



**Роза Анастасьевна
Манушарова**

Профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО, руководитель гинекологического отделения, научный руководитель Клиники гинекологии и андрологии.



**Эслинда Ильинична
Черкезова**

Кандидат медицинских наук, врач гинеколог-эндокринолог, врач ультразвуковой диагностики, главный врач Клиники гинекологии и андрологии.

Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова

**РУКОВОДСТВО
ПО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

2-е издание, переработанное и дополненное



Медицинское информационное агентство

Москва

2011

УДК 618.1:616.43
ББК 57.12:54.15
М24

Рецензенты:

М.Б. Анциферов — заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, профессор, главный эндокринолог г. Москвы, главный врач Эндокринологического диспансера;
Д.Е. Шилин — д-р мед. наук, профессор.

Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.

М24 Руководство по гинекологической эндокринологии. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 496 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1862-7

В руководстве изложены материалы отечественной и зарубежной литературы, а также результаты собственных наблюдений. Описаны этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение заболеваний половых желез, обусловленных эндокринными нарушениями. Обобщены современные данные по клинике, диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников. Освещены вопросы, касающиеся патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с климактерическим синдромом и синдромом постовариэктомии. Рассмотрены вопросы диагностики нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Особое внимание уделено принципам лечения и подбору терапии у женщин с гинекологическими эндокринными заболеваниями. Рассмотрены вопросы контрацепции и планирования семьи.

Для эндокринологов, гинекологов-эндокринологов, гинекологов.

УДК 618.1:616.43
ББК 57.12:54.15

ISBN 978-5-8948-1862-7

© Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2011
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2011

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	8
Глава 1. Анатомо-физиологическая характеристика женских половых органов	11
Глава 2. Методы исследования функции яичников	25
2.1. Общие сведения	25
2.2. Функциональные пробы, применяемые для диагностики нарушений функции яичников	31
Глава 3. Нарушение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниково- надпочечниковой системы	39
3.1. Дисменорея	42
3.2. Предменструальный синдром	49
3.3. Преждевременная недостаточность яичников	60
3.4. Синдром Ашермана	63
Глава 4. Гиперандрогения	64
4.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников	71
4.2. Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников	74
4.3. Андрогенпродуцирующие опухоли яичников	77

4.4. Синдром поликистозных яичников (<i>Манушарова Р.А., Валуева Л.Г.</i>)	83
4.5. Идиопатический гирсутизм	138
Глава 5. Аутоиммунные заболевания яичников.....	146
5.1. Синдром резистентных яичников	148
5.2. Лучевая и химиотерапия	152
Глава 6. Вторичный гипогонадизм	153
6.1. Синдром Каллманна.....	153
6.2. Гипопитуитаризм.....	156
Глава 7. Синдром гиперпролактинемии.....	161
7.1. Пролактинома.....	166
7.2. Синдром «пустого» турецкого седла	173
Глава 8. Нервная анорексия	175
Список литературы к главам 1–8.....	178
Глава 9. Климактерический синдром.....	190
Глава 10. Нарушения половой дифференцировки.....	223
Глава 11. Бесплодие.....	233
Глава 12. Метаболический синдром (<i>Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В.</i>).....	268
Глава 13. Планирование семьи. Современные методы контрацепции. Контрацепция при эндокринных заболеваниях	298
13.1. Методы контрацепции.....	298
13.2. Медикаментозное прерывание нежелательной беременности	339
13.3. Контрацепция при эндокринных заболеваниях.....	346
Глава 14. Мастопатия	354
Глава 15. Генитальный эндометриоз	391
Глава 16. Миома матки	422

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ	— агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМФ	— антимюллеровский фактор
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВЗОТ	— воспалительные заболевания органов таза
ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид
ВМС	— внутриматочные противозачаточные средства
ГА	— гиперандрогения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГИ	— гиперинсулинемия
ГИФТ	— интратубарный перенос гамет
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГнРГ	— гонадолиберин (гонадотропин-рилизинг гормон)
Гр	— грей, единица поглощения дозы излучения
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ГСПС	— глобулин, связывающий половые стероиды
ДГТ	— дигидротестостерон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон сульфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ЗИФТ	— интратубарный перенос зигот

ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ	— интерлейкин (ы)
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
ИСД	— инсеминация спермой донора
ИСМ	— инсеминация спермой мужа
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
ИЦИС	— интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов
КИ	— кариопикнотический индекс
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КТ	— компьютерная томография
КЦ	— кломифен-цитрат
ЛГ	— лютеинизирующий гонадотропин
ЛГ-РГ	— рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона
ЛНГ-ВМС	— внутриматочная левоноргестрел выделяющая система
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МПА	— медроксипрогестерон ацетат
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МС	— метаболический синдром
МЧГ	— менопаузальный человеческий гонадотропин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НТГ	— нарушения толерантности к глюкозе
ОФРФ	— основной фактор роста фибропластов
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПГ	— простагландин
ПМС	— предменструальный синдром
ПНЯ	— преждевременная недостаточность яичников
ПЭ	— перенос эмбриона
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РГ	— рилизинг-гормон
РЭГ	— реоэнцефалография
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СД	— сахарный диабет
СЖК	— свободные жирные кислоты
СИЯ	— синдром истощенных яичников
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СНС	— симпатическая нервная система
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СПТО	— синдром постовариэктомии
СРЯ	— синдром резистентных яичников
СТГ	— соматотропный гормон
СЭФР	— сосудисто-эндотелиальный фактор роста
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин
ТГ	— триглицериды
ТРГ	— тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФД	— тесты функциональной диагностики
ТФР	— трансформирующий фактор
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФКБ	— фиброзно-кистозная болезнь
ФКМ	— фиброзно-кистозная мастопатия
ФКЯ	— функциональные кисты яичников
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФОПК	— фактор отмены пика гонадотропинов
ФСГ	— фолликулостимулирующий гонадотропин
ФТА	— фактор торможения апоптоза
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХС	— холестерин
ЦПА	— ципротерон-ацетат
ЭФР	— эпидермальный фактор роста
Эхо-ГСГ	— Эхо-гистеросальпингография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
HLA	— антигены лейкоцитов человека
ИЗС	— индол-3-карбинол
NF-κB	— нуклеарный фактор каппа-В

ПРЕДИСЛОВИЕ

Врачам-эндокринологам и гинекологам часто приходится сталкиваться с нарушениями функции половых желез, которые приносят больным немало неприятностей. Диагностировать и правильно лечить таких больных способен не каждый врач-эндокринолог, гинеколог. Данное руководство посвящено наиболее распространенным расстройствам эндокринной системы, особое внимание уделено основам их диагностики и лечения.

В условиях современного здравоохранения врач-эндокринолог должен обладать достаточными знаниями и практическими навыками в области гинекологической эндокринологии. Будь то самостоятельное заболевание половых желез или нарушение функции половых желез как сопутствующая патология заболеваний эндокринной системы, врач-эндокринолог должен уметь лечить его в простых случаях, а в сложных случаях вовремя направить на лечение к гинекологу-эндокринологу.

В книге содержатся сведения, необходимые для диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний половых желез, функция которых регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Подробно описываются причины возникновения заболеваний половых желез, их патогенез, рассматриваются их клинические проявления, методы диагностики и лечения.

При оценке гормонального статуса женщины первостепенное значение придается клинико-анамнестическому их обследованию, что позволяет сформулировать предварительный диагноз и выбрать дополнительные методы исследования.

В гинекологической эндокринологии в целях диагностики применяют тесты функциональной диагностики, исследование гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях. В последние годы в диагностике различных заболеваний эндокринной системы стали использовать функциональные фармакологические тесты. В руководстве перечислены методы их проведения, дана оценка полученных результатов для правильной диагностики заболевания и соответствующего лечения, а также охарактеризованы применяемые лекарственные препараты.

При анализе клинической картины заболеваний описаны этиология и патогенез симптомов, что позволит врачам выбирать методы лечения с учетом индивидуальных особенностей организма больного.

Особое внимание в руководстве уделено синдрому поликистозных яичников, одному из распространенных патологических состояний эндокринной системы. Исследования последних лет продемонстрировали, что синдром поликистозных яичников — часть сложного метаболического синдрома, предрасполагающего к формированию серьезных поздних осложнений. Приводятся различные методы терапии указанного синдрома.

Кроме того, представлены клиническая картина, диагностика неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников, подробно приводятся функциональные тесты, которые применяют для ее диагностики.

Широко освещены менопауза и менопаузальный синдром, а также поздние осложнения данного синдрома. Охарактеризованы препараты, применяемые для заместительной гормональной терапии и лечения осложнений.

Детально описаны врожденные пороки полового развития, методы диагностики и лечения. Обобщены данные литературы по реабилитации этих больных.

Достаточно внимания уделено планированию семьи. Охрана репродуктивного здоровья, как и все службы других областей медицины, должна отвечать нуждам пациентов. Основная цель

таких служб — обеспечение безопасных и эффективных услуг в приемлимой для пациентов форме. Подробно описываются методы, применяемые для регулирования рождаемости.

В руководстве приведены данные по диагностике и лечению диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также эндометриоза и миомы матки.

Освещена информативность различных методов исследования в выявлении эндометриоза, миомы матки, уточнена диагностическая ценность каждого из них, разработаны алгоритм обследования и терапия пациенток. Показано, что наиболее информативными методами диагностики эндометриоза и миомы матки продолжают оставаться трансвагинальное ультразвуковое исследование, лапаро- и гистероскопия, гистологический анализ удаленных тканей.

Руководство облегчит как процесс обучения на циклах усовершенствования врачей, так и преподавательскую работу в медицинских вузах, поможет врачам осваивать и применять на практике новые знания.

Глава 1

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Женские половые органы состоят из наружных и внутренних. **Наружные половые органы**, чаще называемые вульвой, включают лобковый бугорок, большие и малые половые губы, преддверие влагалища, клитор и бартолиновы железы.

Лобковый бугорок — треугольная площадка нижней части передней брюшной стенки, состоит из соединительной и жировой ткани, внизу он разделяется и переходит в большие половые губы. У взрослых кожа бугорка покрыта волосами, верхняя граница которых обычно проходит горизонтально.

Большие половые губы представлены двумя кожными складками по боковым сторонам половой щели, ограничивающими вход во влагалище. Они содержат сальные и потовые железы и небольшое количество апокриновых желез. В глубине каждой половой губы имеется жировая ткань, которая проходит в паховый канал, и в ней оканчиваются волокна круглой связки матки.

Малые половые губы — тонкие кожные складки, которые расположены между большими половыми губами, спереди они раздваиваются и образуют крайнюю плоть и уздечку клитора. В малых половых губах жировая ткань отсутствует, они содержат сальные железы. Во время полового возбуждения благодаря обильному кровоснабжению малые половые губы увеличиваются в объеме. До периода полового созревания они развиты слабо, а в период менопаузы подвергаются атрофии.

Клитор — гомологичен половому члену, содержит два кавернозных тела, ножки которых прикрепляются к ветвям лобковых костей. Сходясь у нижнего края лонного сочленения, ножки образуют тело клитора, имеющее округлую форму и заканчивающееся снаружи головкой. Длина клитора около 1 см, это способное к эрекции образование. Клитор покрыт седалищно-пещеристой мышцей. Он богато иннервирован и во время полового возбуждения становится очень чувствительным.

Преддверие влагалища — щель между малыми половыми губами. В преддверие открывается мочеиспускательный канал, протоки бартолиновых желез и влагалище. По бокам входа во влагалище лежат два удлинённых образования, состоящие из кавернозных тел — луковицы преддверия влагалища, в основании которых залегают бартолиновы железы, каждая размером с горошину. Проток желез имеет длину около 2 см и открывается в преддверие влагалища между малыми половыми губами и девственной плевой.

Девственная плева — тонкая складка слизистой оболочки, расположенная поперек входа во влагалище. Обычно в ней имеется отверстие, через которую вытекает менструальная кровь.

Внутренние половые органы. К внутренним половым органам относятся влагалище, матка и придатки (парные маточные трубы, яичники).

Влагалище — канал, соединяющий вульву и матку, длиной 7–9 см, начинающийся от входа во влагалище и заканчивающийся сводом влагалища. Стенка влагалища образована соединительной и мышечной тканью. В норме стенки влагалища соприкасаются, за исключением свода, где их разделяет шейка матки. Выделяют четыре свода влагалища: задний, передний и два боковых. Желез во влагалище нет. Увлажняется влагалище благодаря секрету из маточных, цервикальных желез и трансудации жидкости через эпителий слизистой. Эпителий толстый, богат гликогеном, количество которого после овуляции увеличивается. В период постменопаузы и до полового созревания из-за недостатка эстрогенов гликоген во влагалище отсутствует. Обычные микроорганизмы влагалища — палочки Дедерлейна — вырабатывают молочную кислоту из гликогена и, поддерживая рН на уровне 4,5, тормозят рост патогенных микроорганизмов, играя

защитную роль. Спереди влагалище непосредственно соприкасается с мочевым пузырем, вдоль нижней половины влагалища расположен мочеиспускательный канал, который спускается вниз вдоль средней линии и открывается в преддверие влагалища. Задняя стенка влагалища образует переднюю стенку дугласова пространства. Средняя треть влагалища отделена от прямой кишки фасцией таза, нижняя треть примыкает к сухожильному центру промежности.

Матка — полый мышечный орган. Проксимальный отдел матки называют телом, дистальный — шейкой.

Шейка матки. Часть шейки матки, расположенная во влагалище, называется влагалищной частью. На ней расположено округлое или щелевидное отверстие — наружный маточный зев, ведущее в канал шейки матки. Длина последней около 2–3 см. Проксимальным отделом она открывается в полость матки — внутренний маточный зев. Влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием, а канал шейки матки — цилиндрическим железистым эпителием. Участок, где один вид эпителия сменяется другим, называется переходной зоной. Уровень половых гормонов влияет на место расположения переходного эпителия. Так, у новорожденных, беременных, у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, переходная зона находится во влагалищной части шейки матки (эктопия шейки матки). В постменопаузе переходная зона перемещается в канал шейки матки. Уровень половых гормонов влияет на выработку шеечной слизи. Во время овуляции слизь обильная, водянистая, прозрачная, после овуляции — густая и скудная.

Мышечная оболочка шейки матки состоит из мощного циркулярного слоя гладкомышечных клеток.

Тело матки. Форма и размер тела матки зависят от уровня половых гормонов, количества беременностей и родов. У взрослой женщины тело матки в 2–3 раза больше шейки. Вне беременности матка имеет массу 50 г, длину около 8 см, ширину 5 см, толщина стенок 1–2 см. В теле матки различают следующие отделы. Место перехода тела в шейку матки называют перешейком. С обеих сторон в матку впадают маточные трубы. Часть тела матки в месте отхождения маточной трубы называют рогом матки. Верхняя часть тела матки, в виде купола располага-

ющаяся над местом отхождения маточных труб, — дно матки. Тело матки имеет полость, которая во фронтальной плоскости имеет вид треугольника, обращенного основанием ко дну матки, а вершиной — к внутреннему зеву. Матка расположена в брюшной полости асимметрично по отношению к срединной линии. Продольная ось матки в норме наклонена кпереди и составляет примерно прямой угол с осью влагалища — это положение антеверзии. В области перешейка тело матки обычно изогнуто кпереди — антефлексия. Примерно у 20% женщин матка отклонена кзади (ретроверзия и ретрофлексия), что не считается патологией.

Тело матки состоит из трех слоев: внутренний — слизистая оболочка (эндометрий). В детородном возрасте эндометрий подвергается циклическим структурным и функциональным изменениям, в результате которых ежемесячно происходит отторжение поверхностного (функционального) слоя эндометрия и его регенерация за счет базального слоя. Во время беременности эндометрий превращается в децидуальную оболочку.

Мышечная оболочка матки (миометрий) состоит из трех мощных слоев гладкомышечных клеток. Толщина миометрия — 1,5–2,5 см.

Наружный (поверхностный) слой довольно тонкий. В нем отмечается продольное и косое расположение гладкомышечных клеток и волокнистых структур. Часть поверхностных мышечных пучков продолжается на маточные трубы и проксимальные отделы круглых связок матки. Тело матки и задняя поверхность шейки матки покрыта брюшиной. По краям матки брюшина удваивается и образует широкие связки матки, в которой содержатся маточные сосуды и нервные сплетения.

Сосудистый слой — наиболее мощный из всех трех слоев миометрия.

Подсосудистый слой содержит преимущественно циркулярно ориентированные гладкомышечные клетки, тесно соприкасающиеся с эндометрием.

Маточные трубы начинаются в области рога матки, направляются кнаружи и заканчиваются рядом с яичником. Труба имеет два отверстия: одно более широкое, открывается в брюшную полость, образуя воронку, другое, более узкое, — в полость матки.

В трубе различают четыре части:

- 1) интерстициальную;
- 2) перешеек;
- 3) ампулу;
- 4) воронку.

Яичники — в постпубертатном периоде представляют овальные органы, размером $4 \times 3 \times 1$ см, расположенные у боковой стенки таза, прикрепленные к задней поверхности широкой связки посредством складки брюшины, называемой мезоварием. В этой складке к воротам яичника подходят нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Снаружи яичник покрыт однослойным уплощенным эпителием.

В яичнике выделяют корковое и мозговое вещество. Корковое вещество представлено фолликулами, находящимися на разных стадиях развития и окруженными специализированной стромой. Мозговое вещество менее выражено, чем корковое, расположено в области ворот и состоит из соединительной ткани и кровеносных сосудов.

В каждом из компонентов яичника есть клетки, представляющие мишени для гонадотропинов и половых стероидов, в связи с чем их форма и относительное число варьирует в зависимости от гормонального фона в яичнике. Однако корковый слой яичника — основное место, где происходит взаимодействие клеток и гормонов в репродуктивный период.

