенно ниже такового у женщин репродуктивного возраста (как и T_3, и T_4). Вместе с тем проба с тиролиберином (200 мг тиролиберина внутривенно) выявила, что реакция ТТГ характерна для эутиреоидного состояния и не отличается от таковой у здоровых женщин более молодого возраста.

Особый интерес вызывает гонадотропная функция гипофиза при КС. Как указывалось выше, во время прилива жара имеет место повышение уровня ГЛ, которое коррелирует с изменением кожной температуры и кожного сопротивления. Рядом исследователей были предприняты попытки сопоставления импульсов секреции ГЛ в периферическую кровь с эпизодами приливов жара. Однако четкого соответствия максимума уровня ГЛ и кожной температуры не выявлено. Подтверждением подобной точки зрения служат результаты применения аГнРГ у пациенток с КС, свидетельствующие о том, что на фоне десенситизации гонадотропной функции гипофиза с их помощью частота и интенсивность приливов жара не меняются. Анализ механизмов возникновения приливов жара на основе приведенных выше фактов требует уделить внимание механизму контроля терморегуляции, который обеспечивает равновесие между температурой во внутренней среде организма и на поверхности кожи и может при определенных условиях быть изменен различными воздействиями, в том числе вызывающими пирогенный эффект. Известно, чтр пусковым механизмом этих пирогенных реакций являются нейротрансмиттерные сигналы. С другой стороны, выше отмечалось, что во время прилива жара происходят снижение внутренней (базальной) температуры тела, увеличение секреции ГЛ, развитие ряда вазомоторных нарушений. Между нейронами, секретирующими ГЛ, и преоптическими ядрами передней доли ги-

Скачано с портала MedWedi.ru

поталамуса, которые принимают участие в регуляции температуры тела, имеется тесная анатомическая связь. Поэтому не исключено, что нейротрансмиттерные сигналы, обусловленные освобождением ГЛ, могут оказывать влияние и на состояние нейронов, связанных с процессом терморегуляции.

Таким образом, феномен прилива жара следует рассматривать как типичное проявление гипоталамической дисфункции, что в свою очередь вызывает интерес к особенностям состояния нейротрансмиттеров и нейропептидов и их роли в патогенезе симптомокомплекса КС в целом. Согласно опубликованным в литературе данным, наступление постменопаузы сопровождается изменением уровня НА, ДА, катехолэстрогенов, опиатов и опиоидов, а также концентрации a_2-адренорецепторов. У больных с КС отмечен низкий уровень Р-эндорфина в плазме периферической крови по сравнению с соответствующей возрастной нормой, хотя при тяжелом течении заболевания он может, наоборот, оказаться повышенным.

В связи с этим представляют интерес эксперименты с налоксоном (антагонистом опиатов), с помощью которого у морфинзависимых крыс удается вызвать изменения, аналогичные таковым у женщин при приливе жара: быстрое повышение кожной температуры, падение базальной температуры тела, выброс ГЛ и транзиторное учащение пульса. Значительное снижение уровня Р-эндорфинов непосредственно перед приливом с последующим его повышением через 15 мин после начала этих изменений показано в другом исследовании {41]. В литературе последнего десятилетия можно обнаружить косвенные свидетельства роли метаболических нарушений в ЦНС в патогенезе рассматриваемого симптомокомплекса. Таково, например, эффективное использование а-адренергических агонистов (клонидина, вералиприда, лафоксидина и др.) при лечении больных КС.

Современная концепция патогенеза КС придает большое значение возрастному характеру изменений гипоталамических структур ЦНС. Показателями возрастных функциональных изменений в состоянии высших нервных центров, наряду с вазомоторными симпатикотоническими проявлениями (приливами жара), служат и другие признаки — повышение уровня гонадотропных гормонов, увеличение АД, нарастание массы тела и холестеринемия. Эти изменения выявляются у женщин позднего репродуктивного возраста и предшествуют появлению нарушений менструального цикла.

Скачано с портала MedWedi.ru

Установлено, что для КС характерна повышенная возбудимость гипоталамических центров, а появление приливов жара в климактерическом периоде вызвано непосредственной функциональной связью между структурами гипоталамуса, принимающими участие в регуляции импульсной секреции гонадотропных гормонов, и центрами, имеющими отношение к регуляции вазомоторных реакций.

При изучении функционального состояния ЦНС при КС с помощью клинико-физиологических исследований выявлены выраженные нарушения — лабильность сосудистых реакций, снижение общего коркового тонуса, ослабление внутреннего торможения и инертность нервных процессов, а также нарушения взаимоотношений между корой больших полушарий и нижележащими нервными образованиями [9]. При неосложненном течении климактерия у здоровых женщин изменения высшей нервной деятельности выражены в меньшей степени. По нашим данным, они выявляются в 54-55 лет и, в основном, характеризуются недостаточностью внутреннего торможения и некоторым ослаблением подвижности нервных процессов. Лабильность гипоталамического отдела ЦНС сочетается у больных КС с заметным снижением устойчивости к различным эндо- и экзогенным воздействиям, в том числе метеофакторам. Последние могут способствовать появлению или обострению вазомоторных вегетативных нарушений. Женщины в климактерическом периоде чаще болеют, в это время нередко выявляются протекавшие ранее латентно заболевания, например гипертоническая болезнь. Осложненное течение климактерия иногда сочетается с изменениями внутриглазного давления.

В комплексе многообразных системных нарушений при КС важная роль принадлежит вегетативной неустойчивости, обусловленной недостаточной, чрезмерной или неадекватной деятельностью приспособительных, защитных и регуляторных систем организма. Эти изменения развиваются на фоне характерного для периода климактерия усиления синхронизирующих гипоталамо-таламокортикальных влияний и ослабления активирующих ретикулокортикальных влияний, нарушения межцентровых взаимоотношений, снижения активности эрготропного отдела ЦНС. У 26,8 % больных с КС во время проведения функциональных проб отмечались выраженные или умеренные симпатоадреналовые реакции; у 36,8 % пациенток на фоне различных функциональных нагрузок, наоборот, отмечены ослабление условно-рефлекторных влияний на сердечно-

Скачано с портала MedWedi.ru

сосудистую систему и уменьшение выраженности безусловно-рефлекторных реакций. Более чем у 36,4 % больных не удалось выявить четкой симпатической или парасимпатической направленности вегетативных реакций [16]. Вместе с тем обнаружена корреляция между клиническим течением заболевания и характером реакций при проведении функциональных проб. Чем тяжелее состояние больных, тем более незначительными выглядят сдвиги вегетативных показателей. Это обстоятельство трактуется как недостаточное вегетативное обеспечение различных видов деятельности и снижение реактивности. В практическом отношении чрезвычайно важен и другой вывод — необходимость анализа трех компонентов функционального состояния различных отделов ЦНС: состояния в покое, вегетативной реактивности, характеризующей гомеостатические возможности организма, и вегетативного обеспечения, отражающего адаптационные возможности.

Соответственно выделенным формам нарушения тонуса и реактивности ЦНС различается и клиническая картина заболевания. При склонности к выраженным симпатоадреналовым реакциям в клинике заболевания преобладают жалобы на повышение АД, чаще наблюдаются пароксизмальные вегетативные расстройства: кризовое течение гипертонической болезни, симпатоадреналовые кризы, приступы пароксизмальной тахикардии и др. У больных с отсутствием или ваготропной направленностью реакций сердечно-сосудистой системы на различные функциональные пробы вегетососудистые расстройства проявляются в виде головной боли, ощущения тяжести и шума в голове, парестезии, вагоинсулярных кризов, склонности к гипотензии. При отсутствии четкой направленности вегетативных реакций клиника заболевания характеризуется полиморфностью симптомов и жалоб.

Таким образом, многочисленные клинико-физиологические исследования указывают на сложный и многообразный патогенез КС, возникновение которого связано с нарушениями адаптационных механизмов и метаболического равновесия в периоде возрастной перестройки нейроэндокринной системы на фоне прогрессирующего угасания функции яичников. Особенности течения климактерического периода в значительной степени определяются резервными функциональными возможностями высших отделов ЦНС ко времени наступления этого физиологического периода жизни женщины.

Скачано с портала MedWedi.ru

Клиника. Первые проявления КС возникают в возрасте 45—50 лет, носят волнообразный характер, проявляя сезонную зависимость — появление приливов жара женщины чаще отмечают в весеннее (февраль — март) или осеннее (сентябрь — октябрь) время. Развитие КС имеет определенную связь с функциональным состоянием женской половой системы и, в частности, с изменениями менструальной функции, возникающими в связи с климактерием. У значительного числа женщин симптомы КС возникают в непосредственной связи с менопаузой или в 1-й год постменопаузы. Возникновение симптомов КС при регулярном менструальном цикле или после ряда лет постменопаузы чаще наблюдается у пациенток с гипертонической болезнью или гипоталамическим синдромом и нередко совпадает с первыми проявлениями этих патологических состояний.

Для клинической картины заболевания наиболее типичны пароксизмальные вазомоторные проявления в виде внезапных приливов жара к лицу, голове и верхней половине грудной клетки. Это состояние длится от 30 с до 1—2 мин и сопровождается интенсивным покраснением кожи, сменяющимся обильными потами на лбу, лице, спине, иногда — на всем теле. При регистрации температуры кожи на пальцах руки, грудине, кожного электрического сопротивления на пальцах руки и базальной температуры тела у 12 женщин в перименопаузе на протяжении 120 приливов в течение 104 ч наблюдений полученные объективные данные были сопоставлены с субъективными ощущениями пациенток и сделан вывод, что изученные физиологические параметры могут быть использованы в качестве объективных критериев физиологических изменений, сопутствующих возникновению приливов жара. Временная связь между изученными показателями и ощущением прилива отмечена в 91-97% случаев, причем 76% исследованных приливов сопровождались полным совпадением времени наступления субъективного ощущения прилива с изменениями физиологических параметров. При асимптомном течении перименопаузы также отмечались случаи повышения температуры и электрического сопротивления кожи, однако они имели существенно меньшую интенсивность и продолжительность.

Наряду с этим больные отмечают мелькание искр перед глазами, стесненное дыхание, чувство беспокойства и страха, сердцебиения, головную боль, головокружение. Нередко имеет место

Скачано с портала MedWedi.ru

эмоциональная неустойчивость. Указанные симптомы настолько характерны, что сами больные отождествляют появление их с наступлением климактерия.

Клинико-статистические данные относительно частоты различных симптомов КС были разработаны по материалам диспансерного наблюдения 3000 женщин с патологическим климактерием. Приливы жара отмечены у 98 % больных КС, нервозность и раздражительность — у 91,7 %, головная боль — у 82,4 %, потливость — у 73,5 %, бессонница — у 70 %, ознобы — у 33 %, шум в ушах, головокружение и другие вестибулярные симптомы — у 28,7 %, депрессия — у 3,38 %, зуд половых органов — у 4%. Приводимые данные показывают, что, несмотря на многообразие отдельных клинических проявлений КС, в клинике заболевания основное место занимают вегетоневрологические сосудистые проявления. Функциональное состояние сосудистой системы характеризуется склонностью к спазмам капилляров. При капилляроскопии обнаруживается сужение петель, зернистость и замедление тока крови.

Наиболее характерны значительная лабильность пульса и АД. Нарушается суточный ритм колебаний этих показателей гемодинамики (рис. 5.2). Согласно данным литературы, у 66 % женщин после первых 6—24 месяцев постменопаузы наблюдается острое повышение АД, что связывают со снижением «защитного» эффекта эндогенных эстрогенов в механизме регуляции АД. Не исключается также изменение удельного веса катехолэстрогенов в гипоталамической регуляции репродуктивной системы при угасании ее функции.

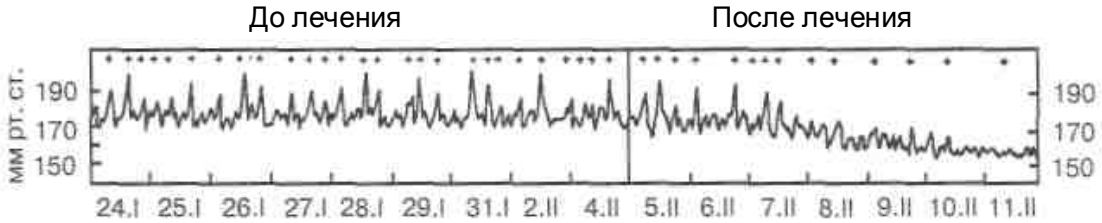


Рис. 5.2. Суточная динамика АД у больной с тяжелым КС до и после лечения (по [6]). Интенсивность возможных проявлений: «+++» — тяжелая форма; «++» — средней тяжести; «+» — слабая

Пароксизмы АД могут возникать в различных условиях — как в покое, так и в активном состоянии, а иногда при психическом возбуждении. В интервале между пароксизмами АД держится на

Скачано с портала MedWedi.ru

нормальном уровне. Наши наблюдения дают основания считать, что колебания АД у больных КС, превосходящие крайние пределы физиологических колебаний, не следует непосредственно связывать с возникновением КС, поскольку чаще всего они оказываются первыми клиническими проявлениями протекавшей до того латентно гипертонической болезни. Нарушения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы у больных КС проявляются также в извращении сосудистых ортостатических рефлексов.

Среди жалоб, предъявляемых больными с КС, особое место принадлежит кардиоваскулярным симптомам. Появление боли в области сердца нередко ставит врача перед необходимостью проведения дифференциального диагноза со стенокардией и инфарктом миокарда. Возникновению приступа боли обычно предшествуют признаки диэнцефальных нарушений в виде темноты в глазах, прилива жара к лицу, рукам, озноба или холодного пота, онемения конечностей, ощущения нехватки воздуха. Появление боли в области сердца не связано со временем суток. Боль чаще локализуется в области левого соска или в третьем-четвертом межреберье слева от грудины и иррадиируют в левую лопатку или левую руку. Боль не стихает при строгом постельном режиме, от приема спазмолитиков. Появление боли в сердце связывают с повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к обычным, не выходящим за грани физиологических, эндогенным раздражителям; ее возникновение объясняют нарушениями обменных процессов в сердечной мышце. Для описания такого своеобразного кардиального симптомокомплекса с длительным и тяжелым болевым синдромом предложен термин «климактерическая кардиопатия» [5, 10], а сам симптомокомплекс рассматривается как один из вариантов вегетативно-эндокринной дистрофии миокарда.

Распознавание климактерической кардиопатии основано на характерных изменениях биоэлектрической активности миокарда. Основные изменения касаются зубца *T,* который может оказаться сниженным, изоэлектрическим или даже отрицательным. В отдельных случаях сегмент *S*— *T* смещен книзу от изолинии (не более 1 мм); амплитуда его колеблется в пределах 1—20 мм, и он фиксируется во многих отведениях. Описанное состояние не сопровождается признаками деструкции миокарда — ни клиническими, ни биохимическими; характерно также отсутствие параллелизма между динамикой ЭКГ-картины и клиникой заболевания.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таким образом, климактерическая кардиопатия (миокардиодистрофия) может быть отнесена к особой (атипичной) форме КС, протекающего с болью в области сердца типа кардиалгии и повреждением миокарда некоронарогенного характера; на электрокардиограмме это выражается нарушениями периода реполяризации, а также функций автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда. Миокардиодистрофия отягощает течение климактерического периода и в значительной степени определяет характер его клинических проявлений. Приливы жара, типичные для климактерического синдрома, у больных климактерической кардиопатией обычно выражены нерезко. У каждой 3-й больной климактерическая кардиопатия протекает в сочетании с начальными стадиями ИБС.

Весьма существенным свидетельством в пользу связи разбираемой формы кардиопатии с климактерием служит положительный лечебный эффект, отмечаемый при назначении больным препаратов половых стероидных гормонов [10].

Больных климактерическим синдромом беспокоят также кожные парестезии и нарушения опорно-двигательного аппарата; ночная боль в области конечностей иногда сопровождается ощущением холода. Нередко наблюдаются поражения позвоночного столба по типу артроза с явлениями дегенерации. С учетом проявляющихся подагрических изменений возникновение перечисленных выше симптомов может быть связано с циркуляторными нарушениями в венозных сплетениях вокруг корешков спинномозговых нервов и повышенной возбудимостью гипоталамических структур, усиливающейся при горизонтальном положении тела.

Особенности клиники КС во многом связаны с состоянием щитовидной железы и коры надпочечников. Изменения функционального состояния щитовидной железы в сторону ее гипо- или гиперфункции обнаруживаются у большинства больных с КС. Лишь у 1\3 женщин функция щитовидной железы в период климактерия не подвергается изменениям.

Характер изменений глюкокортикоидной функции надпочечников при КС в известной степени определяется сопутствующими заболеваниями, в частности нередко осложняющей течение климактерия гипертонической болезнью. У больных с осложненным КС снижена экскреция 17-ОКС и нарушен метаболизм кортикостероидов в печени. При этом, по нашим данным, функциональные

Скачано с портала MedWedi.ru

резервы коры надпочечников (по реакции на введение АКТГ) не изменены лишь у 50 % общего числа больных с КС.

Приведенные данные показывают, что у большинства больных развитие КС (особенно при тяжелом его течении) происходит на фоне выраженных изменений функционального состояния различных отделов нейроэндокринной системы, что, естественно, нарушает физиологическое равновесие в женском организме в климактерическом периоде. Более тяжелое течение КС у больных с гипертонической болезнью можно объяснить снижением адаптационных возможностей организма.

В климактерическом периоде наблюдаются заметные изменения массы тела. Динамическое наблюдение за группой из 1000 женщин в периоде климактерия выявило отсутствие изменений массы тела у 44 % пациенток, уменьшение — у 16 %, увеличение — у 40 %. В другой группе обследованных (686 больных диабетом) появление ожирения и проявления заболевания были отмечены в климактерическом периоде в 61,3% случаев, особенно в ближайшие сроки после наступления менопаузы, причем им предшествовало появление у большинства пациенток артериальной гипертензии. У 12 % больных этой группы обнаружены гиперандрогения или кушингоидные симптомы.

Особое место среди медицинских аспектов переходного возраста занимают психологические проблемы. Проведенные исследования дали возможность выделить несколько вариантов формы поведения женщин во время климакса: 1) аперсональное (безразличное) поведение; 2) приспособление; 3) развитие невротического поведения; 4) активное преодоление. Психопатологические симптомы чаще встречаются при 3-й форме. Значительное влияние оказывает восприятие климакса как признака старения, конца специфической биологической функции женского организма. Однако статистические данные свидетельствуют о том, что после наступления климакса половая функция женщины существенно не меняется. Выраженные нарушения половой функции отмечаются, по данным литературы, у каждой 3-й женщины, причем они выявляются у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, перенесших болезненные осложненные роды, а также у имеющих в зрелые годы тенденцию к вегетоневротическим проявлениям. У уравновешенных и спокойных женщин нарушения половой функции отсутствуют в 59% случаев, у женщин с неустойчивой психикой — в 44%. Была

Скачано с портала MedWedi.ru

сделана попытка сопоставить данные психологического статуса и частоту появления эмоционально-психологических отклонений с гормональным статусом больных КС в возрасте 48—53 лет и с длительностью постменопаузы от 10 до 32 мес. В этом исследовании зависимости между эндокринным и психологическим статусом женщин выявлено не было.

Итак, в реакции женщин на наступление климакса решающими являются социально-психологические факторы, в связи с чем возникает настоятельная необходимость, наряду с корригирующей терапией, проведения широкой психопрофилактической подготовки к переходному периоду в жизни женщины.

Независимо от возраста женщины ко времени развития КС, причины наступления менопаузы (спонтанной или хирургической) и сопутствующих системных изменений важную роль в определении врачебной тактики играет уточнение клинико-патогенетической формы КС: 1) с преобладанием вегетососудистых расстройств (симпатической и парасимпатической направленностью вегетативного тонуса); 2) с преобладанием психоэмоциональных расстройств (дисфункцией обоих отделов ЦНС); 3) гиперпролактиновая форма; 4) форма КС, трансформированная из предменструального синдрома переходного возраста [15]. Кроме того, в зависимости от соматического статуса, следует выделить неосложненную и осложненную экстрагенитальными заболеваниями формы КС, а также учитывать продолжительность заболевания.

Особенно длительное и тяжелое течение имеет КС, развивающийся на фоне преждевременного наступления менопаузы — в возрасте 38-43 лет. Возникающие при преждевременном климаксе вегетососудистые, психоневротические и обменно-эндокринные расстройства нередко способствуют потере трудоспособности и психосоциальной адаптации в семейной, профессиональной и интеллектуальной сферах жизни. Наступление преждевременного климакса связывают с различными неблагоприятными факторами: условия труда и быта, частые роды и аборты, эмоциональные перенапряжения, хронические инфекции, акушерские осложнения и различные аутоиммунные заболевания. К ятрогенным причинам относятся ионизирующее облучение, применение химиотерапевтических средств, оперативные вмешательства на матке и придатках.

Кроме того, исследования выявили связь преждевременного угасания функции яичников с состоянием иммунной системы

Скачано с портала MedWedi.ru

женщин [35]. Менструации у данного контингента женщин нередко прекращаются внезапно; это может произойти после тяжелых стрессовых ситуаций. Наряду с более тяжелым течением, у больных данной формой КС существенно повышен (по сравнению с женщинами с физиологической менопаузой) риск развития остеопороза и дистрофических нарушений со стороны нижних отделов мочеполовой системы. Тяжелым течением характеризуется КС у женщин, подвергавшихся оперативным вмешательствам на матке и придатках, что детально разобрано нами в монографии «Патогенез, клиника и лечение миомы матки» [3].

Диагноз и дифференциальная диагностика. Диагностика КС обычно не представляет затруднений вследствие характерных симптомов заболевания, которые сами больные связывают с наступлением климактерического периода. Но в случае преобладания кардиоваскулярных симптомов при стертых формах заболевания, а также при гипертонической болезни или гипоталамическом синдроме это не всегда легкая задача.

Изучая общий анамнез, следует фиксировать внимание на перенесенных заболеваниях, выделяя среди них те, которые могут способствовать осложненному течению климактерия — хронические истощающие заболевания, инфекции, неврологические расстройства. Выясняют также вопрос о перенесенных сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности гипертонической болезни, атеросклерозе, об особенностях их течения со времени появления признаков настоящего заболевания.

Детально изучают гинекологический.анамнез, особенности менструальной и детородной функций, уточняют время наступления последней беременности, что дает возможность составить общее представление об особенностях функционального состояния репродуктивной системы. Основываясь на жалобах больной, врач должен сопоставить их с возрастом и особенностями функционального состояния женской половой системы ко времени настоящего обследования. При анализе предъявляемых больными переходного возраста жалоб в практических целях можно рекомендовать группировать их по трем категориям симптомов — нейровегетативных, психоневротических и соматических.

К нейровегетативным нарушениям — непосредственным проявлениям КС — следует относить приливы жара, потливость, головокружения, ощущение парестезии в руках, нарушения слуха,

Скачано с портала MedWedi.ru

покалывания в области сердца, приступы тахикардии и экстрасистолии, головную боль, лабильность АД, шум в ушах. Из числа психоневротических нарушений при указанном синдроме выделяют возбудимость, нарушение памяти и сна, плохое настроение, снижение работоспособности, ряд психотических состояний, которые с КС непосредственно могут быть и не связаны, — мании, меланхолия, истерия. Особого подхода к назначению лечебных мероприятий в пожилом возрасте требуют больные 3-й группы — с соматическими заболеваниями, которые с развитием КС непосредственно не связаны, но в известной степени обусловлены возникающим в переходном возрасте состоянием эстрогенного дефицита. Как правило, они возникают в более поздние сроки постменопаузы, чем основные симптомы заболевания. К ним относятся: атрофические изменения гормонозависимых структур нижних отделов половой системы (вульвы, влагалища) и мочевыводящих путей, системный остеопороз, атеросклероз и ожирение, склонность к гипертензии и диабету.

Далее следует выяснить, существует ли связь между отмеченными больной симптомами и изменениями функций репродуктивной системы в связи с климактерием. Как отмечалось выше, у большинства больных КС возникает в перименопаузе или в первые 1—2 года после менопаузы. В подобных случаях связь вегетоневротических нарушений с климактерическим периодом очевидна. При сохранении менструального цикла возникает необходимость дополнительного обследования для уточнения функционального состояния репродуктивной системы (анализ цикличности функционирования репродуктивной системы, определение уровня гонадотропинов).

При обследовании больной обращают внимание на ее общий вид, выражение лица, развитие подкожной жировой клетчатки, а также на внешние признаки эндокринных нарушений. У больных с КС нередко обнаруживается ожирение, возникающее вследствие функциональных сдвигов в гипоталамо-гипофизарной системе. Повышенное отложение жира в подкожной жировой клетчатке обычно предшествует наступлению климактерия. Реже встречается пониженное развитие подкожного жирового слоя.

Для нарушений функций щитовидной железы и коры надпочечников характерны определенные симптомы. При необходимости, для уточнения их природы, применяют специальные диагностические тесты. Для исключения фиброзно-кистозной мастопатии,

Скачано с портала MedWedi.ru

которая нередко сопутствует гормональным сдвигам в организме женщины в период климактерия, проводят пальпацию молочных желез, а при обнаружении изменений — бесконтрастную маммографию.

При специальном гинекологическом обследовании важно исключить наличие патологических изменений в половых органах, а также обратить внимание на признаки возрастных функциональных изменений в половой системе. На появление этих изменений указывают гипоплазия клитора и малых половых губ, бледность и истончение слизистой оболочки влагалища, уменьшение размера матки и срединное положение ее оси. Из тестов функциональной диагностики целесообразно проводить определение индекса созревания по кольпоцитограмме. Для этого синдрома в периоде постменопаузы наиболее характерен промежуточный тип кольпоцитограммы.

Из элементов общеклинического обследования показаны измерение АД, перкуссия и аускультация сердца, рентгеноскопия грудной клетки и электрокардиография. С помощью этих методов выявляются атеросклероз, зачастую с нарушениями коронарного кровообращения, и гипертоническая болезнь.

На основе перечисленных признаков диагностируется КС; попутно удается составить представление об общем состоянии здоровья больной — сопутствующих заболеваниях внутренних органов, эндокринной системы и пр. При этом возникает необходимость дифференцировать КС от патологических состояний, дающих аналогичные симптомы, но с климактерием непосредственно не связанных, главным образом — от первичных гипоталамических нарушений и гипертонической болезни.

Проводя соответствующую дифференциальную диагностику, приходится учитывать, что у части женщин упомянутые заболевания выявляются впервые в климактерическом периоде и, сочетаясь с КС, способствуют более тяжелому, длительному, а иногда и атипичному течению заболевания.

После установления диагноза КС целесообразно выделить клинико-патогенетический вариант (форму) заболевания и степень его тяжести. Типичная форма этого синдрома развивается у практически здоровых в остальных отношениях женщин. Приливы жара, головная боль, головокружения, потливость, нарушения сна и другие симптомы КС при данной форме обычно развиваются в перименопаузе или в течение первых лет после наступления мено-

Скачано с портала MedWedi.ru

паузы. При осложненной или сочетанной форме заболевания особенности его течения определяются отягощенным преморбидным фоном и сопутствующими заболеваниями (хронические инфекции, гипертоническая болезнь, атеросклеротические нарушения сердечно-сосудистой системы, неврологические расстройства). КС протекает при этом длительно, атипично, характеризуется склонностью к тяжелому течению, резистентностью к разнообразным лечебным воздействиям. По нашим наблюдениям, вегетоневротические проявления при осложненной форме КС имеют тенденцию к течению в виде кризов и, хотя возникают относительно редко, ухудшают общее состояние больных на длительное время, являясь иногда причиной экстренной госпитализации в общетерапевтические стационары. Как указывалось выше, при определении показаний к назначению соответствующих лечебных мероприятий следует различать формы КС по степени тяжести — легкая, средней тяжести и тяжелая. Хотя подобное деление носит несколько условный характер, в оценке тяжести заболевания и эффекта лечения помогает подсчет числа приливов жара, отмечаемых больной в течение суток, и уточнение степени выраженности других симптомов. К легкой форме синдрома можно отнести заболевания с относительно небольшим (до 10) количеством приливов в течение суток при ненарушенном общем состоянии и работоспособности. Для синдрома средней тяжести характерны 10—20 приливов в течение суток, выраженные многообразные симптомы заболевания (головокружение, головная боль, ухудшение сна, памяти и пр.), ухудшающие общее состояние больных и снижающие их работоспособность. При тяжелой форме КС отмечается полная или почти полная потеря работоспособности. При осложненном течении заболевания наблюдается несоответствие между числом приливов и тяжестью заболевания [1].

КС включает несколько стадий развития заболевания. Начальная, или «лабильная», стадия соответствует 1—2 годам с момента возникновения первых симптомов. Изменения корковой динамики характеризуются в основном ослаблением внутреннего активного торможения и нарушением подвижности нервных процессов. При большей длительности заболевания, во второй, или названной нами «инертной», фазе дополнительно отмечаются угнетение процесса возбуждения и возникновение фазовых явлений. Как правило, при длительности заболевания свыше 1—2 лет характерны тяжелое течение синдрома и трудности при лечении.

Скачано с портала MedWedi.ru

В процессе наблюдения за больными с КС и особенно с целью мониторинга лечебного эффекта могут быть использованы различные шкалы оценок или индексы. Это позволяет проанализировать степень выраженности различных групп симптомов КС — нейровегетативных, психоневрологических и соматических — до начала и в процессе лечения. Так, для контроля за эффективностью лечения КС был введен менопаузальный индекс, при подсчете которого выделяют симптомы заболевания в определенной последовательности: приливы жара, потливость, парестезии, бессонница, боль в мышцах, суставах и костях, утомляемость, головная боль, возбудимость, головокружение, депрессия, нарушения дыхания, сердцебиения, эмоциональная лабильность. Для каждого симптома вводится фактор конверсии. Для приливов жара он равен 4; для таких симптомов, как потливость, парестезии, бессонница, — 2; для остальных признаков — 1. Показатель менопаузального индекса представляет собой сумму факторов конверсии отдельных симптомов, умноженных на степень их выраженности (0 соответствует отсутствию симптома, 1 — легкое, 2 — умеренное, 3 — тяжелое его проявление). Максимальное значение менопаузального индекса не должно превышать 57. Наблюдения, проведенные с помощью эпидемиологического метода исследования, продемонстрировали, что наибольшая интенсивность клинических проявлений КС, определенная с помощью данного индекса, отмечается в пределах первых 12—24-х месяцев после менопаузы.

Более широкое распространение получил метод расчета *менопаузального индекса,* предложенного в 1959 г. и получившего по имени одного из авторов название *индекса Куппермана* [33]. В нашей стране используется измененный на его основе *модифицированный менопаузальный индекс* (ММИ), приведенный в табл. 5.2 [12]. Этот метод позволяет получить более полную характеристику синдрома с четким выделением нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений, что имеет особое значение для оценки эффекта проводимого лечения. Каждый из отдельных симптомов оценивается в зависимости от степени выраженности в баллах от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы анализируются по отдельности. Эффект от лечения может расцениваться как положительный при достаточно быстром снижении указанных значений, неполный — при замедленном темпе, отрицательный — при отсутствии снижения.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 5.2

Модифицированный менопаузальный индекс

Симптом	**Степень выраженности, баллы***			
	0	1	2	3
Нейровегетативные				
Повышение АД, мм рт. ст.	Возрастная норма	140/90 50/90	150/90 160/100	160/100
Понижение АД, мм рт. ст.		100/70 100/70	100/70	90/60
Головная боль	—	Редко	Часто	Постоянная
Вестибулопатии	—	+	+	+ + +
Приступы сердцебиения в покое, в неделю	—	1—2 раза	1—2 раза	1-2 раза
Плохая переносимость высокой температуры тела		+	+	+ + +
Зябкость,ознобы	—	+	+	+ + +
Чувство онемения, ползания мурашек		После переноса тяжестей	В ночное время	Постоянно
Дермографизм	—	Белый	Красный нестойкий	Красный стойкий
Сухость кожи	—	Шелушение	Кератоз	Трещины
Потливость	—	+	+	+ + +
Склонность к отекам		Пастозность лица и конечностей	Отеки конечностей к вечеру	Постоянные выраженные отеки
Аллергические реакции	—	Ринит	Крапивница	Отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	—	+	+	+ + +
Повышенная возбудимость	—	+	+	+ + +
Сонливость	—	Утром	К вечеру	Постоянная
Нарушение сна	—	Трудно заснуть	Прерывистый сон	Бессонница

Скачано с портала MedWedi.ru

Окончание табл. 5.2

Симптом	Степень выраженности, баллы*			
	0	1	2	3
Приливы жара, за 24 ч	—	10	10-20	20
Приступы удушья, в неделю	—	1—2 раза	1—2 раза	1—2 раза
Симпатоадреналовые кризы, в месяц	—	1—2 раза	1—2 раза	1—2 раза
Обменно-эндокринные				
Ожирение, степень	—	1	2	3
Изменение функции щитовидной железы	—	+	+	+ + +
Сахарный диабет	—	+	+	+ + +
Дисгормональная гиперплазия молочных желез		Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фиброаденоматоза
Боли в мышцах, суставах	—	Редкие	Периодами	Постоянные
Жажда	—	+	+	+ + +
Атрофия гениталий	—	+	+	+ + +
Психоэмоциональные				
Снижение работоспособности, утомляемость		После легкой физической работы	После легкой умственной работы	Пробуждение с чувством усталости
Рассеянность, ослабление памяти	—	+	+	+ + +
Раздражительность, плаксивость	—	+	+	+ + +
Расстройство аппетита	—	Повышение	Снижение	Отсутствие
Навязчивые мысли, состояния, действия	"	Мнительность	Беспричинный страх	Мысли о самоубийстве
Преобладающее настроение	Уравновешенное	Неуравновешенное	Депрессия	Меланхолия
Нарушение полового влечения	—	Снижение	Отсутствие	Повышение

* Интенсивность проявлений симптома: слабая (+), средней степени (+ +), сильная (+ + +).

Скачано с портала MedWedi.ru

Современная стратегия лечебного воздействия при основных нарушениях постменопаузального периода представлена в разд. 5.3 данной главы.

5.2. Остеопороз

Определение понятия. Особое место среди патологических состояний, сопровождающих возрастное выключение функции репродуктивной системы, принадлежит нарушениям в костной системе. Клинически это выражается в снижении плотности костей вследствие уменьшения их массы или недостаточного обызвествления. Это явление носит название *остеопороза.* Интерес многочисленных исследователей и врачей к проблеме возрастного остеопороза определяется ее исключительно важным медико-социальным значением. Диагноз чаще устанавливается при выявлении атравматических переломов, иногда множественных, происходящих на фоне количественных и качественных изменений морфофункционального состояния костной ткани. На основании эпидемиологических исследований разработаны объективные критерии состояния костной ткани, позволяющие диагностировать возрастной остеопороз и его формы (простой, ускоренный) [21].

Медико-социальное значение проблемы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза у женщин резко возрастает в современных условиях в связи с ростом переломов костной ткани у стареющих лиц на фоне увеличения средней продолжительности жизни. По результатам проводимых в разных странах статистических исследований, прогнозируемая продолжительность жизни женщины достигает в среднем 78 лет, а для жительниц Японии — даже 82 года.

При этом установлено, что остеопорозом позвоночника в пожилом возрасте страдает в современных условиях каждая 4-я городская жительница. Вместе с тем продолжительность жизни существенно укорачивается за счет переломов бедра.

В качестве примера можно привести данные по США. Так, в 1985 г. 247 000 женщин старше 45 лет перенесли переломы бедра, причем 12-20 % из них погибли в результате переломов, а среди выздоровевших только $1/_3$ смогла полностью вернуться к своей привычной деятельности. Стоимость государственных расходов на лечение этих лиц составила в 1983 г. в США 7,3 млрд долларов. Соглас-

Скачано с портала MedWedi.ru

но опубликованным статистическим данным, в США численность населения, подверженного остеопорозу с возможностью переломов позвоночного столба, составляет от 20 до 25 млн человек, до 1,3 млн человек за год подвергаются переломам верхних и нижних конечностей. В Англии за 1985 г. было осуществлено 44 000 госпитализаций (со средней продолжительностью пребывания в клинике до 34 дней) по поводу переломов шейки бедра. Это потребовало затрат в 164 млн фунтов стерлингов. Несмотря на то что остеопороз в постменопаузе имеет мультифакториальную природу, важной социальной задачей гинекологов является активное участие в предупреждении развития указанной патологии.

Патогенез. В возрастных изменениях костного скелета выделяют три периода. С момента рождения до закрытия эпифиза происходит прогрессивное увеличение объема костной ткани за счет эндохондрального и периостального окостенения. По окончании роста наступает период консолидации. В течение этого периода порозность кости в течение некоторого времени (в позднем юношеском возрасте) остается достаточно высокой, несмотря на продолжающийся рост плотности костной ткани и утолщение кортикального слоя. Максимум развития костного скелета достигается к 35-40-летнему возрасту. При этом диапазон индивидуальных возрастных колебаний как внутри отдельных популяций, так и между последними довольно значителен. У взрослых индивидуумов минеральный состав костной ткани является отражением суммы воздействий не менее четырех основных факторов: наследственности, двигательной активности, характера питания и гормонального статуса. Спустя некоторое время после достижения пика массы костной ткани начинается ее возрастная потеря, происходящая вне зависимости от пола, расовой принадлежности, профессии, привычной активности, диетических привычек, экономического положения, географической зоны проживания и исторической эпохи.

Средняя потеря костной ткани у женщин составляет 1 % в год от уровня пика массы костной ткани в репродуктивном возрасте. Этот процесс протекает ускоренно в первые 5 лет постменопаузы и далее плавно снижается. Имеются данные, что возрастная тенденция в развитии остеопороза бедренной кости выражена в большей степени у лиц женского, чем мужского пола, тогда как для костной ткани позвоночного столба подобных различий не обнаружено. Согласно результатам исследований, проведенных в различных реги-

Скачано с портала MedWedi.ru

онах мира, потеря массы костной ткани в течение каждого десятилетия жизни в постменопаузе у жителей стран Северной Америки и Южной Европы достигает 8-10 %, в странах Северной Европы — 10—15 %. У жительниц Дании эта потеря составляет 1,5—2,0 % в год после наступления менопаузы. Физиологическая возрастная атрофия скелета с отрицательным балансом костной ткани начинается в возрасте около 40 лет, сопровождается отчетливой тенденцией к преобладанию процессов резорбции над новообразованием костной ткани и находится в тесной связи с гормональным гомеостазом и обменом кальция и фосфора.

Период углубленного изучения происходящих в костном скелете метаболических процессов насчитывает около 50 лет. Современная концепция основывается на представлении о непрерывном восстановлении элементов костной ткани в течение жизни человека, роли костного скелета в качестве депо минеральных веществ в организме и участии костной ткани в регуляции минерального гомеостаза. Процесс восстановления костной ткани тесно связан с участием дифференцированных типов клеточных элементов — остеокластов, остеобластов и их предшественников. Продолжительность процесса обновления костной ткани, который начинается с момента активации функции остеокластов и заканчивается контролируемым остеобластами процессом новообразования костной ткани, составляет около 100 дней. За каждый календарный год происходит обновление примерно 8 % общей массы костного скелета. В течение жизни биомеханические свойства и плотность костной ткани меняются [8,13].

Наряду с констатацией факта, что генерализованный остеопороз относится к числу наиболее распространенных возрастных метаболических нарушений костного скелета, приведенные выше данные дают представление об его генезе. Развитие остеопороза может быть как проявлением первичных изменений минерального гомеостаза, так и носить вторичный характер, сопутствуя таким патологическим состояниям, как акромегалия, гипертиреоз и гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм, а также длительному применению препаратов кортикостероидных гормонов.

К настоящему времени идентифицированы различные факторы, которые участвуют в регуляции метаболических процессов в костной ткани, однако специфическая роль каждого из этих факторов во многом остается недостаточно ясной. Одним из начальных этапов цикла новообразования костной ткани является акти-

Скачано с портала MedWedi.ru

вация ее рассасывания под влиянием локальных или системных регуляторов клеток остеобластического клона. По-видимому, в этот процесс вовлекаются находящиеся в состоянии покоя остеобласты и их предшественники. Выявлена также способность клеток остеобластического клона реагировать на паратиреоидный гормон и $ПГЕ_2$ усилением активности ферментов (в том числе коллагеназы, активаторов илазминогена и др.) и высвобождением стимуляторов остеокластов. В фазе резорбции костная ткань растворяется остеокластами (рис. 5.3), в результате чего в губчатом веществе кости образуются лакуны, а в кортикальном слое — каналы. Затем в ткани появляются моноциты и макрофаги, которые обеспечивают разграничение слоев рассасывания и новообразования костной ткани и способствуют цементированию образующейся пограничной зоны.

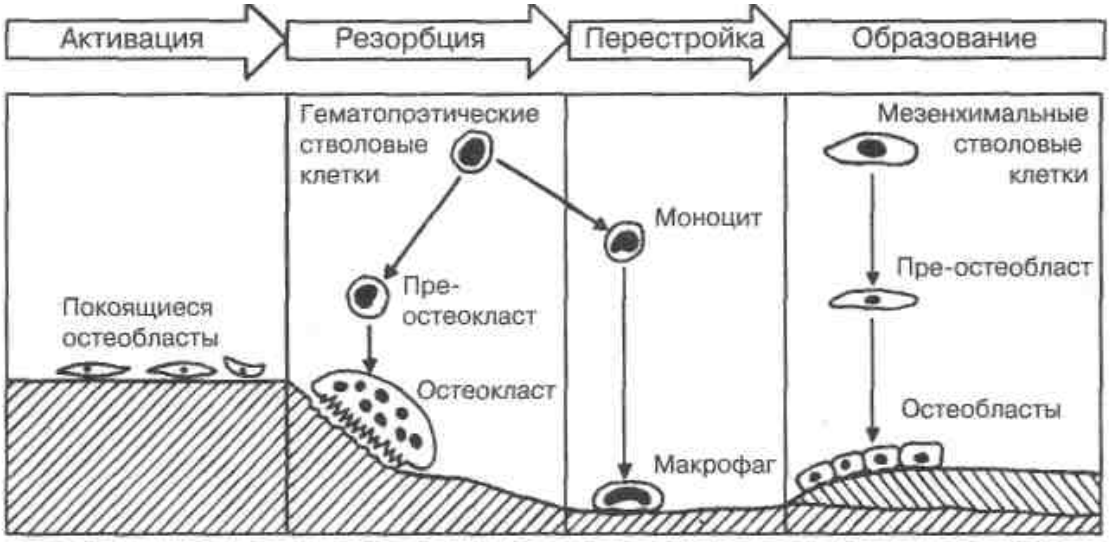


Рис. 5.3. Схема новообразования костной ткани

В последующем предшественники остеобластов мигрируют на поверхность костной ткани, после чего начинается фаза новообразования. На протяжении этого процесса происходит синтез коллагена, который служит основой вновь образованного матрикса костной ткани, или остеоида. Дальнейшее созревание последней происходит за счет ее минерализации и образования кристаллов гидроксиапатита. Эластичность и растяжимость костной ткани в последующем определяется ориентацией коллагеновых фибрилл и пластинок в губчатом слое кости. С возрастом происходит потеря части губчатого слоя, что нарушает структуру кости и способствует переломам.

Скачано с портала MedWedi.ru

Имеются данные, что регулятор обмена кальция — кальцитонин — способен оказывать прямое угнетающее влияние на остеокласты. Это было показано в условиях эксперимента и подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями. Установлено также, что витамины D_2 и D_3, которые в организме млекопитающих образуются из биологически неактивного витамина D, по структуре близки к стероидным гормонам. Влияние на костную ткань витамина D_3, образующегося в почках, проявляется в усилении всасывания кальция в кишечнике и повышении минерализации костной ткани. С другой стороны, при дефиците эстрогенов возникает отрицательный баланс кальция в костной ткани. В период перименопаузы отрицательный баланс кальция в организме женщины возрастает в еще большей степени. Наблюдаемое в климактерическом периоде усиление резорбции костной ткани сопровождается увеличением всасывания кальция в клубочковом аппарате почек, что приводит к повышению его содержания в сыворотке крови и по механизму обратной связи тормозит активность паращитовидной железы. Последняя, в свою очередь, вследствие снижения уровня сывороточного кальция стимулирует через [3-адренергическую систему образование простагландинов и кортизола.

Таким образом, возрастная потеря костной ткани в климактерическом периоде обусловлена гормональными изменениями, свойственными этому периоду, и выражена в большей степени в губчатой ткани костного скелета (на долю которой приходится 20 % общей массы последнего), чем относительная потеря кортикального слоя (доля его в костном скелете — 80%). Однако у здоровых людей потеря губчатого вещества ограничена, тогда как потеря кортикального слоя продолжается до конца жизни. Как уже указывалось, рассматриваемый процесс связан с изменениями кальциевого обмена, результатом которых является переход минеральных веществ и коллагена из костного скелета в кровь и мочу. В соответствии с этим в перименопаузе умеренно повышается концентрация кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови и экскреция кальция и оксипролина с мочой [13, 16, 17].

Общепринятое представление о механизме развития остеопороза основано на идее о защитном эффекте эстрогенов по отношению к костной ткани. Возрастное снижение уровня эстрогенов в организме женщины делает костную ткань более чувствительной к рассасывающему эффекту паратгормона и/или витамина D_3 (1,25-дигидрокси-

Скачано с портала MedWedi.ru

производного холекальциферола). Было высказано предположение, что защитный эффект эстрогенов реализуется через кальцитонин, выделение которого стимулируется эстрогенами. В связи с этим в постменопаузе возрастает потребность в кальции. Для поддержания баланса кальция необходимо восполнение суточной потребности, которая составляет от 500 до 1500 мг (рис. 5.4). При снижении плотности костной ткани на 10 % риск переломов позвоночного столба и проксимальной части бедренной кости возрастает в 2—3 раза. Снижение плотности губчатого вещества позвонков в первые годы постменопаузы находится в прямой связи с первоначальным объемом костной ткани: чем выше плотность последней, тем больше величина абсолютной потери. Особенно велика потеря костной ткани в ранней постменопаузе, когда масса губчатого вещества позвоночных отростков снижается в год на 5 %, а коркового слоя — на 1,5%. Что касается роли паратгормона, то, согласно общепринятой точке зрения, в развитии возрастного остеопороза ему принадлежит роль медиатора.

Рис. 5.4. Схема изменений массы костной ткани у женщин в зависимости от возраста и потребления кальция

Таким образом, в соответствии с современными представлениями, в формировании остеопороза основная роль принадлежит нарушениям в системе кальций—гормоны, регулирующей обмен кальция в органах-мишенях.

В литературе можно встретить оригинальную точку зрения об аналогии между системным остеопорозом и гипертонической болезнью; она основана на том, что для обеих патологий характерны асим-

Скачано с портала MedWedi.ru

птомное преморбидное состояние и более легкое предотвращение заболевания, нежели эффективное лечение конечных ее стадий.

Концепция о защитном эффекте эстрогенов по отношению к костной ткани подтверждается многочисленными наблюдениями о значительно большей возрастной потере массы костной ткани у женщин по сравнению с мужчинами.

Анализ данных литературы свидетельствует, что преждевременное угасание функции яичников или удаление их в перименопаузе способствуют раннему развитию остеопороза. Показано, в частности, что женщины с удаленными маткой и яичниками в перименопаузе в течение первых 3-х лет после подобного вмешательства имеют более низкую массу костной ткани по сравнению с подвергавшимися только гистерэктомии. Имеются наблюдения, что риск заболевания заметно ниже у женщин, страдающих ожирением; это частично связывают с образованием эстрогенов из андрогенных предшественников в жировой и мышечной ткани.

В соответствии с патофизиологическими механизмами развития остеопороза выделяют два его патогенетических варианта. Один из них — *постменопаузалъный остеопороз* — обусловлен эстрогенным дефицитом и проявляется множественными переломами, возникающими на 7-м десятилетии жизни на фоне преимущественной потери губчатого вещества кости. Другая форма — *сенильный остеопороз* — возникает в более позднем старческом возрасте и проявляется переломами шейки бедра (рис. 5.5). Перечисленные изменения в минеральном гомеостазе и дефицит костной ткани сопровождаются снижением функции паращитовидной железы, эндокринной функции почек и другими проявлениями возрастной инволюции.

Клиника. Как уже отмечалось, одной из ведущих причин прогрессивного снижения плотности костной ткани в связи с возрастом является эстрогенный дефицит. Потеря минеральных веществ на 1—2 % в течение каждого года в возрасте старше 50 лет обусловливает к 75 годам снижение массы костной ткани на 20—30 %.

Риск остеопороза существенно повышен в популяции женщин белой расы, особенно подвергшихся операции удаления яичников, страдающих нервной анорексией, атлетической аменореей, синдромом Тернера, синдромом истощения яичников, а также при отягощенной семейным остеопорозом наследственности, низкой массе тела, гиподинамии, алкоголизме, курении, хрупком телосложении, гипертиреозе и гиперпаратиреозе, гиперкортицизме.

Скачано с портала MedWedi.ru

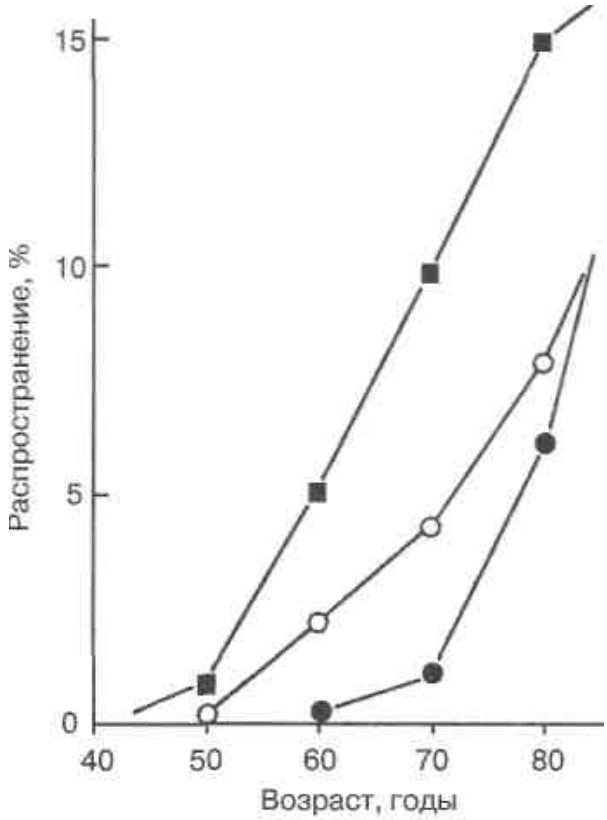


Рис. 5.5. Возрастная динамика частоты распространения переломов запястья *(квадраты),* позвоночника *(светлые кружки)* и шейки бедра *(сплошные кружки)*

На рис. 5.5 приведены данные о возрастном распределении частоты переломов различных локализаций. Вместе с тем у многих женщин могут отсутствовать в течение достаточно длительного времени те или иные патологические признаки заболевания остеопорозом на начальных стадиях его развития. Нередко жалоб не предъявляют даже больные, страдающие тяжелыми формами остеопороза. В то же время для больных остеопорозом довольно характерны такие симптомы, как появление тяжелых локальных болевых ощущений при обычных движениях, наличие постоянной боли в позвоночнике при изменении положения тела и движении. Однако наряду с этим у больных с множественными компрессионными переломами болевых ощущений может и не быть. Для системного остеопороза характерно укорочение роста, появление так называемого вдовьего горба. Тяжелый кифоз усиливает нарушения со стороны органов дыхания, ЖКТ, способствует развитию чувства раннего насыщения, появлению одутловатости, запора. К числу клинических проявлений остеопороза следует отнести раннее появление стоматологических жалоб — потерю зубов и потребность в протезировании.

Скачано с портала MedWedi.ru

Развитие остеопороза нередко сочетается в той или иной степени с мышечно-скелетными и суставными нарушениями. Климактерические артриты и артралгии развиваются обычно в первые 5 лет постменопаузы. При легких формах артритов поражаются преимущественно коленные и голеностопные суставы, что сопровождается умеренными болевыми ощущениями и увеличением объема того или иного сустава. Частота и тяжесть остеоартроза пальцевых суставов обычно возрастает пропорционально возрасту, изменения относятся к возрасту 50 лет. Согласно материалам популяционных исследований, в этом же возрасте развивается и проявляется генерализованный остеоартроз, а также ревматоидный (серопозитивный) артрит. Вместе с тем продолжается обсуждение специфичности указанных изменений для периода постменопаузы.

Серьезное внимание многочисленных исследователей к проблеме остеопороза способствовало развитию и систематизации методов исследования, которые могут быть использованы как в скрининговых программах обследования лиц, принадлежащих к группам риска развития остеопороза, так и в целях определения тяжести заболевания при уже развившейся клинической картине и контроля за эффективностью проводимых профилактических и лечебных мероприятий.

При специальном обследовании женщин старше 50 лет ценную информацию дают результаты таких физикальных обследований, как определение степени уменьшения роста, выявление кифоза или потеря поясничного лордоза. Из числа упрощенных антропометрических исследований рекомендуется регулярное взвешивание, измерение роста в положении стоя, определение расстояния между вытянутыми в сторону руками. Последний размер у женщин репродуктивного возраста и находящихся в постменопаузе без нарушений со стороны костного скелета соответствует росту от пяток до макушки. В прогностическом отношении важную роль играет выяснение характера распределения подкожного жирового слоя (под лопаткой, в подвздошной области, области трицепса, голени) в согласии с соответствующими популяционными таблицами. Интересны наблюдения, свидетельствующие, что хотя и остеопороз, и остеоартроз встречаются довольно часто как в переходном, так и в старческом возрасте, сочетанное их развитие встречается относительно редко. Каждому из упомянутых патологических состояний сопутствует свой антропометрический профиль с различным распределением

Скачано с портала MedWedi.ru

подкожного жирового слоя и соответственно различной толщиной кожных складок.

В диагностике остеопороза определенное значение имеют лабораторные методы исследования, хотя ни один из них в отдельности непригоден для скрининговых исследований при постменопаузальном остеопорозе. Вместе с тем некоторые методики могут способствовать диагностике вторичного остеопороза, например определение концентрации в крови кальция, фосфора, щелочной фосфатазы. Следует учитывать, что уровень кальцитонина в крови не коррелирует с плотностью костной ткани, экскреция оксипролина с мочой идентична у женщин с остеопорозом и без такового.

Из числа гормональных исследований определенное значение имеет измерение уровня прогестерона в плазме периферической крови, который у женщин в постменопаузе выше при медленной, нежели при быстрой, потере массы костной ткани. В целях раннего выявления остеопороза можно использовать неспецифические диагностические пробы, проводимые натощак. При проведении подобной пробы последний прием пищи должен быть накануне в 18 ч, без вечернего питья и завтрака утром следующего дня. Мочу собирают без катетера с 8 до 10 ч утра и определяют концентрацию кальция и креатинина, рассчитывают их соотношение. На начальных этапах заболевания отношение меньше 0,1, но оно увеличивается по мере развития патологии. Под влиянием эстрогенов показатель уровня содержания этих маркеров состояния костной ткани в биологических жидкостях организма снижается уже в течение первых 2-х недель лечения (рис. 5.6).

Кроме содержания кальция, фосфора и креатинина, в той же пробе мочи определяют концентрацию оксипролина; уровень кальция, фосфора и креатинина измеряют также в пробе крови, взятой в 9 ч утра. При соблюдении указанных условий повышение соотношения между выделением с мочой кальция и креатинина больше 0,16 и отношения оксипролин/креатинин выше 0,0112 дает основание предполагать быстрый темп развития нарушений минерального гомеостаза в костной ткани с чрезмерной активностью остеокластов.

Особую диагностическую ценность при остеопорозе представляют прямые рентгенорадиологические исследования. При рутинном обследовании у пациенток с уменьшением минеральных компонентов кости на 20—40 % обнаруживается изменение формы вовлеченных в патологический процесс позвонков и провисание трабеку-

Скачано с портала MedWedi.ru

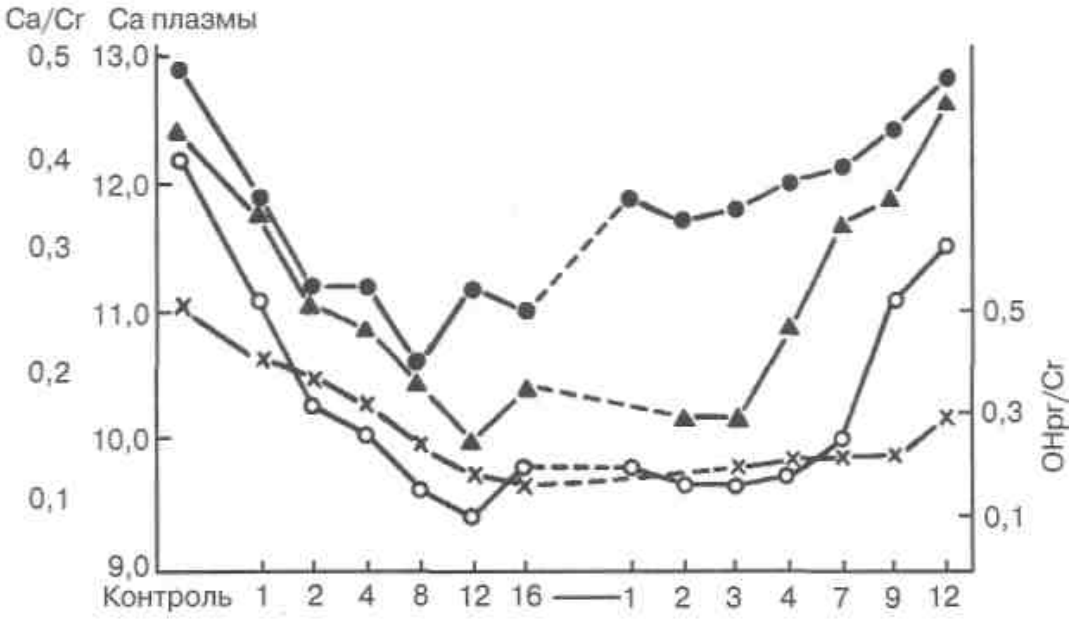


Рис. 5.6. Влияние этинилэстрадиола (50 мкг/сут) на содержание в плазме крови и моче кальция и оксипролина у больной 59 лет с первичным гиперпаратиреозом. *Сплошные кружки* — содержание кальция в плазме, *треугольники* — отношение кальция *(Са)* и креатинина *(Сг)* в суточной моче; *крестики* — отношение оксипролина *(ОНрг)* и креатинина *(Сг)* в суточной моче; *светлые кружки* — отношение кальция и креатинина в 2-часовой пробе мочи

лярных их отделов, в периферических отделах скелета — диффузная деминерализация с истончением кортикального слоя трубчатых костей. К числу наиболее распространенных методов исследования относится *фотоденситометрия* — метод непрямого измерения абсорбции фотонов костной тканью в качестве косвенного индикатора содержания минеральных веществ в костной ткани. Измерение производится с помощью фотоденситометра.

В целом для измерения массы костной ткани используют различные неинвазивные и инвазивные методы: радиометрию, радиографическую фотоденситометрию, простую и двойную фотоновую абсорбциометрию, количественную пальцевую радиографию, компьютерную томографию, а также определение общего содержания кальция в организме методом активации нейтронов и ряд других исследований.

Для клинических целей особо важное значение имеет информация о состоянии наиболее угрожаемых в отношении переломов

Скачано с портала MedWedi.ru

частей костного скелета — позвоночного столба, проксимальной части бедра и тазового пояса. Однако следует отметить, что информативность каждого из перечисленных выше методов в отдельности невысока, что требует комплексного подхода к диагностике и рационального использования клинических и лабораторных методов исследования. В клинике чаще используют стандартные радиографические методы, простую фотоновую денситометрию или компьютерное томографическое сканирование. Такие исследования рекомендуется проводить ежегодно в течение 8—10 лет после менопаузы. При использовании перечисленных методов исследования в раннем постменопаузальном периоде удается выявить женщин с высоким риском переломов костей на почве остеопороза и своевременно начать профилактическую ЗГТ.

5.3. Стратегия современной постменопаузальном терапии

Рассмотренные в первых двух разделах настоящей главы данные о физиологии и патобиологии основных нарушений, развивающихся в организме женщины в постменопаузальном периоде, отчетливо свидетельствуют о том, что медикаментозное (преимущественно, гормональное) воздействие является лишь одним из направлений программы лечебно-профилактических мероприятий у женщин переходного и пожилого возраста. Наряду с тем, что течение постменопаузального периода, как известно, в значительной степени определяется состоянием здоровья и качеством и образом жизни женщины в предшествующие возрастные периоды, важную роль играет подготовка («готовность») каждой женщины к переходному возрасту с учетом индивидуальных медицинских и социально-психологических аспектов. Значение этого фактора отчетливо продемонстрировано результатами многочисленных исследований (см. гл. 6).

Показаниями для специальной медикаментозной терапии служат формы средней тяжести и тяжелые формы заболевания, тогда как при более легком течении тактика определяется в ходе динамического наблюдения за развитием болезни. Ведение женщин в климактерическом периоде включает более широкий круг вопросов, нежели только лечение КС. К ним относится заместительная терапия при разнообразных патологических состояниях, развивающих-

Скачано с портала MedWedi.ru

ся на фоне эстрогенного дефицита в гормонозависимых структурах репродуктивной системы и сопутствующих возрастной инволюции организма женщины метаболических нарушениях (рис. 5.7). Вопрос о профилактическом применении гормональных препаратов в целях предупреждения развития перечисленных явлений остается дискуссионным; он детально освещен в отечественных публикациях последних лет [14, 30, 43]. Мы сочли целесообразным в данной главе обобщить основные принципы применения постменопаузальной терапии у женщин в периоде климактерия.

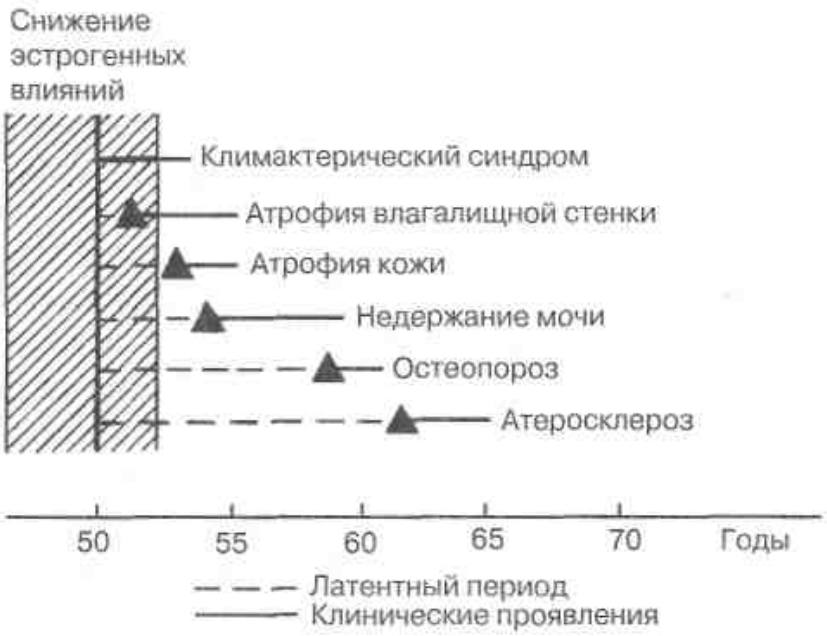


Рис. 5.7. Симптомы эстрогенного дефицита и возраст женщины [3]

Следует полностью согласиться с точкой зрения [11] о том, что основными принципами ведения больных с осложненным течением климактерического периода должны являться индивидуальный подход к выбору метода (или методов) лечебного воздействия и определение последовательности проведения отдельных терапевтических мероприятий. Рациональный гигиенический режим, рекомендуемый женщинам переходного и пожилого возраста, нуждается в широкой популяризации как в целях предупреждения развития потенциальных осложнений климактерия, так и в качестве основы для проведения корригирующего лечения. Задача санитарно-просветительной работы в этих условиях состоит в достижении адекватной ориентации пациентки в возрастных изменениях, происходящих в

Скачано с портала MedWedi.ru

организме женщины при угасании репродуктивной функции, возможностях предупреждения различных патологических состояний, сопутствующих этому процессу. Психотерапия и аутогенная тренировка должны занимать одно из основных мест в системе лечебно-профилактических мероприятий в периоде старения.

Для женщин пожилого возраста разработаны рациональные основы *лечебной физкультуры,* оказывающей положительное влияние на регуляторные механизмы ЦНС, рефлекторную координационную связь между отдельными органами и системами и способствующей нормализации гемодинамики. Лечебная физкультура рекомендуется в виде утренней гимнастики (15-20 мин), групповых занятий (3 раза в неделю по 30-45 мин), элементов спортивных игр, оздоровительно-тренировочных занятий и т.п. Особенно полезна ходьба. Объем и тип физических упражнений должны определяться лечащим врачом.

Борьба с гиподинамией и двигательная активность играют важную роль в стимуляции процесса остеогенеза — активации остеокластов и последующего образования остеобластов, в которых синтезируется коллаген, являющийся основным компонентом вновь образующегося матрикса кости (остеоида). Созревание последнего сопровождается минерализацией с образованием кристаллов оксиапатита. Роль физической активности в этом процессе заключается в стимуляции ориентации коллагеновых волокон в костной ткани и приобретения последней эластичности и способности к растяжению, т.е. функциональной полноценности опорно-двигательного аппарата. Регулярные занятия физическими упражнениями в периоде постменопаузы способствуют повышению кислородного обмена и нормализации углеводного обмена при снижении уровня инсулина.

Не менее важное значение имеет рациональное питание с учетом качества, объема и режима потребляемой пищи, чему посвящена обширная научная и популярная литература. В переходном возрасте особенно необходим систематический контроль за массой тела.

В процессе регулирования диетического режима рекомендуется включение в пищевой рацион витаминных препаратов. Естественный дефицит витаминов в пожилом возрасте может быть восполнен периодическим назначением специальных витаминных комплексов. В литературе имеются указания на механизм лечебного действия отдельных витаминных препаратов у больных КС. Так, влияние

Скачано с портала MedWedi.ru

витамина А обусловлено его антигонадотропными и антигистаминными свойствами и способностью ускорять внутриклеточные окислительные процессы. Витамин А целесообразно назначать при КС больным с доброкачественными гиперпластическими процессами органов-мишеней репродуктивной системы — миомой матки, эндометриозом, мастопатией. Он благотворно влияет на кожные покровы и слизистые оболочки. Витамин А назначают по 5—10 капель на черный хлеб 2—3 раза в сутки в течение 15—20 дней с перерывами в 10—15 дней или в аналогичном режиме в капсулах по 3300 ЕД 2—3 раза в день. Рекомендуемая продолжительность лечения — 3—6 курсов.

Витамин Е оказывает более многообразный и специфический по отношению к репродуктивной системе эффект. Так, под его воздействием усиливается действие эстрогенов и прогестерона на организм, в частности на гормонозависимые структуры репродуктивной системы, активизируется лютеинизирующая и подавляется фолликулостимулирующая функция гипофиза. В литературе можно встретить указания на то, что витамин Е оказывает гипотензивное действие. Рекомендуемая стандартная доза — 100—200 мг ежедневно в течение 15-20 дней с перерывами. Как и при приеме других витаминных препаратов, рекомендуется индивидуальный подбор дозы, начиная с самой минимальной, ибо порог чувствительности организма, фармакокинетика вводимых экзогенных соединений и превращение эндогенных биологически активных веществ в процессе старения претерпевают возрастные изменения. Это обстоятельство заслуживает самого серьезного внимания в повседневной клинической практике.

Назначение *витамина* С связано со стремлением воздействовать на нарушенный липидный обмен, биосинтез стероидных гормонов в яичниках и коре надпочечников. Рекомендуемая для периодического приема доза — 0,3—0,5 г/сут. В связи с лабильностью реакций различных систем организма женщины в климактерическом периоде прием витаминных препаратов, особенно витамина С, показан при разнообразных стрессовых ситуациях, включая и смену климатогеографических условий, при острых и обострении хронических респираторных заболеваний, различных оперативных вмешательствах. В этих условиях суточные дозы витаминных препаратов следует повысить на период не менее 7-10 дней.

В общем комплексе гигиенического режима в климактерическом периоде определенное место занимают различные физиотера-

Скачано с портала MedWedi.ru

певтические воздействия. В настоящее время, в противовес довольно распространенным в предыдущие десятилетия разнообразным лечебным электропроцедурам, значительно больший удельный вес в рамках программы здорового образа жизни приобрели *аэро-, гелио-* и *гидротерапия.* Указанные мероприятия особенно эффективны в санаторно-курортных условиях.

У больных с КС с успехом применяют лечебные ванны с термально-газово-радиоактивными водами, механизм действия которых связан с усилением тормозных процессов в коре больших полушарий, стимуляцией иммунобиологических свойств организма, нормализацией гемодинамики. Этот метод может быть использован у больных при наличии миомы матки и при экстрагенитальной патологии. Благоприятный эффект отмечен при чередовании 10 сеансов радоновых ванн (через день) с бром-электрофорезом на воротниковую зону в свободные от ванн дни. В зависимости от особенностей течения и фазы климактерия, а также сопутствующих заболеваний благоприятный эффект может быть достигнут при проведении ряда гидропроцедур (подводный массаж, жемчужные ванны, циркулярный душ и др.).

Многие из перечисленных методов лечебно-профилактического воздействия способствуют достижению седативного эффекта, столь необходимого при осложненном течении климактерического периода. Вместе с тем при преобладании в клинике заболевания вегетососудистых и эмоционально-психических нарушений женщины нуждаются в специфически направленном воздействии. При легких формах заболевания рекомендуется прием отваров корня валерьяны, пустырника и аналогичных растительных препаратов. При отсутствии эффекта и прогрессировании симптомов КС, особенно при наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов, а также длительном его течении на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний возникает необходимость одновременного назначения нейролептических и психотропных препаратов (транквилизаторов, антидепрессантов). Самостоятельным методом воздействия может также служить назначение препаратов, оказывающих ноотропный эффект. Однако их применение требует согласования со специалистами соответствующего профиля. Многосторонний фармакологический эффект и преимущественное воздействие на подкорковые структуры ЦНС, функционирование которых в основном нарушается при КС, дает основание рассматривать при-

Скачано с портала MedWedi.ru

менение препаратов этого ряда в данном случае патогенетически обоснованным. Указанная группа препаратов нередко назначается и в дополнение к гормональному лечению.