Регуляция менструального цикла

Изменения, происходящие в яичниках на протяжении менструального цикла, можно разделить на три фазы — фолликулярную, овуляторную и лютеиновую.

Фолликулярная фаза. В фолликулярной фазе главным образом происходит развитие ооцита. Яичник содержит тысячи примордиальных фолликулов, которые непрерывно развиваются с момента рождения до наступления менопаузы. В начальных стадиях рост фолликула не зависит от влияния гормонов. Однако при отсутствии соответствующего гормонального воздействия развитие останавливается на стадии преантрального фолликула с последующей его атрезией. Дальнейшее развитие стимулируется гонадотропными гормонами (ЛГ и ФСГ) — основными сти-

муляторами роста фолликула. В начале менструального цикла повышается уровень ФСГ, который предотвращает атрезию фолликула и стимулирует его рост и одновременно усиливает секрецию эстрогенов (в основном эстрадиола), последний приводит к пролиферации клеток эндометрия. В этот период происходят следующие основные процессы:

- рост и развитие фолликула в яичнике;
- ангиогенез в эндометрии;
- секреция эстрогенов яичниками.

В позднюю фолликулярную фазу ФСГ индуцирует рецепторы к ЛГ на гранулезных клетках. По мере дальнейшего развития доминантного фолликула выделение эстрогенов увеличивается и достигает порогового уровня, при котором проявляется их стимулирующее влияние на секрецию ЛГ гипофизом. Уровень ЛГ вначале повышается очень медленно (с 8-го по 12-й день менструального цикла), затем быстрее (после 12-го дня). В это время ЛГ индуцирует лютеинизацию гранулезных клеток в доминантном фолликуле и начинается образование прогестерона. Последний еще более усиливает стимулирующее влияние эстрогенов на выделение ЛГ гипофизом, приводя к пику ЛГ. Овуляция происходит через 36 ч от начала пика ЛГ.

Периовуляторный пик ФСГ индуцируется, очевидно, прогестероном по механизму положительной обратной связи. Перед овуляцией возрастает уровень не только ЛГ, ФСГ и эстрогенов, но и андрогенов. Андрогены образуются в текальных клетках, преимущественно не доминантных фолликулов под стимулирующим влиянием ЛГ. Важный физиологический эффект повышения уровня андрогенов перед овуляцией — усиление либидо. Это увеличивает вероятность полового сношения во время овуляции, когда способность женщины к зачатию наиболее высока.

Овуляция происходит примерно через 10–12 ч после достижения пика ЛГ и через 24–36 ч после пика эстрадиола; подъем уровня ЛГ, начинающийся за 28–36 ч до овуляции, — ее наиболее надежный признак.

Сроки овуляции. Овуляция происходит примерно через 12–14 дней от начала менструального цикла (при 28-дневном цикле на 11, 12 или 13-й день цикла).

Выброс ЛГ стимулирует также ряд других процессов:

- лютеинизацию клеток гранулезы;
- синтез прогестерона и простагландинов в клетках фолликула.

Перед высвобождением ооцита во время овуляции пик ЛГ стимулирует возобновление мейоза — процесса, заканчивающегося после проникновения в ооцит сперматозоида, а для высвобождения ооцита необходимо разрушение стенки фолликула. Этот процесс координируют ЛГ, ФСГ и прогестерон, повышающие активность протеолитических ферментов, таких как активатор плазминогена и простагландинов. Простагландины увеличивают активность протеолитических ферментов и способствуют развитию воспалительной реакции в стенке фолликула и, стимулируя активность гладких мышц, помогают вытолкнуть ооцит.

Лютеиновая, или секреторная, фаза продолжается от момента овуляции до начала менструации — 12–16 дней. Из текальных и гранулезных клеток, сохранившихся после овуляции, образуется желтое тело. Доминирующий гормон, секретируемый желтым телом, — прогестерон. Высокий уровень секретируемого желтым телом прогестерона создает благоприятные условия для имплантации зародыша. Базальная температура тела в этот период выше 37 °С.

Для лютеиновой фазы характерны следующие изменения:

- в яичнике расцветает желтое тело, секретирующее прогестерон; клетки желез эндометрия секретируют гликоген, гликопротеиды, липиды и муцин;
- спиральные артерии становятся более извитыми; строма отечна, ее клетки приобретают черты децидуальных клеток.

Образование прогестерона желтым телом зависит от продолжающегося выделения ЛГ гипофизом. Но высокий уровень прогестерона в сыворотке крови подавляет выделение ЛГ и ФСГ гипофизом, и уровень указанных гормонов относительно снижен. Умеренно повышенный уровень ингибина и эстрадиола усиливает этот эффект. Низкая концентрация гонадотропинов подавляет рост новых фолликулов.

При наступлении беременности менструальное желтое тело превращается в желтое тело беременности, которое функциони-

рует до родов. Расцвет желтого тела обеспечивает хорионический гонадотропин через рецепторы ЛГ. Во время беременности основной источник прогестерона — плацента. Если беременность не наступила, на месте завершившего функцию и дегенерирующего желтого тела образуется соединительнотканый рубец — белое тело.

В гранулезных клетках ФСГ стимулирует путем ароматизации превращение полученных из текальных клеток андрогенов в эстрогены. В текальных клетках ЛГ стимулирует образование андрогенов из холестерина. Кроме влияния на ароматизацию ФСГ также отвечает за пролиферацию гранулезных клеток. Низкие концентрации андрогенов усиливают ароматизацию и таким образом увеличивают продукцию эстрогенов. Высокие концентрации андрогенов, напротив, замедляют ароматизацию и приводят к атрезии фолликула. Для ранних стадий развития фолликула необходим точный баланс между ФСГ и ЛГ. Идеальные условия для ранних стадий развития фолликулов создаются при низкой концентрации ЛГ и высокой — ФСГ, что наблюдается в начале менструального цикла. Если концентрация ЛГ слишком велика, текальные клетки продуцируют большое количество андрогенов, приводящее к атрезии фолликула.

Изменение гормонального фона прямо влияет на состояние эндометрия, слизистой оболочки маточных труб, цервикального канала и влагалища. Слизистая оболочка матки подвергается циклическим изменениям. В каждом цикле эндометрий проходит менструальную, пролиферативную и секреторную фазу. В эндометрии, как уже было отмечено выше, различают функциональный (отпадающий при менструации) и базальный (сохраняющийся при менструации) слои.

Хотя фолликулогенез, овуляция и образование желтого тела во многом можно объяснить взаимодействием гонадотропинов гипофиза и половых гормонов, ясно, что в этих процессах принимают участие также **аутокринные и паракринные медиаторы**. Один из наиболее важных среди них — **ингибин**, который был описан как вещество, образующееся в яичках и который ингибирует синтез ФСГ гипофизом. Но ингибин вырабатывают и многие другие клетки, в том числе гранулезные клетки яичника. Выработка ингибина стимулируется ФСГ гипофиза, в то же время выработка ФСГ подавляется ингибином как у женщин, так и у

мужчин и усиливается индуцированный ЛГ синтез андрогенов в яичниках. Под воздействием ингибина подавляется уровень ФСГ до уровня ниже порогового. На такую концентрацию ФСГ реагирует только доминантный фолликул, а остальные подвергаются атрезии.

Активин. Пептид, структурно сходный с ингибином, синтезируется в гранулезных клетках и в гипофизе. Но действие его противоположно действию ингибина: он повышает секрецию ФСГ гипофизом и усиливает связывание ФСГ с гранулезными клетками. Следовательно, выделение активина гранулезными клетками усиливает воздействие ФСГ на фолликул.

Инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 (ИФР 1 и 2) — паракринные регуляторы. Содержание их в сыворотке крови не меняется на протяжении менструального цикла, но к моменту овуляции их уровень повышается в фолликулярной жидкости. Наивысшая концентрация обнаруживается в доминантном фолликуле. При связывании с белками крови действие ИФР 1 и 2 ослабляется. Рецепторы к ИФР 1 находятся как на текальных, так и на гранулезных клетках. ИФР 1 в фолликулярную фазу образуется в текальных клетках под влиянием ЛГ. В текальных клетках ИФР 1 повышает индуцированный ЛГ стероидогенез. В гранулезных клетках ИФР 1 усиливает стимулирующее влияние ФСГ на митоз, активность ароматизации и образование ингибина. В зрелом фолликуле — увеличивает индуцированное ЛГ образование прогестерона в гранулезных клетках. После овуляции ИФР 1 образуется в лютеинизированных гранулезных клетках и действует как аутокринный регулятор, усиливающий индуцированную ЛГ пролиферацию гранулезных клеток. Предполагают, что нарушения ауто- и паракринной регуляции функции яичников — причина нарушения овуляции и развития синдрома поликистозных яичников. В последнее время активно исследуется роль факторов роста в циклических изменениях эндометрия (Baldi E. et al., 1994; Gold L.I. et al., 1994; Leake R., Carr L., Rinaldi F., 1991; Guidice L.C., 1994; Murphy L.J., 1994; Laiho M. et al., 1990). Связываясь с мембранными рецепторами, факторы роста запускают систему внутриклеточной передачи сигнала.

Гипофиз. Яичники, гипофиз и гипоталамус находятся в тесном взаимодействии, образуя гипоталамо-гипофизарно-яични-

ковую систему. Это приводит к росту и развитию фолликула и обеспечивает гормонально-опосредованное развитие эндометрия, необходимое для имплантации яйцеклетки. Ключевые регуляторы фолликулогенеза — гонадотропины — фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны гипофиза. Выделение ЛГ и ФСГ гипофизом стимулируется гонадолиберин (ГнРГ), который образуется в гипоталамусе и транспортируется в гипофиз. На реакцию гипофиза на гонадолиберин оказывают влияние гормоны яичников — в первую очередь эстрогены и прогестерон. Низкий уровень эстрогенов подавляет выработку ЛГ гипофизом, а высокое содержание эстрогенов — стимулирует секрецию ЛГ (положительная обратная связь). В конце фолликулярной фазы концентрация эстрогенов высокая, что по механизму положительной обратной связи вызывает предовуляторный пик секреции ЛГ. В противоположность влиянию эстрогенов низкое содержание прогестерона повышает секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом по механизму положительной обратной связи. Такая концентрация прогестерона имеется непосредственно перед овуляцией и обеспечивает пик ФСГ. В лютеиновой фазе менструального цикла высокие уровни прогестерона ингибируют выделение ЛГ и ФСГ гипофизом, при этом снижается продукция гонадолиберина и чувствительность гипофиза к нему. Положительная обратная связь прогестерона замыкается на гипофизе и приводит к повышению чувствительности к гонадолиберину. Однако, данные эффекты прогестерона проявляются только после воздействия эстрогенов. На работу гипофиза действуют не только эстрогены и прогестерон, но и пептидные гормоны ингибин и активин, которые изменяют продукцию гонадотропинов взаимно противоположным образом. Так, ингибин подавляет продукцию ФСГ гипофизом, а активин стимулирует ее.

Гипоталамус — это часть головного мозга, расположенная над зрительным перекрестом и образующая дно III желудочка. Структурно и функционально гипоталамус тесно связан с гипофизом. Различают три гипоталамические области: переднюю, заднюю и промежуточную. Гипоталамус стимулирует секрецию гонадотропинов путем дискретного выделения гонадолиберина. Гипоталамус секретирует либерины и статины. Гонадолиберин — это декапептид, секретируемый нейронами ядра воронки.

Аксоны нейронов, синтезирующих гонадолиберин, контактируют с капиллярами в области воронки гипоталамуса, благодаря чему гормон поступает в воротную систему и затем в аденогипофиз. Гонадолиберин секретируется не постоянно, а импульсно, что необходимо для стимуляции секреции гонадотропинов (Dierschke D.J. et al., 1970; Knobil E., 1980; Belchetz P.E. et al., 1978). Показано, что постоянное введение гонадолиберина не вызывает секрецию ЛГ и ФСГ, а импульсное не только нормализует ее, но и стимулирует созревание фолликула в яичниках. Постоянный уровень гонадолиберина в сыворотке приводит к снижению числа рецепторов этого гормона. Характер импульсной секреции гонадолиберина меняется под влиянием нервных и гормональных воздействий.

На протяжении менструального цикла меняется частота и амплитуда выбросов гонадолиберина. Для фолликулярной фазы характерны частые колебания гонадолиберина низкой амплитуды, а к концу фолликулярной фазы частота и амплитуда колебаний гонадолиберина возрастают и снижаются на протяжении лютеиновой фазы.

При низком содержании эстрогенов пики усиленной секреции гонадолиберина разделены одночасовым интервалом.

При высоком содержании эстрогенов отмечаются интервалы с низкой секрецией длительностью 2–3 ч.

Резкое падение уровня эстрогенов в конце каждого цикла стимулирует нейросекреторные клетки гипоталамуса к секреции гонадолиберина с периодичностью в 1 ч (начало нового цикла).

Синтетическая и секреторная активность нейросекреторных нейронов находится под контролем (синаптические связи нейронов, нейромедиаторы, гормоны) вышележащих отделов мозга, замыкающих многочисленные сигналы извне из внутренней среды организма; дофамина через его рецепторы; гормонов (циклический синтез гонадолиберина находится под контролем гормонов яичников).

На секрецию гонадолиберина оказывают влияние эндогенные опиоиды:

1. Эндорфины синтезируются из проопиомеланокортина и регулируют температуру тела, аппетит, настроение и поведение.

2. Энкефалины участвуют в регуляции вегетативных функций.
3. Динорфины синтезируются из проэнкефалина В, по функции сходны с эндорфинами.

Эндогенные опиоиды играют важную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы. Так, эндорфины подавляют секрецию гонадолиберина и гонадотропных гормонов. Эстрогены стимулируют секрецию эндорфинов. На протяжении менструального цикла уровни эндорфинов сильно колеблются, они минимальны во время менструации и максимальны во время лютеиновой фазы цикла. Этим отчасти обусловлены изменения секреции гонадотропных гормонов гипофиза, а также определенные симптомы, связанные с той или иной фазой менструального цикла.

Гонадолиберин — ключевой нейрорегулятор репродуктивной функции, стимулирует синтез и секрецию ЛГ и ФСГ в продуцирующих гонадотрофы клетках. Секреция гонадолиберина носит пульсирующий характер, пики усиленной секреции гормона в несколько минут сменяются 1–3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. Частоту и амплитуду секреции гонадолиберина регулирует уровень эстрогенов.

Менструальный цикл — в норме на протяжении менструального цикла происходят циклические изменения уровней гонадотропных и половых гормонов, что сопровождается циклическими изменениями в яичниках, эндометрии. Изменения в эндометрии подготавливают матку к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Нарушение менструального цикла приводит к бесплодию, самопроизвольному аборту, злокачественным опухолям. Циклические изменения в яичниках делят на фолликулярную и лютеиновую фазы (яичниковый цикл), а изменения, происходящие в эндометрии (маточный цикл), — на пролиферативную и секреторную.

Прролиферативная фаза. Началом менструального цикла считается 1-й день менструации, по окончании которой толщина эндометрия составляет 1–2 мм. Он состоит практически из базального слоя. Под влиянием эстрогенов (особенно эстрадиола), уровень которых возрастает, происходит пролиферация базального слоя и формирование функционального слоя: эндоме-

трий готовится к имплантации яйцеклетки. Железы удлиняются и становятся извитыми (Ferenczy A., Bertrand G., Gelfand M., 1979; Schwarz B.E., 1983). Строма отечна и разрыхлена, в ней увеличиваются ядра клеток и объем цитоплазмы. Эпителиальные клетки желез базального слоя мигрируют на поверхность, пролиферируют и образуют новую эпителиальную выстилку эндометрия. Последовательность созревания фолликула позволяет понять механизмы нарушения этого процесса. Преовуляторное повышение уровня эстрадиола по механизму отрицательной обратной связи тормозит гипофизарную секрецию ФСГ. Поскольку плотность рецепторов в преовуляторном фолликуле выше, чем в фолликулах меньшего размера, он сохраняет возможность дальнейшего развития, тогда как все остальные подвергаются атрезии. Пролактин и половые стероиды модулируют действие ФСГ. На активность ароматазы и синтез рецепторов ЛГ влияют эстрогены, инсулин и другие ростовые факторы.

Секреторная фаза. В норме овуляция происходит на 13–14-й день менструального цикла. В секреторной фазе имеет место высокий уровень секреции прогестерона и эстрогенов. Преимущественное действие на эндометрий в секреторную фазу цикла оказывает прогестерон, поскольку число рецепторов эстрогенов в клетках эндометрия снижается, пролиферация эндометрия постепенно тормозится. Высокий уровень секретируемого желтым телом прогестерона создает благоприятные условия для имплантации зародыша. С 21-го дня менструального цикла наблюдается децидуальная реакция стромы эндометрия. Она получила название из-за сходства с изменениями, возникающими во время беременности. Благодаря таким изменениям эндометрия в функциональном слое различают две зоны: компактную — обращена к просвету, и более глубокую — губчатую. Если не произошла имплантация, уменьшение уровня стероидных гормонов приводит к скручиванию, склерозированию и уменьшению просвета спиральных артерий, которые снабжают верхние две трети функционального слоя эндометрия. Это приводит к ухудшению кровотока в функциональном слое эндометрия, развивается ишемия и происходит отторжение функционального слоя, начинается менструация.

Важную роль в регуляции менструального цикла играют простагландины. Их уровень максимален во время менструации. Простагландин $F_{2\alpha}$ обладает сильным сосудосуживающим действием. Он усиливает спазм спиральных артерий, ишемию эндометрия и сокращения миометрия, что уменьшает кровоток в нем и способствует удалению отторгнутого эндометрия.