Успех от назначения нейролептиков в значительной степени определяется подбором препарата и минимальной оптимальной терапевтической дозы. Такая рекомендация основана на двухфазности эффекта пиперазиновых производных фенотиазинов, характеризующегося тем, что при назначении малых доз (2—15 мг/сут) проявляется преимущественно активирующее, стимулирующее действие, тогда как средние и высокие дозы оказывают тормозящее влияние на интеллектуальную, психическую и моторную сферы. В связи с возрастными изменениями скорости всасывания лекарственных препаратов в ЖКТ, распределения их в органах и тканях, проницаемости клеточных мембран и т.д. во избежание развития побочных системных эффектов больным старше 55-60 лет целесообразно назначать меньшие дозы. Лечебный эффект сочетается с благоприятным воздействием на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы: восстанавливается суточная динамика АД и пульса, исчезает асимметрия, нормализуются сосудистые ортостатические реакции.

Хорошая переносимость малых доз препаратов позволяет принимать их в течение длительных сроков, не опасаясь развития тяжелых побочных явлений. Отмеченные нами в процессе подбора дозы препарата побочные явления были нерезко выражены и быстро исчезали после снижения дозы. В процессе лечения нейролептиками функциональное состояние половой системы существенных изменений не претерпевает. Повторные курсы лечения при рецидивах заболевания рекомендуется назначать с использованием меньших доз в течение менее продолжительного периода времени. Наблюдения показывают, что при рецидиве клинические проявления КС выражены в меньшей степени. Оценка с помощью двойного слепого метода выявила, что на долю плацебо приходится в этом случае до 30 % положительного эффекта.

При выраженной эмоционально-психической лабильности в сочетании с тяжелыми вазомоторными проявлениями или, наоборот, при более редких ступорозных состояниях назначают соответственно транквилизаторы или антидепрессанты. При преобладании нарушений со стороны психической сферы назначение нейротропных препаратов следует согласовывать со специалистами-психоневрологами.

Скачано с портала MedWedi.ru

У больных с патологией сердечно-сосудистой системы, особенно при сочетании гипертонической болезни с ИБС, терапевтический эффект в отношении проявлений КС нередко достигается при регулярном приеме малых доз клофелина, анаприлина, кавинтона в сочетании с различными калийсодержащими препаратами.

При атипичном развитии КС, трансформированного из предменструального синдрома, наличии выраженной склонности к кризовому течению с преобладанием в клинике заболевания симпатоадреналовых кризов, в том числе на фоне гиперпролактинемии, использование разнообразных негормональных лечебных воздействий приобретает особенно важное значение. У больных, страдающих в постменопаузе симпатоадреналовыми кризами на фоне функциональной гиперпролактинемии, успешные результаты дает назначение парлодела в дозе 2,5 мг ежедневно в течение 3 нед. с перерывами в 10-12 дней. Наступающее при данном способе лечения улучшение сопровождается снижением уровня содержания ПРЛ и ТТГ в плазме периферической крови до возрастной нормы [15]. В наблюдениях другой группы исследователей [7] подтверждается благоприятное влияние парлодела, применявшегося у ряда пациенток в более значительных дозировках (до 5 мг в течение 3—4 нед.). Эффект проявляется в исчезновении или абортивном характере приливов жара с заметным сокращением их интенсивности и продолжительности. Отмечена также тенденция к стабилизации уровня АД у больных с КС на фоне гипертензии.

Больные отмечали восстановление работоспособности к 3—4-й неделе приема препарата. К этому сроку исчезали вазомоторные нарушения, несколько позже уменьшались невротические проявления — плаксивость, раздражительность, неустойчивость настроения. С помощью балльной системы оценки исследователи пришли к заключению, что у исследуемого контингента больных интенсивность вазомоторных проявлений снижается на 42,3 %, неврологических симптомов — на 54,7 %, нейровегетативных — на 54,7 %.

При тяжелой сочетанной форме КС положительные результаты удается получить при назначении дифенина (по 0,117 г 1—2 раза в день) в сочетании с другими препаратами симпатолитического действия; при парасимпатической направленности вегетативного тонуса — назначением препаратов холинолитического действия. У больных с тяжелой сочетанной формой КС, преобладанием в клинической картине психоэмоциональных расстройств и дисфункци-

Скачано с портала MedWedi.ru

ей обоих отделов вегетативной нервной системы назначение транквилизаторов и нейролептиков следует сочетать с одновременным использованием препаратов, оказывающих симпатолитические эффекты. У женщин с тяжелыми проявлениями предменструального синдрома в репродуктивном возрасте обязательным компонентом лечения является применение гестагенов, при нейропсихической форме — парлодела и психотропных средств, при отечной форме — мочегонных препаратов, при цефалгической форме — парлодела, антиэстрогенных и антигистаминных препаратов и (по показаниям) Р-адреноблокаторов. Применение патогенетически дифференцированной терапии способствовало улучшению состояния у 95,6% больных, а выздоровлению — в 10,3 % наблюдений [15].

Современный этап развития учения об остеопорозе характеризуется четкой тенденцией к максимально более широкому проведению профилактических мероприятий. Одним из непременных условий для достижения успеха при проведении лечебно-профилактических мероприятий является ознакомление широких кругов населения с медико-социальными аспектами проблемы. Лечебно-профилактические мероприятия включают триаду: физическая тренировка, адекватный пищевой режим и избирательное применение гормональных препаратов.

Значение адекватной двигательной активности и регулярных физических упражнений для профилактики остеопороза неоднократно отмечалось рядом исследователей. Форма костей и соотношение отдельных компонентов костной ткани могут меняться под влиянием определенных функциональных усилий. При ограничении подвижности и иммобилизации развиваются локальные потери костной ткани. У женщин, профессионально занимающихся легкой атлетикой и бегом, балерин, теннисисток-профессионалок масса костной ткани превышает среднюю возрастную норму. Для стимуляции новообразования костной ткани рекомендуются ходьба, в том числе в медленном темпе, езда на велосипеде, систематические занятия гимнастикой.

Другим неотъемлемым компонентом лечебно-профилактического режима является сбалансированная диета, направленная на повышение степени минерализации костной ткани. В зрелой костной ткани на долю белковых веществ приходится до 35 % внутриклеточного состава матрикса, остальное же представлено минералами. Кристалл оксиапатита содержит значительное количество калия,

Скачано с портала MedWedi.ru

кальция, фосфора и ионов лимонной кислоты. Для поддержания соответствующего баланса в организме женщины в пременопаузе потребность в элементарном кальции составляет 1000 мг в день, в пременопаузе — 1200 мг, а в постменопаузе она достигает 1400 мг. В период интенсивного роста организма из кишечника всасывается до 75 % кальция, тогда как у взрослых — лишь 30—50 %. В связи с тем, что кальций усваивается организмом достаточно интенсивно, основную задачу составляет восполнение суточной его потребности. Для достижения этой цели пожилым и старым женщинам рекомендуется многократный прием пищи, употребление кисломолочных продуктов и другой богатой кальцием пищи, прием препаратов кальция, в том числе в вечернее время. Следует также учитывать, что биоусвояемость кальция снижается при потреблении с пищей избытка белка, а выделение его с мочой усиливается при потреблении больших количеств кофе (свыше 5 чашек в день), алкоголя, под влиянием курения. При неподвижном образе жизни снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается выделение его из организма. На обмен кальция оказывает влияние и прием некоторых лекарственных препаратов (антациды, глюкокортикоиды, антибиотики тетрациклинового ряда, фуросемид).

Детализация принципов медикаментозного лечебного воздействия при выраженном остеопорозе рассмотрена ниже, в подразделе *«Другие методы»*.

Выбор метода целенаправленного медикаментозного лечения больных с отдельными клиническими формами постменопаузальных нарушений требует прежде всего общей ориентации врача в современной стратегии постменопаузальной терапии.

Постменопаузальная гормональная терапия. Изложенные в настоящей главе данные и повседневный клинический опыт свидетельствуют о возрастающей потребности женщин пери- и постменопаузального возраста в медикаментозном лечебном воздействии, в рамках которого ЗГТ занимает одно из ведущих мест. Последовательное развитие менопаузального симптомокомплекса требует более широкого взгляда на решение вопроса о пользе и риске ЗГТ в каждом конкретном случае с учетом не только уже появившихся симптомов, но и факторов потенциального риска других системных нарушений [39].

В этом плане у женщин перименопаузального возраста без выраженных клинических проявлений постменопаузального синдрома после детального клинического обследования, в целях предвари-

Скачано с портала MedWedi.ru

тельной ориентации, может быть использована система балльной оценки для уточнения факторов пользы и риска ЗГТ и определения стратегии (табл. 5.3). ЗГТ может быть рекомендована, если сумма баллов по шкале (+) окажется > 5 **[12].**

Таблица 5.3

Система балльной оценки для определения пользы и риска постменопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста

Данные опроса и обследования пациентки	**Баллы**		
	+	**0**	**-**
Возраст/время, годы **При** менопаузе: 47-53 >54 <46	**2 4**		**2**
После менопаузы: <2 3-5 >5	**2**	**0**	**2**
Состояние костной системы Семейный анамнез Курение Ожирение Истощение	**2 2** **2**		**2**
Сердечно-сосудистые заболевания Семейный анамнез Гипертензия Гиперлипидемия	**2 2** **2**		
Рак молочной железы 1 родственница < 60 лет 1 родственница > 60 лет > 2 родственниц **Гистерэктомия:** **Да** Нет	**2**	 **0** **0**	**6** **6**
Всего			

При выраженных симптомах постменопаузального синдрома алгоритм обследования включает систему последовательного обсуждения необходимых вопросов, связанных с характеристикой

Скачано с портала MedWedi.ru

клинических проявлений, выявлением преимуществ ЗГТ, оценкой факторов риска, отношения к этому методу профилактики и/или лечения самой пациентки. В ходе обсуждения принимаются также во внимание репродуктивный анамнез и статус к моменту обследования и определяется спектр необходимых дополнительных диагностических мероприятий.

Непосредственными *показаниями* к ЗГТ служат:

- вегетоневротические нарушения (приливы жара, ночные поты, депрессия, нарушения сна);
- урогенитальные нарушения (диспареуния, сухость во влагалище, учащенное мочеиспускание, дизурия, недержание мочи);
- системные нарушения (остеопороз, ИБС).

Абсолютными *противопоказаниями* для проведения ЗГТ являются:

- рак молочной железы;
- рак эндометрия;
- коагулопатии;
- нарушения функции печени;
- тромбофлебит;
- маточное кровотечение неуточненного генеза.

Учитывая сложное переплетение патобиологии возрастных системных изменений в организме женщины и нередкую неоднозначность принимаемых решений, мы сочли целесообразным отойти от традиционного описания лечебных мероприятий и ЗГТ применительно к каждому из конкретных осложнений постменопаузального периода в отдельности и представить эту проблему комплексно, предоставив врачу самостоятельное решение относительно рационального выбора оптимальной стратегии и методов воздействия. Соответственно этому ниже изложены общие принципы ведения женщин с интактной маткой в пери- и постменопаузальном возрасте, возможности использования современной ЗГТ, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов, альтернативных и различных других методов воздействия.

К настоящему времени достаточно четко сформулирована концепция о кратко- и долгосрочной стратегии ЗГТ, не подлежит сомнению постулат о необходимости реализации защитного эффекта прогестагенов по отношению к эндометрию, выявлены нюансы клинического профиля и фармакодинамического эффекта проге-

Скачано с портала MedWedi.ru

стинов (производных прогестеронового и норстероидного ряда). Можно также считать установленными альтернативы лечения ранних проявлений менопаузального синдрома путем назначения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов в циклическом и (в более старшем возрасте) монотонном режимах у практически здоровых женщин [27, 29]. Особое место среди популяции женщин постменопаузального возраста, у которых выявлены несомненные показания к ЗГТ, занимает когорта женщин с преждевременной (до 40 лет) идиопатической или хирургической менопаузой в связи с повышением у них риска инфаркта миокарда в 4—5 раз в сравнении с практически здоровыми женщинами аналогичного возраста, т.е. в возрастной группе, в которой ИБС встречается редко [20]. Если же принять во внимание, что порог возникновения костных переломов у женщин группы риска достигается через 10—15 лет после прекращения функции яичников, то становится очевидным, что для женщин с преждевременной менопаузой этот период наступает уже в 6-м десятилетии жизни.

В процессе первоначального консультирования пациентка должна быть ориентирована врачом в отношении оптимальной продолжительности основного курса постменопаузальной ЗГТ.

В рамках кратковременной и средней продолжительности стратегии для устранения симптомов лечение проводится на протяжении 2—3 лет с постепенным выходом из лечебной программы при условии обратного развития симптомов. При их возобновлении после отмены ЗГТ лечение продолжают до окончательного достижения благоприятных результатов и устранения симптомов. При желании пациентки продолжать лечение после устранения симптомов при достижении хорошего самочувствия и/или в связи с семейным риском остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний при адекватном мониторинге и благоприятных обстоятельствах ЗГТ может быть продолжена в аналогичном режиме до 3-5 лет, после чего необходим пересмотр стратегии. Долговременная стратегия предусматривает принятие первоначального решения о продолжительности лечебного воздействия не менее 5 и, в отдельных случаях, до 10 лет [2, 42]. Прекращение лечения возможно на фоне любого режима при условии постепенного снижения дозы эстрогенного компонента на протяжении нескольких месяцев или, наоборот, повышения на этом фоне дозы прогестагенов.

Скачано с портала MedWedi.ru

При выборе режима ЗГТ серьезное внимание уделяется выбору химической структуры и эстрогенного, и гестагенного компонента. Наряду с этим важную роль играет определение дозового режима эстрогенного компонента. При выборе дозы желательно обеспечение пременопаузального уровня эстрогенов в плазме периферической крови, при котором достигается значительное облегчение или полное устранение симптомов и одновременно реализуется защитный эффект по отношению к костной ткани. Однако дозовый режим, обеспечивающий облегчение вегетоневротических симптомов, от остеопороза как такового не защищает. Суточные дозы 17(3-эстрадиола или эстрадиола валерата при пероральном применении обычно составляют 1—4 мг; аналогичный клинический эффект при оральном приеме конъюгированных эстрогенов достигается при назначении дозы 0,625 мг; доза 17(3-эстрадиола при чрескожном введении — 0,025—0,50 мг/сут. После 60-летнего возраста суточная доза эстрогенов должна быть снижена в значительной степени в сравнении с предшествующим десятилетием жизни. Чрескожный путь введения предпочтителен при необходимости минимизации воздействия вводимых гормонов на функцию печени. Непременное сочетание эстрогенного компонента с прогестагенным может быть осуществлено в циклическом или непрерывном режиме.

Эволюция представлений о гормональном лечении и гормональных препаратах, применяемых с лечебной и профилактической целью в пери- и постменопаузе, характеризуется значительным динамизмом. Возможности обсуждения подобных вопросов расширились после введения в клиническую практику препаратов натуральных и синтетических эстрогенов с разнообразным и широким спектром фармакологической активности. Прежде всего, это препараты, содержащие называемые классические эстрогены. К ним относятся препараты $Э_2$ и его производных (эстрадиола дипропионат, эстрадиола валерат, эстрадиола бензоат, этинилэстрадиол, местранол и т.д.), препараты $Э_1$ и его производных (фолликулин, стабилизированный мононатриевый сульфат $Э_1$ и т.д.), а также $Э_3$ (эстриол, овестин) и его производные, в том числе эстриола сукцинат (синапаузе). Особую группу представляют препараты конъюгированных эстрогенов, являющихся метаболитами эстрогенов преимущественно плацентарного происхождения. Это препараты эстрогенов из натуральных источников (моча жеребых кобыл) — премарин, пресомен, а также полученный синтетическим путем генезис. В состав премарина

Скачано с портала MedWedi.ru

входят $Э_1$ (50—60%), эквилин и 17а-дигидроэквилин (до 30%) и в небольших количествах 17в-эстрадиол (5—15%).

Биологические свойства отдельных эстрогенов тоже различны. Так, $Э_2$ способен оказывать в органах-мишенях пролиферативный эффект. $Э_3$ присуще антиэстрогенное действие на гормонозависимые структуры эндометрия и молочных желез; в результате при длительном его применении не только не происходит стимуляции пролиферативных изменений в эндометрии, но наблюдается даже угнетающее влияние на гиперпластические процессы, что обусловлено конкурентными отношениями $Э_2$ и $Э_3$ за внутриклеточные рецепторы. $Э_3$ свойствен выраженный кольпотропный эффект. В отношении $Э_1$ высказывается предположение о возможном канцерогенном его эффекте.

Высокий лечебный эффект эстрогенов при КС представляет собой результат ЗГТ. У больных исчезают приливы жара, плохое самочувствие, улучшается состояние психики. При выборе гормональных препаратов для лечения КС следует учитывать возможность появления нежелательных побочных влияний: нагрубание молочных желез, гиперсекреция шеечной слизи, прибавка массы тела, тяжесть и судороги в ногах, нарушения со стороны ЖКТ. Имеется риск появления аллергических реакций, маточного кровотечения. Тщательного наблюдения и соблюдения большой осторожности при выборе метода гормонального лечения заслуживают больные диабетом, гипертонической болезнью, страдающие гиперлипидемией. Абсолютными противопоказаниями к применению эстрогенов служат тяжелые заболевания печени, энзимопатии, порфирия, тромбоэмболические заболевания, нарушения мозгового кровообращения, указания в анамнезе на рак матки, молочных желез и рак экстрагенитальной локализации, фиброзно-кистозная мастопатия; относительными — наличие миомы матки, эндометриоза, сердечно-сосудистой недостаточности с отечным синдромом. Лечение эстрогенами требует систематического обследования молочных желез (каждые 6 месяцев) и эндометрия (каждые 12 месяцев).

Выраженный эффект в отношении приливов жара и других вегетативных проявлений КС конъюгированные эстрогены, например эстрадиола валерат, оказывают обычно в дозах, не приводящих к возникновению маточных кровотечений. Наименее выраженное влияние на эндометрий оказывают препараты $Э_3$, которому свойствен специфический кольпотропный эффект. Вместе с тем дей-

Скачано с портала MedWedi.ru

ствие на вегетативные реакции проявляется лишь при назначении относительно высоких доз $Э_3$. Рекомендуемые суточные дозы эстрогенных препаратов составляют для конъюгированных эстрогенов 0,625-1,25 мг, эстрадиола валерата— 1,0-2,0 мг, $Э_3$— 0,4-2,0 мг, эстриола сукцината — 2,0—6,0 мг, этинилэстрадиола — 0,02—0,01 мг, этинилэстрадиола сульфоната — 0,25 мг, динэстрола — 0,5—2,0 мг, эквилина сульфата — 0,25 мг. И хотя, судя по данным литературы, многие исследователи склоняются к выбору стандартной суточной дозы в размере 0,625 мг, непременным условием рациональной тактики является индивидуально дифференцированный подбор препаратов соответственно особенностям и степени гормонального дефицита пациентки. Это условие приобретает тем более важное значение, что профилактическое применение различных гормональных препаратов (как в виде монотерапии, так и в виде двух- и трехфазных схем приема комбинированных препаратов) некоторые авторы рекомендуют начинать с 50-летнего возраста или с периода, непосредственно предшествующего наступлению менопаузы, т.е. еще более молодым женщинам. Знакомство с обширными материалами литературы и личный опыт дают основание заключить, что применение препаратов эстрогенов в климактерическом периоде должно производиться по показаниям и при систематическом врачебном контроле. Назначение эстрогенов следует ограничивать случаями патологических проявлений переходного периода, обусловленных в той или иной степени дефицитом эстрогенов.

Лечению препаратами эстрогенов, особенно длительному, всегда должна сопутствовать необходимая онкологическая настороженность и учет факторов риска возможных системных нарушений. Поэтому после установления диагноза КС рекомендуется осуществление ряда рутинных мероприятий: измерение АД и определение массы тела, анализ мочи, ультразвуковое и клиническое исследование органов малого таза, цитологическое исследование влагалищного мазка и поверхностного соскоба с влагалищной части шейки матки, пальпация молочных желез. При выборе вида препарата следует принимать во внимание различия в оказываемом ими эффекте. Накопленный к настоящему времени опыт применения эстрогенов у больных с КС дает основание рекомендовать проведение прерывистых курсов лечения, начиная с 1-го года постменопаузы.

Мы с успехом применяем 4-дневный режим назначения препарата в неделю (с понедельника по четверг) с 3-дневным перерывом.

Скачано с портала MedWedi.ru

Реже рекомендуется прием препарата в циклическом режиме, в течение 21 дня, с недельным перерывом в каждом календарном месяце. По данным статистики, в $^3/_4$ наблюдений лечение гормональными препаратами способствует исчезновению основных симптомов КС в течение 2,5—4 лет. У каждой 4-й больной сохраняется потребность в более длительном лечении — > 5 лет.

Необходимость длительного применения препаратов эстрогенов способствовала совершенствованию их форм и способов введения. Были созданы специальные трансдермальные системы для введения $Э_2$, новые лекарственные формы в виде влагалищных кремов, ампул с гормонами для имплантации в подкожную клетчатку.

Трансдермальная система (например, эстрадерм TTS-50, фирма Ciba Geigi) состоит из резервуара около 3 см в диаметре с раствором $Э_2$, ограниченного двумя мембранами. Система предназначена для заместительного и контролируемого вводимой дозой гормона лечебного воздействия. Нижняя мембрана покрыта липкой пленкой, проницаемой для $Э_2$. Пластырь наносится на нижние отделы передней брюшной стенки. Содержащийся в синтетическом резервуаре с полунепроницаемой мембраной $Э_2$ проникает в кожу, откуда он, медленно всасываясь, поступает в циркулирующую в подкожных капиллярах кровь. Для достижения необходимого уровня эстрогенов используются различные модификации указанной системы и режимы введения препарата. Пластырь накладывается ежедневно или 2 раза в неделю. Чрескожный способ введения препарата обладает определенными преимуществами в сравнении с другими парентеральными методами, в том числе и с влагалищным. Длительное влагалищное применение крема с $Э_3$ не лишено определенной степени риска патологической пролиферации гормонозависимых слизистых оболочек влагалища, шейки и тела матки. При чрескожном же введении действующее начало препарата минует печеночный кровоток, что существенно снижает превращение $Э_2$ в $Э_1$. Одним из вариантов чрескожного способа введения является применение геля, например эстрожеля. Одна доза геля (1,50 мг 17в-эстрадиола) наносится самой женщиной, регулярно утром или вечером в виде тонкого слоя на чистую кожу предпочтительно в области живота, поясницы, предплечья или плеча. При этом следует избегать попадания препарата на кожу в области молочных желез. В клинической практике чаще используют пластырь, смена которого требуется через каждые 84 ч. У пациенток с клиническими проявлениями

Скачано с портала MedWedi.ru

мастопатии и/или мастодинии трансдермальные препараты в виде геля с гестагенами могут применяться непосредственно на область молочных желез. У данного контингента больных одна доза 1% прожестожеля (25 мг натурального прогестерона) наносится на поверхность каждой молочной железы до полного впитывания 1-2 раза в сутки ежедневно.

Исследования многих центров США и Европы свидетельствуют о высокой эффективности чрескожного введения $Э_2$ при лечении климактерических расстройств и остеопороза в период постменопаузы [31]. В целом все без исключения исследователи отмечают хорошую переносимость чрескожной терапевтической системы; некоторые кожные проблемы имели место не более чем у $1/_3$ наблюдавшихся женщин. Различий в эффекте при наложении пластыря на кожу передней брюшной стенки или кожу бедра не выявлено.

Любопытно сопоставить терапевтический эффект, достигаемый по основным клиническим параметрам климактерического симптомокомплекса, при чрескожном введении $Э_2$ и приеме внутрь различных доз эквилиновых производных конъюгированных эстрогенов. По всем изученным параметрам благоприятные результаты достигнуты в 96 % наблюдений. По лечебному эффекту суточная доза $Э_2$ при чрескожном введении эквивалентна 1,25 мг конъюгированных эстрогенов при пероральном применении. Чрескожная система введения $Э_2$ в связи с достижением при ее применении высокого лечебного эффекта и хорошей переносимостью служит терапевтической альтернативной пероральному назначению препаратов конъюгированных эстрогенов.

Серьезным аргументом в пользу более широкого назначения гестагенов женщинам переходного возраста является возрастное повышение уровня секреции Э, независимо от вида принимаемых эстрогенных препаратов. Применение гестагенов способно уменьшать гиперпластические изменения эндометрия. Кроме того, одним из механизмов лечебного эффекта гормональных препаратов, обладающих гестагенными свойствами, является способность вызывать снижение содержания ЭР в гормонозависимых структурах, в результате чего последние становятся менее чувствительными к действию эстрогенов.

Для лечебных целей назначают препараты прогестеронового ряда или производные норстероидов. Выбор препарата и схему его применения определяют в соответствии со специфическими си-

Скачано с портала MedWedi.ru

стемными эффектами, состоянием репродуктивных органов и продолжительностью постменопаузы или особенностями перименопаузального периода. Гестагенные препараты назначают на фоне введения эстрогенов или в каждом месячном цикле в течение 7—13 дней или (для более пожилого возраста) периодически в течение такого же отрезка времени 1 раз в 2—3 мес. Для оценки защитного эффекта циклического назначения гестагенов была изучена динамика изменений под их влиянием состояния внутриклеточных рецепторов $Э_2$ и прогестерона эндометрия. Оптимальная продолжительность приема гестагенных препаратов до 10 дней. Снижение содержания ЭР и ПР в эндометрии наблюдалось после применения гестагенов от 6 до 10 дней и не отмечалось при более кратковременном или, напротив, более длительном их назначении.

Наиболее распространенной схемой лечения больных с приливами жара в пери- и постменопаузе при отсутствии патологии матки является циклический прием конъюгированных эстрогенов в дозе 0,625 мг с 1-го по 25-й день каждого месяца (условного лечебного цикла) с приемом гестагенов (чаще — норстероидных производных) в дозе 5 мг с 16-го по 25-й день с последующим перерывом на 5—6 дней.

При чрескожном введении $Э_2$ рекомендуемые различными исследователями схемы назначения гестагенов отличаются определенным многообразием. В этих условиях применяют МПА внутрь в дозе 5—10 мг в течение 7—12 последних дней каждого условного лечебного цикла или препараты норэтистерона ацетата по 5 мг/сут с 22-го по 28-й день. Попытки снизить дозы препаратов норстероидного ряда ниже 250 мкг/сут сопровождались возникновением кровотечений прорыва. При назначении эстрогенных и гестагенных препаратов в указанных выше режимах кровотечения отмены возникают, как правило, через 3—4 дня после прекращения приема препаратов; продолжительность кровотечения — 3—4 дня. Кровотечения прорыва появляются преимущественно в виде скудных мажущих выделений; их отмечали в 2,7—6,3 % наблюдений.

При длительном назначении эстрогенов с успехом используется защитный эффект гестагенов прогестеронового ряда, назначаемых в циклическом режиме в течение 10—12 дней каждого лечебного цикла: дюфастон (дидрогестерон) в дозе 10—20 мг/сут перорально или в виде капсул с микронизированным прогестероном (утрожестан) по 2 капсулы в день (200 мг).

Скачано с портала MedWedi.ru

В свете рассматриваемых вопросов особого внимания заслуживают перспективы назначения больным с КС комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

Использование двух- и трехфазных схем при индивидуальном подборе комбинированных препаратов современных поколений значительно расширило терапевтические возможности лечения больных с теми или иными клинико-патогенетическими формами КС. Одновременно обеспечивается возможность использования при пероральном применении гестагенов с различными биологическими свойствами. Так, препарат трисеквенс (фирма Novo), назначаемый в непрерывном режиме, содержит в одной конволюте 12 таблеток по 2 мг эстрадиола + 1 мг эстриола в каждой; 10 таблеток по 2 мг эстрадиола + 1 мг эстриола и 1 мг норэтистерона ацетата и 6 таблеток по 1 мг эстрадиола + 0,5 мг эстриола. Двухфазный препарат дивина (фирма Orion) создан на основе иных компонентов. В конволюте содержится 11 таблеток по 2 мг эстрадиола валерата и 10 таблеток по 2 мг эстрадиола валерата и по 10 мг МПА для 21-дневного приема с 7-дневным перерывом. Величина кровопотери при кровотечениях отмены, возникающих в процессе ЗГТ в климактерическом периоде, сугубо индивидуальна и не зависит от вида гестагена, входящего в ту или иную комбинацию. У большинства пациенток кровопотеря не превышает 30 мл, что ниже обычной менструальной кровопотери.

Препарат трисеквенс у больных 45—54 лет с КС в постменопаузе продолжительностью от 0,5 до 3 лет оказывал наилучший эффект (после 2 лет заместительного лечения) на такие симптомы, как приливы жара и инсомния. У большинства женщин кровянистые выделения в ответ на отмену препарата были регулярными. Положительный эффект наступал при снижении уровня ФСГ и ЛГ до пременопаузального [4]. Признаков гиперпластических изменений или внутриэпителиального рака в эндометрии женщин после длительного применения двух- и трехфазных препаратов (от 3 до 8 лет) выявлено не было, что служит веским подтверждением защитного эффекта гестагенов. У большинства женщин, получавших трехфазный препарат в течение 12 мес, наблюдалась секреторная трансформация эндометрия.

Препарат Фемостон (Solvay Pharma) содержит в своем составе аналоги натуральных женских половых гормонов - микронизированный 17(3-эстрадиол и Дидрогестерон. Наличие разных форм предоставляет возможность выбора режима приема и дозы гормонов, индивидуально подходящих для каждой пациентки в различных возрастных группах:

- В перименопаузе — низкодозированный и классический циклический режим (Фемостон 1/10, Фемостон 2/10)

Скачано с портала MedWedi.ru

• В постменопаузе — низкодозированный монофазный режим (Фемостон 1/5)

После прекращения менструальной функции предпочтение отдается комбинированным эстроген-гестагенным монофазным препаратам, назначаемым в непрерывном режиме: клиогест, содержащий 2 мг 17в-эстрадиола и 1 мг ноэтистерона ацетата, или фемостон 1/5, содержащий аналогичную дозу 17(3 - эстрадиола и 5 мг. дидрогестерона. В связи с различием в гестагенном компоненте выбор препарата основывается на степени выраженности метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

В клинической оценке эффективности лечебного воздействия гормональных препаратов при КС важную роль играет адекватный выбор времени контроля за действием препарата. Помимо первоначальной оценки приемлемости того или иного препарата в течение первых дней его приема, рекомендуется проводить следующее обследование спустя 4-6 мес. от начала лечения. Индивидуализация лечения должна быть особенно строгой при тяжелых формах заболевания.

При длительной ЗГТ препаратами половых гормонов в пери- и постменопаузальном периодах возникает необходимость контроля за состоянием эндометрия. В современных условиях эта задача несколько облегчается с применением УЗИ срединной маточной эхоструктуры и наличием возможности динамического исследования аспирата из полости матки. Вместе с тем появление кровянистых выделений служит абсолютным показанием для диагностического выскабливания эндометрия и гистероскопии. Диагностическое выскабливание эндометрия при приеме одних только эстрогенных препаратов без гестагенов должно производиться каждые 12 месяцев.

В лечении больных с тяжелым течением КС, в том числе развившегося на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, давно уже с успехом используется комбинация эстрогенных и андрогенных соединений. Кроме того, показаниями для комбинированного их назначения служат тяжелые и сочетанные формы КС у больных, имеющих противопоказания для лечения эстрогенами (отягощенный семейный анамнез, экстрагенитальные опухолевые заболевания, гиперпластические процессы в матке и молочных железах, отсутствие эффекта от эстрогенных препаратов, астенодепрессивные состояния, потеря либидо, аноргазмия, остеопороз). Различные стороны подобного лечебного воздействия изложены достаточно полно в наших работах [1, 3]. Новым этапом развития данного направления в лечении больных КС явилось создание комбинированных инъекционных препаратов.

Скачано с портала MedWedi.ru

Мы располагаем опытом применения одного из подобных препаратов гинодиана-депо, в одной ампуле которого (месячная доза) эстрогены (эстрадиола валерат) и андрогены (ДЭА энантат) представлены в соотношении 1:50 [3]. Был изучен клинический и метаболический эффект препарата при лечении тяжелых клинических проявлений вегетоневротического синдрома у женщин переходного возраста, перенесших ранее гистерэктомию по поводу миомы матки. Средний возраст больных к началу лечения 49,8 ± 0,7 лет.

У всех больных проводившееся в течение первых 12—18 месяцев после операции лечение гинодианом-депо оказалось эффективным. Продолжительность курса лечения составила в среднем 6 мес. Препарат, в 1 мл масляного раствора которого содержится 4 мг эстрадиола валерата и 200 мг ДЭА энантата, вводили внутримышечно 1 раз в 30 дней. В процессе лечения отмечен положительный эффект, сопровождавшийся у большинства пациенток ликвидацией или существенным ослаблением основных вегетоневротических, психо-

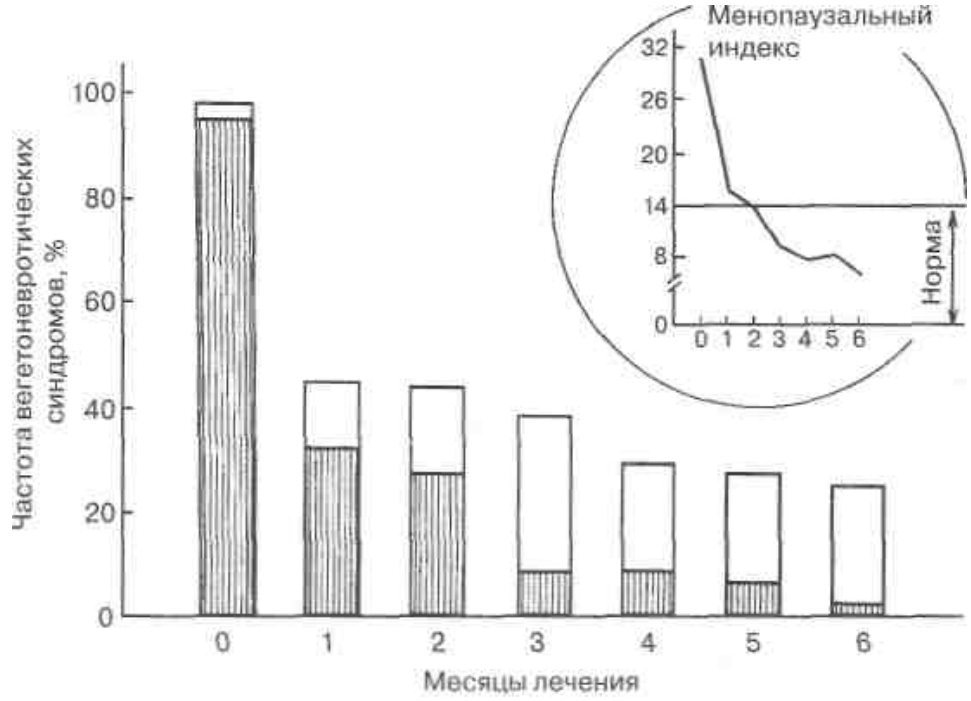


Рис. 5.8. Влияние депо-инъекций эстрадиола валерата с ДЭА энантатом (гинодиан-депо) на течение вегетоневротических нарушений у женщин переходного возраста после удаления миомы матки. *Заштрихованная часть столбцов* — частота выявления средней тяжести и тяжелых форм заболевания; *кривая* — динамика среднего менопаузального индекса в процессе лечения

Скачано с портала MedWedi.ru

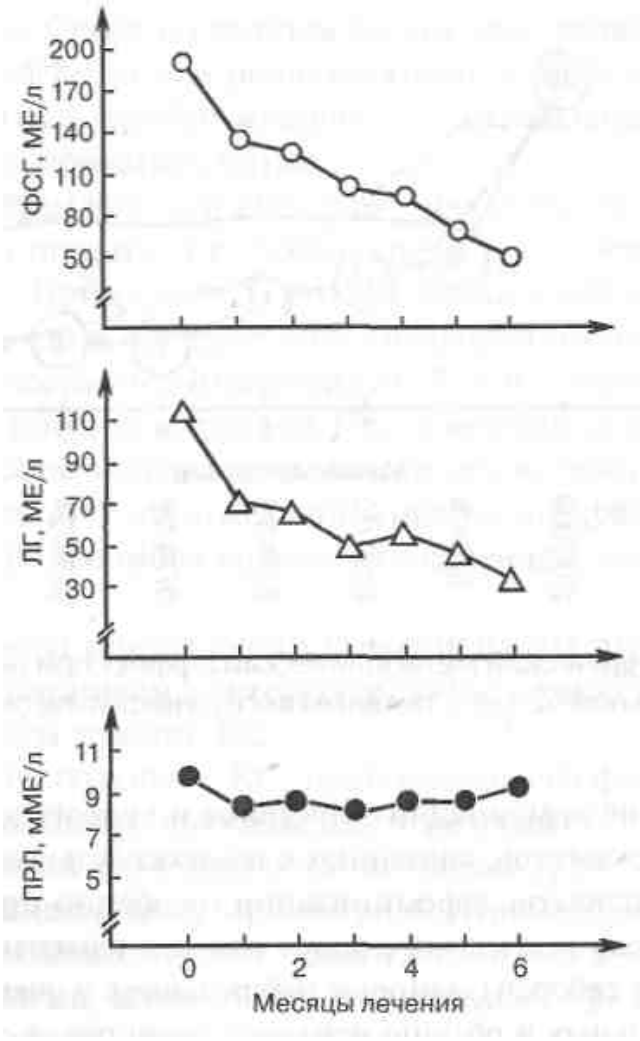


Рис. 5.9. Изменение содержания сывороточных гонадотропинов в процессе лечения гинодианом-депо

эмоциональных и обменно-эндокринных нарушений (рис. 5.8). Кроме того, общий клинический эффект проявился в положительной динамике течения сопутствующих заболеваний. Существенно уменьшилось количество больных, страдавших выраженными проявлениями ИБС, в половине наблюдений была констатирована нормализация или стабилизация уровня АД, в 3 раза уменьшилось количество больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез, в 2,5 раза — с жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата. Под влиянием депо-инъекций произошло отчетливое снижение уровня гонадотропинов в плазме периферической крови (рис. 5.9). Наглядная иллюстрация эффекта препарата представлена на рис. 5.10.