Глава 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Яичники — одно из звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Их функция неразрывно связано с функциональным состоянием ЦНС и всей эндокринной системы. В течение многих десятилетий для исследования функционального состояния репродуктивной системы применяют тесты функциональной диагностики (ТФД), которые основаны на изменении свойств шеечной слизи под влиянием изменения уровня половых гормонов. ТФД используют для диагностики нарушений менструального цикла, оценки эффективности проводимой терапии и при диагностике беременности.

2.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В связи с появлением новых современных методов исследования функции яичников применение этих методов в настоящее время значительно уменьшилось. Но указанные методы все еще находят применение в клинике для диагностики различных состояний. К тестам данной группы относятся: феномен зрачка, папоротника, натяжение шеечной слизи.

Феномен зрачка основан на изменении количества слизи в шеечном канале под влиянием изменения уровня половых стероидов. Феномен зрачка оценивают в баллах. Наиболее высокий

уровень шеечной слизи имеется в первой фазе менструального цикла, особенно в периовуляторный период, наиболее низкий уровень — во второй фазе цикла.

Феномен папоротника, или арборизации, основан на изменении состава шеечной слизи при изменении содержания половых гормонов. Феномен выражен в первой фазе цикла, а во второй фазе исчезает.

Натяжение шеечной слизи меняется в зависимости от насыщенности организма эстрогенами. При высокой эстрогенной насыщенности слизь становится тягучей и более вязкой, во второй фазе цикла натяжение слизи значительно уменьшается.

Кольпоцитологическое исследование — в различные фазы цикла в мазках определяются три вида клеток: поверхностные, промежуточные и парабазальные. При выраженной эстрогенной стимуляции в мазках обнаруживаются поверхностные клетки, а парабазальные клетки выявляются при резкой гипоэстрогении.

Кариопикнотический индекс (КИ) представляет собой процентное соотношение поверхностных клеток к клеткам, имеющим непикнотические ядра. Характеризует эстрогенную насыщенность организма.

Базальная температура — метод основан на гипертермическом действии прогестерона и все еще применяется для диагностики ановуляции. При измерении базальной температуры следует соблюдать следующие правила:

1. Исследование следует проводить ежедневно в утренние часы строго в одно и то же время (обычно 6–8 ч).
2. Измерение следует выполнять сразу после пробуждения, не вставая с постели, не совершая никаких лишних движений и не принимая пищу.
3. Измерять температуру следует одним и тем же термометром, вводя его резервуар на 10 мин в прямую кишку.

Измерение базальной температуры неинформативно при инфекциях, сопровождающихся лихорадкой, гипертиреозе, на фоне лечения пирогеналом, продигиозаном, при гипертермии центрального генеза и других аналогичных ситуациях.

На протяжении первой фазы менструального цикла базальная температура остается ниже 37 °С, в периовуляторный период базальная температура в течение 1–2 дней повышается до

37,1–37,3 °С и на протяжении фазы желтого тела остается повышенной. За 1–3 дня до наступления менструации базальная температура снижается. Отсутствие подъема базальной температуры говорит об ановуляции, при лютеиновой недостаточности сокращается продолжительность второй фазы и уменьшается перепад температуры между фазами.

Наиболее полное представление о функции яичников дает непосредственное определение **уровня гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови**, так как изменения уровня указанных гормонов на протяжении цикла в настоящее время хорошо изучены. Цель такого исследования — выявление соответствия уровня гормонов определенной фазе цикла и наличие овуляторного пика ЛГ, эстрадиола, ФСГ. Пик ЛГ, вслед за которым происходит овуляция, условно считают серединой цикла. Дни, предшествующие овуляции, отсчитывают со знаком «-», после овуляции — со знаком «+».

Однократное определение уровня гормонов неинформативно. Их следует определять в раннюю и позднюю фолликулярную фазу, в периовуляторный период и в фазу желтого тела. При аменорее уровень гормонов исследуется 1–3 раза. Значение имеет не только определение содержания гормонов, но и их соотношения. Так, при преобладании концентрации ЛГ над ФСГ на 5–7-й день менструального цикла более чем в 2 раза дает возможность предположить, что в данном цикле овуляция не наступит. Соотношение ЛГ/ФСГ > 2,5, особенно при повышенном уровне указанных гормонов, — один из показателей ановуляции и наличия синдрома поликистозных яичников.

При нарушениях репродуктивной функции у женщин обязательный этап лабораторного исследования — определение уровня пролактина в крови. Особенность метаболизма пролактина — значительное изменение его уровня в течение суток, причем возрастание содержания гормона наблюдается ночью во время сна и достигает минимальных значений в поздние утренние часы между 9 и 11 часами. Преимущественно ночные пики секреции гормона не дают возможности зафиксировать гиперпролактинемию в дневные часы. Кроме того, существуют разные формы гормона, и поэтому некоторые методики конкурентного связывания могут «отсекать» часть пула, не позволяя зафиксировать

имеющуюся гиперпролактинемию. Для выявления гиперпролактинемии следует определять концентрацию пролактина в крови многократно, используя при этом различные методы анализа.

В целях оценки фолликулогенеза, особенно во время проведения различных функциональных проб, а также для диагностики гипоестрогенных состояний в сыворотке крови исследуют содержание эстрадиола. В некоторых ситуациях диагностическое значение приобретает определение в крови не эстрадиола, а эстрона. Так, при наличии опухоли надпочечников — кортикоэстромы (при котором имеет место наличие гиперэстрогении), обычно повышается в крови уровень эстрона, так как опухоль продуцирует эстрон и крайне редко — эстрадиол. Для выявления недостаточности желтого тела или ановуляции исследуется в сыворотке крови прогестерон. В этих случаях возможно определение экскреции прегнандиола (метаболита прогестерона) с мочой.

В организме небеременной женщины источники андрогенов — яичники и надпочечники. Часть андрогенов синтезируется экстрагландулярно: в печени, коже, подкожной клетчатке. На протяжении менструального цикла и в течение суток уровень андрогенов практически не меняется. Однако их уровень определяют в крови, взятой в утренние часы между 8 и 10 часами. Перед исследованием больная должна избежать больших физических нагрузок и не злоупотреблять сладким. Основные андрогены, синтезируемые в женском организме: тестостерон, андростендион — маркеры яичниковой гиперандрогении; дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С) — маркеры надпочечниковой гиперандрогении.

Уровень ДГЭА и ДГЭА-С в крови определяют в первую фазу менструального цикла. Содержание ДГЭА-С в течение суток не меняется, но концентрация ДГЭА подвержена значительным колебаниям в течение суток, поэтому и ее следует исследовать строго в интервале 8–10 часов. Концентрация надпочечниковых андрогенов может повышаться при стрессе, поэтому больные перед взятием крови для исследования содержания гормонов должны избежать стрессовых ситуаций. Умеренное повышение уровня андрогенов характерно для неопухолевой патологии. При опухолях яичников или надпочечников вырабатывается андрогенов в 2–3 раза больше.

Определение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови имеет большое диагностическое значение. Ввиду того, что 17-гидроксипрогестерон синтезируется в большом количестве желтым телом, определение содержания гормона в лютеиновую фазу цикла малоинформативно. В первую фазу цикла гормон поступает в кровь из надпочечников, и определение его концентрации в этот период указывает на надпочечниковый генез гиперандрогении.

Формирование телосложения женщины зависит от гормональной активности половых желез. При возникновении половых расстройств до наступления половой зрелости пропорции тела нарушаются. Выделяют следующие типы телосложения у женщин: андроидный, вирильный, евнухоидный и по типу Тернера.

Андроидный тип телосложения часто возникает при гиперандрогении, возникшей в зрелом возрасте, и характеризуется высоким ростом, широкими плечами и узким тазом.

Вирильный тип телосложения обычно обусловлен ранним закрытием зон роста, при этом больные имеют средний или низкий рост, короткие конечности, широкие плечи и узкий таз. Такой тип телосложения может наблюдаться у девочек в детском или пубертатном возрасте при врожденной дисфункции коры надпочечников или вирилизирующих опухолях яичников.

Евнухоидный тип телосложения бывает при гипогонадизме и характеризуется высоким ростом, длинными конечностями.

Телосложение по типу Тернера: низкорослость, короткая шея с крыловидными кожными складками, бочкообразная грудная клетка.

Степень гирсутизма оценивают по шкале Ферримана—Галлвея, при этом интенсивность гирсутизма расценивают по 4-балльной системе, которая определяется на каждой из 9 андрогензависимых зон при общем количестве 36 баллов. Суммарное количество баллов — гирсутное число: от 1 до 8 — нормальное оволосение; от 9 до 12 — пограничное от нормального до избыточного; более 12 баллов — гирсутизм (табл. 2.1).

В некоторых ситуациях приходится прибегнуть к изучению глюкокортикоидной функции надпочечников. С этой целью исследуют в крови уровень кортизола и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови, а также экскрецию 17-оксикортикостероидов в моче.

Таблица 2.1

Шкала Ферримана—Галлвея

Зона	Балл	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния средней линии верхней губы
	4	Усы, достигающие средней линии
2. Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы и небольшие скопления
	3–4	Сплошное покрытие, редкое или густое
3. Грудь	1	Волосы вокруг соска
	2	В дополнение к ним волосы между молочными железами
	3	Слияние зон с покрытием $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
4. Спина	1	Разрозненные волосы
	2	Большое число разрозненных волос
	3–4	Сплошное покрытие, редкое или густое
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие
6. Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое число волос вдоль средней линии
	3–4	Покрытие половины всей поверхности
7. Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса вдоль средней линии
	3–4	Широкая лента волос вдоль средней линии
8. Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более четверти поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3–4	Сплошное покрытие, редкое или густое
9. Бедро	1–4	Как на плече

Зона	Балл	Описание
10. Предплечье	1–4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности; 2 балла для редкого и 2 балла – для густого покрытия
11. Голень	1–4	Как на плече

При нарушениях овариального цикла изучают состояние гипофизарно-тиреоидной системы. Для этой цели определяют уровень свободных T_3 , T_4 и ТТГ.

Важное диагностическое значение имеет исследование в крови уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который дает возможность оценить наличие связанной и свободной форм андрогенов и эстрогенов в крови. Снижение продукции ГСПГ наблюдается при гиперандрогении, приеме глюкокортикоидов, гипотиреозе, ожирении, приеме жирной пищи, акромегалии и повышается при гиперэстрогении, гипертиреозе, циррозе печени.

2.2. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Проба с гестагенами. Проводится в целях определения степени недостатка эстрогенов и прогестинов у женщин при аменорее и олигоменорее.

Методика выполнения пробы. Для проведения пробы применяют препараты прогестерона, наиболее близкие к натуральному. Внутримышечно вводят прогестерон 2,5% – 1 мл в течение 3 дней. Кроме того, можно применить микронизированный прогестерон утрожестан для перорального и интравагинального введения (Laboratoires Besins International, Франция). Через 2–7 дней после прекращения приема препарата наступает менструальноподобная реакция в виде кровянистых выделений из половых путей.

Оценка результатов. Проба положительная – отмечают кровянистые выделения из половых путей после прекращения приема препарата. Подобный результат пробы говорит об отсутствии

или умеренном дефиците эстрогенов и значительном недостатке прогестинов. Если нет ответной реакции на введение прогестина — проба отрицательная, что указывает на значительный дефицит эстрогенов и прогестинов или имеется органическая патология в эндометрии.

Проба с эстрогенами и гестагенами. Проводится в случае отрицательной пробы с гестагенами. Цель пробы — исключение маточной формы аменореи. При выборе комбинаций препаратов для проведения пробы необходимо, чтобы эстрогенный компонент обладал достаточным воздействием на эндометрий.

Методика выполнения пробы. В качестве эстрогенного компонента могут использоваться этинилэстрадиол (микрофоллин) эстрофем, конъюгированные эстрогены — премарин по 0,625 мг в течение 21 дня, а с 17-го по 21-й день приема эстрогенов дополнительно назначить утрожестан по 1 капсуле 2 раза в день перорально или интравагинально. Можно применить масляный раствор прогестерона внутримышечно или провера и другие синтетические аналоги прогестерона.

Оценка результатов. Проба положительная — отмечается менструальноподобная реакция после приема препаратов в результате ликвидации выраженного дефицита эстрогенов. Проба отрицательная указывает на органическое поражение эндометрия (маточная форма аменореи).

Проба с кломифеном. Проводится при нормальном или сниженном содержании гонадотропинов в сыворотке крови при заболеваниях, сопровождающихся хронической ановуляцией.

Методика выполнения пробы. С 5-го по 9-й день менструального цикла назначается 50 или 100 мг кломифен-цитрата (кломид, клостилбегит). На 5, 7, 10 и 13-е сутки берут кровь для исследования концентрации ЛГ и ФСГ. Производят УЗИ-мониторинг фолликулогенеза. Об эффективности роста фолликула судят по повышению уровня эстрадиола в крови. Проводится измерение базальной температуры.

Пробу не следует проводить при нелеченной гиперпролактинемии, первичном гипотиреозе, надпочечниковой гиперандрогении. При этих состояниях необходима коррекция эндокринных нарушений, и тогда можно рассчитывать на эффект кломифена.

Оценка результатов пробы. При положительном результате отмечается:

- увеличение в крови уровня ЛГ и ФСГ в 2–3 раза на 5-е сутки после начала приема кломифена;
- на 5–6-й день после окончания приема кломифена содержание гонадотропинов достигает овуляторных значений;
- базальная температура становится двухфазной;
- повышается уровень эстрадиола до преовуляторных значений;
- при УЗИ фиксируется доминантный фолликул;
- через 25–30 дней после начала приема кломифена наступает менструальноподобная реакция.

Подобный результат пробы свидетельствует о сохранности функциональных возможностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Отрицательный результат пробы — отсутствие овуляции (монофазная кривая графика базальной температуры, отсутствие повышения уровня гонадотропинов и эстрадиола, отсутствие данных, подтверждающих овуляцию при УЗИ).

Положительная реакция на кломифен после коррекции эндокринных нарушений указывает на хороший эффект проводимой терапии.

Проба с люлиберинем. Проводится при отрицательной пробе с кломифеном для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного уровней поражения и для стимуляции овуляции.

Методика выполнения пробы. Берется кровь из вены для определения базального уровня гонадотропинов, затем внутривенно вводится 100 мкг люлиберина и через 15, 30, 60 и 120 мин производится забор крови из вены для определения содержания ЛГ и ФСГ.

Наиболее выраженная реакция ЛГ на введение люлиберина наблюдается в лютеиновой фазе цикла, при сохраненных циклических кровотоках из половых путей, пробу рекомендуется выполнить на 1–7-й день цикла.

Оценка результатов пробы. Положительная проба на 60 мин от начала пробы отмечается повышение концентрации ЛГ до показателей, свойственных овуляции, что указывает на сохранение

способности гипофиза отвечать на стимуляцию люлиберинном и нарушении функциональной активности гипоталамуса.

Отрицательный результат пробы — отсутствие повышения уровня ЛГ до овуляторных значений, указывает на гипофизарный уровень нарушения функции яичников.

При синдроме поликистозных яичников может наблюдаться гиперергическая реакция (повышение уровня ЛГ в 5 раз и более при отсутствии изменений в уровне ФСГ).

Проба с дексаметазоном. Проводится в целях выявления источника преимущественной выработки андрогенов при гиперандрогении.

Методика выполнения пробы. Пациентке за 2 дня до начала приема препарата и на следующий день после его отмены определяют уровень тестостерона, ДГЭА и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови, затем назначают прием дексаметазона по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 сут.

Оценка результатов пробы. Снижение концентрации перечисленных фракций андрогенов более чем на 50–75% по сравнению с базальным уровнем указывает на функциональный надпочечниковый генез гиперандрогении, считается положительной пробой. Снижение содержания указанных андрогенов менее чем на 50–30% — проба отрицательная и указывает на яичниковый генез гиперандрогении.

Проба с АКТГ. Проводится в целях подтверждения или исключения диагноза надпочечниковой гиперандрогении, в том числе обусловленной врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН).

При пониженной функции надпочечников пробу проводят для дифференциальной диагностики первичного и центрального характера гипокортицизма (синдрома Симмондса, Шихана).

Методика выполнения пробы. Синтетический аналог АКТГ, разведенный физиологическим раствором, в дозе 0,25 мг вводится внутривенно в течение 2 мин. Можно ввести и внутримышечно 1 мг препарата. До введения АКТГ и через 30 и 60 мин после введения забирают кровь для исследования уровня 17-гидроксипрогестерона, ДГЭА и ДГЭА-С.

Оценка результатов пробы. Повышение уровня указанных андрогенов более чем в 2 раза свидетельствует о наличии ВДКН.

Количественное определение соотношения метаболитов эстрогенов с помощью иммуноферментного набора. Производитель: IMMUNA CARE CORPORATION, USA ESTRAMET 2/16 α ELISA — единственная тест-система, иммуноферментный набор для количественного определения соотношения метаболитов эстрогенов *in vitro*.

Эстрогены под действием ферментов печени группы цитохромов P450 подвергаются трансформации с образованием основных метаболитов:

- 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1);
- 2-ОНЕ1 — метаболит, обладает слабым действием (примерно 48% активности эстрадиола — основного эстрогена) и не оказывает пролиферативное действие;
- 16 α -ОНЕ1 — агрессивный метаболит с онкогенным потенциалом, обладающий в 4 раза большей биологической активностью, чем свободные фракции эстрогенов: ему принадлежит ведущая роль в формировании патологических пролиферативных состояний тканей и гормон-зависимых опухолей органов репродуктивной системы.

Доказано, что длительное нарушение баланса соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в сторону повышения синтеза агрессивного метаболита 16 α -ОНЕ1 — причина развития дисплазии шейки матки, эндометриоза (аденомиоза), лейомиомы, фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), а также фактор риска развития рака шейки матки и рака молочной железы.