Скачано с портала MedWedi.ru

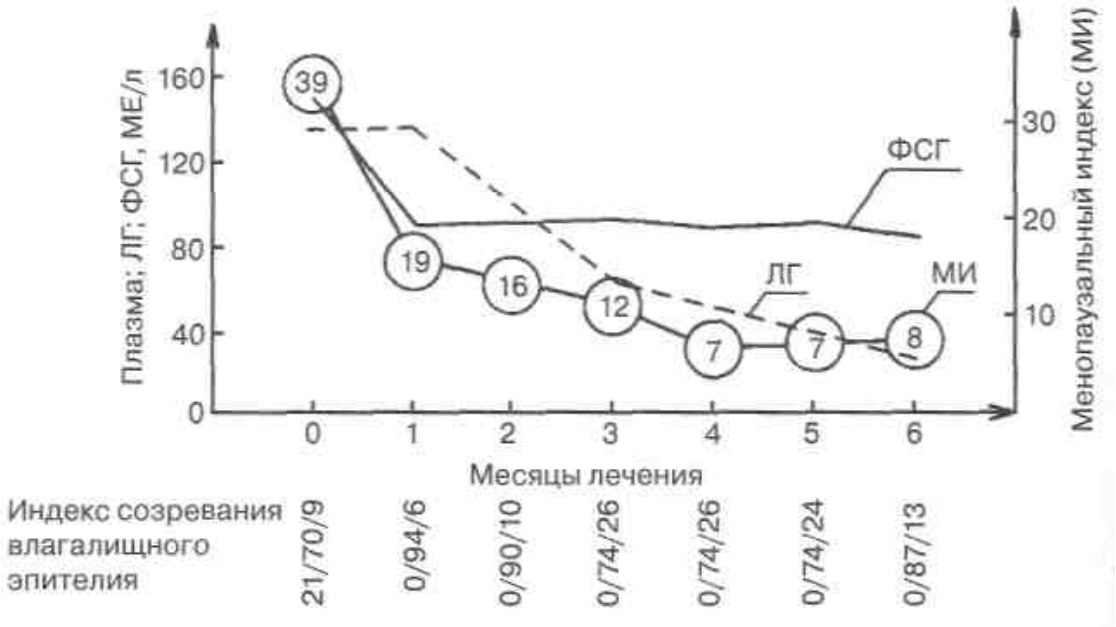


Рис. 5,10. Клинический метаболический эффект при лечении гинодианом-депо больной 52 лет с тяжелым вегетоневротическим синдромом

Применение комбинации эстрогенов и андрогенов у больных с КС имеет ряд аспектов, связанных с возможностью возникновения некоторых признаков дефеминизации, особенно при длительном лечении. К числу последних следует отнести изменения кожи (появление акне и себореи), которые наблюдаются у очень небольшого количества больных и обычно исчезают сразу после отмены препаратов. Более сложен вопрос об изменении тембра голоса у женщин, имеющих определенную профессию, — актрисы, телефонистки, дикторы. Решение этой проблемы требует тщательного индивидуального подбора оптимальных доз и схем приема гормональных препаратов.

У части женщин с противопоказаниями к применению эстрогенов положительный эффект в отношении основных проявлений климактерического симптомокомплекса может быть достигнут назначением гестагенных препаратов — производных норстероидного ряда. Имеются данные, которые позволяют рассматривать лечение гестагенами в качестве самостоятельного метода лечебного воздействия при патологии периода постменопаузы, сопровождающейся вегетоневротическими проявлениями. Такой метод лечения можно использовать у больных, подвергшихся операции по поводу доброкачественных новообразований матки и придатков. Рекомендуемые суточные дозы при проведении курса лечения норколутом — 2,5-

Скачано с портала MedWedi.ru

5 мг ежедневно. Согласно данным литературы, удовлетворительного лечебного эффекта при использовании одного этого препарата удается достигнуть приблизительно в 1/3 наблюдений у пациенток после удаления придатков матки.

Действующим началом в препарате является норэтистерон; пик концентрации препарата в плазме крови достигается через 1—2 ч после приема. При оценке терапевтического эффекта необходимо учитывать, что в процессе биотрансформации в организме небольшое количество норэтистерона (0,15—0,6 % пероральной дозы) превращается в этинилэстрадиол. Противопоказаний к назначению норколута в постменопаузе практически нет, но при длительном его применении следует обратить внимание на предрасположенность пациенток к тромбоэмболическим осложнениям, печеночной дисфункции и др.

Имеется опыт применения хломадинона ацетата, который, согласно опубликованным в литературе данным, также дает благоприятные результаты терапии КС.

Для лечения больных с КС, протекающим на фоне гиперэстрогении, установленной при кольпоцитологическом исследовании и морфологическом изучении соскоба эндометрия, рекомендуется применение линестренола (оргаметрил). Первые 3 дня препарат назначают по 3 таблетке (0,05 мг) 3 раза в день, в 4—5-й день — по 1 таблетке 3 раза в день, затем прием линестренола продолжают в дозе 0,05 мг в течение нескольких месяцев или даже до года. При этом у большинства больных полностью исчезают вегетативные и нервно-психические симптомы, восстанавливается работоспособность.

Необходимость длительного использования гормональных препаратов у женщин в пери- и постменопаузе ставит перед клиницистами ряд сложных вопросов. Среди них одно из первых мест по праву занимает вопрос о влиянии этих лекарственных средств на липидный спектр крови. В литературе приводятся данные о том, что разные группы гормональных препаратов оказывают неоднозначное действие на липидный спектр крови пациенток с КС в пре- и постменопаузе [14, 16]. Так, этинилэстрадиол повышает на 20—40 % содержание в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эстрадиола валерат оказывает менее выраженный эффект на липидный спектр крови, чем этинилэстрадиол.

В этой связи следует остановиться также и на вопросе о назначении ЗГТ больным с особой формой КС — климактерической

Скачано с портала MedWedi.ru

кардиопатией (миокардистрофией). При этой форме КС ЗГТ является методом выбора и способствует устранению не только приливов жара и других типичных проявлений заболевания, но и кардиалгических симптомов. Этот эффект сопровождается у большинства больных положительной динамикой и даже нормализацией ЭКГ и наблюдается на фоне достоверного снижения уровней содержания ФСГ и ЛГ в плазме периферической крови. Располагая опытом применения различных поколений комбинированных эстроген-гестагенных соединений, авторы рекомендуют дифференцированный подход и индивидуализацию при выборе минимально-оптимальной дозы препарата в зависимости от степени выраженности эстрогенного дефицита [5, 10].

Основные затруднения в повседневной клинической практике возникают в связи с необходимостью выбора адекватного лечебного воздействия при остеопорозе в рамках долгосрочной стратегии для преодоления возрастных метаболических нарушений в костной ткани как у женщин группы риска, так и, особенно, при уже развившихся проявлениях остеопороза или сердечно-сосудистых нарушений. Несмотря на неоднозначность приводимых в литературе данных, большинство исследователей единодушны в положительной оценке лечебного эффекта половых гормонов по отношению к костной ткани, особенно при назначении их в профилактических целях. На фоне ЗГТ эстрогенами существенно снижается степень риска и частота наступления переломов, однако эффект подобного воздействия связывается в большей степени с поддержанием, нежели восстановлением костной ткани [24].

При выборе гормонального препарата и схемы его назначения при остеопорозе с профилактической и/или лечебной целью следует руководствоваться такими параметрами, как:

- максимум (пик) массы костной ткани в возрасте 35 лет;
- степень потери ее в течение первых 3—6 лет после менопаузы;
- снижение темпа возрастных метаболических изменений и потери костной ткани в 65-летнем возрасте.

Эстрогены, как и кальцитонин, бисфосфонаты и большие дозы кальция, тормозят резорбцию костной ткани; стимулирующим влиянием на новообразование последней обладают гормон роста и паратиреоидный гормон.

К настоящему времени накоплен значительный опыт применения отдельных эстрогенных препаратов для лечения остеопороза.

Скачано с портала MedWedi.ru

Мы придерживаемся той точки зрения, что, по данным литературы, наибольшим клиническим эффектом (рис. 5.11) обладают препараты конъюгированных эстрогенов. Их назначают длительно в клиническом режиме по 4—5 дней с 2—3-дневным перерывом в дозе 0,625—1,25 мг/сут. В зависимости от исходного уровня эстрогенов каждые 2—3 месяца в течение 6—8 дней больным назначают гестагенные препараты (норэтистерон, МПА).

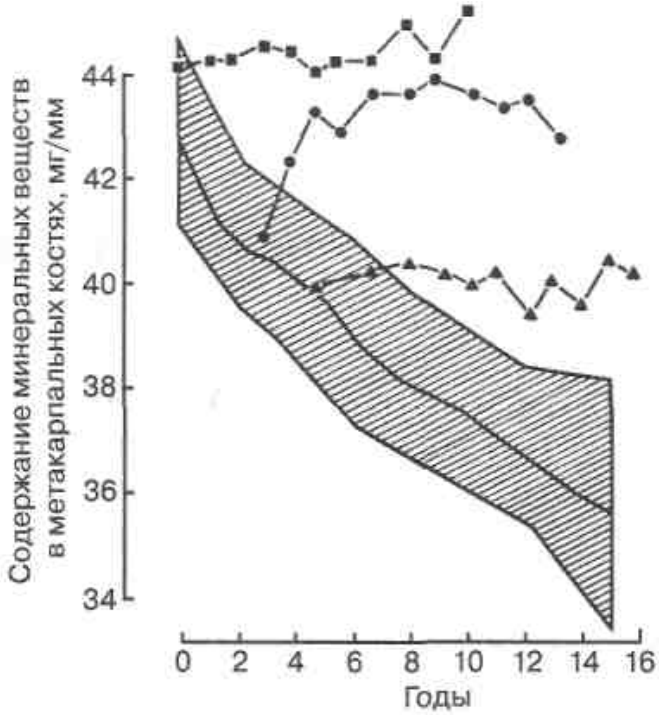


Рис. 5.11. Влияние времени начала лечения препаратами конъюгированных эстрогенов после кастрации (сразу — *квадратики;* спустя 3 года — *кружки;* спустя 6 лет — *треугольники)* в сравнении с плацебо *(заштрихованная часть* рисунка) на потерю костной ткани (по [26])

Согласно данным более ранних исследований, необходимая суточная доза этинилэстрадиола для предупреждения остеопороза после хирургического выключения функции яичников у женщин моложе 45 лет составляет 20 мкг. Показано, что удаление яичников у женщин старше 45 лет, уже вступивших в перименопаузальный период, не увеличивает риска развития болезни. Следует учитывать, что клинический эффект эстрогенных препаратов у женщин с удаленными яичниками выше, чем у женщин аналогичного возраста при спонтанной менопаузе. Важно время начала приема гормональных препаратов после удаления яичников, что хорошо иллюстрирует рис. 5.12. С введением в клиническую практику комбинированных эстроген-гестагенных двух- и трехфазных препаратов существенно расширились возможности лечебно-профилактического воздействия при остеопорозе.

Скачано с портала MedWedi.ru

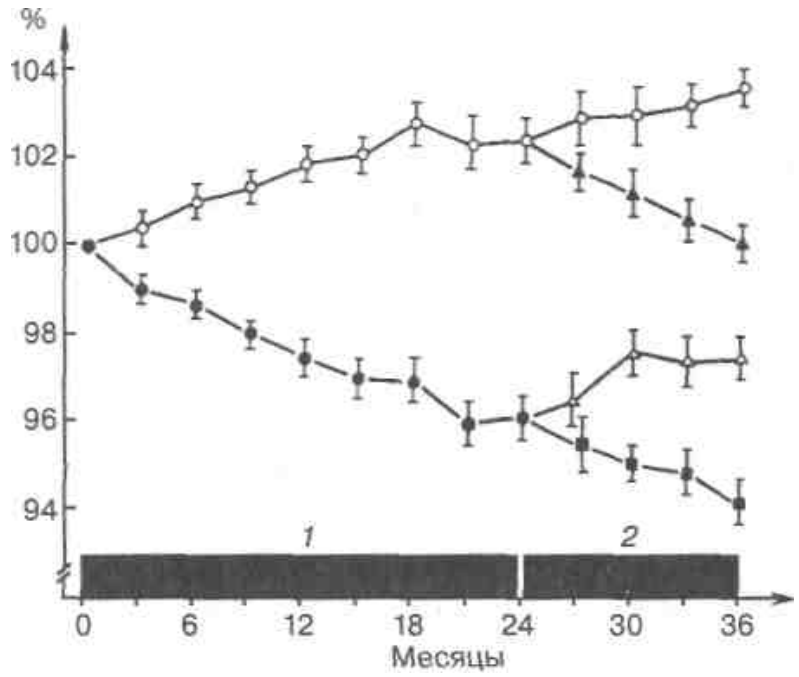


Рис. 5.12. Уровень минерализации костной ткани во время лечения препаратом трисеквенс *(светлые значки)* и плацебо *(темные значки)* до менопаузы *(1)* и после нее *(2)* (по [24])

Механизм терапевтического эффекта эстрогенов при остеопорозе до настоящего времени не выяснен полностью. Высказывается предположение, что под воздействием длительного приема эстрогенов тормозится процесс резорбции костной ткани и это сопровождается снижением перехода кальция из костной ткани в кровь. В этих условиях, по-видимому, включаются гомеостатические механизмы, повышается уровень секреции паратгормона и активизируется образование биологически активного метаболита витамина D_3. Однако обнаружить восстановление пременопаузального уровня кальция даже после 10-летнего приема препаратов эстрогенных гормонов не удалось. Относительно комбинированных эстроген-гестагенных препаратов различных поколений из-за отсутствия проспективных наблюдений сделать окончательные выводы пока невозможно.

Вместе с тем в этом направлении препаратом выбора вместо традиционной ЗГТ может служить гонадомиметический стероидный препарат ливиал (Л), являющийся производным 19-нортестостерона и близкий по химической структуре норэтинодрелу и норэтистерону. Л оказывает слабые прогестагенный, эстрогенный и андрогенный эффекты и в организме быстро превращается в три

Скачано с портала MedWedi.ru

основных метаболита — ЗаОН, ЗвОН и Δ^4-изомер, обладающие селективными свойствами по отношению к органам-мишеням. В эксперименте показано, что Δ^4-изомер связывает и активирует ПР и АР, тогда как ЗаОН и ЗвОН метаболиты — ЭР. Метаболический эффект Л у женщин в постменопаузальном периоде характеризуется проявлением эстрогенных влияний на костную ткань и ткани стенки влагалища, прогестагенного влияния на ткань эндометрия и, напротив, андрогенного эффекта по отношению к мозгу и печени. В ткани молочных желез Л интенсивно подавляет активность суль-фатазы и в слабой степени активность 17в-ОСД, что проявляется блокированием превращения сульфата $Э_1$ в $Э_2$.

Фармакодинамические эффекты и клинический профиль Л характеризуются, в частности, тем, что в дозе 2,5 мг/день препарат способствует снижению секреции гонадотропинов у женщин постменопаузального возраста до пременопаузального уровня при отсутствии выраженного стимулирующего воздействия на эндометрий, предотвращает постменопаузальную потерю костной ткани и эффективно облегчает вазомоторные симптомы [2, 14]. Суточная лечебная доза препарата подобрана экспериментально соответственно дозо-зависимому эффекту. При ежедневном приеме Л облегчение приливов жара и потливости отмечается у 60,9 и 64,7 % женщин и, соответственно, в 2 раза чаще в сравнении с группой плацебо (30 %). Установлено благоприятное влияние на настроение и либидо. На этом фоне появление кровяных выделений из половых путей отмечено в 12 % в основной и в 6 % наблюдений в группе плацебо.

При приеме Л развитие побочных эффектов встречается редко. Изучение безопасности в течение 5-летнего срока наблюдения не выявило отрицательного влияния на функцию печени, обмен глюкозы; высказано также предположение о возможном повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Есть мнение, что положительное влияние Л на липидный обмен может служить для постменопаузальных женщин с инсулинзависимым диабетом защитой от заболеваний коронарных сосудов. Согласно данным литературы, наряду с воздействием на уровень гонадотропных гормонов, достижение фармакодинамического эффекта по отношению к приливам жара, изменениям поведения и настроения и другим проявлениям КС определяется воздействием на секрецию в-эндорфина и Р-липотропина в передней доле гипофиза. Существенное возрастание уровня содержания этих пептидов в плазме периферической

Скачано с портала MedWedi.ru

крови отмечается со 2-го месяца приема Л, а либидо — на 3-м месяце лечения, причем эти эффекты сохраняются до конца лечения. В целом же клинический эффект Л проявляется заметно выше по отношению к таким симптомам, как приливы жара и потливость, и выражен в меньшей степени при бессоннице, возбудимости, психической неуравновешенности и утомляемости. Отмеченные особенности фармакодинамического эффекта Л идентичны у женщин с естественной и искусственной менопаузой, причем у 95 % женщин в периоде постменопаузы поддерживается атрофическое состояние эндометрия.

В связи с нередким назначением Л в виде длительного монотерапевтического воздействия вопрос о риске возникновения кровяных выделений из половых путей приобретает особое значение. По данным литературы, на фоне приема Л появление кровяных выделений отмечено у женщин относительно более молодого возраста — 47,9 ± 5,52 лет (SD) в сравнении с теми, у кого они не возникали (51,2 ± 3,35 года; $p < 0,05$), при меньшем интервале времени после менопаузы, а также при более высоком уровне содержания 17|3-эстрадиола в плазме периферической крови. Так, более высокий уровень содержания 17[3-эстрадиола в плазме периферической крови был отмечен у 67 % женщин с возникшими кровяными выделениями и только у 11 % при их отсутствии ($p < 0,001$), причем указанные закономерности относились к контингенту женщин, начавших прием Л в пределах первых 3-х лет после менопаузы.

О достоинствах проведения ЗГТ ливиалом свидетельствуют также данные наблюдений о благоприятном клиническом эффекте препарата у женщин постменопаузального возраста с бессимптомной ЛМ в виде краткосрочных и/или более продолжительных курсов лечения, что, как правило, не сопровождается увеличением размеров узлов опухоли. Положительный результат отмечен также у больных климактерической миокардиодистрофией.

В контексте долгосрочной стратегии при ЗГТ особое значение приобретают особенности воздействия Л на минеральный состав костной ткани в связи с выраженной антирезорбтивной и анаболической активностью препарата. В ходе 2-летнего плацебоконтролируемого исследования у женщин с остеопорозом было отчетливо показано увеличение массы костной ткани: через 8 мес. — на 4%, через 24 мес. — на 8 % ($p < 0,001$), тогда как в наблюдавшейся параллельно группе контроля ежегодная ее потеря составляла 2%.

Скачано с портала MedWedi.ru

В систематическом обзоре рандомизированных исследований, опубликованных в течение 20-летнего периода времени (1981—2001), приводятся результаты изучения влияния ежедневного приема 2,5 мг Л в ранние и поздние сроки постменопаузального периода на МПКТ в поясничном отделе позвоночника [36]. Согласно приводимым данным, применение Л у практически здоровых женщин в раннем постменопаузальном периоде способствует повышению МПКТ на 15 %, а в поздние сроки — предотвращает потерю МПКТ в сравнении с плацебо. Выраженный клинический эффект отмечен у женщин, леченных целенаправленно по поводу остеопороза. После применения Л в течение 2 лет отмечено повышение МПКТ в поясничной области на 12 %, более длительно — еще на 5 %.

Таким образом, в целом, по данным систематического обзора, к числу убедительных данных о положительном клиническом эффекте Л относятся снижение и облегчение приливов жара, потливости и повышение МПКТ, особенно у страдающих остеопорозом женщин.

Рассмотрение дискуссионных аспектов долгосрочной стратегии ЗГТ требует пристального внимания к столь важному направлению, как риск развития рака молочной железы. Накопленный опыт свидетельствует об отсутствии возрастания частоты развития рака молочной железы при 5-летней ЗГТ ливиалом при возрастании на 30-50% при продолжении ЗГТ до 10—15 лет вне связи с предсуществовавшими факторами риска и использованием защитного эффекта прогестагенов. Вопрос же о назначении Л больным с менопаузальным синдромом при доброкачественных заболеваниях молочных желез, так же как и женщинам в отдаленные сроки после оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения и обсуждения. Вместе с тем, в соответствии с результатами экспериментальных исследований, заслуживают внимания данные о том, что Л способствует снижению степени клеточной пролиферации в ткани молочных желез, повышению активности 17в-ОСД (как своеобразного маркера клеточной дифференциации) и усилению апоптоза как в норме, так и при злокачественном процессе. Упоминание об этих данных может свидетельствовать об антиэстрогенных свойствах Л, проявляющихся, в частности, по отношению к эпителиальному компоненту ткани молочных желез.

Таким образом, анализ накопленных к настоящему времени клинических и экспериментальных данных о фармакодинамическом и

Скачано с портала MedWedi.ru

клиническом профиле Л подтверждает своеобразную тканевую его специфичность, благодаря которой в организме пациенток происходит своеобразная имитация эндокринной функции яичников. В связи с этим имеются основания полагать, что при определенных условиях препарат может занять должное место в качестве альтернативы ЗГТ, назначаемой с профилактической и лечебной целью при некоторых системных нарушениях у женщин постменопаузального возраста, особенно в отдаленные после менопаузы сроки. Вопрос же об оптимальных сроках назначения и продолжительности подобной стратегии нуждается в дальнейшем изучении и уточнении, в том числе и с позиций доказательной медицины.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Среди препаратов этого ряда достаточно широкое распространение в клинической практике предшествующих лет для профилактики и лечения рака молочной железы получил тамоксифен. Следующим препаратом из этого класса соединений явился ралоксифен, который применяется во многих странах для лечения и предупреждения остеопороза. По химической структуре ралоксифен является нестероидным бензотиофеном и в проведенных на крысах экспериментальных исследованиях проявил свойство снижать частоту развития и прогрессирование роста индуцированных эстрогенположительных опухолей молочной железы. Этот препарат также принято относить к категории селективных эстрогенных модуляторов на основе исследований, в которых была продемонстрирована его способность предупреждать возрастную потерю массы костной ткани и снижать концентрацию холестерола при отсутствии отрицательного влияния на состояние эндометрия. Естественно, что выбор данного препарата для лечения больных остеопорозом требует досконального изучения его свойств не только по отношению к способности ремоделировать костную ткань, но также применительно к соотношениям между пользой и риском по отношению к разнообразным системным эффектам. Данная категория вопросов особенно важна при выборе препарата, предназначаемого для длительного лечебного воздействия у женщин старше 60 лет, которые, кроме наличия остеопороза, относятся к группам высокого риска сердечно-сосудистых патологий и онкологического риска.

В этом отношении к настоящему времени имеется возможность руководствоваться опубликованными в 2002 г. результатами 4-летнего сравнительного изучения двух доз ралоксифена (60 и 120 мг/сут),

Скачано с портала MedWedi.ru

выполненного в рамках многоцентрового рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, предназначенного для изучения системных его эффектов [25]. В этом исследовании участвовало 7705 женщин с продолжительностью постменопаузы > 2 лет, страдавшие верифицированным остеопорозом по шкале МПКТ < 2,5 или перенесшие рентгенологически документированные костные переломы. В процессе наблюдения на фоне лечения проводилась рентгеноабсорбциометрия в области поясничных позвонков и шейки бедра и исследовались биохимические маркеры ремоделирования костной ткани.

Результаты исследования продемонстрировали, что прием ралоксифена существенно снижает риск возникновения повторных переломов позвонков при приеме 60 (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,53—0,76) и 120 мг/сут (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,48-0,69), но не переломы другой локализации. Динамика этих изменений свидетельствует о снижении частоты переломов позвонков на протяжении 3—4 лет наблюдения на 39 %. Частота же костных переломов другой локализации за этот период времени не изменилась и составила 11,5 % в группе плацебо и 10,7 % среди получавших ралоксифен. Среди последних были переломы кисти (4,2 и 3,5 % в зависимости от дозы препарата), голени (1,1 и 1,1 %) и бедра (1,1 и 1,1 %). На этом фоне существенно снизилось, по данным медианы, содержание в плазме периферической крови остеокальцина (в 3,5—4 раза в группе ралоксифена в сравнении с плацебо), костного изофермента щелочной фосфатазы (в 1,8 раза) и уровня выделения с мочой проколлагеновых пропептидов (в 4 раза).

При отсутствии существенных различий между использованными дозами со стороны приведенных выше клинических эффектов общие тенденции со стороны побочных системных эффектов оказались неоднозначными. Так, более высокая частота осложнений (в сравнении с плацебо) касалась выявления таких эффектов обеих доз, как судороги в ногах, периферические отеки, диабет. Частота возникновения приливов жара существенно возрастала у пациенток, получавших ралоксифен в дозе 120 мг/сут. Более низкая частота осложнений была отмечена по отношению к гипертензии и гиперхолестеринемии. Спектр побочных эффектов соответствовал таковым при применении других селективных модуляторов, в частности тамоксифена. Среди них особого внимания заслуживают случаи тромбоза глубоких вен (ОР 2,76; 95% ДИ 1,3-5,86), легочной

Скачано с портала MedWedi.ru

эмболии (ОР 2,76; 95 % ДИ 0,95-8,1)) и тромбоза вен сетчатки глаза (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,15—1,73). Рак эндометрия встретился с равной частотой в группе плацебо (0,3 %) и ралоксифена (0,2 %), тогда как рак молочной железы существенно реже — в 1,7 и 0,6% соответственно при высокой вероятности различий ($p < 0,001$). Таким образом, основным итогом 4-летнего наблюдения явилось, что ралоксифен существенно снижает риск переломов позвонков у страдающих остеопорозом женщин постменопаузального возраста и наряду с этим способствует снижению риска рака молочной железы.

В более ранних публикациях той же группы авторов сообщалось о результатах 2- и 3-летнего мониторинга эффекта от ежедневного применения ралоксифена в различных дозах от 30 до 150 мг женщинами 45—60 лет также в рамках многоцентровых исследований с использованием тех же биохимических маркеров ремоделирования костной ткани. При этом было показано, что ралоксифен снижает уровень содержания фибриногена, С-реактивного белка и антитромбина III, но оказывает отрицательное воздействие на противосвертывающий потенциал периферической крови по показателю такого маркера антифибринолиза, как прокарбоксипептидаза U. В серии сравнительных исследований с комбинированной ЗГТ не было отмечено отрицательного влияния использованных режимов на биоэлектрическую активность сердечной мышцы и систолическую функцию левого желудочка.

К числу основополагающих работ в пользу выбора ралоксифена для определенных популяций пациенток в постменопаузе следует отнести фундаментальное исследование, проведенное на протяжении 12 мес. и посвященное изучению влияния на эндометрий эстрогенов и прогестинов в сравнении с ралоксифеном [38]. В этом исследовании, в которое было вовлечено 1109 женщин, ралоксифен был использован в стандартной дозе 60 мг/сут, эстрогены в виде 17(3-эстрадиола по 2 мг + 1 мг норэтистерона ацетата ежедневно. Критериями включения женщин в данное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование служили отсутствие типичных вегетоневротических симптомов, наличие остеопороза или факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, толщина эндометрия менее 5 мм. Для основной части женщин исследование было запланировано на 6 мес, но для 347 из их числа оно было продолжено и на следующие 6 мес. Результаты мониторинга оценивались на основе клинических данных, по показателям УЗИ и гисто-

Скачано с портала MedWedi.ru

логического исследования эндометрия 4 независимыми экспертами. Согласно полученным результатам, среди пациенток, получавших ЗГТ эстрогенами и прогестинами, была обнаружена значительно большая частота доброкачественных изменений эндометрия в сравнении с получавшими ралоксифен — пролиферативныгх изменений эндометрия (8,8 % против 1,2 %), полипов эндометрия (4,3 % против 2,0%), кистозной его атрофии (5,5% против 1,2%); $p < 0,04$-$0,001$. Авторы данного исследования пришли к заключению о необходимости более пристального мониторинга состояния эндометрия у женщин, получающих ЗГТ в виде монотерапии эстрогенами и прогестинами, в сравнении с ралоксифеном, что имеет важное значение для выбора адекватной терапии для женщин с риском остеопороза в постменопаузальном возрасте. При выборе препарата следует также принимать во внимание отсутствие отрицательного влияния ралоксифена на когнитивную функцию женщин постменопаузального возраста.

Альтернативные методы (фитоэстрогены). Повседневная клиническая практика показывает, что число пациенток пери- и постменопаузального возраста, начинающих пользоваться препаратами ЗГТ, к числу которых в развитых странах относится от 30 до 40%, не всегда сохраняется в течение достаточно продолжительного периода времени и в конечном итоге снижается до < 10-15 % и даже более. Потребность в поиске альтернативных методов лечебного воздействия обусловлена также и тем, что у лиц, перенесших или получающих адъювантную терапию по поводу злокачественных новообразований гормонозависимых органов (рака молочной железы), течение постменопаузального периода сопровождается особенно тяжелыми последствиями и прежде всего тяжелыми вегетоневротическими нарушениями. К числу подобных альтернативных методов постменопаузальной терапии относится использование пищевых добавок, препаратов растительного происхождения и различных растений. Входящие в состав этих веществ компоненты обладают эстрогеноподобным биологическим эффектом, вследствие чего они получили название *фитоэстрогенов* (ФЭ). Одним из импульсов для развития альтернативной медицины явились результаты сравнительных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о более низкой частоте распространения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний в странах южно-азиатского региона в сравнении с США.

Скачано с портала MedWedi.ru

ФЭ представляют собой семейство соединений растительного происхождения, которые обладают и эстрогенной, и антиэстрогенной биологической активностью, продукты метаболических превращений которых обнаруживаются в различных биологических жидкостях организма млекопитающих, в том числе и человека. К числу наиболее распространенных ФЭ относятся изофлавоны, лигнаны и, в несколько меньшей степени, куместаны. ФЭ имеют 2-фенилнафталеновый тип химической структуры, аналогичный таковой для эстрогенов, и обладают сродством к ЭР, но слабой эстрогенной активностью. Антиэстрогенная активность ФЭ частично обусловлена их конкурирующей с эндогенными эстрогенами способностью по отношению к ЭР. Многие из потенциальных эффектов ФЭ обусловлены воздействием на энзимы, синтез белка, клеточную пролиферацию, ангиогенез, транспорт кальция, ростовые факторы, окисление липидов, клеточную дифференциацию и др. В ЖКТ человека продукты, содержащие лигнаны и изофлавоны, подвергаются сложным метаболическим превращениям, приводящим к образованию гетероциклических фенолов (близких эстрогенам по химической структуре). Метаболиты ФЭ поступают во внутрипеченочный круг кровообращения и выделяются с желчью, подвергаются деконъюгации кишечной флорой, реабсорбируются, вновь связываются в печени и выделяются с мочой. В результате лигнаны и изофлавоны могут быть определены в различных биологических жидкостях организма — в моче, плазме, фекалиях, семенной жидкости, желчи, слюне и грудном молоке.

Метаболические превращения диетических ФЭ в значительной степени зависят от состава кишечной флоры, применения антибиотиков, заболеваний ЖКТ, а также связаны с особенностями «конкурентного» пищевого режима, богатого волокнами, овощами, фруктами, и длительностью его использования. Судя по приводимым в литературе данным, уровень содержания ФЭ в разных диетических режимах и, соответственно, биологический их эффект существенно отличаются в различных популяциях и зависят от сезонных, генетических и других свойств поглощаемых растений, способов приготовления пищи, а также от приверженности населения тем или иным религиозным традициям. Известно, например, что суточное потребление изофлавонов жителями Японии, Тайваня и Кореи колеблется от 20 до 150 мг. Биологические свойства ФЭ определяются их биодоступностью, которая, по данным исследования антиоксидантной

Скачано с портала MedWedi.ru

активности, возрастает после питья чая, красного вина, яблочного сока или приема черного изюма. Биодоступность катехинов зеленого чая в виде экстракта обеспечивает максимальную концентрацию полифенола в сравнении с красным вином, соевым молоком и соком грейпфрута [40]. Способ приготовления пищи оказывает существенное влияние на содержание в ней флавоноидов.

Постепенное накопление сведений, полученных в результате молекулярно-биологических исследований, экспериментов на животных и, ограниченно, в рамках клинических наблюдений, дает основание полагать, что ФЭ обладают потенциальными возможностями улучшать состояние сердечно-сосудистой системы, снижать заболеваемость раком, остеопорозом и облегчать менопаузальные симптомы. Эти наблюдения согласуются с данными эпидемиологических исследований, подтверждающих о более низкой частоте упомянутых заболеваний в популяциях, которые пользуются преимущественно растительной диетой, особенно при традиционно высоком содержании соевых продуктов.

Исследования, проведенные у женщин старших возрастных групп, свидетельствуют о выраженном гормональном воздействии, особенно при длительном использовании диетических режимов, содержащих ФЭ.