Установленная коррелирующая связь между соотношением уровня метаболитов эстрогенов и патологической пролиферацией позволяет считать соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 < 2 биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстроген-чувствительных тканях и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей (Ашрафян Л.А., Киселев В.И., 2007; Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., 2007).

Контроль уровня метаболитов эстрогенов дает возможность точной и ранней диагностики эстрогензависимых пролиферативных патологий.

Ранняя диагностика — это возможность своевременного применения высокоэффективной таргетной, терапии. (Таргетная терапия — индинол нормализует метаболизм эстрогенов, смещая баланс соотношения их метаболитов в сторону *снижения уровня* 16α -ОНЕ1 — «агрессивного» метаболита.)

Компания «МираксФарма» предлагает российским клиницистам простой, неинвазивный, доступный способ количественного определения метаболитов эстрогенов в моче — тест-систему ESTRAMET 2/16 α ELISA.

Область применения ИФА метода — тест-системы ESTRAMET 2/16 α ELISA:

1. Формирование групп риска по эстрогензависимым предопухолевым и опухолевым заболеваниям.
2. Оценка эффективности коррекции эстрогенового баланса.
3. Оптимизация схемы лечения (определение сроков окончания терапии и назначения повторных курсов).

Принцип методики. Тест ESTRAMET 2/16 α ELISA основан на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Тест ESTRAMET 2/16 α ELISA

В методе используют антитела, связанные с твердой фазой (лунки микропланшета) и антиген (метаболиты эстрогена), конъюгированный с ферментом. Во время инкубации связыва-

ние конъюгированного с ферментом антигена с иммобилизованными в лунках микропланшета антителами ингибируется добавленным в лунки свободным антигеном, присутствующим в стандартах и образцах. Так как число сайтов связывания с антителами, иммобилизованными в лунке, ограничено, то активность фермента, связавшегося с твердой фазой (в лунке), снижается при добавлении свободного антигена. После промывки лунок добавляется субстрат, в результате его взаимодействия с ферментом появляется цветное окрашивание (рис. 2.2).

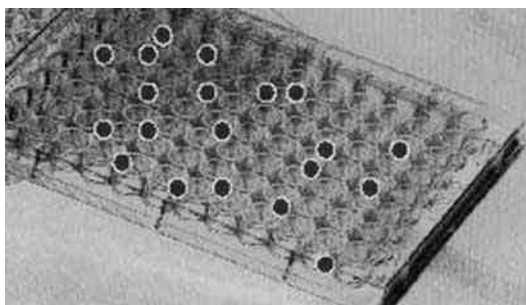


Рис. 2.2

Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации свободного антигена, добавленного в лунки. В наборе ESTRAMET 2/16 α ELISA моноклональные антитела к метаболитам эстрогена иммобилизованы непосредственно в лунках микропланшета (8 \times 12). Метаболиты эстрогена конъюгированы со щелочной фосфатазой (AP).

Наиболее точные методы оценки функционального состояния яичников и выявления сопутствующей патологии — эндоскопические методы исследования (лапароскопия, гистероскопия, кольпоскопия). С помощью лапароскопии возможно не только осмотреть яичники, но и произвести биопсию яичниковой ткани, проверить проходимость маточных труб, произвести сальпингоовариолизис и т.д.

Гистероскопия позволяет осмотреть внутреннюю поверхность матки.

Кольпоскопия: проводится детальный осмотр влагалищной части шейки матки, стенок влагалища и вульвы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в последние годы нашло широкое применение в связи с неинвазивностью, доступностью, возможностью длительного динамического контроля. С помощью УЗИ возможно точно определить размеры яичников, их структуру, проследить за ростом фолликулов, констатировать произошедшую овуляцию, определить толщину эндометрия и т.д. При нарушении функции яичников применяют целый спектр современных методов исследования, а именно электроэнцефалографию (ЭЭГ), реоэнцефалографию (РЕГ), рентгенографию черепа, КТ, МРТ, а также генетические исследования.

Как было указано выше, менструальный цикл — это результат сложного взаимодействия нескольких звеньев эндокринной системы. Гипоталамус в пульсирующем режиме должен секретировать гонадолиберин. Этот процесс находится под контролем медиаторов и половых гормонов. Гонадолиберин стимулирует выработку гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) аденогипофизом, последние регулируют рост и развитие фолликула и овуляцию. При овуляторном цикле фолликул после овуляции превращается в желтое тело, который помимо эстрогенов продуцирует прогестерон. Эстрогены и прогестерон вызывают циклические изменения в эндометрии и подготавливают последний к nidации яйцеклетки. Если наступает беременность, то желтое тело превращается в желтое тело беременности, а при отсутствии беременности желтое тело подвергается инволюции, резко падает секреция половых стероидов (эстрогенов и прогестерона) и начинается менструация.

Глава 3

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО- ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВО- НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения в любом звене этой сложной цепи — ЦНС, гипоталамус, гипофиз, яичники, надпочечники, матка, влагалище — могут быть причиной нарушения менструального цикла. Нарушение функции яичников в результате патологии гипоталамо-гипофизарной системы вторично, возникающее при повреждении самих яичников — первично. При выраженных нарушениях в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе у больных возникает аменорея.

Классификация нарушений яичниковой функции в соответствии с рекомендациями ВОЗ. На первом этапе определяют уровень пролактина в сыворотке. При повышенном уровне гормона производят рентгенографию турецкого седла и устанавливают наличие или отсутствие опухоли (пролактиномы). Если концентрация пролактина не повышена, но имеется аменорея, производится проба с гестагенами. При отсутствии менструальноподобной реакции необходимо провести эстроген-гестагенную пробу. В зависимости от наличия или отсутствия менструальноподобной реакции проводится дальнейшее обследование больной. При положительной пробе определяют уровень ФСГ в сыворотке крови, и при повышенном уровне ФСГ рекомендуется произвести рентгенографию турецкого седла для подтверждения наличия или отсутствия опухоли.

Легкие нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе не приводят к аменорее, но могут вызвать ановуляцию или недостаточность желтого тела. При ановуляции менструации могут быть обильными из-за пролиферации эндометрия. Недостаточность желтого тела может стать причиной привычных самопроизвольных абортов, хотя менструальный цикл может быть регулярным. Недостаточность желтого тела может быть обусловлена и хромосомными аномалиями.

Отсутствие менструаций в течение 6 мес. и более — это аменорея, которая может быть нормогонадотропной, гипергонадотропной и гипогонадотропной по уровню гонадотропинов в крови.

Нормогонадотропная аменорея наблюдается при следующих синдромах:

1. Синдром Рокитанского—Майера—Кюстнера.
2. Синдром Ашермана.
3. Избыток андрогенов надпочечникового происхождения:
 - опухоли надпочечников;
 - врожденная гиперплазия надпочечников;
4. Избыток андрогенов яичникового происхождения:
 - синдром поликистозных яичников;
 - андрогенсекретирующие опухоли яичников;
 - гипертекоматоз яичника.
5. Идиопатический гирсутизм.

Гипергонадотропная аменорея наблюдается:

1. При хромосомных аномалиях — дисгенезия гонад (синдром Шерешевского—Тернера) (45X0); чистая дисгенезия гонад (45XX, 46XY); синдром двуполых гонад (истинный гермафродитизм); дисгенезия яичек (ложный мужской гермафродитизм); генетически обусловленное снижение клеточного резерва (синдром истощенных яичников).
2. При заболеваниях, не сопровождающихся хромосомными аномалиями:
 - синдром резистентных яичников;
 - синдром нечувствительности к андрогенам или синдром тестикулярной феминизации;
 - различные поражения яичников (облучение, химиотерапия, воспаление, хирургическая кастрация).

- аутоиммунные заболевания (аутоиммунный оофорит, изолированный и в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов).

Гипогонадотропная аменорея:

1. Гипоталамическая недостаточность:
 - врожденная генетически обусловленная недостаточность синтеза ЛГ-РГ (синдром Каллманна);
 - приобретенная недостаточность синтеза ЛГ-РГ (опухоли гипоталамуса, последствия травмы, хирургического вмешательства, кровоизлияния, нейроинфекции и др.);
 - гипофизарная недостаточность (нефункционирующие опухоли гипофиза, кисты, частичный некроз аденогипофиза, гиперпролактинемический гипогонадизм).
2. Нарушение синтеза и/или функциональной активности гонадотропинов:
 - секреция биологически неактивных форм гонадотропинов;
 - циркулирующие антитела к гонадотропинам.
3. Эмоциональный стресс.
4. Недостаточность питания при синдроме нервной анорексии.
5. Чрезмерные физические нагрузки.
6. Лекарственные средства.
7. Другие гормональные факторы.

Различают истинную и ложную аменорею. *Истинная аменорея* — отсутствие циклических изменений в яичниках, эндометрии и во всем организме. При этом гормональная функция яичников резко снижена, и низкий уровень половых гормонов не вызывает циклические изменения в эндометрии.

Ложная аменорея — циклические изменения в яичниках, матке и во всем организме, но имеются препятствия для выделения крови из половых путей (сплошная девственная плева, атрезия влагалища и шейки матки). Менструальная кровь скапливается во влагалище (гематокольпос), в матке (гематометра), трубах (гематосальпинкс).

Выделяют физиологическую и патологическую аменорею. *Физиологическая аменорея* — отсутствие менструаций после менархе, во время беременности и лактации, после менопаузы. Такая аменорея не требует обследования. *Патологическая аменорея*

бывает первичной и вторичной. Первичная аменорея — отсутствие менструаций и других признаков полового созревания до 14 лет или отсутствие менструаций до 16 лет при наличии других признаков полового созревания. Вторичная аменорея — прекращение менструаций после установления менструальной функции в пубертатном периоде.

У женщин с первичной аменореей в большинстве случаев нарушения менструального цикла связаны с генетическими дефектами. Так, такие нарушения имеют место при синдроме Шерешевского—Тернера с классическим карิโอотипом X0.

Вторая по частоте причина первичной аменореи — дисгенезия мюллеровых протоков, при которой отмечается недоразвитие маточных труб, матки и/или влагалища. Указанные изменения наблюдаются при синдроме Рокитанского—Майера—Кюстнера, когда у больной имеется аплазия влагалища, рудиментарная матка и нормальные маточные трубы.

При дисгенезии мюллеровых протоков функция яичников не нарушается, а уровни гонадотропинов и половых стероидов оказываются в пределах нормальных значений. Диагноз устанавливают путем оценки анатомических признаков, гинекологического осмотра, УЗИ и гистероскопии.

Первичная аменорея наблюдается при значительном отставании массы тела от роста. Существует гипотеза критической массы тела, согласно которой менструации начинаются лишь при определенном соотношении между массой тела и ростом.

Первичная аменорея встречается и при ряде врожденных или приобретенных дефектов гипоталамо-гипофизарной системы с нарушением гормональной регуляции.

Вторичная аменорея встречается значительно чаще, чем первичная. Причиной ее может быть беременность, синдром Ашермана. Во всех остальных случаях причиной вторичной аменореи могут быть нарушения функции гипоталамуса и гипофиза или яичниковая недостаточность.

3.1. ДИСМЕНОРЕЯ

Боль — важное и значимое ощущение для человека; она представлена сложной многокомпонентной системой, включающей

обменные, структурные, физиологические и психологические процессы.

Отношение к боли у врача не должно быть однозначным. Так, острая боль — сигнал опасности, она непродолжительная и хорошо поддается терапии. Эта боль носит защитную функцию и точно указывает пациентке и врачу на больной орган и мобилизует защитные силы организма на скорейшее выздоровление.

Хроническая тазовая боль имеет постоянный характер, продолжительная, воспринимается тяжело и вызывает целый ряд психических и эмоциональных расстройств. Хроническая боль может быть симптомом какого-либо заболевания и носит циклический характер в зависимости от фаз менструального цикла.

Существует более 100 различных заболеваний у женщин, которые протекают с хронической тазовой болью: болезненные менструации (дисменорея), хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, эндометриоз, предменструальный синдром, атрезия канала шейки матки, неправильное положение женских половых органов, варикозное расширение вен малого таза. Некоторые психические заболевания также способствуют развитию хронической тазовой боли.

Одно из проявлений тазовых болей — дисменорея (альгодисменорея), которая часто возникает у молодых женщин, но может наблюдаться у женщин в 30–40 лет. По данным некоторых исследователей, она наблюдается у 50% женщин детородного возраста.

По международной классификации, нарушение менструального цикла по типу болезненных менструаций обозначается как дисменорея, что в переводе с греческого означает «затрудненное менструальное истечение».

Дисменорея (альгодисменорея) представляет собой патологический процесс, который характеризуется болями внизу живота в первые дни менструального цикла и сопровождается психоэмоциональными, вегетосудистыми и эндокринно-обменными нарушениями. Дисменорея делится на первичную (функциональную) и вторичную (органическую). Первичная дисменорея бывает функционального характера и не имеет органических причин. Вторая связана с заболеваниями половых органов, обычно возникает в более старшем возрасте, иногда на фоне ановуляции.

Кроме того, дисменорея бывает компенсированной (медикаментозно) и декомпенсированной (Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., 2000).

Болезненные менструации обычно начинаются с наступлением овуляторных менструальных циклов, как правило, через 1–2 года после менархе.

Клинически альгодисменорея протекает следующим образом:

- начинается перед или с началом менструации и продолжается 24–48 ч;
- острая, часто схваткообразная боль внизу живота, иррадирующая в прямую кишку, область придатков матки и мочевого пузыря;
- боль могут сопровождать тошнота, диспепсия, головная боль;
- альгодисменорея не возникает у женщин с ановуляторным менструальным циклом.

По **степени тяжести** дисменорею подразделяют на три степени.

I степень характеризуется умеренной болезненностью без системных симптомов. При этой степени дисменореи работоспособность не нарушена и приема анальгетиков, как правило, не требуется.

II степень характеризуется выраженной болезненностью и сопровождается некоторыми эндокринно-обменными и нейровегетативными симптомами. При этой степени дисменореи отмечается нарушение работоспособности и появляется необходимость приема анальгетиков.

III степень характеризуется сильной (иногда нестерпимой) болью во время менструации, комплексом эндокринно-обменных нарушений и нейровегетативных симптомов. Отмечается полная утрата трудоспособности и применение одних анальгетиков неэффективно (Краснопольский В.И. и др., 2005).

Как было указано выше, помимо болей при дисменорее могут наблюдаться психоэмоциональные, вегетососудистые и эндокринно-обменные симптомы. К психоэмоциональным симптомам относятся раздражительность, депрессия, сонливость, бессонница, плохой аппетит или булимия и др.

Вегетососудистая симптоматика проявляется головными болями, головокружениями, учащением или урежением пульса, болями в сердце, обмороками и т.д.

Эндокринно-обменные нарушения проявляются в виде общей слабости, рвоты, зуда кожи, болей в суставах, полиурии и т.д.

Причина боли — сокращения матки, которые способствуют возникновению ишемии миометрия и как следствие приводят к инфаркту миометрия, подобно тому, как возникает инфаркт миокарда.

Этиология. До сих пор этиология первичной дисменореи не установлена, считается, что она обусловлена нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, корково-подкорковых взаимоотношений и сопровождается нарушением синтеза эстрогенов, прогестерона, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений. Существуют несколько теорий возникновения первичной дисменореи, но во всех случаях в патологический процесс вовлечены женские половые гормоны — эстрогены и прогестерон (Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., 2000). Но большинство исследователей придают ведущую роль в развитии дисменореи нарушению продукции простагландинов — биологических веществ из группы эйкозаноидов. Предшественник синтеза простагландинов — арахидоновая кислота. Было установлено, что чем выше концентрация простагландинов в эндометрии, тем тяжелее протекает дисменорея. Синтез простагландинов из арахидоновой кислоты происходит через циклооксигеназный путь, активность этого ферментного пути регулируется половыми стероидами. Считается, что во время лютеиновой фазы менструального цикла эндометрий синтезирует большое количество простагландинов. Повышение секреции и выброс в полость матки простагландинов — причина повышения патологической маточной активности, ее сокращений во время менструации, что приводит к ишемии ткани, раздражению нервных окончаний, повышению их чувствительности и усиленному восприятию боли. При отсутствии овуляции, повышения уровня простагландинов в лютеиновой фазе цикла не происходит. Установлено, что в первый день менструального

цикла уровень простагландинов повышается в несколько раз по сравнению с лютеиновой фазой. Снижение уровня прогестерона перед менструацией запускает каскад реакций, приводящих к синтезу простагландинов из арахидоновой кислоты. У женщин с первичной дисменореей повышен тонус матки, усилены ее сокращения и снижен маточный кровоток.

В последнее время изучается роль вазопрессина в генезе дисменореи. Установлено, что у женщин с дисменореей уровень вазопрессина в плазме крови во время менструации повышен. Введение вазопрессина в организм женщины приводит к повышению уровня простагландинов (простагландина $F_{2\alpha}$), усилению сократительной активности матки, снижению маточного кровотока и появлению дисменореи. Введение препаратов антипростагландинового ряда не снижает действие вазопрессина, в то же время применение комбинированных оральных контрацептивов сопровождается снижением концентрации вазопрессина. Стимулируют синтез простагландинов также брадикинин и окситоцин.

Клинические проявления дисменореи. Боль при дисменорее в отличие от боли при раздражении брюшины уменьшается при массаже живота, надавливании на него и при движениях. Возможна болезненность при пальпации надлобковой области. Кишечные шумы обычные, болезненность при пальпации эпигастрия и симптом Щеткина—Блюмберга отсутствуют. Во время приступа болезненность отмечается только при пальпации матки. Пальпация придатков матки и смещение шейки матки безболезненны. Органические изменения органов малого таза отсутствуют. Если боль внизу живота не связана с менструациями, диагноз первичной дисменореи исключается.