Приведенные данные объясняют все возрастающий интерес к данному классу соединений применительно к проблемам, связанным с постменопаузальным периодом в жизни женщины и со стремлением ограничить определенными рамками использование традиционной гормональной терапии. Вместе с тем необходимо избегать упрощенного подхода к данной проблеме и пытаться схематически экстраполировать диетические режимы и образ жизни лиц, проживающих в различных климатогеографических зонах и придерживающихся различных традиций, на другие регионы мира. Этот тезис не исключает, однако, привлечения внимания врачей при консультировании ими приближающихся и/или проходящих через мено- и постменопаузу женщин на особенности образа жизни, которые могут способствовать более благоприятному перешагиванию их через ступени возрастной лестницы. Основные аспекты этого «восхождения» касаются вегетоневротических нарушений, состояния сердечно-сосудистой системы, остеопороза и гормонозависимых заболеваний.

Из большого числа наблюдений, касающихся диетических режимов, противоречивые результаты которых опубликованы в по-

Скачано с портала MedWedi.ru

следние годы, пристального внимания, с нашей точки зрения, заслуживают несколько следующих направлений.

Во-первых, это показатель общей смертности населения в зависимости от особенностей пищевого режима. Так, сравнительное изучение показателя общей смертности населения было проведено в Японии за 7-летний период времени с 1992 по 1999 г. (13 355 мужчин и 15 724 женщин) в зависимости от уровня потребления рыбы (ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты) и содержащих сою продуктов. За указанный период времени умерло 2062 мужчин и 899 женщин. Сравнительный анализ показал, что для женщин (но не мужчин) потребление рыбы оказывало существенное положительное влияние на снижение смертности, а потребление соевых продуктов — умеренное, но положительное влияние на снижение показателя общей смертности [37].

Во-вторых, при изучении эффективности пищевых добавок по отношению к частоте и интенсивности вазомоторных симптомов у женщин постменопаузального возраста большинством исследователей отмечено снижение частоты приливов жара приблизительно на 30—50 % при ежедневном потреблении изофлавонов сои в количестве 30 мг, особенно при равномерном распределении приема этой дозы в течение суток. Поскольку к этим данным следует также отнести и эффект плацебо, можно считать, что на долю эффекта действующего начала подобной пищевой добавки приходится только 10-20% [34].

Противоречивые результаты об эффективности применения содержащих соевые изофлавоны лекарственных препаратов обусловлены в определенной степени отсутствием точной информации и убедительных данных о рекомендуемых дозовых режимах. В этом направлении заслуживают внимания результаты изучения фармакодинамического эффекта приема на протяжении 4 мес. препарата, содержащего изофлавоны сои, в дозе 100 мг/сут, проведенного группой авторов из Сан-Пауло (Бразилия). В этом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании участвовало 80 женщин, показатель тяжести клинических проявлений КС у которых, по данным индекса Куппермана, составил на исходном этапе исследования 40,3 ± 1,2, а к концу исследования снизился до 24,9 ± 1,7. Критериями включения в это исследование являлись: продолжительность постменопаузы > 12 мес, отсутствие приема в течение этого времени гормональных и гиполипидемических пре-

Скачано с портала MedWedi.ru

паратов, лекарственных препаратов из сои и растительных пищевых добавок, а также наличие интактной матки, соответствующий уровень содержания ФСГ и 17Р-эстрадиола (< 20 пг/мл) в сыворотке периферической крови и наличие приливов жара. Каждая капсула препарата содержала 83,3 мг, в том числе 60 % белка сои и 40 % изофлавона (содержание в каждой капсуле генистеина, диадзеина и глицитеина было равно 23,3; 6,2 и 3,8 мг соответственно). Пациентки группы плацебо получали капсулы, также содержащие 83,3 мг, в составе которых было 50,3 мг белка сои (60%) без изофлавонов и 33,3 мг глюкозы. Выбор дозы генистеина и диадзеина основывался на данных фармакокинетических исследований, показавших пик максимальной их концентрации в периферической крови через 6-8 ч после приема. Благоприятный эффект исследованной дозы препарата отчетливо демонстрируют данные табл. 5.4.

Таблица 5.4

Влияние изофлавонов (и = 40) и плацебо (и = 40) на показатели индекса Куппермана (M ± SE) до (1) и после (2) лечения (по [28])

Симптомы	Плацебо		Изофлафоны	
	1	**2**	**1**	2
Приливы жара	10 ±0,4	9,9 ±0,4	11,3 + 0,2	8,2 ±0,5*
Парестезии	4,9 ±0,2	4,8 ±0,3	5,2 ±0,2	2,4 ±0,3*
Нарушения сна	4,6 ±0,3	4,6 ±0,3	5,5 ±0,2	3,3 ±0,3*
Нервозность	4,7 ±0,3	4,8 ±0,3	5,1 ±0,2	1,7±0,3*
Меланхолия	2,0 ±0,2	2,3 ±0,2	2,6 + 0,1	1,3 ±0,2*
Головокружения	2,2 ±0,2	2,4 ±0,1	2,5 + 0,1	1,2 ±0,2*
Слабость	2,3 ±0,2	2,5±0,1	2,5±0,1	1,4 ±0,2*
Артралгия и миалгия	2,1 ±0,2	2,4±0,1	2,5 ±0,1	1,4 ±0,2*
Головная боль	2,5 ±0,1	2,7*0,1	2,6 ±0,1	1,3 ±0,2*
Сердцебиения	2,4 ±0,2	2,4 ±0,1	2,6 ±0,1	1,6 ±0,2*
Ползание мурашек по телу	2,7 ±0,1	2,7 ±0,1	2,6 ±0,1	1,5 ±0,2*
Всего...	**40,3 ±1,2**	**41,6 ±1,1**	**44,6** ±1,0	24,9 ±0,2*

* Степень достоверности полученных результатов ($p < 0,01$).

Как видно из приведенных в табл. 5.4. данных, суточная доза изофлавонов 100 мг достаточно эффективна для уменьшения тяжести клинических проявлений КС почти в 2 раза. По мнению иссле-

Скачано с портала MedWedi.ru

дователей, отмеченный эффект изофлавонов может быть обусловлен воздействием их на ЭР, а также благодаря антиоксидантному эффекту. Вместе с тем исследование уровня гормонального гомеостаза у тех же пациенток свидетельствует о слабом эстрогенном влиянии и, следовательно, об отсутствии нежелательного влияния изофлавона на степень пролиферации эндометрия (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Влияние изофлавонов (и = 40) и плацебо (л = 40) на показатели гормонального состояния пациенток (M ± SE) до (1) и после (2) лечения (по [28])

Параметры	Плацебо		Изофлафоны		
	1	2	1	2	1:2
ФСГ, пг/мл	84,3 ±0,5	65,4 ±3,7	90,3 ±3,3	67 ±3,2	p<0,01
ЛГ, пг/мл	64,8 **±3,1**	**67** ±2,4	68,7 ±3,0	66,8 ±2,4	—
17р-эстрадиол, пг/мл	**9,6** ±0,5	10,9 ±0,6	9,0 ±1,2	19 ±2,2	p< 0,001
М-эхо, мм	2,6 + 0,1	2,6 ±0,1	3,3 + 0,1	3,1 ±0,1	—

Влияние на состояние сердечно-сосудистой системы в этом исследовании характеризовалось снижением уровня общего холестерина, повышением уровня **ЛПВП,** снижением **ЛПНП** и некоторой тенденцией к возрастанию уровня триглицеридов. Каких-либо изменений со стороны массы тела, уровня АД в процессе лечения отмечено не было. Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о том, что использованный дозовый режим может служить безопасным и эффективным альтернативным методом для лечения климактерических вегетоневротических нарушений у женщин в периоде постменопаузы.

Особо пристальный интерес исследователей до настоящего времени вызывает влияние изофлавонов сои на сердечно-сосудистую систему и, в частности, на показатели липидного профиля [19]. В связи с этим заслуживают внимания два метаанализа исследований, опубликованных в течение 2 последних десятилетий.

Так, при обобщении в 1999 г. результатов 38 контролируемых исследований, выполненных в 1980—1990-е гг., согласно данным метаанализа, среднее потребление изофлавонидов сои в количестве 47 г/сут обеспечивает снижение уровня сывороточного холестерина на 9,3 %, **ЛПНП** на 12,9% и повышение уровня ЛПВП на

Скачано с портала MedWedi.ru

2,4% ($p < 0,001$—0,05). По мнению авторов данного сравнительного исследования, для выраженного снижения уровня сывороточного холестерина достаточно ежедневное потребление 30 г соевого белка. В более позднем исследовании [44] метаанализу были подвергнуты результаты 23 из 46 рандомизированных работ, опубликованных за период 1995-2002 гг. и отвечающих необходимым для анализа критериям. В метаанализ были включены наблюдения, проведенные в течение > 12 нед. за когортой из 1381 мужчин и женщин. Достоверное снижение среднего содержания общего холестерина в сыворотке крови составило 3,77%, ЛПНП — 5,25%, повышение ЛПВП — 3,03%. Более значительный эффект отмечен при суточном потреблении изофлавонов соевого белка в количестве > 80 мг в течение 8 нед.

Влияние ФЭ на МПКТ имеет важное значение в связи с необходимостью установления потенциальной целесообразности длительного их назначения, особенно лицам, имеющим противопоказания для традиционной ЗГТ. Результаты проведенных в этом направлении исследований, в отличие от кратковременного изучения эффективности ФЭ при КС, основаны на более продолжительных наблюдениях.

Так, изучение влияния изофлавонов сои на потерю МПКТ у 203 китаянок — жительниц Гонконга — 48—62 лет с продолжительностью естественной постменопаузы в пределах 10 лет было осуществлено в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования на протяжении 12 мес. Использованные режимы были представлены идентичными группами (и = 48), получавшими плацебо, умеренные дозы изофлавонов (0,5 г экстракта сои + около 40 мг изофлавонов) и высокие дозы (1,0 г экстракта сои + около 80 мг изофлавонов). Все обследованные получали, кроме того, ежедневно 500 мг кальция и 125 МЕ витамина D_3. При исследовании МПКТ в целом организме, позвоночнике и тазобедренном суставе спустя год после начала лечения у лиц, получавших высокие дозы изучаемых препаратов, было отмечено умеренное, но статистически достоверное положительное влияние на МПКТ в области бедра и тазобедренного сустава в сравнении с двумя остальными когортами ($p < 0,05$). При дальнейшем стратификационном анализе выяснилось, что подобный положительный эффект изофлавонов сои имел место лишь у лиц с исходно более

Скачано с портала MedWedi.ru

низким содержанием минералов в упомянутых отделах скелета, но не в костной ткани позвоночника (< медианы) [23].

В более раннем исследовании изучение влияния изофлавонов сои было проведено на другой популяции женщин — жительниц штата Айова, получавших изолированный белок сои с изофлавонами (80,4 мг/сут) на протяжении 24 нед. [18]. В него были включены женщины перименопаузального возраста, страдавшие приливами жара (> 10 в день), с нерегулярными менструациями, без хронических заболеваний, не получавшие медикаментозного лечения в течение 12 мес. до наблюдения. В этом исследовании было изучено влияние изофлавонов на состав и минеральную плотность поясничного отдела позвоночника также соответственно применению после рандомизации 3 дозовых режимов: в группе плацебо (и = 21), у женщин, получавших низкодозированный препарат *(n* = 24), и в группе лиц, получивших приведенные выше дозы. Исследование показало, что прием изофлавонов при эстрогенном дефиците у женщин перименопаузального возраста предупреждает снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, которое могло бы составлять 2—3 % костной ткани в год. Авторы отметили возможность использования данного метода воздействия в качестве альтернативы для лиц, предпочитающих не пользоваться ЗГТ или имеющих противопоказания к ее применению.

Как и при обсуждении любого вида лечебного воздействия, традиционно возникает вопрос о влиянии ФЭ на молочные железы как для установления риска развития рака, так и для уточнения возможности использования их в качестве альтернативы традиционной ЗГТ для лечения вегетоневротических нарушений у женщин, перенесших ранее заболевание раком молочной железы. В одном из подобных исследований была осуществлена попытка определения степени эстрогенных влияний ФЭ на фоне богатой соевыми продуктами 14-дневной диеты (45 мг изофлавонов) на результаты исследования аспирата и биоптатов ткани из сосков молочных желез у 84 женщин постменопаузального возраста, подлежащих обследованию в маммологической клинике. В этом исследовании не было установлено отрицательного воздействия кратковременного использования соевой добавки (в течение 14 дней) на степень пролиферации эпителиальных клеток молочных желез, содержание в них ЭР и ПР, апоптоз, митозы и экспрессию *Bc12,* что свидетельствовало о слабом эстрогенном влиянии ФЭ на эпителий молочной железы и

Скачано с портала MedWedi.ru

было подтверждено при определении маркеров эстрогенных влияний в содержимом аспирата из сосков (аполипопротеина D и pS2).

Значительные сложности вызывает оценка целесообразности назначения содержащих ФЭ сои препаратов женщинам, перенесшим рак молочной железы. Оценка эффективности подобного воздействия, судя по приводимым в литературе данным, затруднена прежде всего из-за значительной пестроты состояния пациенток, нуждающихся в подобном лечении, так как многие из их числа страдают тяжелыми вазомоторными нарушениями в течение продолжительного периода времени, большинство продолжают принимать тамоксифен, а некоторые не вступили еще в хронологический постменопаузальный возраст. Вместе с тем, однако, вне прямой зависимости от этих деталей, отмеченные отдельными авторами результаты не выявили благоприятных эффектов альтернативной терапии, отличных от таковых при приеме плацебо. В этом отношении показательна оценка результатов лечения самими пациентками. По окончании ряда пилотных исследований только около Уз пациенток, получавших основной препарат, высказали желание продолжить лечение, так же как и каждая 3-я из числа получивших плацебо, тогда как остальные считают продолжение подобного лечебного воздействия нецелесообразным.

Несмотря на неоднозначность и (даже) противоречивость рассмотренных выше результатов применения ФЭ в целях улучшения качества жизни женщин пери- и постменопаузального возраста и реализации защитного эффекта по отношению к развитию основных заболеваний этого периода, данная проблема заслуживает дальнейшего изучения и развития. Как уже указывалось, ФЭ в связи с различиями в химической их структуре представляют собой гетерогенную группу биологически активных соединений, содержащихся в различных количествах в отдельных пищевых компонентах и препаратах, что делает затруднительной обобщенную оценку биологического их эффекта.

К числу важнейших биологических эффектов ФЭ следует отнести выраженную антиоксидантную активность, благодаря которой осуществляется защита тканей организма от свободных радикалов и пероксидации липидов. Яркой иллюстрацией разнообразных свойств ФЭ служат результаты целенаправленного исследования, проведенного группой авторов из Финляндии [32] с отдельными представителями класса *флавоноидов* (кверцетином, кемпферолом, мирицети-

Скачано с портала MedWedi.ru

ном, гесперитином, нарингенинoном). В рамках этого исследования изучался биологический эффект этих соединений по отношению к ряду хронических заболеваний (кроме рака и сердечно-сосудистой патологии), этиологически связанных с оксидативным стрессом. В течение года, предшествовавшего основному исследованию, был детально изучен диетический режим (по потреблению флавоноидов) в когорте из 10 054 мужчин и женщин, а случаи заболеваний идентифицировались из национальных регистров здоровья населения. В результате была выявлена связь между потреблением с пищей отдельных из перечисленных выше компонентов и показателем общей смертности, в том числе от ИБС, развитием цереброваскулярных нарушений, рака легких и предстательной железы, бронхиальной астмы и диабета 2-го типа. Это исследование позволило убедительно продемонстрировать возможность снижения риска развития ряда хронических заболеваний при достаточно высоком потреблении флавоноидов. При сопоставлении отмеченных эффектов с уровнем потребления флавоноидов, содержащихся в овощах и фруктах, оказалось, что отмеченный защитный эффект по отношению к риску развития рассмотренных хронических заболеваний среди населения Финляндии связан с высоким уровнем потребления содержащихся в красных яблоках флавоноидов (кверцетина), что не исключает, однако, воздействия и других ингредиентов. Результаты этого исследования еще раз продемонстрировали необходимость дифференцированного подхода к изучению биологических эффектов ФЭ в различных популяциях соответственно условиям внешней среды и национальным традициям.

Другие методы. В рамках постменопаузальной фармакотерапии, кроме рассмотренных выше медикаментозных препаратов, достаточно широко используется широкий спектр лекарственных соединений, не оказывающих прямого или опосредованного гормонального воздействия на ткани-мишени, но применяющихся в клинической практике в качестве метода выбора, особенно для лечения женщин, страдающих постменопаузальными системными нарушениями на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний. Подобная перспектива особенно значима при выборе метода лекарственной терапии у больных остеопорозом, что требует, как известно, длительного лечебного воздействия.

При лечении больных остеопорозом довольно широко используют (в том числе в качестве альтернативы приема эстрогенов) такие

Скачано с портала MedWedi.ru

препараты, как кальцитрин (кальцитонин) — пептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков, действующее начало которого (тирокальцитонин) секретируется щитовидной железой в ответ на повышение концентрации в сыворотке крови. Физиологическая роль кальцитонина определяется его участием в регуляции обмена кальция и фосфора в организме совместно с паратиреоидным гормоном и активированной формой витамина D_3. Терапевтический эффект данных соединений связан в основном с их способностью препятствовать резорбции и стимулировать процессы отложения кальция и фосфатов в костной ткани. Кальцитонин способен взаимодействовать с рецепторами остеокластов и подавлять их активность. Под его влиянием снижается (вплоть до нормализации) выделение с мочой оксипролина и активность в крови щелочной фосфатазы, что свидетельствует о замедлении резорбции и перестройке костной ткани, улучшается субъективное состояние больных, ослабевает или исчезает боль.

Кальцитонин назначается в случаях верифицированного остеопороза при наличии противопоказаний к назначению половых гормонов или при негативном к ним отношении пациентки. Основной биологический эффект кальцитонина заключается в том, что он:

- тормозит резорбцию костной ткани за счет угнетения активности и уменьшения количества остеокластов;
- оказывает выраженный аналгезирующий эффект при боли в костях посредством взаимодействия с р-эндорфинами;
- способствует репаративному формированию костей при переломах, блокируя распад коллагена;
- увеличивает поступление кальция и фосфора в кость.

Рекомендуемая доза 3-5 ЕД/сут, т.е. по 0,5 мг (20 капель) 3 раза в день ежедневно в течение месяца с перерывом каждый 7-й день или через день в течение 2—3 мес. При выраженном эффекте лечения в дальнейшем переходят на поддерживающую терапию по 20-60 кап./сут (0,5—1,5 мг) 1-3 раза в неделю.

Препарат миакальцик, содержащий синтетический кальцитонин лосося, назначается в виде раствора для инъекций 100 МЕ/мл в ампулах по 1 мл или в виде назального спрея 200 МЕ (1 доза). Раствор препарата в дозе 50—100 МЕ/сут вводится подкожно или внутримышечно ежедневно или через день, назальный спрей — 200 МЕ/сут ежедневно.

Скачано с портала MedWedi.ru

При использовании препарата возможны побочные явления. Так, в связи с длительным его применением возникает риск развития вторичного гиперпаратиреоза, что удается предотвратить путем назначения препаратов кальция. После 2-летнего курса лечения у большинства пациенток образуются антитела к кальцитонину, ибо 16 из 32 аминокислот препарата животного происхождения имеют отличные от аналогичных веществ человеческого происхождения антигенные свойства. При длительном инъекционном применении у части пациенток могут возникать инфильтраты в месте введения, в 10—20 % наблюдений отмечается появление тошноты, рвоты, приливов жара или головной боли. Указанных побочных действий удается избежать при приеме препарата непосредственно перед сном. Лечение кальцитонином одновременно с препаратами кальция способствует замедлению темпа резорбции костной ткани. Согласно приводимым в литературе данным, достигнутый эффект сохраняется в течение 1,5 лет.

Бифосфонаты (ксидифон) — активные аналоги пирофосфата, который блокирует процессы резорбции кости и назначается в дозе 5—7 мг/кг массы тела в течение 14 дней, 1 курс лечения — 3 мес. По данным биохимических и денситометрических исследований определяется остановка резорбции кости.

Как уже указывалось, для поддержания минерального гомеостаза в костной ткани определенную роль играют витамины группы D и их метаболиты. Биологическое действие витаминов этой группы заключается в:

- стимуляции всасывания фосфора и кальция в кишечнике;
- одновременном воздействии на процессы резорбции и формирования костной ткани посредством блокады секреции паратгормона;
- увеличении концентрации кальция и фосфора в матриксе и стимулировании его созревания;
- воздействии на факторы роста, что способствует повышению прочности кости.

На этом основании в лечении больных с остеопорозом используют препараты витамина D_2 (эргокальциферол (кальциферол)) и D_3 (холекальциферол). Данные литературы относительно достигаемого при их применении клинического эффекта довольно противоречивы. Применение этих витаминов в виде монотерапии не предотвращает постменопаузальной потери костной ткани, вместе с тем они находят применение в процессе восстановительного лечения

Скачано с портала MedWedi.ru

после костных переломов, а также в комбинации с минеральными и другими витаминными ингредиентами.

Одной из иллюстраций эффективности применения подобных многокомпонентных препаратов с целью профилактики и лечения остеопороза могут служить результаты сочетанного применения витаминно-минеральных препаратов менопейс и остеокеа, содержащих кальций карбонат, магний, цинк и витамин D_3. Данное лечебное воздействие проведено на протяжении 12—24мес. 125 женщинам перименопаузального возраста (49,2 + 4,3 лет), страдающих экстрагенитальными заболеваниями и метаболическими нарушениями при длительности климактерических расстройств от 6 мес. до 2 лет. Под влиянием проведенного лечения проявления отмеченного до его начала умеренно выраженного болевого синдрома существенно снизились, боли исчезли у 94,4 % пациенток. Наряду с этим возросло содержание ионизированного кальция с 1,03 до 1,12 ммоль/л, общего кальция с 2,08 до 2,14 ммоль/л. Динамика изменений МПКТ, рассчитанная по 3-балльной системе через 24 мес. после начала лечения была представлена следующим образом. Численность группы пациенток с нормальными показателями МПКТ (ниже —1, в соответствии с Т-критериями) возросла с 6,4 до 90,4 %, с признаками остеопении (от -1 до -2,5) снизилась с 74,4 до 6,4% и остеопороза (ниже -2,5) — с 19,2 до 5,6% [17].

Приведенные результаты являются дополнительным подтверждением необходимости пристального внимания к группам риска постменопаузального остеопороза и осуществления у них разнообразных профилактических мероприятий. В связи с важным медико-социальным значением проблемы постменопаузального остеопороза и значительных материальных затрат на лечение и реабилитацию больных с остеопорозом и костными переломами в современном обществе особого внимания заслуживает проведение скрининговых обследований для выделения **групп риска.**

Проведение 1-го скрининга в 50 лет позволяет выделить три степени риска, обосновать необходимость гормонального воздействия и уточнить время повторного скрининга.

Скрининг в возрасте 70 лет дает возможность прогнозировать более точно степень риска к 80-летнему возрасту женщины.

При урогенитальных нарушениях в дополнение к гормональным воздействиям среди препаратов, рекомендуемых для лечения императивных расстройств мочеиспускания, с успехом используется спазмекс, выпускаемый в дозе 5 и 15 мг. Это препарат последнего

Скачано с портала MedWedi.ru

поколения для лечения гиперактивного мочевого пузыря, по биомеханизму действия обладает антихолинергическими свойствами, не вызывает побочных эффектов со стороны ЦНС и значительно улучшает качество жизни больных.

Изложенные в настоящей главе данные существенно расширяют представления о возрастной патологии женского организма, проявляющейся в разнообразных метаболических нарушениях вследствие дефицита эстрогенов в постменопаузе. Можно согласиться с мнением, высказанным в 1987 г. на симпозиуме «Климактерий и остеопороз», о том, что в современных условиях основными патологическими состояниями, сопутствующими постменопаузе, являются «не приливы жара, а угрожающие каждой четвертой женщине к 65 годам состояния физической и психической инвалидности» [26]. Естественно, что в связи с этим определенно возрастает роль гинеколога в предупреждении возрастной патологии женского организма.

Литература

1. *Вихляева Е. М.* Климактерический синдром и его лечение. — М.: Медицина, 1966. — 138 с.
2. *Вихляева Е. М.* Долгосрочная заместительная терапия. Клинический профиль ливиала / Опухоли яичников — постовариэктомический синдром — заместительная гормональная терапия. — М.: НЦ АГиП РАМН (Материалы пленума МНС по акушерству и гинекологии, Иркутск, 28—29.09.1998), 1998. — С. 146-151.
3. *Вихляева Е. М., Паллади Г. А.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 299 с.
4. *Вихляева Е. М., Зайдиева Я. З., Ларсен С.* Опыт рандомизированного изучения клинического эффекта препарата трисеквенс у женщин постменопаузального возраста // Акуш. и гин. — 1997. — № 5. — С. 76-80.
5. *Воробьев А. И., Шишкова Т. В., Коломийцева И. П.* Кардиалгии. 2-е изд. — М.: Медицина, 1980. — С. 104-164.
6. Гинекологическая эндокринология / Под ред. *К. Н. Жмакина.* — М.: Медицина, 1980. — 527 с.
7. *Гольцева Т. А., Самодурова М. Г., Степанова Н. В.* Клиническое применение парлодела при климактерическом синдроме // Акуш. и гин. — 1985. — № 5. — С. 59-61.

Скачано с портала MedWedi.ru

8. *Зацепин С. Т.* Костная патология взрослых: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 639 с.
9. *Змановский Ю. Ф.* Возрастные нейрофизиологические особенности и климактерические расстройства у женщин. — М.: Медицина, 1975. — 191 с.
10. *Кретова Н. Е., Фанченко Н. Д., Анашкина Г. А. и др.* К вопросу об атипичной форме климактерического синдрома (климактерической кардиомиокардиодистрофии) // Акуш. и гин. — 1985. — №9. — С. 8-11.
11. *Крымская М. Л.* Климактерический период. — М.: Медицина, 1989. — 271 с.
12. Менопаузальный синдром / Под ред. *В. И. Кулакова, Е. М. Вихляевой.* — М.: НЦ АГиП РАМН, 1999. — 63 с.
13. *Риггс Б., Мелтон Л.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: Пер. с англ. — 2-е изд. — М.: БИНОМ, 2000. — 558 с.
14. Руководство по климактерию. Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / Под ред. *В. П. Сметник, В. И. Кулакова.* — М.: МИА, 2001. — 678 с.
15. *Сметник В. П., Балан В. Е., Бутарева Л. Б.* О патогенезе и лечении некоторых форм климактерического синдрома // Акуш. и гин. — 1986. — № 7. — С. 34-37.
16. *Сметник В. П., Ткаченко Н. М., Глезер Г. А.* и др. Климактерический синдром. — М.: Медицина, 1988. — 283 с.
17. *Шаповаленко С. А.* Коррекция нарушений плотности костной ткани у пациенток в перименопаузальном периоде с экстрагенитальной патологией // Гинекология. — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 124-129.
18. *AlekelD., St Germain A., Peterson Ch. etal.* Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women// Amer. J. Clin. Nutrition. — 2000. — Vol. 72. — № 3. — P. 844-852.
19. *Anderson J., Smith B., Washnock C* Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake // Amer. J. Clin. Nutrition. — 1999. — Vol. 76. — № 3. — P. 4648-4748.
20. *Barrat-ConnorE., Wingard D., Criqui M.* Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in 1980s // J.A.M.A. — 1989. — Vol. 261. — № 14. — P. 2095-2100.
21. *Barensen R., Raymaker J., Landman J. et al.* Bone mineral content of forearm in healthy Dutch women //Maturitas. — 1988. —Vol. 10. — № 3. — P. 231-241.

Скачано с портала MedWedi.ru

22. *Berg G., Gotgall T., Hammar M. etal.* Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linkoping, Sweden. In 1986 // Maturitas. — 1988. — Vol. 10. — № 3. — P. 193-199.
23. *Chen Yu.-M., Ho S., Lam S. et al.* Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial // J. clin. Endocr. — 2003. — Vol. 88. — № 10. — P. 4710-4747.
24. *Christiansen C, Christiansen M., Transbol J.* Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy // Lancet. — 1981. — Febr. 28. — P. 459-461.
25. *Delmas P. D., Ensrud K. E., Adachi J. D. et al.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four year results from a randomised clinical trial // J. clin. Endocr. — 2002. — Vol. 87. — № 8. — P. 3609-3617.
26. The climacteric and osteoporosis. Materials to forthcoming symposia / Ed. *Notelovitz* // Clin. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 30. — № 4. — P. 787-884.
27. *Hagen C, Christiansen M., Christiansen C. etal.* Effects of two-year estrogen-gestagen replacement on climacteric symptoms and gonadotropins in the early postmenopausal periods // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1982. — Vol. 61. — № 2. — P. 237-241.
28. *Han R., Soares J., Haidar M. et al.* Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 99. — P. 389-394.
29. *Heikkinnen J., Vaheri R., Ahomdki S. et al.* Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: A comparison of six different treatment regimens // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 182. — № 3. — P. 560-567.
30. *Heikkinnen J., Vaheri R., Timonen U.* Long-term safety and tolerability of continuous-combined hormone therapy in postmenopausal women: results from a seven-year randomised comparison of low and standard doses // J. Br. Menopause Soc. — 2004. — Vol. 10. — № 3. — P. 95-102.
31. *Johannisson E., Landgren B., Diczfalusy E.* Endometrial and vaginal response to three different estrogen preparations administered by the transdermal and oral routes // Maturitas. — 1988. — Vol. 10. — № 3. — P. 181-192.

Скачано с портала MedWedi.ru

32. *Knekt P., Kumpulainen J., Jarvinen R. et al.* Flavonoid intake and risk of chronic diseases //Amer. J. Clin. Nutrition. — 2002. — Vol. 76. — № 3. — P. 560-568.
33. *Kupperman H., Wetchler B., Blatt M.* Contemporary therapy of the menopausal syndrome // J.A.M.A. — 1959. — Vol. 171. — № 12. — P. 103-112, 1627-1637.
34. *Kurzer M.* Phytoestrogen supplement use by women // J. Nutrition. — 2003. — Vol. 133 (Suppl.). — P. 1983-1986.
35. *Mignot M,, Schoemaker J., Kreingold M. et al.* // Europ. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 30. — № 1. — P. 59-72.
36. *Modelska K., Cummings S.* Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials // J. clin. Endocr. — 2002. — Vol. 87. — P. 16-23.
37. *Nagata C, Takatsuka N., Shimitzu H.* Soy and fish oil intake and mortality in a Japanese communities // Amer. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 156. — № 9. — P. 824-831.
38. *Neven P., Quail D., Levrier M. et al.* Uterine effects of estrogen plus progestin therapy and reloxifene: adjudicated results from the EURALOX study // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 105. — № 5. — P. 881-891.
39. *Rymer J., Wilson R., Ballard K.* Making decisions about hormone replacement therapy // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — № 7384. — P. 322-337.
40. *ScalbertA., Williamson G.* Dietary intake and bioavailability of polyphenols // J. Nutrition. — 2000. — Vol. 130 (Suppl.). — P. 2073-2085.
41. *Tepper R., Neri A., Kaufman N. et al.* Menopausal hot flashes and plasma P-endorphins // Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 70. — № 2. — P. 150-152.
42. *Wells M., Sturdee D., Barlow D. et al.* Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined estrogen-progestogen replacement therapy: follow-up study // BMJ. — 2002. — Vol. 325. — P. 239-251.
43. Writing Group for the WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // J.A.M.A. — 2002. — Vol. 288. — P. 321-333.
44. *Zhan S., Ho S.* Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the Upid profile //Amer. J. Clin. Nutrition. — 2005. — Vol. 81. — № 2. — P. 397-408.

Скачано с портала MedWedi.ru

Глава 6

Качество жизни гинекологических больных

В последние годы в медицинской литературе все чаще употребляется такой термин, как «качество жизни». В соответствии с определением ВОЗ (1976), здоровье характеризуется «состоянием полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствием болезни или физических дефектов». Качество же жизни, по общепринятому определению, представляет собой интегральную характеристику физического, психического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на субъективном его восприятии.

Отдельные компоненты качества жизни характеризуются следующим образом:

- физическое здоровье определяется физическим состоянием, наличием или отсутствием симптомов болезней, уровнем физической деятельности;
- психическое здоровье — это эмоциональное благополучие, отсутствие психических расстройств;
- социальное здоровье — это совокупность семейных и других индивидуальных связей и участие в общественной жизни.

Понятие «качество жизни» может использоваться в области профилактической медицины при мониторировании здоровья населения, оценке эффективности программ и реформ, реализуемых в области здравоохранения, проведении клинических испытаний новых лекарственных препаратов и применении новых методов лечения при различного рода заболеваниях [1].

Скачано с портала MedWedi.ru

В процессе проведения исследований в этом направлении используются специальные опросники, с помощью которых можно получить представление о состоянии физического и психологического здоровья населения, уровня независимости в повседневной жизнедеятельности отдельных субъектов, социальных отношений и пр.

Данное направление клинической медицины получило развитие в течение последних десятилетий. Число соответствующих публикаций в мировой литературе возросло с 0 в 1970-1974 гг. до 4,4 % общего количества опубликованных рандомизированных контролируемых исследований, просмотренных по базе PUBMED за 2000-2003 гг. [19]. Кроме того, за период 1980-1997 гг. общее число упоминаний о качестве жизни возросло в публикациях по всем медицинским специальностям с 0,63 до 4,2 %, в том числе в онкологии с 1,5 до 8,2 %, в кардиологии с 0,34 до 3,6 %. Две трети из них были посвящены изучению влияния на качество жизни различных лекарственных веществ.

Изучение качества жизни (КЖ) проводится с помощью анкет-опросников, которые могут быть заполнены либо самими обследуемыми, либо специально обученным персоналом. К настоящему времени в литературе можно найти упоминания о нескольких сотнях различного рода опросников, предназначенных для изучения КЖ как здорового населения, так и отдельных популяций с разнообразными заболеваниями. Наибольшее распространение в клинической практике получил опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey), содержание и условия использования которого представлены в приложении 2. В этом же приложении нами приведена русская версия инструкции по обработке полученных с его помощью данных, подготовленная Институтом клинико-фармакологических исследований (г. Санкт-Петербург). Данный опросник был создан исходно для общей оценки КЖ при проведении популяционных исследований в США, использован в изучении отдельных репрезентативных выборок населения в Австралии, Франции и Италии и к настоящему времени получил широкое распространение во многих странах. Применение его позволило получить представление о нормах КЖ здорового населения и отдельных групп больных с хроническими заболеваниями соответственно полу и возрасту. 36 пунктов опроса сгруппированы в 8 шкал, результаты опроса по каждой из которых представляются в баллах. Показатели каждой шкалы варьируют в пределах от 0 до 100, где 100 соответствует полному здоровью [27].

Скачано с портала MedWedi.ru

Опросник SF-36 служит определенным эталоном для создания специально ориентированных опросников. В процессе подготовки последних он нередко используется для сопоставлений и/или внесения определенных дополнений и, в частности, например, был использован для подготовки распространенного в Европе Ноттингемского опросника (Nottingham Health Profile — NHP). Последний используется при проведении различных эпидемиологических исследований и состоит из двух частей. Первая часть содержит 38 пунктов, каждый из которых предполагает ответы «да/нет», сгруппированные в 6 шкал (боль, физическая подвижность, эмоциональные реакции, энергия, социальная изоляция и сон); вторая — содержит 7 пунктов, также предполагающих ответы «да/нет» на злободневные жизненные вопросы. Обе части NHP могут быть использованы независимо друг от друга. Содержащиеся в первой части ответы оцениваются также с помощью баллов (от 0 до 100). При общей положительной оценке возможности использования и SF-36 и NHP для проведения сравнительных исследований между отдельными группами респондентов между получаемой с их помощью информацией существуют некоторые различия. Так, опросник SF-36 позволяет более полно оценить психометрические показатели обследуемых и, следовательно, в большей степени приемлем для общей оценки КЖ. В то же время опрос с помощью NHP дает возможность получить более точное представление о степени тяжести изучаемых патологических состояний и изменениях, наступающих после проведенного лечения.