Дисменорея может возникать с периода менархе, но частота ее увеличивается к 17–19 годам, когда устанавливаются овуляторные циклы. По характеру боль обычно тупая, ноющая или схваткообразная, интенсивная, локализуется внизу живота, появляется в первый день менструации и продолжается не более 48 ч. За 2 дня до начала менструации могут появляться слабые боли и дискомфорт в нижней части живота.

Выраженность различных симптомов дисменореи различна в разных возрастных группах. По данным разных исследований

в подростковом возрасте преобладает болевой синдром, с увеличением возраста доминируют психоэмоциональные нарушения, которые особенно выражены у женщин пременопаузального возраста.

Диагностика и дифференциальная диагностика первичной дисменореи должны быть направлены на исключение гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Для этой цели используют комплекс диагностических методов при тщательном обследовании пациентки:

- клиническое;
- гинекологическое;
- обследование по ТФД;
- анализы крови, мочи, биохимия крови;
- УЗИ органов малого таза и брюшной полости;
- ЭЭГ;
- гистеро- и лапароскопия по показаниям.

Лечение. Примерно в 80% случаев при первичной дисменорее эффективны нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые назначают каждые 6–8 ч в течение нескольких суток. Лечение необходимо начинать за несколько часов до или сразу после возникновения боли. При необходимости повышают дозу, заменяют один препарат другим. При неэффективности НПВС в течение 4–6 мес. их отменяют. НПВС противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, непереносимости аспирина. Побочные эффекты НПВС обычно незначительны. Это понос, диспепсия, тошнота, изредка утомляемость.

Ингибиторы простагландин-синтетазы, которые обладают следующими свойствами:

- уменьшают синтез простагландинов, синтезируемых в эндометрии;
- ослабляют сокращения миометрия;
- облегчают дисменорею.

При отсутствии эффекта от применения указанных препаратов применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты, которые устраняют овуляцию и тем самым ослабляют боль. Эффективность комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при первичной альгодисменорее составляет 90%. КОК подавляют

пролиферацию эндометрия и имитируют раннюю фолликулярную фазу, когда концентрация простагландинов минимальна. В условиях ановуляции снижается секреция эстрогенов и прогестерона, а также простагландинов, что сопровождается снижением порога возбудимости гладкомышечных клеток миометрия и ее сократительной активности, уменьшается внутриматочное давление, частота и амплитуда сокращений, и тем самым уменьшается альгодисменорея. КОК приводит к снижению концентрации вазоактивного вещества вазопрессина, который также играет роль в патогенезе дисменореи. Кроме того, КОК устраняют дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и восстанавливают корково-подкорковые взаимоотношения. Отсутствие эффекта при применении КОК, по данным разных авторов, составляет 10%. Особенно показаны эти препараты при необходимости надежной контрацепции наряду с лечением дисменореи. Наиболее показаны в этих случаях низко- и микродозированные препараты (ярина, жанин, белара и т.д.).

Ярина — это низкодозированные монофазные противозачаточные таблетки, которые не только защищают от нежелательной беременности, но и оказывают лечебный эффект, позволяют не набирать лишний вес, улучшают состояние кожи и волос. Действие ярины при дисменорее основано на торможении овуляции и тем самым снижении продукции простагландинов. Последний факт приводит к снижению сокращений матки и уменьшению или снятию болевых ощущений.

Для лечения первичной дисменореи применяются и гестагены (утрожестан, дюфастон, медроксипрогестерон ацетат и др.). Утрожестан — природный микронизированный прогестерон, обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона, адекватно обеспечивая:

- прогестагенный эффект;
- антиэстрогенный эффект;
- антиальдостероновый эффект;
- эффект физиологического контроля уровня андрогенов;
- седативный эффект;
- токолитический эффект;
- термогенный (повышение базальной температуры) эффект;

- усиление защитных эффектов эстрогенов на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему;
- антиатерогенное влияние на сосудистую систему.

Утрожестан эффективно подавляет пролиферацию эндометрия, способствует снижению митотического деления клеток и приводит к снижению количества вырабатываемых простагландинов. Кроме того, утрожестан способствует уменьшению сократительной активности матки, снижает порог возбудимости миометрия.

При первичной дисменорее эффективны также иглоукалывание и чрезкожная электростимуляция нервов. Очень редко при отсутствии эффекта от применения указанных методов лечения прибегают к хирургическому вмешательству. При этом производится пресакральная нейрэктомия или пересечение крестцово-маточных связок.

3.2. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Предменструальный синдром (ПМС) — комплекс симптомов, возникающих с приближением менструаций и исчезающих с началом кровотечения, проявляющихся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Несмотря на его широкую распространенность в популяции, до настоящего времени не выработано единой стратегии лечения пациенток с ПМС.

Симптомы ПМС возникают за 2–10 дней до начала менструации и исчезают в первые дни или в конце месячных. ПМС — наиболее часто встречающаяся патология. Частота его встречаемости колеблется в широких пределах и составляет 25–90%. Наиболее ярко симптомы ПМС выражены у 5–10% женщин, у которых он приобретает тяжелое течение и характер предменструального дисфорического синдрома, снижая качество жизни и во многих случаях приводя к снижению работоспособности больных. Часто симптомокомплекс ПМС наблюдается у женщин детородного возраста, но его проявления нередко отмечаются сразу с наступлением менархе или в пременопаузальном периоде. Синдром ПМС наблюдается в основном у женщин с овуляторным менструальным циклом, и чаще им страдают женщины

умственного труда, жители городов. В ряде случаев предменструальный синдром протекает в атипичных формах, что затрудняет диагностику. К таким формам относятся гипертермия, гиперсомния, циклические аллергические реакции, офтальмоплегическая форма мигрени, предменструальная бронхиальная астма. Последняя составляет 40% всех случаев бронхиальной астмы у женщин молодого возраста.

Этиология и патогенез ПМС не установлены. Считается, что симптомокомплекс ПМС обусловлен дисбалансом уровней прогестерона, эстрогенов, пролактина, альдостерона и минералокортикоидов, а также изменением активности моноаминоксидазы. Существуют и другие теории возникновения ПМС: аллергическая, «водной интоксикации», гиперпростагландинемия, гиперпролактинемия.

Наиболее популярна гормональная теория, в основе которой лежит нарушение соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых.

Некоторые исследователи в патогенезе ПМС значительную роль отводят гиперпролактинемии, которая развивается в результате повышения уровня эстрогенов, особенно во второй фазе менструального цикла. При этом у больных с ПМС и мастодинией часто обнаруживается латентная гиперпролактинемия (повышение уровня пролактина в течение суток и особенно во время сна и при стрессе, тогда как базальная концентрация пролактина оказывается нормальной). В результате повышения уровня пролактина происходит постоянная стимуляция пролиферативных процессов в железистой ткани альвеол и долек молочной железы, ее увеличение и появление болезненности.

Существует и психосоматическая теория развития ПМС. Сторонники этой теории сообщают об эффективности психотерапии, антидепрессантов и седативных средств в лечении ПМС. Но имеющиеся данные подтверждают, что все психологические проблемы у больных с ПМС появляются после соматических, которые вызываются биохимическими и анатомическими изменениями, причина которых — гормональная дисфункция.

Исследование функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с ПМС показало, что

независимо от формы ПМС общей для всех клинических групп является относительная или абсолютная гиперэстрогемия.

ПМС не наблюдается у пациенток до менархе, в постменопаузе, после овариэктомии, что указывает на роль половых стероидов в генезе этого симптомокомплекса. В то же время многочисленные исследования уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона у женщин с ПМС в течение цикла не выявили нарушений в их секреции. Имеются данные, указывающие на роль выраженности колебаний уровня половых гормонов на протяжении цикла, а не абсолютных их концентраций.

Клинические симптомы:

ПМС может включать более 150 симптомов. Наиболее распространены следующие:

- 1) вздутие живота;
- 2) беспокойство, тревога;
- 3) нагрубание молочных желез;
- 4) плаксивость, депрессия, утомляемость, раздражительность;
- 5) увеличение массы тела.

По степени выраженности симптомов ПМС различают легкую и тяжелую форму. К легкой форме ПМС относят появление 3–4 симптомов за 2–10 дней до начала менструации при значительной выраженности 1–2 симптомов заболевания. К тяжелой форме относят появление 5–12 симптомов за 3–14 дней до начала менструации, причем 2–5 из них (или все) резко выражены (Межевитинова Е.А., 2003).

В.П. Сметник и Ю.А. Комарова (2005) в зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных симптомов выделяют 4 основные клинические формы ПМС: психоэмоциональную, отечную, цефалгическую, «кризовую» (табл. 3.1).

От устойчивости нервной системы не зависит вероятность возникновения ПМС. Частота ПМС колеблется от 5 до 40% (Сметник В.П., 2003).

Диагноз и дифференциальный диагноз. К развитию синдрома хронической тазовой боли могут привести заболевания органов брюшной полости, если проводилось несвоевременное и некачественное их лечение.

Таблица 3.1

Основные клинические формы и симптомы ПМС
(Сметник В.П., Комарова Ю.А., 1988)

Клинические формы	Симптомы
I. Психовегетативная	<ul style="list-style-type: none"> • Раздражительность • Депрессия • Плаксивость • Обидчивость • Агрессивность • Онемение рук • Сонливость • Забывчивость
II. Отечная	<ul style="list-style-type: none"> • Отечность лица, голеней, пальцев рук • Вздутие живота • Зуд кожи • Увеличение массы тела на 4–8 кг • Нагрубание и болезненность молочных желез • Увеличение размера обуви (> 2) • Локальные отеки (отеки передней брюшной стенки или стоп, коленей)
III. Цефальгическая	<ul style="list-style-type: none"> • Головные боли по типу мигрени • Головные боли напряжения (экстракраниальные) • Сосудистые головные боли (интракраниальные) • Сочетанные формы головных болей
IV. «Кризовая» – синдром панических атак	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение АД • Чувство сдавления за грудиной • Онемение и похолодание конечностей • Учащение сердцебиения при неизменной ЭКГ • Озноб • Учащение мочеиспускания с окончанием приступа атак

Синдром хронической тазовой боли довольно распространенное состояние и среди амбулаторных больных частота встречаемости составляет около 20%.

В современных представлениях о боли с эмоциональным нарушением придается ведущее значение. Исследования последних лет показали, что нарушение психической деятельности оказывает влияние на состояние репродуктивной функции, что оправдывает психосоматический подход к определенным аспектам гинекологической патологии.

Известно, что тазовая боль возникает или обостряется при эмоциональном напряжении в ночное время суток на фоне астении и подавленного настроения. Астения — универсальная сопутствующая реакция, осложняющая течение многих хронических заболеваний. Современное отношение к астеническому синдрому заключается в необходимости проведения специализированного лечения независимо от патологии и стадии заболевания.

Следует отметить, что у большинства больных наблюдается подавленное настроение, тревожность, нередко плохие взаимоотношения с родственниками, коллегами. Вторичные психоневрологические расстройства снижают эффективность проводимого медикаментозного лечения и приводят часто к безуспешным операциям. Так, имеются данные, согласно которым при хронической тазовой боли выполняется примерно 12% экстирпаций матки. При лапароскопии у 60–80% таких больных патологических изменений в брюшной полости не обнаруживают или обнаруживают изменения, не соответствующие тяжести заболевания. При хронической боли внизу живота отсутствует связь между ее интенсивностью и той или иной органической патологией половых органов: эндометриозом, спаечным процессом, нарушением кровообращения в венах таза и т.д.

Часто не диагностируемые, но распространенные причины хронической боли внизу живота — синдром раздраженной кишки, простая язва мочевого пузыря, миофасциальная боль, туннельные нейропатии. Обширные области головного мозга отвечают за субъективное восприятие боли. Оно зависит прежде всего от психического статуса (страх, возбуждение, тревожность, подавленность) и предшествующего опыта переживания боли.

При первом осмотре больной с ПМС выясняют характер боли, ее локализацию, интенсивность, иррадиацию, связь с менструациями, половыми сношениями, психическим и физическим перенапряжением, устанавливается время возникновения, нарастания и стихания боли. Уточняется, насколько она социально и профессионально дезадаптирует женщину. Необходимо установить наличие выделений из половых органов, альгоменореи, диспареунии, бесплодия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наличие запоров, поноса, вздутия живота, боли во время дефекации, неизменной крови в кале.

Со стороны мочевых путей — учащенное, болезненное мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, наличие никтурии, недержания мочи, гематурии.

Необходимо обратить внимание и на состояние опорно-двигательного аппарата — травма в анамнезе, усиление боли при физической нагрузке и изменении положения тела.

Далее проводится тщательное физикальное исследование, во время которого необходимо установить источник боли: осмотр и пальпация живота и поясничной области, а также гинекологическое исследование. При обследовании больных с хронической болью внизу живота проводится следующая проба. В положении лежа больную просят приподнять голову или ноги. Если источник боли внутренние органы, то при напряжении мышц передней брюшной стенки боль уменьшится, а если источник боли — передняя брюшная стенка, то боль усилится. Для исключения наличия грыжи осмотр производится в положении стоя и лежа.

Учитывая цикличность течения и существующую теорию о ведущей роли гормональных изменений в патогенезе ПМС, для его терапии используют различные гормональные средства. Цель лечения — блокада овуляции и снятие циклических колебаний уровней половых стероидов.

Лечение ПМС рекомендуется начинать с психотерапии. Больным следует объяснить необходимость соблюдения режима труда и отдыха, а также диеты. Во вторую фазу менструального цикла ограничивается прием кофе, чая, животных жиров, молока.

Больным с ПМС необходимо заниматься физкультурой. Хорошо действует на этих пациенток общий массаж, а также бальнеотерапия, назначаются психотропные средства в виде антидепрессантов: коаксил, ципрамил и др., а также анксиолитических средств: седуксен, феназепам, рудотель и др.

Гестагены. Применение гестагенов в лечении ПМС основано на недоказанной теории, что причиной ПМС является де-

фицит прогестерона. В большинстве исследований показано, что прогестерон не приводит к значимому улучшению предменструальной симптоматики. Незначительный положительный эффект прогестерона был установлен при применении микронизированного прогестерона (утрожестана). При лечении соматических симптомов ПМС синтетический прогестерон оказался более эффективным, хотя он оказался не эффективным для психической симптоматики.

Эстрогены. Имеются исследования по применению эстрогенов при ПМС. В нескольких исследованиях было показано значимое улучшение самочувствия женщин, получавших эстрадиол. В другом исследовании назначали эстрадиол в виде геля (эстрогель) в дозе 1,5 мг/сут женщинам, которые страдали так называемой предменструальной мигренью.

Оказалось, что применение геля с эстрадиолом приводит к уменьшению числа менструальных циклов, сопровождающих мигрень (De Lignieres V. et al., 1986).

Следовательно, эффективность терапии эстрогенами в сочетании с гестагенами или гестагенами в отдельности не оказывают существенного влияния или практически не оказывают влияния на симптоматику ПМС.

Обоснование применения половых стероидов при ПМС — предположение о патогенетической роли снижения их уровня перед менструацией. Но имеются данные, указывающие на относительный избыток эстрогенов и прогестерона, который может быть устранен применением препаратов, блокирующих овуляцию — даназола, агонистов ГнРГ и комбинированных оральных контрацептивов.

Даназол. Ингибирует овуляцию и уменьшает уровень 17β -эстрадиола в плазме крови. Проведенные исследования показали, что применение даназола приводит к исчезновению симптомов ПМС у 85% женщин (Derzko С.М., 1990). Особенно хороший эффект авторы получили при применении даназола у лиц с масталгией. Было доказано, что терапевтический эффект препарата при ПМС связан с подавлением овуляции и устранением колебаний половых стероидных гормонов в течение менструального цикла.

Побочное действие даназола — его андрогенный эффект (появление акне, себореи, уменьшения размеров молочных желез, огрубение голоса, алопеция, увеличение массы тела, изменение конфигурации тела). Для уменьшения выраженности побочных эффектов даназола его применяют только в период фазы желтого тела. При сокращении дней приема препарата также установлено значимое уменьшение общего показателя выраженности ПМС. Одновременно с этим снижается частота побочных эффектов даназола. Таким образом, в силу наличия неблагоприятных побочных эффектов, которые многими больными плохо переносятся, антигонадотропины (даназол) хотя и обладают выраженным положительным эффектом, не могут применяться длительно.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) оказывают гипогонадотропное и гипогонадное действие — подавляют циклическую активность яичников, приводят к подавлению синтеза половых стероидов и значительному уменьшению или даже купированию симптомов ПМС. При применении аГнРГ у пациенток значительно снижаются раздражительность и депрессия перед менструацией. Положительный эффект наблюдается и в отношении ряда других психологических характеристик (появляются дружелюбие, хорошее настроение). Отмечено значительное уменьшение физических симптомов — вздутия живота и головной боли. Однако длительное применение аГнРГ ограничено побочными эффектами (приливы, потливость, головная боль, сухость слизистых оболочек, изменение либидо, смена настроения, депрессия, уменьшение размеров молочных желез, снижение минеральной плотности костной ткани), т.е. развитием симптомов медикаментозной кастрации, которые обусловлены снижением концентрации эстрогенов. Побочные эффекты уменьшаются при применении КОК, содержащих низкие дозы эстрогенов и гестагенов. В то же время применение препаратов эстрогенов и гестагенов наряду с аГнРГ приводили к исчезновению эстрогензависимых симптомов ПМС.

Таким образом, аГнРГ обладают высокой эффективностью в терапии ПМС, но в связи с побочными эффектами и дороговизной они рекомендуются в основном больным, резистентным к терапии другими лекарственными средствами.

Мифепристон. Недавно для терапии ПМС был предложен синтетический стероидный антипрогестероновый препарат мифепристон. Назначение этого препарата при ПМС связано с теорией о повышении уровня прогестерона во время лютеиновой фазы менструального цикла (Halbreich U., 1990). Но проведенные исследования показали отсутствие эффекта от применения мифепристона при ПМС. Было установлено, что прием мифепристона не устраняет симптомов ПМС, а в некоторых случаях даже приводит к их усилению. Кроме того, прием мифепристона приводит к наступлению аменореи и тем самым к ухудшению течения ПМС (Srbmidt P.J. et al., 1991).

Комбинированные оральные контрацептивы. В настоящее время наиболее распространенный метод лечения ПМС — применение КОК, которые подавляют овуляцию и уменьшают колебания секреции гонадотропинов и половых стероидов. Но результаты исследований эффективности КОК у женщин, страдающих ПМС, оказались противоречивыми. В нескольких исследованиях применение КОК у женщин, страдающих ПМС, привело к уменьшению проявлений психоэмоциональных симптомов перед менструацией, в особенности сниженного настроения. В других работах показано, что при использовании КОК выраженность симптоматики ПМС не только не уменьшается, а может даже усилиться. У ряда женщин эти препараты оцениваются как недостаточно эффективные, поскольку во время 7-дневного перерыва может наблюдаться возобновление симптомов ПМС.

Во время 7-дневного перерыва в приеме оральных контрацептивов наблюдают следующие *симптомы*:

- кровотечение;
- дисменорея;
- головная боль;
- нагрубание и болезненность молочных желез;
- вздутие живота;
- отеки.

Для устранения эффекта 7-дневного перерыва и усиления эффективности КОК, наряду со стандартной схемой приема 21 таблетки с 7-дневным перерывом была предложена схема продленного режима, состоящая из последовательного, без перерыва, приема 3 циклов препарата (63 таблетки) и 7-дневного

перерыва (Тарасова М.А., Лекарева Т.М., 2006). Показания для применения КОК в продленном режиме — состояния и симптомы, связанные с менструальным циклом: ПМС, дисменорея, эндометриоз, дисфункциональные маточные кровотечения, функциональные кисты яичников, симптомы меноррагии на фоне анемии и заболеваний, связанных с нарушением гемостаза (болезнь Виллебранда, дефицит IX фактора свертывания крови, тромбоцитопения). Кроме того, показанием для продленного режима приема КОК могут быть гиперандрогенные состояния и наличие синдрома поликистозных яичников, а также в ряде случаев хронические заболевания, обострение которых связано с фазами менструального цикла.

Положительные эффекты применения продленного режима приема оральных контрацептивов:

- увеличение трудоспособности, количества рабочих дней в году;
- улучшение качества жизни женщины;
- увеличение контрацептивной активности (при пропуске таблеток);
- повышение лечебного эффекта при ПМС, эндометриозе, синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Для уменьшения пролиферативной активности в отношении эндометрия и снижения частоты прорывных кровотечений в продленном режиме рекомендуют монофазные комбинированные препараты. Наиболее приемлемыми и эффективными в лечении симптомов ПМС являются препараты последнего поколения (регулон, марвелон — 30 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела), новинет, мерсилон (20 мкг этинилэстрадиола + 150 мкг дезогестрела), логест (20 мкг этинилэстрадиола + 75 мкг гестодена), обладающие высокой селективностью, низким андрогенным эффектом и минимальным метаболическим влиянием на организм. Высокоэффективными в лечении ПМС также являются препараты, в состав которых в качестве гестагенного компонента входят производные прогестерона, обладающие антиандрогенным эффектом, наряду с выраженным гестагенным (диане: 35–35 мкг этинилэстрадиола + 2 мг ципротерон-ацетата, жанин: 30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг диеногеста). При проведении лечения ПМС хороший эффект дает и применение внутри-

маточной левоноргестрел-релизинг системы (Мирены), которая вводится в полость матки на 5–6-й день менструального цикла и действует в течение 5 лет. В последние годы для лечения ПМС используют препарат ярина, который назначают в двух режимах (в 21-дневном и продленном). Применение ярины в двух режимах (обычном и продленном) приводило к достаточно хорошему эффекту в отношении снижения головной боли, вздутия живота, нагрубания молочных желез, но тем не менее продленный режим давал более высокую эффективность относительно снижения выраженности угревой сыпи и себореи.

Комбинированные оральные контрацептивы, в состав которых входит этинилэстрадиол и синтетические прогестагены (левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат, гестоден и др.), в той или иной степени обладают эстрогенной и андрогенной активностью, что может вызывать побочные эффекты, напоминающие симптомы ПМС. Большинство применяемых синтетических прогестагенов не обладают антиминералокортикоидной активностью, характерной для эндогенного прогестерона. Выраженной антиальдостероновой активностью обладает новый прогестаген дроспиренон, входящий в состав низкодозированного КОК «Ярина». В состав последней входит 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг гестагена дроспиренона. Дроспиренон — производное 17 α -спиронолактона — обладает прогестагенным, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами, свойственными натуральному прогестерону. Препарат препятствует задержке жидкости в организме женщины и может облегчить симптомы предменструального синдрома, такие как отечность, нагрубание молочных желез, боли в животе и пояснице, смена настроения, плаксивость, т.е. может оказывать лечебный эффект при ПМС. В отношении устранения психоэмоциональных нарушений оба режима приема препарата оказывали выраженное действие.

Частота побочных эффектов не различалась при 21-дневном и продленном режимах. Все симптомы купировались к третьему циклу терапии.

Приведенные исследования показали достаточно высокую эффективность КОК, в том числе препарата ярина при ПМС. КОК III поколения оказывают выраженный положительный эффект как на соматические, так и на психоэмоциональные прояв-

ления ПМС. В последнее время препараты применяют в удлиненном режиме (вместо 21 дня в течение 63 дней), что усиливает их терапевтическую эффективность.

При лечении ПМС довольно широко и с хорошим эффектом применяются препараты, изготовленные из плодов прутняка, — *мастодинон* и *циклодинон*, которые являются эффективными средствами при лечении ПМС. Механизм действия этих препаратов связан с подавлением уровня пролактина за счет допаминергического действия экстракта прутняка на лактотрофные клетки гипофиза, что сопровождается устранением дисбаланса между эстрогенами и прогестероном. В результате этого нормализуется менструальная функция, восстанавливается овуляция. Реализация этих механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочной железе, снижению объема молочивных выделений из сосков и последующему их исчезновению. Положительный эффект был зарегистрирован в отношении мастодинии. Длительное применение препарата мастодинон привело авторов к заключению о высокой их эффективности, безопасности, хорошей переносимости с практическим отсутствием нежелательных побочных явлений.

Препарат позитивно влияет на эмоциональный компонент ПМС: снижает чувство волнения, раздражительность, мигрень. Эти препараты имеют растительную основу и поэтому могут быть использованы женщинами, которые имеют противопоказания к гормональным препаратам, или если пациентка отказывается принимать гормоны. Назначается циклодинон по 1 таблетке в день утром до завтрака в течение 2–3 мес., а мастодинон — по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 3–6 мес.

3.3. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

Комплекс патологических симптомов (вторичная аменорея, бесплодие, «приливы» жара к голове, повышенная потливость и др.). Возникает у женщин моложе 38–40 лет, которые ранее менструировали и имели нормальную детородную функцию.

Этиология и патогенез. Установлено, что в возникновении указанного заболевания играют роль множество факторов как

средовых, так и наследственных. Более чем у 80% женщин выявлено действие неблагоприятных факторов в период внутриутробного развития, в пре- и пубертатном периодах: токсикозы беременности и экстрагенитальная патология у матери, высокий инфекционный индекс в детстве. Видимо, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекции, интоксикации, стрессы и др.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

Половой хроматин у больных с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) колеблется от 15 до 25%. У большинства из них выявляется нормальный женский кариотип 46,XX, редко обнаруживается мозаичный набор хромосом. Одной из причин преждевременной недостаточности функции яичников могут быть генные мутации, наследуемые или возникающие *de novo*. Не исключается возможность аутоиммунных нарушений. Установлено, что патогенез заболевания связан с деструкцией фолликулярного аппарата яичников в пре- и постпубертатном периоде.

Клиническая картина. Как правило, первые менструации начинаются своевременно, и репродуктивная функция не нарушается до 36 лет. Заболевание начинается с нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или сразу наступает аменорея. Через несколько месяцев после прекращения менструаций появляются климактерические симптомы (приливы жара к голове, общая слабость, головная боль, боли в области сердца, быстрая утомляемость, снижается работоспособность). Все больные с ПНЯ правильного телосложения, женского фенотипа. Гипоплазии молочных желез не наблюдается. При двуручном исследовании выявляют резкую гипоплазию матки, отсутствие симптома «зрачка», низкий кариопикнотический индекс (0–10%). Базальная температура монотонная, при исследовании слизи выявляют базальные и парабазальные клетки. УЗИ обнаруживает уменьшенные в размере матку и яичники. Последние морщинистые, желтые тела отсутствуют, фолликулы не просвечивают. При гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не обнаруживаются.

Гормональные исследования выявляют повышение уровня ФСГ, содержание которого в 3 раза превышает овуляторный и в

15 раз базальный уровень гормона у здоровых женщин того же возраста. Концентрация ЛГ соответствует овуляторному уровню и в 4 раза превышает базальное содержание гормона у здоровых женщин. Уровень пролактина снижен в 2 раза по сравнению с его содержанием у здоровых женщин. Проба с прогестероном отрицательная, что отражает недостаточную эстрогенную стимуляцию эндометрия. При проведении эстроген-гестагенной пробы через 3–5 дней после окончания пробы отмечается менструально-подобная реакция и улучшение общего состояния больных.

Проба с кломифеном (по 100 мг в течение 5 дней) не приводит к стимуляции функции яичников. При введении профазы или пергонала активация функции яичников также не наблюдается.

Проба с ЛГ-РГ (100 мкг внутривенно): отмечается увеличение исходно повышенных уровней гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), что указывает на сохранение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы при ПНЯ.

Проба с эстрогенами — после введения эстрогенов наблюдается закономерное снижение уровня гонадотропинов. У больных с ПНЯ наряду с повышением уровня гонадотропинов отмечают снижение содержания дофамина в крови и слегка повышенный уровень серотонина. Коэффициент соотношения дофамин/серотонин равняется 1.

При анализе рентгенограмм выраженных изменений черепа и турецкого седла не выявляется. На ЭЭГ отмечается редукция α -ритма. У некоторых больных выявляют изменения, характерные для патологии гипоталамических структур.

Диагноз. При ПНЯ появляются аменорея в репродуктивном возрасте, бесплодие, «приливы» жара к голове, повышенная потливость. При обследовании больных выявляются повышенные концентрации гонадотропинов, снижение уровня эстрогенов, уменьшение размеров матки и яичников и отсутствие в них фолликулов. Пробы с прогестероном, кломифеном отрицательны при положительной с ЛГ-РГ. Назначение эстрогенов сопровождается улучшением общего состояния больных.

Лечение. Для лечения ПНЯ применяют заместительную гормональную терапию КОК (ярина, климонорм и т.д.), половыми стероидами, которая проводится до периода естественной

менопаузы в целях предупреждения развития осложнений недостаточной секреции половых стероидов (со стороны сердечно-сосудистой, костной системы и т.д.). При проведении такого лечения удается добиваться не только менструальноподобной реакции, но и улучшения вегетососудистой и другой симптоматики, которая имеет место при ПНЯ.

3.4. СИНДРОМ АШЕРМАНА

При этом синдроме имеется приобретенная форма дисфункции матки, которая приводит к развитию нормогонадотропной вторичной аменореи, поэтому мы включили рассмотрение данной патологии в эту главу.

Этиология. Аменорея возникает из-за полной или частичной облитерации полости матки внутриматочными спайками. Обычно возникает после травматизации эндометрия и миометрия чрезмерным выскабливанием во время аборта или после родов (по поводу кровотечения), осложненной эндометритом. К аменорее может также приводить стеноз канала шейки матки, развивающийся после конизации или петлевой электроэксцизии шейки матки.

Туберкулез может способствовать рубцеванию эндометрия и развитию аменореи.

Диагностика. Синдром Ашермана можно диагностировать только при гистероскопии или гистеросальпингографии. Определяются либо облитерация полости матки, либо многочисленные дефекты наполнения. При подозрении на туберкулез показан посев выделений из канала шейки матки.

Лечение. Внутриматочные сращения при синдроме Ашермана рассекают ножницами, электродом или резектоскопом во время гистероскопии. Для профилактики рецидива после операции в полость матки на 7–10-е сутки вводят детский катетер Фоли и назначают антибиотики широкого спектра действия. С этой же целью применяют эстрогены в высоких дозах и прогестагены в течение 2 мес. Частота беременности после проведенного лечения достигает 80%, но нередко возникают осложнения (самопроизвольный аборт, преждевременные роды, предлежание и приращение плаценты) (Doody K.M., Carr B.R., 1990). При стенозе канала шейки матки его расширяют.

Глава 4

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ

Роли андрогенов в физиологии женского организма по сравнению с эстрогенами и прогестероном уделяется меньшее внимание, в то же время их влияние на функционирование практически всех систем организма и участие в развитии многих патологических состояний существенно и разнообразно.

Под действием андрогенов происходит линейный рост и закрытие эпифизов в трубчатых костях. В костном мозге андрогены стимулируют митотическую активность стволовых клеток, в почках — продукцию эритропоэтина, в печени — белков крови. Связываясь с рецепторами лимбической системы головного мозга, андрогены формируют либидо, инициативность в поступках, агрессивность в поведении (Роговская С.И., 2000; Тер-Аванесов Г., 2004; Redmond G.P., 1998).

Гиперандрогения — результат повышенной секреции андрогенов яичниками или надпочечниками или усиления их действия. Клинически гиперандрогения проявляется гирсутизмом и выпадением волос на голове, и другими симптомами вирилизации (огрубение голоса, увеличение мышечной массы, изменение телосложения), нарушением менструального цикла, уменьшением молочных желез и т.д.

Стимулируется секреция андрогенов лютеинизирующим и аденокортикотропным гормонами, вырабатываемыми в передней доле гипофиза (рис. 4.1) (Дедов И.И. и др., 2005).

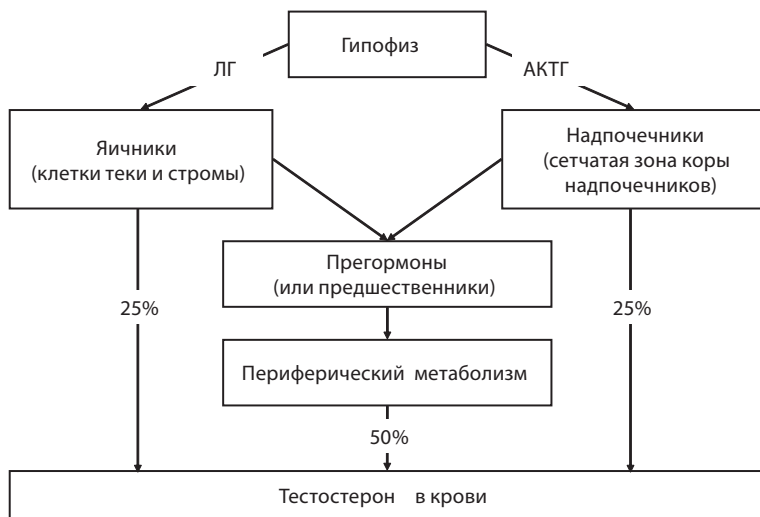


Рис. 4.1. Стимуляция секреции андрогенов

В надпочечниках андрогены образуются главным образом в клетках сетчатой зоны коры. В яичниках андрогены синтезируются клетками внутренней теки фолликула и стромы.

Клинически гиперандрогения проявляется огрублением голоса, ростом волос на лице и теле, уменьшением молочных желез, увеличением клитора, увеличением мышечной массы, появлением на коже акне и себореи и т.д. Избыточный рост волос в андрогензависимых зонах называется гирсутизмом. Постепенное развитие гирсутизма, сопровождаемое появлением угрей, увеличением массы тела и усилением нерегулярности менструаций, наблюдается при функциональной гиперандрогении. Внезапное начало гирсутизма с признаками вирилизации имеет место при андрогенсекретирующих опухолях яичников или надпочечников. При гиперандрогении отмечается рост волос на лице и теле по мужскому типу, появляется акне на коже. При более выраженной гиперандрогении начинается выпадение волос на голове (алопеция), снижается тембр голоса (барифония), изменяется телосложение (маскулинизация фенотипа) с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер.

Выделяют еще гипертрихоз, при котором отмечается рост волос на любых участках тела, в том числе и тех, где рост волос не зависит от андрогенов. Для гиперандрогении характерна ановуляция, проявляющаяся олигоменореей или аменореей. Если отсутствует вирилизация, но имеется нарушение менструального цикла, следует думать о конституциональном гирсутизме. Кроме того, возможно развитие лекарственного гирсутизма в результате приема некоторых лекарственных средств. В таких случаях следует выяснить, какие лекарственные препараты больная принимает. Так, гиперандрогению вызывает прием анаболических стероидов и различных производных тестостерона.

В большинстве случаев тяжесть гирсутизма определяется произвольно как легкая, умеренная и тяжелая. Объективно оценивают выраженность гирсутизма по шкале Ферримана—Галлвея. Согласно этой шкале рост волос в андрогензависимых зонах определяют по 9 областям тела и оценивают по балльной системе от 0 до 4. При сумме баллов более 12 говорят о гирсутизме (McNatty K.P. et al., 1979) (см. табл. 2.1). Мужские половые гормоны образуются из холестерина путем его превращения в прегненолон, который вначале превращается в 17-гидроксипрегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон. Эти реакции катализирует 17α -гидроксилаза. Параллельно образовавшийся из прегненолона прогестерон под действием того же фермента превращается сначала в 17-гидроксипрогестерон, а затем в андростендион (рис. 4.2).