Представление об объективной психометрической оценке различных популяционных групп позволяет составить опросник, созданный исследовательской группой ВОЗ — WHOQOL-BREF, являющийся интегративным инструментом для оценки КЖ и основных психометрических свойств и состоящий из 26 пунктов. Он был использован в рамках кооперативного исследования в 23 странах, включая Россию, при опросе населения в количестве 11 830 человек с учетом социальных и демографических характеристик исследованных популяций [22]. В процессе создания данного опросника были идентифицированы и рекомендованы 4 основных направления в оценке КЖ — физическое и психологическое здоровье, социальные связи, степень независимости, функционирование и самочувствие.

Примером для использования методологических основ/приемов при создании модели специально ориентированных опросни-

Скачано с портала MedWedi.ru

КОВ может служить описание процесса создания опросника, предложенного для оценки КЖ больных, страдающих СПКЯ [9].

Как следует из рассмотренных ниже материалов, данная методология может быть распространена на подготовку опросников, ориентированных на любые нарушения репродуктивной функции и различные гинекологические заболевания. На фоне общей оценки КЖ по параметрам физического и эмоционального здоровья отдельные пункты опроса должны отражать область тех функций, которые важны именно для данного контингента женщин, а получаемые в итоге опроса суммарные шкалы — приемлемы для статистического анализа. Сам опросник должен быть относительно коротким, простым и доступным для индивидуального использования респондентами. В процессе создания любого опросника проводится идентификация изучаемой популяции пациентов, выбираются пункты для изучения и опроса, проводится их экспертиза, сокращение общего числа вопросов и подготовка окончательной версии. Параллельно проводятся детальный анализ литературных данных и тестирование опросника.

Для идентификации пациенток с СПКЯ в рассматриваемом исследовании были использованы следующие критерии включения:

1) возраст пациенток от 18 до 45 лет;
2) диагноз олигоменореи, основанный на появлении менструальноподобных кровотечений с интервалом от 6 нед. до 6 мес. либо их отсутствии и/или на наличии дисфункциональных ановуляторных маточных кровотечений на фоне документированного определения уровня содержания прогестерона в периферической крови;
3) оценка гиперандрогенизации проводилась на основе определения степени повышения уровня общего и биологически активного тестостерона, не связанного с ТЭСГ, андростендиона и/или ДЭА-С в плазме периферической крови и оценки степени выраженности гирсутизма на лице, роста волос в области грудины и на задней поверхности туловища.

Критериями исключения служили:

1) наличие гиперпролактинемии или дефицита 21 -гидроксилазы;
2) другие заболевания, которые могли бы оказать влияние на КЖ и репродуктивное здоровье женщины;
3) наличие лингвистических или когнитивных затруднений, могущих осложнить заполнение опросника.

Скачано с портала MedWedi.ru

В процессе подготовки исследования был проведен анализ данных литературы, и первоначальная версия опросника была заполнена 4 эндокринологами, 2 гинекологами, 2 медицинскими сестрами и проведено интервью с 10 больными с СПКЯ. В число последних были включены пациентки с заболеваниями средней тяжести и тяжелыми формами, страдавшие данной патологией на протяжении последних 1-5 лет. Среди существенных деталей процесса подготовки следует отметить, что возникавшие по ходу первых 5 интервью вопросы не дополнялись в последующем какими-либо новыми на протяжении следующих/последних 5 интервью. В итоге окончательный пул вопросов состоял из 182 пунктов и был распределен на 8 блоков: симптомы (47), эмоции (43), социальные контакты и занятия на отдыхе (22), контакты с мужем или партнером (15), половая функция и сексуальность (13 пунктов), финансовые проблемы (15 пунктов), контакты в семье и с друзьями (15 пунктов) и др.

На следующем этапе проводилось сокращение числа вопросов для составления окончательной версии опросника. При этом учитывалась частота упоминаний того или иного пункта, исключалась вариабельность возможных ответов, определялась значимость изучаемых аспектов для клинической практики и проводился факторный анализ для подтверждения значимости каждого из этих пунктов. В сокращении опросника приняли участие 100 больных с СПКЯ, которые оценивали значимость каждого пункта по 5-балльной шкале. В окончательном варианте опросника в каждом блоке было оставлено по 5 пунктов. После предварительного опроса по телефону 275 больных с СПКЯ согласие на участие в проекте выразили 128 женщин, и, после следующей редукции, опросники были заполнены путем интервью по телефону 100 респондентками.

После подобной предварительной подготовки (с учетом влияния этнического фактора) в окончательной версии опросника было оставлено 26 пунктов, систематизированных в 5 блоков: эмоции (8), избыточное оволосение (5), масса тела (5), бесплодие (4) и менструальные проблемы (4 пункта). Окончательная версия опросника, предназначенная для пациенток с СПКЯ, содержала также уточнение вопроса о ценности каждого из пунктов и блоков в целом для уточнения значимости симптомов заболевания и их влияния на КЖ. По мнению исследователей, подобное 2-недельное обследование целесообразно проводить как до, так и на фоне введения в практику

Скачано с портала MedWedi.ru

каждого нового лечебного мероприятия. При практическом применении данного опросника была отмечена более низкая оценка по шкале КЖ у подростков с СПКЯ, нежели у женщин репродуктивного возраста.

Привлечение внимания к КЖ гинекологических больных разного профиля было связано в первую очередь с патологическими состояниями репродуктивной системы, характеризующимися наиболее яркими клиническими проявлениями и нарушающими в наибольшей степени общее их состояние и благополучие. Из числа доброкачественных гинекологических заболеваний внимание исследователей по отношению к КЖ привлекали внимание ХТБ, эндометриоз, маточные кровотечения и СПКЯ, которые, как известно, служат причиной психологических нарушений и оказывают отрицательное влияние на КЖ [15]. Для оценки КЖ при отмеченных выше состояниях используются различного рода опросники и оценочные шкалы. Наряду со специально ориентированными опросниками для каждого из заболеваний в отдельности, нередко используются SF-36, многомерный опросник (приемлемый для любого патологического состояния), Европейская шкала оценки, Ноттингемский профиль здоровья, а также разнообразные краткие и подробные оценочные шкалы.

Одно из центральных мест в развитии данного направления занимал синдром ХТБ, который нередко сопутствует развитию целого ряда гинекологических заболеваний, но вместе с тем может и не иметь отчетливой органической патологии.

В соответствии с общепринятыми представлениями, под ХТБ понимают хронические болевые ощущения в нижних отделах живота, которые не имеют очевидной органической причины и продолжаются на протяжении периода времени не менее 6 мес. К числу обнаруживаемых при этом типичных клинических признаков относятся выявление болевых точек в полости малого таза, тяжелая диспареуния и наличие болевых ощущений в области параметриев при влагалищном обследовании. Наряду с этим в последнее время отмечена связь между ХТБ неясной этиологии, с одной стороны, и жалобами на позывы на мочеиспускание при пустом пузыре и болью в пояснице — с другой. Появление позывов на мочеиспускание связывают со слабыми спонтанными сокращениями стенок мочевого пузыря, которые у пациенток с ХТБ встречаются чаще, чем у здоровых субъектов. Синдром ХТБ встречается с почти равной

Скачано с портала MedWedi.ru

частотой как среди женщин репродуктивного возраста, так и среди представительниц старших возрастных групп. Несмотря на многочисленные попытки установления причины ХТБ, природа этого синдрома продолжает оставаться загадочной.

Существенному расширению представлений о ХТБ способствовали данные, полученные в ходе разработки специального опросника для определения КЖ при этом страдании, что позволило в некоторой степени уточнить природу заболевания. Для проведения одного из подобных исследований в 1999 г. был выбран г. Дельфт, популяция которого явилась достаточно репрезентативной для популяции такой страны, как Нидерланды, в целом. В исследование, которое должно было включать и создание специализированного опросника для данной категории женщин, и одновременно изучение медицинских карт, было включено после соответствующего отбора 1254 женщин белой расы, владеющих голландским языком. По почте данному контингенту были разосланы опросники, снабженные одновременно экземплярами информированного согласия на ознакомление исследователей с личной медицинской документацией респонденток из архива врачей общей практики. Опросник содержал вопросы, направленные на уточнение различных категорий хронических болевых симптомов в области малого таза, включая боль внизу живота, пояснице, неприятные ощущения в области промежности в процессе освобождения кишечника и мочеиспускания. Перечисленные симптомы оценивались респондентками по 5-балльной шкале («никогда» или «почти никогда», «иногда», «часто», «почти всегда» и «всегда») с одновременным указанием на продолжительность болевых ощущений и дискомфорта. Согласие на участие в исследовании было получено от 577 женщин 20—80 лет (средний возраст — 45 лет) при отсутствии различий в общей характеристике (по возрасту, супружескому и социальному статусу) между ответившими и не ответившими на разосланные материалы. Возникновение периодической боли внизу живота отметили 33 % женщин, тогда как у других 7 % респонденток болевые ощущения были постоянными, почти постоянными или частыми. Из группы женщин с болью у 39 (7 %) болевой синдром носил хронический характер, т.е. продолжался более 6 мес, однако патология гениталий (эндометриоз и гидросальпинкс) была выявлена только у 2 из них. В целом критериям синдрома ХТБ соответствовали данные, полученные у 37 из 577 респонденток. Какой-либо связи между раз-

Скачано с портала MedWedi.ru

витием ХТБ и менструальным циклом или выполненной гистерэктомией отмечено не было. В рамках этого исследования авторам удалось также продемонстрировать пользу от проведения подобных исследований для клинической практики, и этот опросник, апробированный на достаточном количестве наблюдений, может быть рекомендован в качестве информативного теста для проведения первичных скрининговых исследований у страдающих ХТБ женщин. Более детальное уточнение с его помощью, в частности, степени выраженности такого симптома, как позывы на мочеиспускание при пустом мочевом пузыре, позволяет с достаточной долей достоверности дифференцировать женщин с ХТБ от контингента женщин с другими заболеваниями. Таким образом была подтверждена гипотеза о том, что синдром ХТБ характеризуется комплексом симптомов, возникающих во многих органах и структурах малого таза, а выявление одного или нескольких симптомов хронических болевых ощущений необъяснимой природы в области малого таза может способствовать уточнению диагноза ХТБ. Кроме того, более глубокое проникновение в патобиологию синдрома ХТБ врачами общего профиля должно способствовать достаточно быстрому проведению обследования, уточнению диагноза и улучшению контактов с пациентами. По приводимым в литературе популяционным данным, синдром ХТБ поражает около 15 % женщин в возрасте 18—50 лет и оказывает отрицательное влияние на их настроение, повседневную активность и социальные контакты [25].

В другом исследовании, проведенном с помощью SF-36, было отмечено более значительное отрицательное влияние ХТБ на умственное состояние пациенток и меньшее — на физическое. При сравнении КЖ в нескольких группах больных с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, до того как они подверглись гистерэктомии, оказалось, что КЖ больных с аномальными маточными кровотечениями нарушено в меньшей степени, чем при ХТБ, а больные с аномалиями положения гениталий отмечают перед оперативным вмешательством более высокие показатели КЖ, нежели женщины группы сравнения без симптомов [20]. Особо значимое негативное влияние на КЖ отмечено всеми исследователями у больных, у которых появление тазовых болей являлось первичным симптомом заболевания, особенно в сравнении с заболеваниями, при которых боль не являлась первичным симптомом. Отрицательное влияние на сексуальную функцию в виде диспареунии было

Скачано с портала MedWedi.ru

выявлено не только при ГЭ, но также и при дисфункциональных маточных кровотечениях и меноррагиях.

При оценке степени страдания по основным категориям КЖ (физической активности, эмоционального статуса, сна, трудоспособности, сексуального, семейного и социального функционирования) по балльной системе с вариантами качественных характеристик ХТБ наблюдается в клинике оперативной гинекологии у 66,5 % больных, наиболее часто сопровождая гнойно-воспалительные заболевания внутренних половых органов (90%), наружный ГЭ (82,1 %) и сочетанную тазовую патологию (82,9%) [5]. При наличии ХТБ у данного контингента гинекологических больных степень тяжести и частота психических и эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного типа встречаются в 2 раза чаще, чем при безболезненном течении тех же заболеваний. Согласно полученным данным, в 96,8% случаев ХТБ имеет соматогенный характер, в 3,1 % — соматизированный или коморбидный, в целом достигая невротического или психотического уровня у 4,2 % женщин, что требует участия психоневролога в их ведении.

Создание опросников, специально ориентированных на заболевание ГЭ, относится к концу 90-х гг. прошлого столетия [6, 8]. В процессе их создания были использованы ответы, полученные после рассылки по почте 273 больным ГЭ краткой формы опросника SF-36, адресованного оценке отдельных аспектов КЖ данного контингента гинекологических больных в пределах первых 6 месяцев после установления диагноза. Полученные ответы позволили существенно усовершенствовать вопросы, направленные не только на установление диагноза и уточнение характерных симптомов, но и определить реакцию больных на проводимое лечение. Таким образом, одновременное использование специального опросника и SF-36 (для общей оценки КЖ) позволяет индивидуализировать терапевтические стратегии при ГЭ. По мнению авторов, подобный подход следует использовать и при других патологических состояниях организма.

Одним из путей создания ориентированного на эндометриоз опросника может служить трехступенчатое осуществление этого процесса: проведение интервью у 25 больных для уточнения ключевых вопросов опросника, получение по почте ответов на 87 вопросов и выделение на основе полученных данных 30 наиболее информативных вопросов с разделением их на 5 шкал по графам — боль, бес-

Скачано с портала MedWedi.ru

силие, эмоциональное состояние, социальная поддержка и собственный имидж. Наряду с этим были выделены модули, позволяющие оценить область половых контактов, работоспособность, взаимоотношения в семье и с детьми. Таким образом, был создан ценный инструмент для измерения влияния эндометриоза на КЖ [15].

В другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании, основанном на обследовании 120 страдающих тазовой болью больных ГЭ, опросник SF-36 был использован в целях оценки первой (стимулирующей) фазы влияния аГнРГ на КЖ. Опрос пациенток был проведен до и спустя 2 и 4 нед. после начала лечения. Исследование выявило (соответственно особенностям влияния препарата на гормональный гомеостаз) существенно значимое, в отличие от группы плацебо, временное усиление связанных с эндометриозом болевых ощущений и снижение КЖ ($p < 0{,}0001$) [18]. Изучению КЖ у больных ГЭ посвящен, кроме того, и ряд других исследований [3].

Не меньшее практическое значение представляет использование метода определения КЖ в целях изучения эффективности лечебных мероприятий и социальной ориентации гинекологических больных перименопаузального возраста. Так, в частности, внимание исследователей в этом направлении было привлечено к оценке влияния гистерэктомии и других методов лечебного воздействия на состояние женщин, страдающих маточными кровотечениями. Подобные исследования имеют особо важное практическое значение, так как оценке изменений КЖ у данного контингента гинекологических больных под влиянием проводимого лечения не уделяется до настоящего времени достаточного внимания. Между тем результаты проведенных исследований показали, что у части больных с аномальными кровотечениями и ХТБ в перименопаузальном возрасте медикаментозные воздействия в виде гормональных и негормональных препаратов, нестероидных соединений, анальгетиков и препаратов железа существенно улучшают КЖ, тогда как при наличии подобных симптомов у больных с ЛМ заметного улучшения в течение года наблюдения отмечено не было. При ГЭ сравнение эффективности лечения аГнРГ и даназолом (при одновременном использовании нескольких оценочных шкал) выявило несомненные преимущества использования первого по таким шкалам КЖ, как работоспособность и сексуальная функция, в когорте пациенток, которые подвергались терапии с целью болеутоления и лечения бес-

Скачано с портала MedWedi.ru

плодия. Что же касается общей шкалы, то использование каждого из этих соединений давало равноценное улучшение КЖ.

Изучение КЖ продемонстрировало также преимущества гистероскопических вмешательств у пациенток с меноррагиями на фоне патологии эндометрия по всем 8 шкалам SF-36 в сравнении с медикаментозными воздействиями ($p < 0,01$), что было в последующем подтверждено в ходе 2-летнего проспективного наблюдения. Существенное улучшение КЖ среди больных, подвергшихся медикаментозному воздействию, было отмечено по 5 из 8 параметров/шкал SF-36 и по 7 из 8 параметров среди подвергшихся трансцервикальному оперативному вмешательству. Однако существенного улучшения по параметрам общего здоровья в обеих группах отмечено не было.

Наряду с оценкой КЖ при доброкачественных гинекологических заболеваниях под влиянием различных медикаментозных воздействий, существенное место в выработке общих терапевтических стратегий занимают результаты изучения ближайших и отдаленных последствий гистерэктомических вмешательств.

Так, в одном из подобных исследований под наблюдением находилось 287 женщин, подвергшихся элективной гистерэктомии, осуществленной различными доступами — абдоминальным, влагалищным и влагалищным с лапароскопической поддержкой. Спустя 28 дней после операции наилучшие показатели КЖ были отмечены у пациенток, подвергшихся гистерэктомии влагалищным доступом, которое было также и наиболее дешевым в сравнении с другими вмешательствами. Через 60 дней показатели КЖ оказались одинаковыми у женщин, оперированных с использованием влагалищного доступа как такового и с лапароскопической поддержкой, и наихудшими по шкале общего КЖ — после абдоминального вмешательства.

Значительный интерес вызывают результаты сравнительного анализа отдаленных последствий гистерэктомии, проведенного на основании изучения информации об особенностях естественного течения постменопаузального периода и после хирургической менопаузы. При обследовании когорты женщин через > 25 лет после наступления менопаузы каждая 4-я из общего числа респонденток указывала на перенесенную в прошлом тотальную гистерэктомию с двусторонним удалением придатков матки, субтотальной гистерэктомии с сохранением ткани яичника подверглась в прошлом каждая 10-я респондентка, тогда как остальные находились в естественной

Скачано с портала MedWedi.ru

постменопаузе. При распределении общей группы респонденток по возрастным категориям среди пациенток с естественным наступлением менопаузы была получена несколько более высокая оценка по балльной шкале КЖ и отмечено меньшее число симптомов, чем среди перенесших гистерэктомию ($p = 0,06$). Вместе с тем при последующем более детальном анализе с учетом возраста, характера менопаузы и факторов, обусловливающих поведенческие особенности и стиль жизни, включая применение ЗГТ, значимых различий в общем КЖ, так же как и соответственно объему гистерэктомии, отмечено не было. После исключения из анализа возрастных категорий оказалось, что женщины, которые никогда не пользовались препаратами ЗГТ, имеют более высокую оценку по общей шкале КЖ ($p = 0,03$), меньшее число баллов по шкале поддержки и меньше симптомов, чем те, кто применяли ЗГТ в ближайшие и отдаленные сроки от момента обследования ($p = 0,01$). На следующей ступени анализа с учетом возраста, характера менопаузы и факторов, обусловливающих поведенческие особенности и стиль жизни, включая и применение ЗГТ, значимых различий в общем КЖ и в подгруппах респонденток, подвергшихся тотальной и субтотальной гистерэктомии, отмечено не было. Авторы пришли к заключению, что гистерэктомия и оофорэктомия, осуществленные у женщин перименопаузального возраста, не оказывают отрицательного влияния на последующее качество их жизни в ближайшие и отдаленные сроки постменопаузального периода. Более низкие значения по шкале оценки КЖ и более высокие значения по шкале симптомов в подгруппе применявших ЗГТ авторы сочли возможным связать с побочными эффектами ЗГТ на КЖ женщин постменопаузального возраста. К сожалению, в ходе проведенного анализа не было уделено должного внимания показаниям, существовавшим для производства гистерэктомии и для назначения ЗГТ [16].

Одно из других исследований касалось рассмотрения последствий гистерэктомии, выполненной по специальным показаниям в связи с маточными кровотечениями, по собственной оценке их самими респондентками спустя 2—10лет после оперативного вмешательства. Дизайн данного ретроспективного исследования заключался в телефонном интервью и получении по почте заполненных опросников от 236 женщин, выбранных из одной региональной базы данных в Австралии. В ходе опроса оценивались такие показатели,

Скачано с портала MedWedi.ru

как ощутимая польза операции, обусловленные операцией физические и психологические проблемы и степень удовлетворенности оказанной помощью. Среди позитивных результатов наиболее часто отмечалось избавление от маточных кровотечений, на что указывали 57 % респонденток. Большинство женщин отметили ослабление жалоб, имевших место до операции, но вместе с тем свыше 50 % опрошенных сообщили о появлении и последующем усугублении новых клинических симптомов, которые, с их точки зрения, были обусловлены непосредственно оперативным вмешательством. Несмотря на эти детали, значительное большинство опрошенных указали на высокую степень удовлетворенности операцией. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более пристального внимания к принятию решений относительно лечения больных, страдающих тяжелыми маточными кровотечениями.

Для обследования контингента женщин, подвергшихся гистерэктомии, предложено много разнообразных опросников, в составлении которых важную роль играет включение вопросов, связанных со стандартной психометрической оценкой, которая относится к числу основополагающих индикаторов эффективности проводимых лечебных мероприятий. Один из подобных опросников включает 26 вопросов, отражающих клинические симптомы заболевания, послеоперационные осложнения, КЖ и степень удовлетворенности достигнутыми результатами. Проведение с его помощью опроса по почте 111 больных, подвергшихся лечению в 5 госпиталях Южной Англии, отчетливо продемонстрировало его приемлемость для обследования больных, подвергшихся различного рода воздействиям — гистерэктомии, резекции эндометрия и аблации эндометрия с помощью лазера. Возможность заполнения подобной анкеты в течение 5-минутного периода времени является существенным преимуществом и позволяет использовать его для рутинного мониторинга [17]. В целом же наиболее значимыми аспектами оценки КЖ для рассматриваемого контингента гинекологических больных являются такие категории вопросов, как влияние лечебного воздействия на семейную жизнь, физическое здоровье, работоспособность, психическое здоровье, возникновение практических сложностей и социальная активность.

Влияние гистерэктомии на КЖ женщин, оперированных преимущественно по поводу ЛМ, в различные сроки после хирургиче-

Скачано с портала MedWedi.ru

ского лечения было изучено с помощью специально ориентированной анкеты, охватывавшей 5 основных категорий КЖ — по шкалам физической активности, психического состояния, социального, ролевого и сексуального функционирования [2]. В исследовании представлены данные по общей самооценке состояния здоровья и КЖ при поступлении в стационар, в ближайшие сроки после операции и спустя 2—3, 6 и 12 мес. Большинство респонденток находились в перименопаузальном возрасте — от 45 до 54 лет (57%), из них надвлагалищной ампутации матки подверглись 26 женщин, экстирпации матки — 60 больных; в процессе оперативного вмешательства придатки матки были сохранены у 38 женщин. Основным показанием к гистерэктомии служило наличие миомы матки в сочетании с другими патологическими состояниями репродуктивной системы. Результаты опроса после операции выявили снижение КЖ по большинству параметров, особенно выраженное у респонденток, подвергавшихся пангистерэктомии.

Важное значение использования специально ориентированных опросников для уточнения КЖ и, особенно, последствий различных нововведений в спектр лечебных мероприятий было наглядно продемонстрировано выше на примере СПКЯ [9]. В контексте некоторой связи с КЖ данной категории гинекологических больных находятся данные, полученные у женщин с более глубокими и необратимыми нарушениями функции яичников — дисгенезией гонад — на фоне ЗГТ. Изучение КЖ на фоне сравнительного изучения клинической эффективности трех различных лечебных режимов (препараты дивигель, дивина и дивитрен) у 142 пациенток в возрасте 10—44 лет позволило разработать схемы дифференцированного лечебного воздействия в зависимости от формы дисгенезии гонад, возраста респонденток и их желания реализовать в последующем репродуктивную функцию. Применение в рамках ЗГТ препаратов, содержащих аналоги натуральных эстрогенов, способствовало существенному и разностороннему улучшению КЖ пациенток с дисгенезией гонад, положительному воздействию на их психоэмоциональный статус, состояние органов репродуктивной системы, динамику процесса роста в подростковом периоде и развитие молочных желез. Полученные результаты показали настоятельную необходимость своевременного и длительного проведения у данного контингента гинекологических больных ЗГТ [4].

Скачано с портала MedWedi.ru

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать важные для клинической практики рекомендации:

- предпочтение отдается преимущественному назначению лечебных режимов с использованием аналогов натурального $Э_2$ в сравнении с синтетическими эстрогенными соединениями;
- лечебное воздействие при типичной форме дисгенезии гонад пациенткам 11—13 лет рекомендовано начинать с трансдермального или перорального введения эстрогенов в постоянном режиме в половинной дозе до появления первого менструальноподобного кровотечения с последующим переходом на последовательный прием препаратов, содержащих аналоги половых стероидных гормонов;
- назначение девушкам с чистой и смешанной формами дисгенезии гонад, особенно высокорослым, с 11—13 лет (так же как и при более позднем обращении до 16 лет) препарата дивитрен для более быстрого стимулирования появления вторичных половых признаков и увеличения матки с последующим переходом лечебного режима на прием дивины или дивигеля с прогестагенами. Наряду с этим рекомендуется местное или пероральное использование овестина для воздействия на слизистую оболочку вульвы и влагалища.

Привлечение внимания к КЖ женщин старших возрастных групп в переходном возрасте проводилось в различных направлениях. С этой целью в разных странах в Европе, Японии, Азии и Австралии были разработаны и используются специально ориентированные опросники. Одним из первых из них был опросник MENQOL **[13],** в процессе создания которого (с ориентацией на получение документированных сведений о психометрических свойствах) были использованы данные обследования 88 женщин с интактной маткой, находившихся в постменопаузе в течение 2—7 лет и не получавших ЗГТ. Предложенный опросник включал 30 пунктов, размещенных соответственно 4 блокам (вазомоторные, физические, психологические и сексуальные симптомы). Психометрические свойства были изучены на отдельной группе из 20 женщин.

Среди специально предназначенных для оценки КЖ женщин в пери- и постменопаузальном периодах инструментов заслуживает особого внимания опросник UQOL — The Utian Quality of Life [23], предоставляющий возможность определения показаний для необ-

Скачано с портала MedWedi.ru

ходимого медицинского воздействия, а также оценки эффективности того или иного вида терапии. Для уточнения необходимого пула вопросов было опрошено 327 женщин, полученные данные подвергнуты факторному анализу и далее использованы при опросе дополнительной когорты из 270 женщин. Полученные в итоге данные были основаны на опросе 597 женщин (средний возраст — 52,9 года) — жительниц 12 различных территорий США — и позволили получить представление о 4 основных компонентах КЖ перименопаузальной популяции женщин: 1) профессиональной; 2) здоровья; 3) эмоциональной; 4) сексуальной. Данный опросник может быть использован как при проведении клинических исследований, так и в повседневной практической деятельности.

Использование специально ориентированных на КЖ опросников позволяет также уточнить и особенности течения постменопаузального периода у женщин различных этнических групп. Так, например, заполнение упрощенного менопаузального опросника 1000 жительниц Японии (средний возраст — 46,4 ± 6,4 лет) дало возможность идентифицировать 10 типичных симптомов постменопаузы, среди которых наиболее частыми были утомляемость и боль в плечевых суставах. Одновременно удалось получить представление об образе жизни жительниц Японии в этом переходном возрасте: следование диетическому режиму — 85,5 % респонденток, регулярные физические упражнения — 31,7%, курение — 15,2%, употребление алкоголя — 20,0 %. Регулярному ежегодному обследованию состояния здоровья подвергалось 97,3 % пациенток, денситометрии костной ткани — 28,5%, самообследование молочных желез проводили 16,2 % респонденток. Средняя балльная оценка с помощью опросника WHOQOL-BREF составила 2,86 по шкале физического состояния; 3,25 — психологического; 3,36 — социальных связей и 3,41 — по шкале внешней среды.

Аналогичное обследование 507 жительниц Австралии касалось изучения самовосприятия женщинами влияния менопаузы на жизненные их цели и место в обществе. Результаты опроса выявили, что наступление менопаузы воспринимается респондентками как существенное изменение роли и цели жизни и, тем самым, изменение психологических ракурсов жизнеощущения. Наличие высоко значимой связи между отдельными ступенями климактерического периода и КЖ было показано на примере изучения когорты из 210 женщин 40-60 лет — жительниц Тегерана (Иран), опрошенных

Скачано с портала MedWedi.ru

лично в домашних условиях. Как и можно было ожидать, наиболее высокие показатели КЖ были отмечены среди женщин, находившихся в периоде пременопаузы, а наиболее низкие — у находившихся в постменопаузе в течение периода > 5 лет ($p < 0{,}0001$). Выявленные закономерности были связаны с продолжительностью постменопаузального периода, супружеским статусом и возрастом респонденток. В то же время в оценке КЖ женщинами, имеющими семью, такие факторы, как продолжительность постменопаузы, работа, образовательный и экономический статус, возраст менархе, менопаузы и количество детей значимой роли не играли. В разработке впервые созданного в Испании опросника (MENCAV) для уточнения КЖ рассматриваемой популяции женщин принимала участие мультидисциплинарная группа исследователей, а субъектами для его создания явились 203 женщины постменопаузального возраста (44-60 лет). С помощью факторного анализа было отобрано 37 пунктов, сгруппированных в 5 блоков, отражающих физическое здоровье, психологическое здоровье, семейное окружение, сексуальные связи и социальную поддержку. Разработанный таким образом и апробированный в последующем опросник соответствовал основным международным стандартам.

Особенно важное значение для клинической практики имеет изучение влияния на КЖ женщин пре- и постменопаузального возраста ЗГТ [12, 26, и др.]. Для обследования данного контингента женщин предложено несколько специальных опросников, ориентированных на уточнение проблем, обусловленных эстрогенным дефицитом, — вазомоторные нарушения и сексуальная дисфункция, нарушения сна, психологические функции или психиатрические нарушения. Клиническая практика выявила преимущества одновременного проведения исследования в ряде этих направлений. Подобная возможность представляется при использовании Women Health Questionnaire (WHQ), позволяющего уточнить появление (в связи с менопаузой или постменопаузальным возрастом) и степень выраженности вазомоторных и соматических симптомов, страхов, депрессий, нарушений сна, сексуальной и когнитивной функций, внимания.

В одном из подобных исследований КЖ было оценено с помощью усовершенствованного опросника HRQOL. При этом одновременно были использованы опросники 15D [21] и NHP [14]. С помощью первого были оценены такие функции, как подвижность,

Скачано с портала MedWedi.ru

зрение, слух, дыхание, сон, еда, речь, повседневная активность, ментальная функция, ощущение дискомфорта, выраженность симптомов депрессии, энергия, сексуальная активность; с помощью второго — энергия, сон, боль, эмоциональные реакции, степень социальной изоляции, физическая подвижность. В число обследованных после 6 лет ЗГТ препаратом индивина вошло 208 женщин, средний возраст которых был 61,8 лет, средний возраст наступления менопаузы — 49,1 лет, средний МРИ — 26,4. Контрольную группу составили соответствующие по возрасту женщины, данные о которых были получены из Национального популяционного регистра Финляндии, из них 257 пациенток были обследованы с помощью опросника 15D и 173 — с помощью NHP. Полученные при использовании каждой из этих шкал данные показали идентичные результаты, свидетельствовавшие о том, что оценка КЖ по балльной шкале была существенно выше среди пациенток основной группы, получавших индивину. Степень достоверности полученных результатов между группами сравнения по клинической эффективности была существенно выше по шкалам качества физического, психологического и социального здоровья в сравнении с женщинами соответствующего возраста из общей популяции *(p* < 0,02—0,03).

Влиянию ЗГТ на КЖ женщин пре- и постменопаузального возраста было уделено особое внимание на конференции по менопаузе во Флоренции (2004). Так, в частности, положительное влияние ЗГТ было представлено на примере американской популяции из 70 женщин 45—65 лет, получавших краткосрочные курсы лечебного воздействия с помощью ежедневного приема конъюгированных производных эстрогенов (0,625 мг) и МПА (2,5мг) в сравнении с плацебо. Заполнение опросника по шкалам вазомоторных, психосоциальных, физических и сексуальных симптомов было осуществлено до и спустя 6 и 12 мес. после начала лечения. До начала исследования средний возраст находившихся под наблюдением женщин составил 52,3 года, средний возраст наступления менопаузы — 46,7 лет. Указания в анамнезе на использование ЗГТ ранее имело место в каждом 5-м (21 %) наблюдении, образовательный статус большинства респонденток характеризовался высшим образованием (45 %), средним — у 28 %, начальным — у 27 %. Систематическими физическими упражнениями занималось только 8 % женщин, средний МРИ составил 31,75; АД — 143/84 мм рт. ст. В основной группе респонденток после 6 и 12 мес. ЗГТ по всем исследованным шкалам

Скачано с портала MedWedi.ru

было отмечено существенное улучшение ($p < 0,01$) в сравнении с балльной оценкой до начала лечения.

Положительные результаты ЗГТ отмечены также и после более длительного (в течение 24 мес.) трансдермального введения эстрогенов с 12-дневным назначением гестагенов в каждом лечебном цикле в особой группе женщин постменопаузального возраста, прошедших специальную психологическую подготовку в целях создания позитивного отношения к менопаузе. В этом направлении различий между группой получавших и не получавших ЗГТ по шкалам психологического и психофизического состояния и сексуального поведения отмечено не было, тогда как существенные различия имели место в сторону положительной оценки ЗГТ в отношении улучшения под ее влиянием физического состояния женщин. С помощью этого исследования было показано, таким образом, значение терапевтически-психологического интегрированного подхода к воздействию на климактерические нарушения.

Наряду с целесообразностью психологической подготовки к проблемам постменопаузы важную роль играет социальная поддержка. Особенно рельефно это удалось продемонстрировать на примере когорты из 301 пациенток, страдавших коронарными нарушениями и вовлеченных в исследование по ЗГТ эстрогенами с оценкой медицинских исходов с помощью короткой формы опросника SF-36. Результаты показали положительное влияние социальной поддержки на все исследованные параметры ($p < 0,05$) и, напротив, отрицательное влияние социального стресса на КЖ за исключением таких параметров, как общее физическое состояние, нарушения сна и недержание мочи. Таким образом, у женщин группы риска нарушений КЖ в постменопаузе медицинские вмешательства целесообразно сочетать с психосоциальными воздействиями. Между тем в когорте пациенток с ангиографически документированными нарушениями коронарного кровообращения в постменопаузе подобное исследование преимуществ ЗГТ в сравнении с плацебо не выявило. Эти данные были получены при обследовании 246 женщин (средний возраст — 66 лет) в рамках рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования на фоне ежедневного приема 0,625 мг конъюгированных эстрогенов + 2,5 мг МПА или плацебо. Наблюдение на протяжении в среднем 3,2 лет не выявило различий в показателях КЖ между группами со стороны физического и психического состояния, степени удо-

Скачано с портала MedWedi.ru

влетворенности жизнью, депрессивных симптомов, нарушений сна и др.