Исходным субстратом биосинтеза стероидных гормонов является холестерин, который поступает в организм женщины с продуктами животного происхождения или синтезируется в печени. Образование тестостерона можно представить следующим образом: в ответ на стимуляцию лютеинизирующим гормоном гипофиза в стромальной части яичника и его тека-клетках из холестерина образуются андрогены — андростендион (основной андроген яичников) и тестостерон, которые под действием фолликулостимулирующего гормона подвергаются ароматизации в эстрогены — эстрон и эстрадиол в клетках гранулы яичников. Возрастающее количество эстрадиола по механизму отрицательной обратной связи приводит к снижению образования ФСГ, а по механизму положительной связи — к повышению синтеза ЛГ, последний стимулирует продукцию андрогенов в тека-клетках

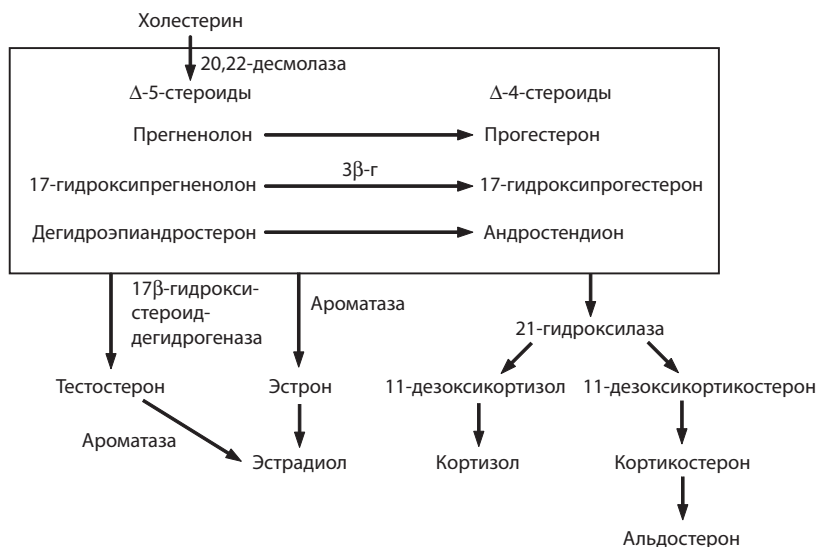


Рис. 4.2. Синтез половых стероидов в яичниках и надпочечниках

яичников. Большая часть тестостерона под действием фермента 5α -редуктазы превращается в самый активный метаболит — дигидротестостерон (в 3–5 раз активнее тестостерона), который не ароматизируется в эстрогены.

Часть андрогенов синтезируется в сетчатой зоне коры надпочечников. В надпочечниках синтезируется основной предшественник андрогенов — дегидроэпиандростерон, который после изомеризации в андростендион восстанавливается в тестостерон. Половые стероиды надпочечников — промежуточное звено синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В надпочечниках образуется до 90% дегидроэпиандростендиона и 100% дегидроэпиандростендиона сульфата, которые являются предшественниками тестостерона.

Холестерин доставляется на наружную митохондриальную мембрану. Транспорт холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий зависит уже от уровня гонадотропинов. На внутренней мембране митохондрий холестерин превращается в прегненолон. Последующие реакции осуществляются в гладком эндоплазматическом ретикулуме и следуют по Δ -4- и Δ -5-путям.

Тестостерон циркулирует в крови в свободном (2%) и связанном с белками крови состоянии. 54% тестостерона связано с альбумином и 44% прочно связано с ГСПГ. Свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически доступным.

Тестостерон, связанный с ГСПГ, не может проникнуть в клетку, но выполняет часть функций на мембране клетки. Свободный тестостерон может проникать в клетки-мишени, либо превращаясь в 5 α -дигидротестостерон, либо соединяясь с рецептором.

Эстрогены повышают уровень ГСПГ, а андрогены — понижают. Уровень ГСПГ у мужчин в 2 раза ниже, чем у женщин. При гипогонадизме уровень ГСПГ повышен.

Снижение уровня ГСПГ в плазме крови происходит при:

- при ожирении;
- избыточном образовании андрогенов;
- лечении кортикостероидами;
- гипотиреозе;
- акромегалии.

Повышение уровня ГСПГ происходит при:

- лечении эстрогенами;
- беременности;
- гипертиреозе;
- циррозе печени.

Тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), в андроген-чувствительных тканях (волосные фолликулы, кожа) при участии фермента 5 α -редуктазы. Содержание последней в коже женщин с гирсутизмом значительно повышено. Дигидротестостерон в 3–5 раз активнее тестостерона и, по-видимому, отвечает за стимуляцию роста волос. ДГТ образуется в основном в периферической ткани, в волосных фолликулах.

Метаболизируется тестостерон в виде сульфатов и глюкуроидов в печени. 90% метаболитов тестостерона выводится с мочой, 10% — с калом.

Тестостерон обладает андрогенным и анаболическим действием.

У мужчин андрогенное действие тестостерона проявляется в следующем:

- дифференцировка мужских половых признаков;
- развитие вторичных половых признаков;
- рост мужских половых органов;

- лобковое оволосение;
- рост волос в подмышечных впадинах;
- рост волос на лице.

Физиологические эффекты:

- либидо и потенция;
- агрессия;
- сексуальное поведение.

Анаболические эффекты:

- скачок роста в период полового созревания;
- закрытие зон роста;
- рост «адамова яблока»;
- утолщение голосовых связок;
- мышечная масса;
- утолщение кожи;
- функционирование сальных желез.

Действие тестостерона в женском организме. Тестостерон у женщин продуцируется в яичниках и надпочечниках. При андрогенной недостаточности (отсутствие ярких проявлений) возможно снижение либидо.

Андрогены — предшественники эстрогенов. Гиперандрогения приводит к нарушению менструального цикла, избыточному оволосению, вирилизации, бесплодию.

Андрогены осуществляют свое действие на клеточном уровне через высокоаффинные ядерные рецепторы. Свободный тестостерон проникает в клетку-мишень и связывается с андрогенным рецептором на ДНК X-хромосомы.

В клетках-мишенях тестостерон под действием 5 α -редуктазы превращается в более активный андроген — дигидротестостерон. В постменопаузе в яичниках повышается уровень тестостерона и андростендиона. В периферических тканях тестостерон и андростендион превращаются в эстрон и эстрадиол.

В зависимости от активности 5 α -редуктазы в клетке-мишени тестостерон либо ДГТ взаимодействует с андрогенным рецептором и изменяет его конфигурацию, в результате чего происходит изменение димеров рецептора, которые передаются на клеточное ядро и взаимодействуют с ДНК-мишенью.

Большой аффинностью к андрогенным рецепторам обладает ДГТ, затем тестостерон, низкой — надпочечниковые андрогены (дигидроэпиандростерон, андростендион).

Основные симптомы гиперандрогении:

- нарушение менструальной функции;
- андрогензависимая дермопатия;
- симптомы вирилизации;
- симптомы дефеминизации.

Различают гиперандрогению овариальную, надпочечниковую в результате нарушения в гипоталамо-гипофизарной регуляции и периферического метаболизма. Причиной овариальной и надпочечниковой гиперандрогении могут быть опухоли яичников или надпочечников; функциональные нарушения продукции андрогенов.

Функциональная гиперандрогения яичникового генеза:

- синдром поликистозных яичников;
- стромальная гиперплазия яичников;
- гипертекоматоз.

Функциональная гиперандрогения надпочечникового генеза:

Врожденная дисфункция коры надпочечников:

- классическая форма:
 - сольтеряющая;
 - простая вирильная;
- неклассическая форма.

Опухолевая форма гиперандрогении яичникового и надпочечникового происхождения:

- андрогенсекретирующие опухоли яичников;
- андрогенсекретирующие опухоли надпочечников;
- кортикостерома.

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, при которых развивается гиперандрогения:

- нейроэндокринно-обменный синдром;
- кортикотропинома (болезнь Иценко—Кушинга);
- соматотропинома (акромегалия);
- гиперпролактинемия функциональная и на фоне пролактиномы;
- гонадотропиномы, гормонально-неактивные аденомы гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла;
- нервная анорексия;
- вторичный гипотиреоз;
- периферическая:
 - идиопатический гирсутизм;
- экзогенная (лекарственная).

4.1. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, при которой отмечается дефект ферментов стероидогенеза, что приводит к повышению секреции АКТГ аденогипофизом, который стимулирует кору надпочечников, секреторирующую при этом заболевании в основном андрогены. Наследственный характер заболевания обуславливает нарушение стероидогенеза уже во внутриутробном периоде, и клиническая картина формируется в зависимости от генетического дефекта ферментной системы.

В настоящее время описано 5 основных типов врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

1. Липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера при дефиците StAR-протеина.
2. При дефиците 3β -гидроксистероиддегидрогеназы.
3. При дефиците P450c17 (17 α -гидроксилазы/C17,20 лиаза; синдром Беглиери).
4. При дефиците P450c11 (11-гидроксилазы).
5. При дефиците P450c21 (21-гидроксилазы): сольтеряющая, простая вирильная и неклассическая (постпубертатная) формы (Дедов И.И. и др., 2000).

Этиопатогенез. Самая частая форма врожденной дисфункции коры надпочечников — недостаточность P450c21-гидроксилазы (90–95% случаев). Существует несколько форм недостаточности P450c21-гидроксилазы: классическая, сольтеряющая, неклассическая (поздняя). Наиболее тяжелая форма, сольтеряющая, обусловлена дефицитом альдостерона. Но в первые недели жизни у больных развиваются гиповолемия, гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз. Помимо синдрома потери соли у больных отмечаются наружные половые органы промежуточного типа: гипертрофия клитора, сращение больших половых губ, мочеполевой синус.

Классическая (простая вирильная) форма недостаточности P450c21-гидроксилазы с неполным дефицитом указанного фермента проявляется вирилизацией без заметных проявлений глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности. У девочек при рождении наружные половые органы промежуточ-

ного типа. И наконец, неклассическая форма (постпубертатная), при которой пренатальная вирилизация наружных гениталий и признаки надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Эту форму синдрома часто диагностируют у женщин постпубертатного периода при обследовании по поводу нарушения менструального цикла, гирсутизма или бесплодия.

Клиническая картина. Проявления гиперандрогении у больных с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников возникают в постпубертатном периоде или у взрослых. У женщин они проявляются гирсутизмом, нарушением менструального цикла, бесплодием. Единственным проявлением заболевания является повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови. Гиперандрогения при этой форме недостаточности P450c21-гидроксилазы умеренная. Выделяют три варианта течения этой формы заболевания (DeWailly D. et al., 1986):

1. Гиперандрогения и хроническая ановуляция напоминает синдром поликистозных яичников.
2. Гирсутизм без нарушений менструального цикла (напоминает конституциональный гирсутизм).
3. Скрытая гиперандрогения (без клинических проявлений).

Диагностика. Нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона в сыворотке исключает диагноз недостаточности P450c21-гидроксилазы. Повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона подтверждает диагноз врожденной надпочечниковой недостаточности.

При незначительном повышении уровня 17-гидроксипрогестерона проводят пробу с АКТГ. При проведении пробы с АКТГ концентрацию 17-гидроксипрогестерона определяют через 1 ч после внутривенного введения 0,25 мг АКТГ или через 24 ч после внутримышечного введения 1 мл препарата.

При неклассической форме надпочечниковой недостаточности содержание 17-гидроксипрогестерона повышается менее выражено, чем при классической форме.

В настоящее время для диагностики ВДКН используют методы молекулярной генетики, которые позволяют выявить диагностически значимые мутации гена GYP21B.

Генетика. Обнаружены два гена, кодирующие 21-гидроксилазу, — *CYP21A* и *CYP21B* (New M.I., 1995). Они гомологичны, но функционально активен ген *CYP21B*. *CYP21A* содержит несколько мутаций, делающих его экспрессию невозможной. Оба гена локализованы на коротком плече 6-й хромосомы, где расположены гены HLA. Имеется определенная связь между аллелями HLA и определенными формами врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Лечение. При неклассической форме врожденной гиперплазии коры надпочечников для подавления повышенных уровней АКТГ назначают дексаметазон. Этот препарат эффективнее других глюкокортикоидов в эквивалентных дозах. Кроме того, дексаметазон в меньшей степени задерживает жидкость, применяют его в дозе 0,25–0,5 мг/сут. Некоторые авторы рекомендуют назначать дексаметазон однократно на ночь. Лечение проводят под контролем уровня кортизола, определяемого в утренние часы.

Препарат выбора для стимуляции овуляции (при отсутствии овуляции) при неклассической форме ВДКН — кломифен-цитрат (кlostилбегит фирмы Egis, Венгрия; клоmid фирмы Hoechst Marion Rousse I, Германия). Препарат обладает двумя противоположными свойствами одновременно: слабыми эстрогенными и выраженными антиэстрогенными, обусловленными высоким сродством к рецепторам эстрогенов в клетках-мишенях в яичниках, гипофизе и гипоталамусе.

Применяется кlostилбегит по обычной схеме с 5-го по 9-й день спонтанного или индуцированного цикла по 50–150 мг/сут. Стимуляцию овуляции кlostилбегитом следует проводить на фоне приема глюкокортикоидов, так как эффективность терапии отмечается при подавлении синтеза андрогенов надпочечников.

При недостаточно эффективной терапии кlostилбегитом (сохраняется недостаточность фазы желтого тела) в дни предполагаемой овуляции (13–14-й день цикла) вводят препараты, содержащие гонадотропины (ЛГ и ФСГ): профази, прегнил, пергонал и т.д. в дозе 5000–10 000 ЕД. При применении указанных препаратов возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

При неэффективном лечении бесплодия более 3 лет, наличие УЗ-картины поликистозных яичников и возрасте больных стар-

ше 30 лет целесообразно хирургическое вмешательство (клиновидная резекция, демедуляция или электрокаутеризация яичников), не прерывая прием глюкокортикоидов во время и после операции.

Для лечения больных с ВДКН и выраженным гирсутизмом необходимо применение низко- и микродозированных КОК с антиандрогенным действием. Наиболее эффективные среди них: диане-35, жанин, ярина и др. Эти препараты содержат в своем составе эстрогены и гестагены. Под влиянием эстрогенов усиливается продукция ГСПГ в печени и усиливается связывание андрогенов. Содержание свободных андрогенов снижается, что приводит к ослаблению гирсутизма. Но при ВДКН применение КОК следует ограничить, так как гонадотропная функция гипофиза угнетена высоким уровнем циркулирующих в крови андрогенов, и антигонадотропный эффект препаратов может привести к еще большему снижению концентрации гонадотропинов и в конечном итоге усугубить нарушение менструального цикла.

4.2. АНДРОГЕНПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников относятся к редкой патологии. Болеют преимущественно женщины в возрасте до 35 лет, при этом заболевании в крови повышается уровень андрогенов. Наличие признаков гиперандрогении создает необходимость определения в крови концентрации тестостерона, андростендиона, дигидроэпиандростерона сульфата и глобулина, связывающего половые гормоны. Степень вирилизации зависит от длительности заболевания и гормональной активности опухоли.

Клиническая картина. У лиц женского пола заболевание проявляется вирилизацией разной степени. Уменьшается подкожный жировой слой, выделяется мускулатура, голос грубеет, становится низким, отмечается рост волос на лице и конечностях — на лице в виде бороды и усов, в то время как на голове они выпадают, образуется лысина. Молочные железы подвергаются атрофии, менструальный цикл нарушается вначале по

типу олигоменореи, а затем прекращаются, наступает аменорея. Характерно изменение наружных гениталий — значительное увеличение и вирилизация клитора. На ранних стадиях заболевания самочувствие больных остается хорошим, физическая сила и работоспособность могут даже усиливаться. Масса тела обычно не возрастает. Количество андрогенов в крови и моче возрастает иногда в десятки раз, достигая уровня у мужчин. В поздних стадиях заболевания наступает слабость, истощение, могут возникать боли, обусловленные большими размерами опухоли.

Дифференциальный диагноз необходимо провести с врожденной дисфункцией коры надпочечников, с вирилизирующей опухолью яичников, синдромом поликистозных яичников, у мужчин с опухолью тестикул. Поскольку у половины больных опухоль злокачественная, важное значение имеет своевременная диагностика. В случае успешного удаления опухоли симптомы заболевания довольно быстро подвергаются обратному развитию. Ввиду того что лечение больных с андрогенпродуцирующими опухолями надпочечников хирургическое, особое значение на последних этапах обследования приобретают методы топической диагностики опухоли, с помощью которых удается определить сторону поражения надпочечника, размеры опухоли и его соотношение с прилежащими органами. Важно выяснить эти вопросы для уточнения объема хирургического вмешательства.

Диагноз. Наиболее широко применяют различные рентгенологические методы. С развитием методов ангиографии (особенно селективной) они стали применяться для топической диагностики опухоли надпочечников. Определить локализацию опухоли и установить ее природу можно с помощью сложных исследований: венографии и катетеризации вен надпочечников с селективным забором крови для количественного определения содержания гормонов, которые, однако, не всегда дают положительные результаты.

Сцинтиграфия надпочечников с холестерином, меченым радиоактивным йодом (йодхолестерином), дает высокий процент определения стороны поражения опухоли.

Компьютерная томография в топической диагностике всех видов опухолей коры надпочечника, безусловно, одна из наиболее современных методик. При ее использовании точность

диагностики достигается в 90–100%. Удаётся установить размеры опухоли, ее плотность, структуру, соотношение с соседними органами, сосудами.

Такой же надежный метод — исследование с применением магнитно-ядерного резонанса.

Эхография — метод не инвазивный, аппаратура недорогая, исследование не дает лучевой нагрузки. Затруднения в диагностике возникают при ожирении, удаётся уточнить до операции как сторону локализации опухоли, так и распространенность процесса.