Как известно, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, связанные с целесообразностью использования ралоксифена у женщин, находящихся в пре- и постменопаузе. Ответ на этот вопрос удалось получить после проведения рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования при назначении ралоксифена здоровым женщинам постменопаузального возраста. В соответствии с условиями рандомизации, участницы исследования получали по 60 мг/сут ралоксифена или плацебо и заполняли опросник UQOL до начала исследования и через 3 и 6 мес. В данном исследовании участвовало 74 респондентки (средний возраст — 55,6 лет). Согласно полученным данным, применение ралоксифена сопровождалось существенным улучшением КЖ, в сравнении с исходным, по шкалам профессиональной занятости ($p = 0,041$), здоровья ($p = 0,025$) и общей шкалы КЖ ($p = 0,04$). Вместе с тем, по мнению авторов, существует необходимость проведения более масштабного исследования для окончательного утверждения о том, что полученные результаты не являются случайными [24].

Определение КЖ онкогинекологических больных явилось одним из первых направлений в рассматриваемой области клинической медицины, и к настоящему времени по данному вопросу накопились многочисленные публикации, появившиеся в литературе с конца 1970-х гг. Оценка КЖ у данного контингента больных приобретает с каждым годом все большее значение в связи с существенным расширением возможностей диагностики и совершенствованием методов лечения [7]. Особое значение оценки КЖ для онкологической практики установлено при проведении опросов практических врачей относительно того, насколько часто и/или вообще пользуются они подобной оценкой в повседневной клинической практике. При опросе 260 онкологов высокого уровня 80 % ответило положительно, хотя в реальной жизни подобными сведениями врачи руководствуются лишь в каждом 2—3-м случае. Причина этого заключается прежде всего в ограничении осведомленности и знаний в этой области, хотя большинство врачей выразили стремление руководствоваться сведениями о КЖ в будущей практике. Одновременно была подчеркнута роль индивидуальной оценки КЖ самими пациентами, что было продемонстрировано на примере небольшого исследования, выполненного с участием 6 док-

Скачано с портала MedWedi.ru

торов и 18 онкологических больных. Непосредственное представление врачам перед консультацией данных о КЖ пациентов давало возможность проявить большее понимание и более глубокое проникновение в состояние пациентов без существенного возрастания временных затрат при их приеме.

Несмотря на определенные трудности в определении КЖ у онкогинекологических больных, в повседневной онкологической практике используются те же характеристики, что и в общей клинической. Вместе с тем определение КЖ у данного контингента пациентов приобретает столь же критическое значение, что и выбор самого воздействия и определение прогноза в отношении выживания пациентов в результате планируемого лечения.

К числу этих характеристик относятся:

- характеристика хорошего самочувствия, которая должна быть основана на двух компонентах: возможности находиться по вседневно в активном состоянии, которое определяется фи зическим, психологическим и социальным благосостоянием, и удовлетворенностью самого пациента уровнем повседнев ного функционирования и степенью контроля заболевания [И];
- оценка самим пациентом хорошего или удовлетворительного КЖ в целом;
- наличие разрыва между ожиданиями пациента и достижениями: чем он меньше, тем выше КЖ;
- функциональное влияние самого заболевания и проводимого лечения на пациента соответственно его ощущениям;
- степень общей индивидуальной удовлетворенности жизнью;
- ощущения пациентов с точки зрения их жизненных позиций в контексте культурных и жизненных ценностей, в которых они живут, и в связи с целями, ожиданиями, стандартами и соображениями [28].

Так же как и в общеклинической практике, максимальные затруднения при опросе онкологических больных вызывает количественная оценка КЖ. Наиболее часто при этом используются вместе со SF-36 опросники, специально ориентированные на онкологических больных в целом и на отдельные формы заболевания. Наряду с этим следует отметить отсутствие единой системы оценки и нередкое расхождение в интерпретации результатов, получаемых при ис-

Скачано с портала MedWedi.ru

пользовании однонаправленных на какой-либо отдельный результат опросников, например с субъективно-значимыми вопросами по оценке изменений в физическом, эмоциональном и социальном статусе, и более глобально ориентированных общих опросников по определению КЖ. В связи с этим можно согласиться с утверждением о том, что одновременное использование нескольких опросников дает более полную ориентацию в изучаемом явлении.

При оценке КЖ онкогинекологических больных рекомендуются следующие критерии:

1. Оценка основных компонентов жизни — жизненных функций, работоспособности и активности, семейных взаимоотношений.
2. Оценка реакций на диагноз рака — отрицание, гнев, «торговля», депрессия, принятие.
3. Описание осложнений химиотерапии — со стороны ЖКТ, гематологических (ввиду миелодепрессии), дерматологических (алопеция), со стороны сердечно-сосудистой системы, урогенитального характера.
4. Учет при лечении онкологических больных реализации физиологических функций организма, психосоциальной оценки, плана лечебных мероприятий.
5. При использовании шкал оценки КЖ рекомендована следующая балльная система: 0 — полное сохранение активности, 2 — невозможность работать при сохранении способности к самообслуживанию, 3 — необходимость соблюдения преимущественно постельного режима или нахождения в кресле, 4 — полная инвалидизация.

Особенно значительные затруднения вызывает анализ данных, получаемых у больных с распространенными и прогрессирующими формами онкологических заболеваний, в частности при раке молочной железы. Судя по опубликованным результатам, данные опроса, проводимого после 3 курсов химиотерапии, оказываются доступными для анализа только у 44 % пациенток. Кроме того, сама возможность сотрудничества с больными для получения достоверных данных несовершенна на этапах как до, так и после проводимого лечения. Между тем другая группа исследователей смогла получить соответствующую информацию до и по окончании 3-го цикла лечения у большего количества больных — в 71 % наблюдений. Следует при этом учитывать, что из-за неполной и не всегда точной инфор-

Скачано с портала MedWedi.ru

мации сделанное заключение может быть ошибочным, что, однако, не всегда принимается во внимание.

Изучение КЖ у онкогинекологических больных требует особо пристального внимания к адаптации методов его оценки для получения достоверно значимых данных, а также последующего корректного их анализа. Этого удалось достигнуть исследователям из Скандинавии при проведении исследования, основанного на удачном осуществлении рандомизации 283 пациенток с метастазами рака молочной железы соответственно трем различным видам лечебного воздействия (метотрексат, 5-фторурацил, доцетаксел). После проведенного лечения различий в общей оценке КЖ отмечено не было, приемлемость сотрудничества с пациентками была удовлетворительной и составила свыше 96 % до начала лечения и 82 % по его окончании, что свидетельствует о возможности реализации подобных исследований даже у очень тяжелого контингента больных. Высокого показателя в соответствующих контактах для оценки КЖ (у > 95 % пациентов) удалось достичь и Национальному онкологическому институту в Канаде при осуществлении проектов у больных меланомой, раком молочной железы и по определению эффективности воздействия антиэметическими соединениями.

Для получения адекватной информации у больных с распространенными формами рака различной локализации важную роль играет организация целенаправленных тренингов для медицинского персонала до начала исследования.

Убедительным примером пользы оценки КЖ у онкологических больных, подвергающихся химиотерапевтическому воздействию с высоким риском развития анемии и дистресса, могут служить результаты нерандомизированного изучения эффективности эритропоэтина у 2342 больных раком различной локализации, подвергавшихся химиотерапии в течение > 4 мес. КЖ у находившегося под наблюдением контингента больных возрастало, в сравнении с исходным состоянием, параллельно существенному возрастанию уровня гемоглобина в периферической крови и характеризовалось появлением энергии, возрастанием уровня активности и улучшением общего КЖ по всем трем исследованным шкалам. Одновременно была выявлена корреляция между степенью улучшения и по каждой из оцененных шкал КЖ и степенью возрастания уровня содержания гемоглобина в периферической крови. У 252 пациенток из общей группы, у которых возрастания уровня гемоглобина отмечено не

Скачано с портала MedWedi.ru

было, уровень КЖ был снижен. Положительный эффект эритропоэтина был отмечен также и в рамках масштабного двойного слепого исследования 375 анемизированных онкологических больных обоего пола, получавших химиотерапию при исходном уровне гемоглобина ниже 10,5 г/дл, на фоне назначения 150 МЕ/кг эритропоэтина (в сравнении с плацебо) 3 раза в неделю в течение 4 нед. КЖ измерялось с помощью трех различных шкал. Проведенное лечение способствовало существенному возрастанию уровня гемоглобина в среднем на 2,2 г/дл в группе получавших эритропоэтин и только на 0,5 г/дл в группе плацебо. Положительный эффект был отмечен по двум шкалам специализированной оценки эффективности лечения онкологических больных, в то время как существенного улучшения общего показателя КЖ по данным использования опросника SF-36 отмечено не было.

Как видно из приведенных выше материалов, одно из центральных мест в проблеме КЖ у онкогинекологических больных занимает вопрос поддержания его на должном уровне, в частности у больных раком молочной железы, в процессе проведения адьювантной химиотерапии (тамоксифеном), облучения и других методов. Как известно, к числу побочных эффектов тамоксифена относится прибавка массы тела, облысение, появление боли в суставах, депрессии, утомляемости, сухости во влагалище, приливов жара и потливости, которые сопутствуют также и естественному течению постменопаузального периода. В связи с этим уточнение риска возникновения этих симптомов и влияния тамоксифена на КЖ данного контингента онкологических пациенток приобретает особое значение. Использование математической модели, созданной для прогнозирования преждевременного наступления менопаузы соответственно возрасту пациенток и типу адьювантной терапии, показало, что риск наступления менопаузы при применении тамоксифена у больных раком молочной железы составляет лишь 10 % в сравнении с женщинами, которые не получают никакого лечения.

Рандомизированные исследования, выполненные в различных по численности когортах (140, 1400 и 13 000 женщин) на фоне адьювантной терапии тамоксифеном по поводу рака молочной железы и в группах высокого риска на протяжении 2—5 лет, не выявили ухудшения КЖ, сексуального здоровья или настроения, хотя частота вазомоторных и урогенитальных симптомов существенно возрастала под влиянием лечения ($p < 0{,}0001$). Возникновение побочных

Скачано с портала MedWedi.ru

эффектов зависело от возраста респонденток при наиболее частом риске появления вазомоторных симптомов у женщин 50—59 лет. К числу серьезных, хотя и редких, осложнений лечения тамоксифеном относятся нарушения свертывания крови, инсульты и рак эндометрия [10].

Таким образом, несмотря на наличие определенных барьеров, оценка КЖ приобретает все большее значение для клиницистов в качестве возможности получения более значимой информации о субъективном опыте пациентов, подвергающихся лечению по поводу различных гинекологических, в том числе и онкогинекологических, заболеваний [7]. В связи с этим имеются основания надеяться, что ожидаемое в будущем более широкое распространение данного метода исследования в клинической практике будет способствовать не только более универсальному пониманию этой концепции пациентами и врачами, но и совершенствованию тактики и стратегии при лечении женщин с различными заболеваниями репродуктивной системы.

Литература

1. *Белова А. Н.* Оценка качества жизни в медицинской реабилитации // Матер. Междун. конф. по реабилитологии / Под ред. А. И. Романова. — М.: Златограф, 2003. — С. 6-8.
2. *Кулаков В. И., Адамян Л. В., Асколъская С. И.* Гистерэктомия и здоровье женщины. — М.: Медицина, 1999. — 311с.
3. *Стрижаков А. Н., Глазков а О. Л.* Клиническая эффективность гормональной терапии и качество жизни больных наружным генитальным эндометриозом с синдромом хронической тазовой боли / Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии / Матер. II Съезда Росс, ассоц. врачей акушеров и гинекологов. — М., 1997. — С. 111-112.
4. *Уварова Е. В.* Качество жизни при дисгенезии гонад // Вестн. Росс, ассоц. акушеров и гинекологов. — 2000. — № 3. — С. 72—78.
5. *Яроцкая Е. Л., Адамян Л. В., Мурватов К. Д. и др.* Современные подходы к лечению больных с идиопатическими тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 73-76.

Скачано с портала MedWedi.ru

6. *Bodner C. H., GarratA. M., Ratcliffe J. et al.* Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis — results of the Gynaecology Audit Project in Scotland // Health Bull. — 1997. — Vol. 55. — № 2. — P. 109-117.
7. *Bottom ley A.* The Cancer Patient and Quality of Life // Oncologist. — 2002. — Vol. 7. — P. 120-125.
8. *Colwell H. H, Mathias S. D., Pasta D. J. et al.* A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis: a validation study // Amer. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 179. — № 1. — P. 47-55.
9. *Cronin L., Guyatt G., Griffith L. et al.* Development of a Health-Related Quality-of-Life Questionnaire (PCOSQ) for Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) // J. clin. Endocr. — 1998. — Vol. 83. — №6. —P. 1976-1987.
10. *Ganz P. A.* Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning and quality of life // J. Nat. Cancer Inst. Monographs. — 2001. — Vol. 30. — P. 130-134.
11. *Gotay C. C, Korn E. L., McGabe M. S. et al.* Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development // J. Natl. Cancer Invest. — 1992. — Vol. 83. — P. 575-579.
12. *Hays J., Ockene J., Brunner R. et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related Quality of life // NEJM. — 2003. — Vol. 348. — № 19. — P. 1839-1854.
13. *Hilditch J. R., Lewis J., Peter A. et al.* A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties // Maturitas. — 1996. — Vol. 24. — № 3. — P. 161-175.
14. *Hunt S. M., McKenna S. P., McEwen J. et al.* The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations // Soc. Sci. Med. — 1981. — Vol. 15. — № 3. — P. 321-329.
15. *Jones G., Kennedy S. H, Jenkinson C* Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: A systematic review//Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 187. — №2.— P. 501-511.
16. *Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D. G., Ganiats T. G. et al.* Hysterectomy status, estrogen use and quality of life in older women: the Rancho Bernardo study // Qual. Life Res. — 2004. — Vol. 13. — № 1. — P. 55-62.
17. *Lamping D. L., Rowe P., Clarke A. etal.* Development and validation of the Menorrhagia Outcome Questionnaire // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 105. — № 7. — P. 766-769.

Скачано с портала MedWedi.ru

18. *Miller J. R.* Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183. — № 6. — P. 1483-1488.
19. *Naito M., Nakayama T., Fukuhara Sh.* Quality of life assessment and reporting in randomized controlled trials: a study of literature published from Japan // Health Qual. Life Outcomes. — 2004. — Vol. 2. — P. 2-31.
20. *Rowe M. K., Kanouse D. £., Mittman B. S. et al.* Quality of life among women undergoing hysterectomies // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 93. — P. 915-921.
21. *Sintonen H.* The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications // Ann. Med. — 2001. — Vol. 33. — № 5. — P. 328-336.
22. *Skevington S. M., Lotfy M., O'Connel K. A.* The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group // Qual. Life Res. — 2004. — Vol. 13. — № 2. — P. 299-310.
23. *Utian W. H., Janata J. W., Kingsberg S. A. et al.* The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause // Menopause. — 2002. — Vol. 9. — № 6. — P. 402-410.
24. *Utian W. H., Janata J. W., Barbier S. et al.* Effect of raloxifene on quality of life: a prospective study using the Utian Quality of Life (UQOL) Scale // Menopause. — 2004. — Vol. 11. — № 3. — P. 275-280.
25. *Van Os-Bossagh P., Pols T., Hop W. etal.* Questionnaire as diagnostic tool in chronic pelvic pain (CPP): a pilot study // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 103. — P. 173-178.
26. *Wann-Hansson Ch., Hallberg I. R., Risberg B. et al.* A comparison of the Nottingham Health Profile and Short Form 36 Health Survey in patients with chronic lower limb ischemia in a longitudinal perspective // Health Qual. Life Outcomes. — 2004. — Vol. 17. — № 2. — P. 9-21.
27. *Ware J. E., Kosinsky M., Keller S. D.* SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. — Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
28. WHO Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL) // Qual. Life Res. — 1993. — Vol. 2. — 153-159.

Скачано с портала MedWedi.ru

Приложения

1. Содержание гормонов в крови женщин в зависимости от возраста

Таблица 1

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови здоровых девочек нейтрального периода (0—6,5 лет)

Хронологический возраст, годы	**ЛГ,** МЕ/л	**ФСГ,** МЕ/л	**ПРЛ,** мМЕ/л	**$Э_2$, пмоль/л**	**Прогестерон, нмоль/л**	**Тестостерон, нмоль/л**
0,6-1,5	1,7 (1,0-3,0)*	1,3 (0,7-2,6)	178	31 (6-140)	**0,9 (0,3-2,9)**	**0,5** (0,2-1,0)
1,6-2,5	1,8 (1,3-2,3)	1,3 (1,0-1,6)	192 (160-230)	17	1,4 **(0,8-2,4)**	**0,7** (0,6-0,9)
2,6-3,5	2,2 (0,7-6,5)	1,4 (0,6-3,0)	163 (127-209)	53 (19-147)	0,9 **(0,5-1,7)**	**0,5** (0,1-2,2)
3,6-4,5	2,5 (1,3-5,0)	1,5 (0,9-2,7)	204 (129-320)	58 (19-181)	1,3 **(0,7-2,3)**	0,2 (0,1-0,2)
4,6-5,5	2,1 (13-3,4)	1,2 (1,1-1,3)	185 (120-228)	52 (35-80)	**1,1 (0,8-1,6)**	0,4 (0,3-0,6)
5,6-6,5	1,3 (1,1-1,7)	1,3 (0,9-1,8)	245 (195-308)	86 (68-108)	1,2 **(0,2-1,4)**	0,4 (0,4-0,6)

* Доверительный интервал значений с учетом log-нормального распределения показателей.

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 2

Концентрация тройных гормонов гипофиза, стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы в крови здоровых девочек нейтрального периода (0—6,5 лет)

Хронологический возраст, годы	АКТГ, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	17-ОП, нмоль/л	ДЭА, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	Т3 нмоль/л	Т4 нмоль/л	СТГ, нг/мл
0,6-1,5	—	436	—	—	0,69	1,7	1,0	107	—
1,6-2,5	—	389	—	—	0,80	3,0	1,7	128	3,2
2,6-3,5	6,2 (1,5-21,0)	337 (149-753)	2,8 (0,4-17,2)	7,0 (5,8-8,4)	0,70 (0,2-2,7)	2,2 (1,4-4,4)	1,4 (0,8-2,4)	117 (76-181)	0,6 (0,0-104,0)
3,6-4,5	6,3 (1,7-23,0)	505 (293-869)	5,6 (2,4-14,0)	7,5 (6,3-8,9)	0,40 (0,3-0,5)	1,9 (1,3-2,9)	1,6 (1,2-2,1)	111 (74-116)	0,5 (0,1-21,0)
4,6-5,5	7,6	680 (326-1418)	12,8 (8,0-20,4)	10,0 (8,0-12,0)	0,50 (0,4-0,7)	2,5 (2,0-3,1)	1,4 (1,2-1,8)	130 (118-144)	1,7 (0,6-4,3)
5,6-6,5	5,0 (3,8-6,7)	287 (212-386)	11,6 (5,6-14,4)	—	0,40 (0,3-0,5)	2,2 (1,8-2,6)	1,3 (1,0-1,6)	112 (99-126)	0,7 (0,3-1,5)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 3

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови здоровых девочек препубертатного периода (>6,5-< 11 лет)

Хронологический возраст, годы	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	ПРЛ, мМЕ/л	$Э_2$, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
6,6-7,5	1,6 (1,3-1,9)	1,4 (1,1-1,8)	231 (154-345)	62 (48-80)	1,2 (0,9-1,6)	0,6 (0,4-0,8)
7,6-8,5	1,6 (1,4-1,7)	1,2 (1,1-1,4)	244 (186-319)	71 (53-96)	1,3 (1,1-1,6)	0,7 (0,5-0,8)
8,6-9,5	2,1 (1,5-2,9)	1,5 (1,1-2,0)	206 (149-285)	106 (87-131)	1,2 (0,8-1,5)	0,9 (0,7-1,1)
9,6-10,5	2,0 (1,3-3,0)	1,5 (1,1-1,9)	248 (168-368)	100 (68-148)	1,4 (0,9-1,9)	1,1 (0,8-1,4)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 4

Концентрация тройных гормонов гипофиза, стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы в крови здоровых девочек препубертатного периода (> 6,5—< 11 лет)

Хронологический возраст, годы	**АКТГ, нмоль/л**	Кортизол, нмоль/л	**17-ОП,** нмоль/л	ДЭА, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	**ТТГ,** мМЕ/л	Т3 нмоль/л	Т4 нмоль/л
6,6-7,5	6,0 (1,1-34)	430 (309-596)	3,3 (2,0-5,6)	14,0 (11,3-16,7)	0,40 (0,33-0,52)	2,2 (1,9-2,4)	1,5 (1,4-1,7)	116 (106-128)
7,6-8,5	5,0 (3,5-7,4)	466 (395-549)	2,5 (1,5-4,1)	13,5 (11,7-15,5)	0,37 (0,31-0,53)	2,0 (1,7-2,4)	1,5 (1,2-1,9)	119 (109-130)
8,6-9,5	6,1 (1,7-22,3)	337 (221-516)	2,0 (1,4-2,8)	15,2 (11,7-19,7)	0,48 (0,32-0,52)	2,1 (1,6-2,8)	1,9 (1,4-2,7)	125 (114-136)
9,6-10,5	7,6 (3,4-17,4)	458 (295-706)	2,4 (1,4-2,8)	17,0	0,48 (0,32-0,49)	2,3 (1,8-3,0)	1,9 (1,6-2,3)	152 (126-184)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 5

Концентрация стероидных и белковых гормонов в крови здоровых девочек пубертатного периода (> 10,5-< 13,5)

Хронологический возраст, годы	**Характер цикла**	**Сроки обследования: I—II половина цикла**	**ЛГ,** МЕ/л	**ФСГ,** МЕ/л	**ПРЛ,** мМЕ/л	$Э_2$, **пмоль/л**	**Прогестерон, нмоль/л**	**Тестостерон, нмоль/л**
10,6-11,5 11,6-12,5	Средние данные		2,8 (1,9-4,1)	1,8 (1,3-2,6)	249 (180-343)	134 (75-242)	1,7(1,3-2,1)	1,2(0,8-1,8)
	До менархе		3,6 (2,7-4,8)	2,0(1,6-2,6)	262 (209-327)	125 (97-159)	0,9 (0,7-1,2)	1,2(1,0-1,4)
	Ановуляторные циклы	I	3,6 (2,3-3,9)	2,9(1,2-7,4)	175 (79-386)	120(76-188)	1,1 (1,0-1,3)	1,3(1,1-1,6)
		II	5,8 (4,3-7,7)	4,1(1,5-11,0)	213 (102-441)	359 (168-765)	2,2(1,1-4,3)	1,5(1,1-2,1)
12,6-13,5	До менархе		3,0 (2,61-4,2)	2,7 (2,2-3,3)	204 (157-265)	108 (79-147)	1,5 (1,2-1,8)	1,1 (0,9-1,4)
	Ановуляторные циклы	I	2,6 (0,8-9,0)	2,2 (0,5-9,4)	210	146 (59-356)	1,7(0,1-3,5)	1,2(0,9-1,7)
		II	3,4(0,6-18,1)	2,6 (0,5-14,0)	235 (82-668)	154(12-190)	2,2 (0,8-5,4)	1,3(0,9-1,9)
	Овуляторные циклы	**I**	5,1 (0,4-6,0)	2,7(1,1-7,1)	231 (166-329)	108 (42-280)	1,6(0,7-3,6)	1,3 (0,9-1,9)
		II	5,5 (0,1-5,7)	2,7(0,1-5,7)	319	287	—	1,5(0,8-2,8)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 6

Концентрация тройных гормонов гипофиза, стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы в крови девочек пубертатного периода (средние данные)

Хронологический возраст, годы	АКТГ, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	17-ОП, нмоль/л	ДЭА, нмоль/л	Альдо-стерон, нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	Т3 нмоль/л	Т4 нмоль/л
10,6-11,5	5,6 (3,7-8,4)	345 (262-450)	3,7 (1,9-7,4)	20,5 (12,1-34,7)	0,41 (0,31-0,52)	2,2 (1,8-2,6)	2,1 (1,1-2,8)	130 (113-150)
11,6-12,5	5,3 (4,9-5,7)	331 (281-385)	3,7 (2,7-5,1)	19,7 (15,5-25,0)	0,35 (0,29-0,38)	2,0 (1,7-2,3)	1,9 (1,5-2,4)	104 (94-116)
12,6-13,5	5,8 (0,8-41,0)	309 (235-406)	2,6 (1,6-4,2)	16,0 (15,5-24,3)	0,48 (0,41-0,58)	1,9 (1,6-2,3)	1,8 (1,6-2,0)	107 (92-105)
13,6-14,5	6,4 (12,6-15,6)	270 (212-342)	5,4 (3,5-8,1)	20,2 (16,0-25,3)	—	2,1 (1,8-2,6)	1,9 (1,3-2,6)	113 (95-134)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 7

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови здоровых девушек с овуляторными менструальными циклами

Хронологический возраст, годы	Фаза цикла	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	ПРЛ, мМЕ/л	$Э_2$, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л
14,6-15,5	I	5,0 (4,0-6,2)	3,0 (2,5-3,6)	263 (221-314)	213 (154-291)	2,9 (1,9-3,8)	1,6 (1,2-1,8)
	II	4,7 (2,9-7,5)	2,2 (1,7-2,8)	318 (246-410)	372 (294-474)	19,7 (15,6-24,8)	1,6 (1,4-1,8)
15,5-16,5	I	3,6 (2,4-5,4)	2,6 (1,9-3,7)	202 (161-253)	195 (143-264)	2,2 (1,6-3,2)	1,2 (0,6-2,3)
	II	4,5 (2,5-8,3)	2,5 (1,6-3,8)	229 (164-320)	316 (166-603)	19,2 (14,0-28,3)	1,7 (1,3-2,2)
16,6-17,5	I	4,2 (3,1-5,7)	3,6 (2,7-4,8)	337 (226-502)	250 (188-335)	2,4 (1,9-2,9)	1,5 (1,2-1,9)
	II	9,5 (3,6-25,2)	4,2 (2,5-7,1)	277 (167-460)	559 (453-644)	15,5 (10,5-23,2)	1,8 (1,2-2,5)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 8

Концентрация тройных гормонов гипофиза, стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы в крови здоровых девушек

Хронологический возраст, годы	Фаза цикла	АКТГ, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	17-ОП, нмоль/л	ДЭА, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л	T_3 нмоль/л	T_4, нмоль/л
14,6-15,5	I	5,5 (3,2-9,7)	290 (254-311)	4,0 (0,6-4,5)	18,2 (15,7-21,1)	0,4 (0,3-0,5)	1,8 (1,4-2,3)	1,9 (1,4-2,3)	108 (95-122)
	II	—	295 (243-359)	5,6 (3,6-8,8)	14,7 (12,3-17,7)	0,5 (0,4-0,6)	1,4 (1,1-1,6)	2,7 (2,1-3,5)	124 (114-136)
15,5-16,5	I	4,1 (2,7-6,3)	316 (212-469)	2,8 (0,8-13.6)	20,5 (15,5-27,1)	0,6 (0,1-3,8)	1,9 (1,3-2,7)	1,6 (1,4-1,9)	146 (124-172)
	II	—	303 (220-414)	7,2 (4,0-12,4)	18,5 (13,1-25,9)	0,7 (0,6-0,7)	1,8 (1,2-2,6)	1,51 (1,1-2,0)	153 (121-194)
16,6-17,5	I	10,5 (5,1-21,7)	386 (331-453)	4,8 (3,6-6,8)	21,4 (16,8-27,3)	0,5 (0,3-0,9)	2,4 (1,8-3,3)	1,8 (1,2-2,7)	96 (80-114)
	II	—	331 (276-400)	9,6 (8,0-12,0)	15,5 (10,3-23,4)	0,6 (0,4-1,0)	1,9 (1,1-3,3)	1,6 (0,2-11,0)	119 (77-184)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 9

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови женщин репродуктивного возраста

Фаза репродуктивного периода	**Фаза цикла**	**ЛГ, МЕ/л**	**ФСГ, МЕ/л**	**ПРЛ, мМЕ/л**	**Э2 пмоль/л**	**Прогестерон, нмоль/л**	**Тестостерон, нмоль/л**
Ранняя	**I**	5,9 (3,3-10,7)	4,0 (2,5-6,4)	380 (216-667)	198 (119-331)	**1,0** (0,4-2,1)	1,6 (1,1-2,1)
	II	8,0 (3,1-20,3)	3,0 (1,8-5,0)	265 (179-392)	525 (429-642)	30,0 (12,0-79,0)	1,7 (1,3-2,1)
Активная	**I**	6,5 (5,6 7,6)	3,5 (3,1-4,0)	258 (257-320)	258 (224-298)	2,2 (2,0-2,4)	1,7 (1,6-1,9)
	II	6,7 (5,6-7,9)	2,7 (2,3-3,1)	291 (254-332)	570 (520-624)	28,0 (24,0-33,0)	1,8 (1,6-1,9)
Поздняя	**I**	11,1 (8,8-13,9)	**4,5** (3,4-6,1)	296 (241-365)	284 (215-375)	1,7 (1,3-2,3)	1,4 (1,0-1,9)
	II	6,8 (4,4-10,5)	2,1 (1,5-3,0)	291 (228-373)	439 (344-559)	23,0 (15,0-34,0)	1,5 (1,2-1,8)

Скачано с портала MedWedi.ru

Таблица 10

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови женщин репродуктивного возраста

Фаза репродуктивного периода	**Фаза цикла**	**АКТГ, нмоль/л**	**Кортизол, нмоль/л**	**17-ОП, нмоль/л**	**ДЭА, нмоль/л**	**Альдостерон, нмоль/л**	**СТГ, нг/мл**
Ранняя	**I**	5,3 **(3,9-7,2)**	435 (284-666)	4,0 (3,2-4,4)	24,0 (16,7-34,7)	0,57 (0,33-1,01)	1,8 (0,9-3,6)
	II		328 (222-485)	8,8 (7,2-10,8)	15,3 (10,0-21,3)	0,65 (0,01-1,2)	7,8 (5,4-11,2)
Активная	**I**	6,6 **(5,4-8,1)**	355 (326-387)	2,8 (2,0-3,2)	20,7 (18,7-23,3)	0,39 (0,29-0,51)	3,0 (1,2-7,1)
	II		368 (339-400)	7,2 (5,2-10,4)	18,7 (14,0-24,7)	0,40 (0,31-0,52)	5,1 (2,7-9,5)
Поздняя	**I**	5,8 **(4,9-7,0)**	262 (221-311)	2,8 (2,0-3,6)	20,0 (18,7-24,0)	0,30 (0,24-0,37)	1,6 (0,4-6,3)
	II		272 (204-363)	7,2 (48-11,6)	15,3 (10,7-22,7)	0,40 (0,30-0,53)	2,1 (0,2-20,3)
Усредненные данные по репродуктивному периоду	**I**	**5,9 (5,2-6,8)**	348 (321-377)	2,7 (2,2-3,3)	21,3 (19,3-23,3)	0,37 (0,31-0,44)	2,8 (1,7-4,7)
	II		344 (315-375)	**6,4** (4,6-8,8)	16,0 (13,3-18,7)	0,42 (0,35-0,49)	4,4 (2,6-7,5)

Скачано с портала MedWedi.ru

1. Содержание гормонов в крови женщин в зависимости от возраста

Таблица 11

Концентрация тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина в крови женщин репродуктивного периода

Фаза репродуктивного периода	**Фаза цикла**	**ТТГ, мМЕ/л**	**T_3, нмоль/л**	**T_4, нмоль/л**
Ранняя	**I**	2,0 **(1,4-2,9)**	2,1 (1,7-2,6)	104 (68-160)
	II	**2,1 (1,1-3,9)**	2,0(1,4-3,0)	124 (89-174)
Активная	**I**	2,5 **(2,2-2,8)**	2,1 (1,9-2,3)	114(107-121)
	II	**2,5 (2,1-2,9)**	1,8(1,6-2,1)	109(100-119)
Поздняя	**I**	2,0 **(1,6-2,4)**	1,4(1,1-1,7)	102 (82-125)
	II	1,8 **(1,5-2,2)**	1,7(1,4-2,0)	106 (88-126)
Усредненные данные по репродуктивному периоду	**I**	2,3 **(2,1-2,6)**	1,9 (1,8-2,1)	111 (104-118)
	II	**2,3 (2,0-2,6)**	**1,8** (1,6-2,0)	109(102-118)

Таблица 12

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови женщин в постменопаузе

ЛГ, **МЕ/л**	**ФСГ,** МЕ/л	**ПРЛ,** мМЕ/л	**$Э_2$, пмоль/л**	**Прогестерон, нмоль/л**	**Гестостерон, нмоль/л**
46,0 (39,5-53,9)	41,9 (32,7-53,8)	283 (221-363)	82 (51-133)	1,3 **(1,0-1,8)**	1,3 (1,2-1,5)

Таблица 13

Концентрация белковых и стероидных гормонов в крови женщин в постменопаузе

АКТГ, нмоль/л	**Кортизол, нмоль/л**	**17-ОП, нмоль/л**	**ДЭА, нмоль/л**	**Альдостерон, нмоль/л**	**СТГ, нг/мл**
8,2 (6,6-10,2)	290 (249-337)	**2,8 (1,2-6,0)**	16 (12,7-20,7)	0,31 (0,25-0,37)	**4,0** (1,1-13,8)

Таблица 14

Концентрация тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина в крови женщин в постменопаузе

ТТГ, мМЕ/л	**T_3, нмоль/л**	**T_4, нмоль/л**
2,4(1,9-3,1)	1,6(1,4-1,8)	106(97-117)

Скачано с портала MedWedi.ru

2. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36

Настоящая инструкция подготовлена компанией «Эвиденс» — Клинико-фармакологические исследования. Ссылка на компанию обязательна при всех публикациях результатов, полученных с помощью опросника SF-36, во всех средствах массовой информации, включая Интернет.

«SF-36 Health Status Survey»[1] (SF-36) относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни (КЖ), он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований КЖ. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург).

Опросник SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии. В США и странах Европы были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты по нормам для здорового населения и для групп больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту)[2].

Опросник состоит из 36 пунктов, сгруппированых в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие[3,4].

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает

[1] *Ware J. E., Snow K. K, Kosinski M., Gandek B.* SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. — Boston, Mass.: The Health Institute, New England Me dical Center, 1993.

[2] *Ware J. K, Kosinski M., Keller S. D.* SF-36 Physical and Mental Health Sum mary Scales: A User's Manual. — Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

[3] http://www.rhinology.ru

[4] *Ware J. E., Kosinski M., Keller S. D.* SF-36 Physical and Mental Health Sum mary Scales: A User's Manual. — Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

Скачано с портала MedWedi.ru

на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. **Физическое функционирование (Physical Functioning — PF),** отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. **Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP),** — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. **Интенсивность боли (Bodily pain — BP)** и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. **Жизненная активность (Vitality — VT)** подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. **Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE),** предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограниче-

Скачано с портала MedWedi.ru

ние в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. **Психическое здоровье (Mental Health — MH)** характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии[1].

Шкалы группируются в два показателя — «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical Health — PH).
   Составляющие шкалы:
   - Физическое функционирование.
   - Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием.
   - Интенсивность боли.
   - Общее состояние здоровья.
2. Психологический компонент здоровья (Mental Health — MH).
   Составляющие шкалы:
   - Психическое здоровье.
   - Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.
   - Социальное функционирование.
   - Жизненная активность.

Вопрос	Шкала	Общий показатель
3а	Физическое функционирование (PF)	Физический компонент здоровья
3б		
3в		
3г		
3д		
3е		
3ж		

[1] *Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Петрова Н. Н., Варшавский С. Ю., Перепеч Н. Б.* Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1. — № 4.

Скачано с портала MedWedi.ru

2. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36

Вопрос	Шкала	Общий показатель
3з	Физическое функционирование (PF)	Физический компонент здоровья
3и		
3к		
4а	Ролевое функционирование, обуслов-ленное физическим состоянием (RP)	
4б		
4в		
4г		
7	Интенсивность боли (BP)	
8		
1	Общее состояние здоровья (GH)	
11а		
116		
11в		
11г		
9а	Жизненная активность (VT)	Психологический компонент здоровья
9д		
9ж		
9и		
6	Социальное функционирование (SF)	
10		
5а	Ролевое функционирование, обуслов-ленное эмоциональным состоянием (RE)	
5б		
5в		
9б	Психическое здоровье **(MH)**	
9в		
9г		
9е		
9з		

Обработка результатов

1. Значение по шкале «Физическое функционирование (PF)»:

1.1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы: 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к:

Скачано с портала MedWedi.ru

$$PFsum = PF[1]3а + PF3б + PF3в + PF3г + PF3д + PF3е + + PF3ж + PF3з + PF3и + PF3к.$$

1.2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$PF = [(PFsum - 10) / 20] \times 100.$$

2. Значение по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)»:

2.1. Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы: 4а, 4б, 4г, 4д:

$$RPsum = RP4а + RP4б + RP4г + RP4д.$$

2.2. Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:

$$RP = [(RPsum - 4) / 4] \times 100.$$

3. Значение по шкале «Интенсивность боли (BP)»:

3.1. Перекодируйте баллы, полученные при ответе на вопросы № 7 и 8 в соответствии с одним из указанных ключей. А. Если даны ответы на оба вопроса, то перекодируйте «сырой» балл по каждому вопросу по следующему ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 7 (BP7)	Пересчетный балл (BP7*[1,2])	«Сырой» балл, вопрос № 8 (BP8)	Пересчетный балл (BP8*)
1	**6**	1 и при условии, что BP7 = 1	6
2	**5,4**	1 и при условии, что BP7 имеет значение от 2 до 6	5
3	**4,2**	2	**4**
4	**3,1**	3	**3**
5	**2,2**	4	2
6	**1**	5	1

В. Если дан ответ на вопрос № 7 и пропущен ответ на вопрос № 8, то перекодируйте «сырой» балл за вопрос № 7 по следующему ключу (пересчетный балл для вопроса № 8 указывается тот же, что и для № 7):

[1] Буквы перед номером вопроса означают шкалу, к которой относится вопрос.

[2] Знаком * отмечены значения вопроса после перекодировки.

Скачано с портала MedWedi.ru

«Сырой» балл, вопрос № 7 (BP7)	Пересчетный балл (BP7*)	Пересчетный балл (BP8*)
1	6	6
2	5,4	5,4
3	4,2	4,2
4	3,1	3,1
5	2,2	2,2
6	1	1

С. Если дан ответ на вопрос № 8 и пропущен ответ на вопрос № 7, то перекодируйте «сырой» балл за вопрос № 8 по следующему ключу (пересчетный балл для вопроса № 7 указывается тот же, что и для № 8):

«Сырой» балл, вопрос № 8 (BP8)	Пересчетный балл (BP8*)	Пересчетный балл (BP7*)
1	6	6
2	4,75	4,75
3	3,5	3,5
4	2,25	2,25
5	1	1

3.2. Подсчитайте значение по шкале по формуле: **BP** = {[(BP7* + BP8*) - 2] / 10} x 100. **4. Значение по шкале «Общее состояние здоровья (GH)».**

4.1. Перекодируйте вопрос № 1 по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 1 (GH1)	Пересчетный балл (GH1*)
1	5
2	4,4
3	3,4
4	2
5	1

4.2. Перекодируйте вопрос № 116 по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 11б (GH11б)	Пересчетный балл (GH11б*)
1	5

Скачано с портала MedWedi.ru

«Сырой» балл, вопрос № 11б (GH11б)	Пересчетный балл (GH11б*)
2	4
3	3
4	2
5	1

4.3. Перекодируйте вопрос № 11г по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 11г (GH11r)	Пересчетный балл (GH11г*)
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

4.4. Подсчитайте сумму:

GHsum = GH1* + GH11a + GH11б* + GH11в + GH11г*.

4.5. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

GH = [(GHsum - 5) / 20] x 100.

5. Значение по шкале «Жизненная активность (VT)».

5.1. Перекодируйте вопрос № 9а по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 9а (VT9a)	Пересчетный балл (VT9a*)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

5.2. Перекодируйте вопрос № 9д по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 9д (VT9д)	Пересчетный балл (VT9д*)
1	6
2	5
3	4
4	3

Скачано с портала MedWedi.ru

«Сырой» балл, вопрос № 9д (VT9д)	Пересчетный балл (VT9д*)
5	2
6	1

5.3. Подсчитайте сумму:

VTsum = VT9a* + VT9д* + VT9ж + VT9и.

5.4. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

VT = [(VTsum - 4) / 20] x 100.

6. Значение по шкале «Социальное функционирование (SF)».

6.1. Перекодируйте вопрос № 6 по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № *6* (SF6)	Пересчетный балл (SF6*)
1	5
2 .	4
3	3
4	2
5	1

6.2. Подсчитайте сумму: SFsum = SF6* + SF10.

6.3. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

SF = [(SFsum - 2) / 8] x 100.

7. Значение по шкале «Ролевое функционирование, обуслов ленное эмоциональным состоянием (КБ)».

7.1. Подсчитайте сумму баллов, полученных при ответе на во просы: 5а, 5б, 5в.

REsum = RE5a + RE5б + RE5в.

7.2. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

RE = [(REsum - 3) / 3] x 100.

8. Значение по шкале «Психическое здоровье (МН)».

8.1. Перекодируйте вопрос № 9г по ключу:

«Сырой» балл, вопрос № 9г (МН9г)	Пересчетный балл (МН9г*)
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Скачано с портала MedWedi.ru

8.2. Перекодируйте вопрос № 9з по ключу:

«Сырой» балл вопрос № 9з (МН9з)	Пересчетный балл (МН9з*)
1	**6**
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

8.3. Подсчитайте сумму:

MHsum = МН9б + МН9в + МН9г* + МН9е + МН9з*.

8.4. Подсчитайте значение шкалы по формуле:

МН = [(MHsum - 5) / 25] x 100. **9. Значение общих показателей «Физический компонент здоровья (РН)» и «Психологический компонент здоровья (МН)»'.**

9.1. Подсчитайте Z-значения по 8 шкалам опросника по формулам:

PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490.
RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290.
BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790.
GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964.
VT-Z = (VT - [-61,05453]) / 20,86942.
SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642. RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717. MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189.

9.2. Подсчитайте значение показателя «Физический компонент здоровья (РН)» по формуле:

PHsum = (PF-Z x 0,42402) + (RP-Z x 0,35119) + (BP-Z x x 0,31754) + (SFx [-0,00753]) + (MH-Z x [-0,22069]) + (RE-Z x x [-0,19206]) + (VT-Z x [-0,02877]) + (GH-Z x [-0,24954]). PH = (PHsum x 10) + 50.

9.3. Подсчитайте значение показателя «Психический компонент здоровья (МН)»:

MHsum = (PF-Z x [-0,22999]) + **(RP-Z** x [-0,12329]) + (BP-Z x x [-0,09731]) + (SF x 0,26876) + (MH-Z x 0,48581) + (RE-Z x x 0,43407) + (VT-Z x 0,23534) + (GH-Z x [-0,01571]). PH = (MHsum x 10) + 50.

[1] При подсчете значения используются Z-оценки, соответствующие нормам, полученным для генеральной совокупности США.

Скачано с портала MedWedi.ru

Соглашение о праве использования русской тест-версии опросника SF-36
Дата: _____
№ _____

между EVIDENCE Clinical and Pharmaceutical Research (далее — EVIDENCE CPR) и _____ (далее — Пользователем).
(Ф. И. О. полностью)

EVIDENCE CPR безвозмездно предоставляет право использования русской тест-версии опросника SF-36 для исследовательской работы (название исследования):

Предполагаемое количество респондентов: _____ .
Сроки исследования: с _____ по _____ .
Цели и задачи исследования: _____

Исполнители (Ф. И. О.): _____

Использование опросника возможно только в вышеуказанном исследовании и в соответствии с перечисленными ниже условиями:

1. Исследование проводится без прямого или косвенного (предоставление препарата и т.д.) спонсирования или иной финансовой помощи со стороны фармацевтических компаний или медицинских коммерческих учреждений или организаций.
2. Пользователь обязуется не вносить изменения, не сокращать, не переводить, не адаптировать и не изменять опросник каким-либо образом, включая написание слов и порядок вопросов.
3. Пользователь обязуется не изготавливать большее число копий опросника, чем необходимо для данного исследования, и ни при каких условиях не заниматься распространением копий для третьих лиц и организаций, не передавать, не продавать, не давать в аренду, лизинг, взаймы или любым иным способом.

Скачано с портала MedWedi.ru

4. Русская тест-версия может периодически пересматриваться. В рамках уже идущего исследования Пользователь имеет право продолжать использование той версии, которая применялась исходно. Пользователь обязуется помечать заполненные формы так, как это будет указано EVIDENCE CPR.
5. Это соглашение распространяется только на данное исследование. Использование опросника в любых других исследованиях требует отдельных соглашений.
6. Пользователь представляет сырые данные в формате, указанном EVIDENCE CPR, для обработки с целью дальнейшей психометрической валидизации опросника.
7. Публикование результатов возможно только после получения одобрения от EVIDENCE CPR.
8. За нарушение любого из вышеперечисленных пунктов Пользователь выплачивает EVIDENCE CPR штраф в размере 5000 (пять тысяч) долларов США.

От имени EVIDENCE CPR:	**Пользователь:**
Ф. И. О._____	**Ф.** И. **О.** _____
Должность: _____	Должность: _____
Подпись _____	Подпись _____
Дата_____	Дата_____

Скачано с портала MedWedi.ru

Пожалуйста, укажите ваши координаты:
(пожалуйста, пишите печатными буквами)

НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

АДРЕС

ТЕЛЕФОН

ФАКС

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОЧТА

Ф. И. О. ИСПОЛНИТЕЛЯ

Отправьте заполненные документы
Набоковой Антонине Изяславне по
факсу: (812) 346-82-48 или по почте:
199034, г. Санкт-Петербург, 13-я линия В.О., д. 14, бизнес-центр «Елизаветинский», Институт клинико-фармакологических исследований

3. Лист пациента

Индивидуальный № пациента _____ Номер визита____
Фамилия, имя, отчество: _____
Дата: день _____месяц_____год_____.

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, касающиеся Вашего состояния за время, прошедшее после предыдущего визита:

- Ваше общее состояние (отметьте вертикальной чертой на шкале):

Очень хорошее — Очень плохое

- Продолжительность утренней скованности:
_____ часов _____ минут.

Скачано с портала MedWedi.ru

- Оцените изменение своего состояния в отношении заболевания суставов за период с предыдущего визита (отметьте один из возможных ответов крестиком x или галочкой √):
  Значительное улучшение □
  Улучшение □
  Без перемен □
  Ухудшение □
  Значительное ухудшение □
- Произошли ли за период с предыдущего визита какие-либо существенные изменения в состоянии Вашего здоровья помимо заболевания суставов?
  Нет -- Да --
  Если «Да», то опишите:

- Какие лекарства Вы принимали по поводу заболевания суставов?
  Препарат Доза

- Отмечали ли Вы за период с предыдущего визита какие-либо нежелательные реакции на лекарства?
  Нет -- Да --
  Если «Да», то опишите:

Нежелательная реакция	На какой препарат?	Когда возникла?

Скачано с портала MedWedi.ru

3. Лист пациента

Анкета оценки здоровья (HAQ). Функциональный индекс (FDI)

Индивидуальный № пациента _____ Номер визита ____
Ф. И. О. _____
Дата _____

В этом разделе мы стремимся узнать, как заболевание влияет на Ваши функциональные возможности в повседневной жизни. Вы можете расширить ответы дополнительными комментариями на дополнительных листах.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ.

Можете ли Вы?	**Без затруднений (0)**	**С некоторыми трудностями (1)**	**С большими трудностями (2)**	**Не могу выполнить (3)**
I. Одевание и уход за собой				
1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застегивание пуговиц?				
2. Вымыть голову?				
II. Вставание				
3. Встать с обычного стула без подлокотников?				
4. Лечь и подняться с кровати?				
III. Прием пищи				
5. Разрезать кусок мяса?				
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?				
7. Открыть новый пакет молока?				
IV. Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				

Скачано с портала MedWedi.ru

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

- □ Трость (палка)
- □ Специальные приспособления:
  - □ Волкер[1] (крючки для застегивания пуговиц, для застежки-«молния», удлиненный рожок для обуви и т.п.)
  - □ Костыли
- □ Инвалидная коляска:
  - □ Специальная или с утолщенными ручками
  - □ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья
- □ Другие, укажите: _____

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

- □ Одевание и уход за собой
- □ Вставание
- □ Прием пищи
- □ Прогулки

Пожалуйста отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ.

Можете ли Вы ?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)
V. Гигиена				
10. Полностью вымыться и вытереться?				
11. Принять ванну?				
12. Сесть и встать с унитаза?				

[1] Специальная опорная рама, обычно с четырьмя точками опоры на землю, дающая опору для Ваших рук, с помощью которой облегчается пребывание в горизонтальном положении, а также Ваше передвижение.

Скачано с портала MedWedi.ru

3. Лист пациента

Можете ли Вы ?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)
VI. Достижимый радиус действия				
13. Достать и опустить вниз предмет массой около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?				
14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?				
VII. Сила кистей и открывание предметов				
15. Открыть дверь автомобиля?				
16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?				
17. Открывать и закрывать водопроводный кран?				
VIII. Прочие виды деятельности вне и по дому				
18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому, например пылесосить; или в саду, во дворе?				

Пожалуйста, отметьте, КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

- □ Приподнятое сиденье для унитаза
- □ Поручни для облегчения залезания/вылезания из ванны
- □ Сиденье для принятия ванны
- □ Захват для снятия крышек ранее распечатанных банок
- □ Удлиняющие захваты для предметов
- □ Удлиняющие приспособления в ванной комнате
- □ Другие: (укажите: _____)

Скачано с портала MedWedi.ru

Пожалуйста, отметьте, в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

- □ Гигиена
- □ Достижимый радиус действий
- □ Сила костей и открывание предметов
- □ Прочие виды деятельности вне и по дому

Мы также хотим узнать, испытываете ли Вы боль из-за вашего заболевания. **Какой силы боль Вы испытывали НА ПРОШЛОЙ** НЕДЕЛЕ?

На нарисованной ниже прямой отметьте то место, которое, на Ваш взгляд, соответствует силе испытываемой Вами боли, принимая во внимание, что крайняя левая точка соответствует отсутствию боли, а крайняя правая — очень сильной боли.

Боль отсутствует **Боль крайне сильная**
0 **100**
|----------|

Индивидуальный номер пациента:_____ № осмотра_____	
Ф. И. О._____	
Дата заполнения_____	

Анкета оценки качества жизни SF-36

Инструкции:

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

Скачано с портала MedWedi.ru

3. Лист пациента

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как: (обведите одну цифру)
   Отличное 1
   Очень хорошее 2
   Хорошее 3
   Посредственное 4
   Плохое 5
2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)
   Значительно лучше, чем год назад 1
   Несколько лучше, чем год назад 2
   Примерно такое же, как год назад 3
   Несколько хуже, чем год назад 4
   Гораздо хуже, чем год назад 5
3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

Вид физической активности	**Да, значительно ограничивает**	**Да, немного ограничивает**	**Нет, совсем не ограничивает**
а. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег. поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	**1**	**2**	**3**
б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	**1**	**2**	**3**
в. Поднять или нести сумку с продуктами	**1**	**2**	**3**
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	**1**	**2**	**3**
д. Подняться пешком по лестнице на 1 пролет	**1**	**2**	**3**

Скачано с портала MedWedi.ru

Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки		**2**	3
ж. Пройти расстояние более 1 км		**2**	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов		**2**	3
и. Пройти расстояние в 1 квартал		**2**	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться		**2**	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	**Нет**
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	**Нет**
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

Скачано с портала MedWedi.ru

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за по следние 4 недели?
(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувство вали и каким было Ваше настроение в течении последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям,
(обведите одну цифру в каждой строке)

Как часто в течение последних 4 недель:	**Все время**	**Большую часть времени**	**Часто**	**Иногда**	**Редко**	**Ни разу**
а. **Вы** чувствовали себя бодрым(ой)?	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
б. Вы сильно нервничали?	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**

Скачано с портала MedWedi.ru

Как часто в течение последних 4 недель:	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
в. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой) ?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой) ?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой) ?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	**1**	**2**	**3**	**4**	5	6

10. Как часто последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?
(обведите одну цифру)
Все время

1
Большую часть времени 2
Иногда 3
Редко 4
Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из перечисленных ниже утверждений?
(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно не верно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**

Скачано с портала MedWedi.ru

	Определенно верно	**В основном верно**	**Не знаю**	**В основном не верно**	**Определенно не верно**
б. Мое здоровье **не** хуже, чем у большинства моих знакомых	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
г. У меня отличное здоровье	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**

Скачано с портала MedWedi.ru

Предметный указатель

—

А

Агенезия 98, 308, 312 Агонист гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) 427-429, 533 Аденоз влагалища 588 Аденома гипофиза 220 Аденомиоз 571, 590 Адреналин 22, 273, 275, 471 Адренергические волокна 59 Адренокортикотропный гормон (АКТГ) 23, 128, 130, 131, 180, 242, 248 Акселерация 121 Альгоменорея 314, 350, 583, 595 Альтернативные методы 430, 544, 604, 605 Аменорея
военного времени 14
вторичная 210, 253, 378, 397, 414, 437
гиперпролактиновая 205, 371, 378
гипергонадотропная 224, 378
гипогонадотропная 31, 32,154, 205, 210, 224, 378
дисгенезия гонад 208, 275
надпочечниковая 216
нормогонадотропная 378
первичная 378, 397 при поликистозных яичниках

Ампициллин 353
Анаприлин 670
Андрогены яичниковые 396
Ановуляция 149, 221, 252—255, 376, 404
Аномалии
влагалища 208, 309
девственной плевы 313
вульвы 313
матки 108, 307, 309, 310
наружных половых органов 313
хромосомные 279, 484
Антигонадотропные препараты 533-535
Антитела 708
гормоноспецифические 21
Аплазия 308, 312
Апоптоз 406, 410, 481-483, 527

Скачано с портала MedWedi.ru

Ароматаза (цитохром Р450) 445, 477, 573
Аскорбиновая кислота 262
Атрезия 172, 308, 313
Аутоантитела 305, 367, 604
Аэротерапия 668

Б

Бартолинит гонорейный 338
Бензодиазепин 370
Бесплодие 209—213
Бисекурин 254
Болезнь
  Аддисона (недостаточность коры надпочечников) 215
  Иценко—Кушинга 216, 260
  Хенда—Шюллера—Крисчена 206, 268, 269, 271
Бромкриптин 222, 367, 372, 380, 386-389
Бусерелин 240, 401, 428, 429, 527
Булимия 391, 496
Бутирофенон 370

В

Верошпирон 262
Вестибулопатия 651
Вирилизация 216, 246, 248
  клиника 252
  стертая форма 251
Вирус папилломы 333
Витамины
  А 328, 331, 515, 667
  В, 240, 262, 264, 331, 352, 515
  B_6 240, 262, 299, 331, 352, 515
  B_{12} 299, 331, 515
  B_{15} 262, 515
  С 262, 272, 288, 331, 352, 515, 667
  D_2 657, 708
  D_3 657, 690, 703, 707, 708
  Е 262, 271, 288, 667
  К 288, 299
Влагалище
  аденоз *см.* Аденоз влагалища
  возрастные особенности 106—112
  структура 92—94
  циклические изменения 106
  эмбриогенез 208
Воспалительные заболевания внутренних половых органов у девочек и девушек (ВВПО)
  диагноз 347—352
  клиника 345, 346
  лечение 352—354
  прогноз 354
  профилактика 355
  этиология и патогенез 342—345
Врожденный адреногенитальный синдром (АТС) 242—251
Врожденные изменения анатомического строения гениталий
  диагноз 315—317
  клиника 313—314
  лечение 317—319
  прогноз 319
  профилактика 319
  этиология и патогенез 306—313
Вульва 94-95 Вульвовагиниты 320
  вирусный 321, 322, 333-335
    лечение 334-335
  микотический 328-331
  неспецифический 320, 323

Скачано с портала MedWedi.ru

Г

Газовая рентгенопельвиография 347, 350
Галакторея 220, 368, 369, 376
Гелиотерапия 668
Генетическое обследование 303
Генитальный герпес 328, 333
  клиника 333
  лечение 334—335
Гентамицин 353
Гермафродитизм 242, 248
Гестринон 532, 533, 534, 537-539, 541, 602 Гидротерапия 668 Гинодиан-депо 684, 686
Гиперандрогения 230, 250, 400
  надпочечниковая 251, 252
  яичниковая 253
Гиперинсулинемия 390, 400, 408, 409
Гиперкортицизм 216, 261, 264
Гиперпролактинемия 222, 223, 366, 375
  диагноз 377—386
  клиника 373-377
  лечение 386—389
  этиология и патогенез 370—373
  прогноз и профилактика 389
Гипертекоз 421 Гипертензия 232, 233, 447 Гипогонадизм 151,222,267, 268, 274, 387, 655
Гипоталамо-гипофизарная репродуктивная система 19,24,139
  нарушение функции 204, 205, 210
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система 256
Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система 61, 230, 256, 600
Гипоталамус 16—23, 28—36, 123, 138, 141-152
Гипотиреоз 217
Гипофиз 15, 16, 18-23
  гонадотропины 23, 147
  опухоли 369
  пролактин 22, 27, 31, 32, 129, 132, 134, 150, 151, 177, 220-225, 366-389, 399-401, 403
  соматотропный гормон (СТГ) 23, 24, 177, 219, 220, 222, 273
Гирсутизм 211, 244, 252, 390, 391, 398, 414, 419, 423, 429, 446
Гистерография 509
Гистеросальпингография 294, 304, 316, 350, 580
Гистероскопия 304, 460
Гистерэктомия 529, 551
Гистологическое исследование 303
Глюкокортикоиды 128, 143, 179
Глютаминовая кислота 262
Гозерелин 429, 605
Гонадолиберин 138, 141 Гонады 98, 140, 141, 147
  мужские и женские 99
Гонорея
  диагноз 338—340
  клиника 338
  лечение 340
  прогноз 340
  профилактика 340
  у девочек 336-341

Скачано с портала MedWedi.ru

Д

Даназол 240, 534-539, 604
Декапептил-депо 527, 604
Дексаметазон 248, 253, 396, 397, 401
Дерматоглифический анализ 283, 443
Диабет
несахарный 269
сахарный 218, 219, 320, 329, 405, 412,418,432,444,445,474
Дивина 682 Дисгенезия гонад 208, 275—287
гормоны 277, 279
диагноз 284
клиника 277-283
лечение 284-287
патогенез 275
прогноз 287
структура гонад 280, 281
формы 277 Дифенин 636, 670 Диференил 604
Доксициклин 353 Дофамин 22, 28, 220, 367, 380, 399, 416

Ж

Желтое тело 43-45, 177,420,421
Жировой обмен 415

З

Задержка полового развития 265-287
Золадекс 526,529,
Зрелость, период 122

И

Иммунитет 322, 333, 342
гуморальный 470, 558
клеточный 470, 478, 558
у подростков 344
Иммуноцитохимическое исследование 21
Ингибиторы ферментов 477,610
Индекс
инфекционный 288, 298
менопаузальный Куппермана 650
модифицированный менопаузальный (ММИ) 650,651
Индоламины 267
Инсулин 219, 223, 284, 299, 400, 406, 407, 412
Интерферон 326, 334, 481

К

Кавинтон 670
Кальцитонин 657, 658, 662, 707
Кальцитрин *см.* Кальцитонин
Кальциферол *см.* Эргокальциферол
Кандидоз 329
Канестен *см.* Клотримазол
Кариотип 248, 269, 281
Катехоламины 22, 27, 29, 267
Климактерический период 631, 647
Климактерический синдром (КС)
гормоны 633—639
диагноз 646—653
клиника 640—646
определение и частота 630, 631

Скачано с портала MedWedi.ru

формы 648, 649
Климато-бальнеотерапия 263
Клиновидная резекция яичников 255,438
Клитор 95, 104-106, 109
гипертрофия 242,244,248,250
при АТС 242
Кломифен 272, 421, 427, 430
Клотримазол 331-333
Клофелин 670
Кольпит
гонорейный 336—341
трихомонадный 335—336
Кольпоскопия шейки матки 80
Кольпоцервископия 490
Кольпоцитограмма 109, 112, 185, 186
Компьютерная томография 239, 317, 663
Кортизол 128, 130, 131, 216, 224, 239, 243, 378, 428
Костный возраст 119
Краниография 304, 496
Кризы
гипертонические 246
симпатоадреналовые 639, 652
при климактерическом синдроме 649
Криотерапия (криовоздействие) 334, 456, 461, 598

Л

Лазерная терапия 438, 603
Лактобактерин 328
Лапароскопия 254, 347—351
Леворин 331, 332 Лейкоплакия 340
Лейомиосаркома 463, 467, 485, 507, 513, 543
Леупромида ацетат 604
Лечебная физкультура 263, 666
Линестренол 602, 687
Лимфоциты Т 69, 91, 344
Лимфоциты В 344
Липидный спектр крови 183, 687
при климактерическом синдроме 687

М

Макрофаги 562, 583
Маркеры 447, 513, 580
опухолей яичников
Масса тела 374, 423, 447, 473, 475
Мастопатия 286, 292, 422, 491, 677
Матка 53—92
анатомия и гистология 53—67
аномалии развития 307-311
истмическая часть 78—79
слизистая тела матки 59, 60, 77,81
шейка матки 78—92
эмбриогенез 208, 306, 310
Маточные кровотечения
при миомах 500, 508
ювенильные 287-306
Маточные трубы
анатомия и гистология 46—53
эмбриогенез 208, 310
Медроксипрогестерона ацетат (МПА) 240,601,604-606,682,731
Межменструальные кровотечения 508

Скачано с портала MedWedi.ru

Мелатонин 28, 267, 275
Менархе 96, 97, 112, ИЗ, 116—119, 133
изолированное 234, 236, 239
патология 121, 218
Менопауза 171—173
Менструальноподобная реакция 110,270,284,302,415
Менструальный цикл 30-32,44, 45, 51, 52, 57, 58, 61-70,117, 135, 187, 259
ановуляторный 133, 158, 173, 300
овуляторный 133, 158, 300
Метформин 430 Микосептин 331, 332 Мифепристон 520—522

Н

Надпочечники
врожденная гиперплазия коры надпочечников 215, 216, 242
гиперплазия коры надпочечников 248, 394, 421
онтогенез, структура, функция 225, 230, 235 опухоли 248, 261 первичный альдостеронизм 215
Наружные половые органы, коррекция 245, 249, 250, 416
Нафарелин 604
Недостаточность лютеиновой фазы 376, 434
Неместран *см.* Гестринон
Нистатин 331, 332
Новорожденная девочка
периоды 96, 97 половые органы 100—115
Нон-овлон 254 Норадреналин 22, 27 Норколут *см.* Норэтистерон Норэтистерон 154,461,515,686, 687

О

Овариальная стромальная гиперплазия 591 Овестин 327, 676, 728 Овулен 302 Овуляция 34, 44,138, 177
индуцированная 432, 434, 438
спонтанная 52 Ожирение 183, 184, 253, 256, 269, 374, 390, 404-406, 415, 457, 492, 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) 259,261,643
Олигоменорея 414, 437
Онкологический маркер СА-125 580, 597, 608, 609 Опиатные пептиды 180-182 Опиоидные пептиды 131, 139, 180-182, 272, 403 Оргаметрил *см.* Линестренол Остеопороз 653-664
варианты 655
диагноз 662—664
клиника 659—664
лечение 676, 688-694
патогенез 654-659
профилактика 671

П

Пангамат кальция 262
Парлодел 150, 371, 376, 385, 389, 670, 671

Скачано с портала MedWedi.ru

Перименопауза 171-174, 179
Перинатальная патология 231
Пиелонефрит 334, 335 Плод 80, 98-103
Пневмопельвиография 247, 280, 281, 347
Поликистозные яичники 389—447
диагноз 413—425
клиника 413-425
лечение 425-446
патогенез 393—413
формы 392, 393 Полипы эндометрия 447—463 Половой инфантилизм 269, 274, 277, 281, 394
Половые признаки
вторичные 112, 115, 234, 244, 269, 274, 278
Половое созревание
задержка 265-287
преждевременное (ППС) 229, 230
гетеросексуального типа 216, 235, 244, 246, 261
по женскому типу 230—242
по мужскому типу 242—251
Половой хроматин 248,269,276, 278, 281, 282, 470
Постменопауза 171-176,179,730
Преднизолон 248, 252, 253, 301
Преждевременное пубархе 248
Премарин 676
Пременопауза 171,173—176, 672, 730
Пресомен 676
Приливы жара 532, 602, 630, 631, 641, 646, 652, 674, 677, 682, 701
Прималют-нор *см.* Норэтистерон
Пробы с
АКТГ 249, 252, 261, 424
гонадолиберином 283, 371
дексаметазоном 248, 252, 424
пергоналом 270
преднизолоном 248, 252
хорионическим гонадотропином 270,424 Прогестерон 32, 33, 35, 50, 74, 76, 88, 107,115, 129,134,135,138, 148, 150, 153, 158-169, 174, 372 Пролактин 27, 224, 225, 372 Пролактинома 223, 370, 376, 379
Простагландины 52, 76, 169, 569, 657
Психопатологические симптомы 644
Психические нарушения 375, 630, 668,
Пубертатный период 95, 96, 112-120, 130

Р

Радиоизотопное сканирование 204, 493,
Радиоиммунологическое исследование 21, 178 Ралоксифен 533, 541, 694-697, 733
Резерпин 222, 370
Рентгенография 245, 304, 316
Рентгенопельвиография газовая 347, 350, 509
Рентгенотелевизионная гистеросальпингография (РТВ ГСГ) 580
Репродуктивная система 12—169

Скачано с портала MedWedi.ru

Рефлексотерапия 299-301
Рецепторы
гонадолиберина 34
половых гормонов 28, 34, 158

С

Седуксен 263
Селективные модуляторы эстрогенных гормонов 544, 610, 674, 694, 697
Серотонин 28, 222, 270, 273, 275, 399, 416, 424
Синдром
адреногенитальный (АТС) 144
болевой 314, 334, 345, 458, 592, 709, 720 Бонневи—Ульриха 277
диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) 295
гиперпролактинемии 366
гипоменструальный 187, 218, 259, 260, 265, 279, 284, 305
гипоталамический синдром периода полового созревания (ГСППС) 255-260 Иценко—Кушинга 215, 261, 370, 393
климактерический 630—653
Лоренса—Муна—Барде—Бидля 268, 269, 271 Мак-Кьюна—Олбрайта 236, 239
поликистозных яичников 205, 389-447
Прадера—Вилли 206
пуэрториканский 211
резистентных яичников 211, 275,
Рокитанского—Кюстера 306, 307, 312
Тернера 659
тестикулярной феминизации 211
Шерешевского—Тернера 239, 277-282, 285
Штейна—Левенталя 391, 393, 422, Спазмекс 709
Спиронолактон 438 Стадия пролиферации 61—74
Стероидные гормоны 58,480,481
Стресс 25, 117, 118, 131, 152

Т

Тавегил 352
Тазепам 263
Тамоксифен 513, 533, 694, 705
Телосложение 234, 236, 244,249, 269, 278, 281, 292
Температура
базальная 294, 303, 304, 386, 455
кожная 345, 351, 500
Тестостерон 129, 132, 134, 137, 150, 164, 174-176 Тесты функциональной диагностики 61, 238, 252, 254, 259, 294, 303, 416, 455, 648 Тиреоидин 262,271,285 Тиреотропный гормон (ТТГ) 23, 24, 126, 177, 218, 222, 279, 290, 635
Трансдермальная система 679
Трисеквенс 682, 690 Трихопол 336
Трубы маточные см. Маточные трубы

Скачано с портала MedWedi.ru

Турецкое седло 205,221,258,268, 382, 385
«пустое» 268, 385

У

Углеводный обмен 331 УЗИ 114,237,238,241,245,247, 254, 269, 275, 280, 281, 283, 304, 316, 347, 509

Ф

Фенотиазин 222, 223, 370
Факторы роста 480-482
Ферменты протеолитические 43
Физиотерапевтическое лечение 213,271
Фитоэстрогены 697-699, 703-705
Флавоноиды 699, 705, 706
Флебография 509
Фолиевая кислота 262, 299,
Фолликулы
вторичные 41-46
первичные 41
персистенция 288, 290, 410
Фотоденситометрия 663

Х

Хломадинона ацетат 687
Холекальциферол 658, 708
Холинергические волокна 59

Ц

Центральная нервная система (ЦНС) 15-17
Ципротерона ацетат 240, 263, 429, 604, 606

Ш

Щитовидная железа 125, 126, 131-134, 137
аплазия 125
гиперплазия эутиреоидная 218
гипертиреоз (тиреотоксикоз) 217
гипотиреоз 217
препубертатного периода 744
пубертатного периода 746

Э

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) 225, 440, 441, 550,
Экстрацеллюлярный матрикс 482
Электронная микроскопия 434, 436, 466
Электростимуляция рецепторов шейки матки 299
Электроэнцефалография (ЭЭГ) 234, 235, 238, 270, 292, 416, 497
Эмболизация маточных артерий 541-543
Эмбрион 104, 123
Эндокоагуляция 598
Эндометрит 169, 341, 454, 505
Эндометриоз 287, 314, 348, 553, 558, 570, 573, 576
бесплодие 453, 558
брюшины 561, 562, 566, 567
внутренний 453,458,461,474, 508, 557, 565
влагалища 552, 586-588

Скачано с портала MedWedi.ru

классификация 554-555
крестцово-маточных связок 552
малые формы 208, 582-584
матки 508, 512, 536
маточных труб 552
наружный генитальный 377, 385, 476, 552, 565
послеоперационных рубцов 552
ретроцервикальный 558, 561, 565, 566, 594-596
у подростков 596—597
шейки матки 552, 584—586
яичников (эндометриоз и эндометриоидные кисты) 552, 556, 578, 592-594
Эндорфины 28, 131, 152, 371, 403, 691
Эпифиз 231,244,278,654
Эргокальциферол 708
Эритропоэтин 737 Эстрадиол 24, 33, 138, 141, 152 Эстрадиола валерат 676, 678, 684
Эстрадиола дипропионат 302, 676
Эстриол 164, 676, 682
Эстриола сукцинат 676, 678
Эстрогены 222, 370, 395,402, 572
Этинилэстрадиол 429, 663, 676, 678, 687, 689
Эхографическое исследование 111, 113,459

Ю

Юношеский возраст 97,135,137
гормоны 135, 137

Я

Ядерный магнитный резонанс 317, 382, 509, 513 Ядра гипоталамуса 19 Яичники 37—46
гормоны 30, 33
опухоли 210, 297
поликистозные 593

Ьс12 481-483, 570, 704 Ki-67 482, 483, 513, 570 *p53* 447, 483, 513, 569

Скачано с портала MedWedi.ru