При наличии небольших опухолей надпочечников иногда проводится селективная катетеризация надпочечниковых вен с забором крови из каждой вены для определения уровня тестостерона. На стороне опухоли уровень тестостерона в 5 раз выше его уровня в дистальном отделе нижней полой вены (Moltz L. et al., 1984). В 5% случаев возникают тяжелые осложнения: венозный тромбоз, инфаркт надпочечника, гематома. Кроме того, исследование сопряжено значительной лучевой нагрузкой.

Если при КТ и катетеризации надпочечниковых вен не удаётся установить локализацию опухоли, производят скинтиграфию брюшной полости с помощью ^{131}I -холестерином (Taylor et al., 1986).

Лечение гормонально-активных опухолей надпочечников только хирургическое, поэтому само установление диагноза — показание к оперативному вмешательству.

Противопоказанием может служить только выраженная диссеминация процесса. Отсрочкой от операции может быть декомпенсация сердечно-сосудистой системы, гнойные осложнения. По показаниям назначают сердечные, гипотензивные, седативные средства; больных с сахарным диабетом перед операцией предпочтительнее перевести на терапию простым инсулином дробными дозами. Операционный доступ зависит от размеров и локализации опухоли. Большинство хирургов используют боковой, внебрюшинный, экстраплевральный доступ с резекцией XI или XII ребра или в X–XI межреберье. В случае большого размера опухоли предпочтительнее торако-френо-люмботомия в IX–X межреберье. Операция при опухолях надпочечников, приближенным к жизненно важным органам и крупным сосудам, — сложное вмешательство, требующее от хирурга специальной подготовки.

Послеоперационный период зависит в основном от степени и вида гормональной активности опухоли и связанного с этим уровнем обменных нарушений и протекает по-разному. Поэтому кроме общехирургических мероприятий больные нуждаются и в специфической гормональной терапии. Часть суточной дозы с использованием водорастворимых препаратов глюкокортикоидов в первые дни вводятся внутривенно. Постепенно, в зависимости от состояния оперированного, доза гидрокортизона снижается до полной отмены препарата.

Химиотерапия. Рекомендуются применение блокаторов синтеза глюкокортикоидов: препарата (Комиссаренко В.П., Резников А.Г., 1972) хлодитана (ОР-ДДД) и зарубежных — митотана и ориметена. Продолжительность терапии длительная, поддерживающая доза должна применяться годами (8–10 г на 3–4 приема в день). При побочных реакциях она может быть уменьшена до максимально переносимых. Наилучшим контролем за лечением считается определение концентрации препарата в сыворотке (необходимый уровень не менее 25 мг/л). Во время лечения иногда может развиваться острая надпочечниковая недостаточность, в этом случае наряду с химиотерапией назначают кортикостероиды.

4.3. АНДРОГЕНПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников — это гормонально-активные новообразования, выделяющие мужские половые гормоны, которые вызывают симптомы вирилизации у женщин. Указанные опухоли могут наблюдаться в любом возрасте, но, как показывают данные литературы, наиболее часто они поражают женщин в возрасте до 20 лет. Считается, что эти опухоли развиваются из остатков мужской части гонады в яичнике.

При внезапном возникновении и быстром прогрессировании вирилизации следует думать о наличии андрогенпродуцирующей опухоли яичников или надпочечников. Для этих опухолей характерно значительное повышение уровня андрогенов в сыворотке крови. Для опухолей яичников более характерно по-

вышение уровня тестостерона, а надпочечников — повышение содержания дегидроэпиандростерон сульфата в сыворотке крови и экскреция 17-кетостероидов в суточной моче.

Клиническая картина андрогенпродуцирующих опухолей яичников не зависит от их гистологического строения и определяется выраженностью гиперандрогении, а также возрастом больной.

В ювенильном периоде наблюдаются нарушение полового созревания, первичная аменорея; в репродуктивном возрасте заболевание проявляется нарушением менструального цикла, вплоть до вторичной аменореи. Симптомы вирилизации могут появляться спустя годы после нарушения менструального цикла. При осмотре больной обращают на себя внимание симптомы вирилизации — прогрессирующий гирсутизм, андрогенная алопеция, снижение тембра голоса и дефеминизации: уменьшение молочных желез, изменение телосложения, распределения подкожного жира. При гинекологическом исследовании выявляются гипертрофия клитора, атрофия слизистой влагалища, уменьшение размеров матки и наличие образования в области придатков матки.

Липидноклеточные опухоли встречаются редко (0,1% от всех опухолей яичников). По классификации ВОЗ, в эту группу включены опухоли, содержащие большое количество липохромного пигмента и липидов в клетках, которые имеют сходное строение с лютеиновыми клетками, клетками Лейдига и коры надпочечников. К ним относят лютеомы, стромальные лютеомы, лютеомы беременности, опухоли из клеток Лейдига (хилосных клеток), из дистопий коркового слоя надпочечников. Признаки малигнизации выявляют в 5–20% чаще в опухолях из дистопий коры надпочечника. Нередко продукция андрогенов сочетается с секрецией эстрогенов опухолью, что клинически может проявляться метроррагией. Часто указанный симптом наблюдается при стромальной лютеоме, которая бывает одно- или двусторонней.

Стероидноклеточные опухоли. К этим опухолям относятся опухоли, секретирующие стероидные гормоны: лютеома беременности, лейдигома, липидноклеточная опухоль, неклассифицируемые стероидноклеточные опухоли. Вирилизация наблюдается в 75% случаев, в том числе в 50% случаев неклассифицируемых стероидноклеточных опухолей и в 12% случаев лютеомы

яичников. В 23% случаев эти опухоли секретируют избыточное количество эстрогенов и в 10% — удается выявить симптомы гиперкортицизма. В 5–20% случаев при указанных опухолях отмечается метастазирование.

Доброкачественные герминогенные опухоли:

- дермоидная киста;
- зрелая тератома.

Доброкачественные эпителиальные опухоли яичников. Серозная и муцинозная цистаденома, опухоль Бреннера, эндометриоидная цистаденома, светлоклеточная опухоль изредка также вызывают гиперандрогению.

Гонадобластомы. При дисгенезии гонад с наличием Y-хромосомы (Scully R.E., 1970; Ireland K., Woodruff J.D., 1976) может иметь место наличие гонадобластомы, которая секретирует андрогены и эстрогены. В некоторых случаях у больных с дисгенезией гонад за счет усиленного синтеза тестостерона опухолью может развиваться вирильный синдром.

Доброкачественные опухоли стромы полового тяжа. Гранулезоклеточные опухоли составляют 1–2% андрогенпродуцирующих опухолей яичников. Эти опухоли часто встречаются в период менопаузы и секретируют андрогены и эстрогены. Но такие опухоли встречаются и у детей и вызывают изосексуальное, преждевременное половое созревание. Такие опухоли состоят из текаподобных клеток, гранулезных клеток или бывают смешанного строения и состоят из тех и других клеток.

Обычно гранулезоклеточные опухоли односторонние и лишь в 5% случаев бывают двусторонними. В подавляющем большинстве случаев эти опухоли доброкачественные, но в 5–20% случаев встречаются злокачественные формы, но рост их происходит медленно, спустя 10–20 лет часто наблюдаются рецидивы. В большинстве случаев это солидные опухоли. Некоторые из этих опухолей секретируют эстрогены, но большинство гранулезоклеточных опухолей секретируют ингибин (Кэмпбелл С., Монг Э., 2003).

Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками. По гистологическому строению эта опухоль занимает промежуточное положение между гранулезоклеточной опухолью и сертолиомой, обычно указанная опухоль высокодифференциро-

ванная, почти всегда односторонняя, а в 20% случаев — низкодифференцированная.

Склерозирующая стромальная опухоль яичников — секретирует как андрогены, так и эстрогены. Она, как правило, доброкачественная, встречается у лиц моложе 30 лет (Young R.H., Scully R.E., 1994).

Самыми частыми андрогенсекретирующими опухолями яичников являются *андробластомы*. Встречаются часто у женщин детородного возраста. Обычно эти опухоли доброкачественные, диаметром от 1 до 10 см и более. В 30% случаев при указанных опухолях наблюдается вирилизация.

Андробластомы состоят из клеток Сертоли, Лейдига и фибробластов, поэтому часто называются опухолями Сертоли и Лейдига (Young R.H., Scully R.E., 1994). Вирильный синдром часто возникает у женщин, у которых опухоли имеют смешанное строение и состоят из клеток Сертоли и Лейдига. В 1,5% случаев опухоли бывают двусторонними. Андрогены (тестостерон, андростендион и дигидроэпиандростерон) обычно секретируются клетками Лейдига и в меньшей степени клетками Сертоли. Как правило, при этих опухолях отсутствуют метастазирование и диссеминация, хотя в литературе описаны такие случаи. В детородном возрасте производят у таких больных одностороннюю аднексэктомию. При двустороннем процессе и диссеминации, что часто наблюдается в постменопаузе, производят экстирпацию матки с придатками, с последующей лучевой и химиотерапией.

Текома — среди гормонпродуцирующих опухолей яичников встречается наиболее часто. Злокачественные варианты встречаются редко. Эта опухоль в большинстве случаев является доброкачественной, встречается редко в возрасте около 50 лет. Многие — эстрогенпродуцирующие, что клинически может проявляться межменструальными кровотечениями, гиперплазией или раком эндометрия, а в пубертатном периоде — преждевременным половым развитием. В редких случаях при этих опухолях развивается асцит или синдром Мейгса (асцит и пневмоторакс). Может секретировать андрогены. Андрогены секретируют только 11% теком, в том числе лютеинизированных. Для злокачественных теком характерны явления ядерного и клеточного полиморфизма и атипизма, могут встречаться атипичные фигуры митоза. Ме-

тастазы при текомах наблюдаются очень редко (Казаченко В.П. и др., 1981). Второй яичник при текомах поражается редко.

Фибромы. Эти опухоли чаще всего наблюдаются у женщин в возрасте около 50 лет. Большинство формируется из стромальных клеток и напоминает текому. Это плотные, подвижные, разделенные на доли опухоли с блестящей белой поверхностью. Менее чем в 10% случаев фибромы бывают двусторонними. В отличие от фибром больших размеров, для которых характерен асцит при фибромах яичников лишь в 1% случаев, наблюдается синдром Мейгса (Кэмпбелл С., Монг Эш, 2003).

Клиническая картина доброкачественных опухолей яичников:

- бессимптомное течение;
- боль;
- увеличение окружности живота;
- симптомы сдавления соседних органов;
- нарушения менструального цикла;
- влияние вырабатываемых гормонов;
- патологические результаты мазков из цервикального канала.

Диагноз. При подозрении на андрогенпродуцирующую опухоль яичников большое диагностическое значение имеет УЗИ органов малого таза, в том числе чрезвлагалищное. КТ надпочечников выявляет опухоль диаметром более 1 см (Korobkin M., 1989). МРТ не уступает, а в ряде случаев даже превосходит КТ по информативности. КТ при диагностике опухолей яичников имеет меньшее значение (Surrey et al., 1988; Taylor L. et al., 1986).

Ввиду выраженности клинической картины и быстрого прогрессирования симптомов вирилизации «андрогенпродуцирующая опухоль» не вызывает затруднений, но топическая диагностика опухоли в связи с ее малыми размерами представляет значительные трудности.

Дифференциальный диагноз опухолей яичников проводится с андрогенпродуцирующими опухолями надпочечников, со СТЯ, с болезнью (синдромом) Иценко–Кушинга.

Большое диагностическое значение при опухолях яичников имеет определение уровня тестостерона в сыворотке крови. При этом уровни тестостерона оказываются высокими — выше

12 нмоль/л, достигая уровня, характерного для мужчин, или даже выше. При исследовании анатомического состояния надпочечников (КТ и МРТ) патологические изменения не выявляются.

Для опухолей надпочечников характерно повышение содержания дегидроэпиандростерон сульфата в сыворотке крови и экскреция 17-кетостероидов в суточной моче. Если уровень дегидроэпиандростерон сульфата в крови и суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов находится в пределах нормальных величин и при проведении пробы с дексаметазоном отмечается снижение уровня андрогенов более 50–75%, то диагноз андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников исключается.

Дифференциальная диагностика с болезнью или синдромом Иценко—Кушинга не представляет затруднений, при этом имеет место гиперкортизолемиа, сопровождающаяся гиперандрогенией. При СТЯ, несмотря на выраженную вирилизацию, базальный уровень тестостерона достоверно ниже, чем при опухолях.

Опухоли яичников чаще бывают односторонними, что удается выявить при гинекологическом и УЗ-исследовании.

При диагностике опухолей яичников необходимо проведение следующих исследований:

- анамнез;
- гинекологическое исследование, с помощью которого удастся выявить опухоль, определить ее величину, консистенцию, подвижность, расположение по отношению к органам малого таза, характер поверхности;
- ректовагинальное исследование (для исключения прорастания опухоли в другие органы малого таза);
- ультразвуковое исследование;
- цветовая доплерография для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований;
- определение опухолеассоциированных маркеров (СА-125; СА-19,9; СА-72,4);

До сих пор не доказана диагностическая значимость определения уровня сывороточных онкомаркеров при большинстве опухолей яичников. Но повышенный уровень маркера Са-125 убедительно указывает на рак яичников, особенно у женщин в период постменопаузы. Уровень Са-125 у женщин с выраженным

эндометриозом также может быть повышен, но он будет ниже, чем при злокачественных новообразованиях яичников;

- компьютерная и/или магнитно-резонансная томография;
- рентгенография желудочно-кишечного тракта;
- ирригоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия;
- цистоскопия и экскреторная урография.

Лечение. В постменопаузе производят у этих больных экстирпацию матки с придатками, а в детородном возрасте — одностороннюю аднексэктомию при поражении одного яичника и при наличии капсулы опухоли возможно сохранение здоровой ткани яичника, при этом обязательна биопсия второго яичника. В случае отсутствия капсулы опухоли производят удаление яичника (аднексэктомию). Производится осмотр малого таза и сальника в целях выявления метастазов. При обнаружении метастазов проводится химиотерапия. Десятилетняя выживаемость составляет 60–90% и зависит от размера и гистологических особенностей опухоли.

После удаления опухоли яичник у больных репродуктивного возраста в случае отсутствия метастазов и диссеминации наступает полное выздоровление: исчезают симптомы вирилизации, восстанавливаются менструальный цикл и фертильность. После операции необходимо динамическое наблюдение за больными, контроль уровня гормонов, УЗИ органов малого таза. При сохраняющемся гирсутизме, алопеции для их устранения могут применяться антиандрогенные препараты.

4.4. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников — это гетерогенное заболевание, характеризующееся различными клиническими и эндокринными проявлениями.

Важнейшая причина ановуляторного бесплодия и гиперандрогении — синдром поликистозных яичников (СПКЯ). У таких больных может быть только нарушение менструального цикла по типу ановуляции, но нередко наблюдаются ожирение, гирсутизм и олигоменорея (Lobo R.A., 2000; Pasquali R. et al., 2000). Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10% и развивается в период ме-

нархе или вскоре после него. Впервые 70 лет назад был описан симптомокомплекс (ожирение, гирсутизм, аменорея и большие яичники), который впоследствии получил название синдрома Штейна—Левентала, по фамилиям авторов. За последние годы эпонимическое обозначение синдрома сменилось на клинкопатогенетическое — синдром поликистозных яичников. При этом если раньше эта патология считалась одной из редко встречаемых, то в настоящее время относится к разряду чрезвычайно распространенных и поэтому социально значимых эндокринных болезней. Несмотря на высокую частоту и многолетнюю историю изучения, вопросы этиологии, патогенеза, лечения синдрома до конца не разрешены.

Из причин, которые играют роль в возникновении и развитии СПКЯ, ведущая роль отводится генетической предрасположенности (наличие семейных форм заболевания), отмечается отягощенность родословной различными эндокринными заболеваниями, нарушениями репродуктивной функции, ожирением и т.д. Синдром поликистозных яичников — одна из наиболее частых форм эндокринопатий, диагностируемых у женщин репродуктивного возраста. Он занимает ведущее место в структуре причин хронической ановуляции, нарушений ритма менструаций, гирсутизма и ановуляторного бесплодия, частота которого при СПКЯ достигает 70% (Lobo R.A., Carmina E., 2000; Dewailly D., 2000; Ibanes L. et al., 2001; Slowey M.J., 2001; Sanders E.B. et al., 2002). Характерная для больных с СПКЯ хроническая ановуляция значительно повышает риск развития гиперпластических процессов в матке и молочных железах (Lobo R.A., Carmina E., 2000; D' Amelio R. et al., 2001). Известно также, что в 50–70% случаев СПКЯ сочетается с ожирением и другими метаболическими нарушениями (Balen A.H. et al., 1995; Dunaif A., 1997; Guzick D., 1998).

Этиопатогенез СПКЯ. Основное внимание при изучении данной проблемы традиционно уделялось исследованию функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы и надпочечников.

Поскольку вопросы этиологии и патогенеза СПКЯ до сих пор полностью не установлены, особый интерес исследователей вызывают факторы, влияющие на фолликулогенез в нормальных

яичниках (Di Clemente N. et al., 1994; Franks S. et al., 2000). Рост фолликула начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда отмечается повышение уровня активина и снижение уровней эстрадиола, прогестерона, ингибинов А и В, способствующих повышению секреции ФСГ, под действием которого стимулируется рост и созревание фолликулов. В начале фолликулярной фазы уровень ФСГ должен преодолеть пороговое значение, необходимое для роста антральных фолликулов. Уровень данного порога строго индивидуален для каждого фолликула (теория окна). Окном является время, в течение которого превышает пороговая концентрация ФСГ, и оно определяет количество выбранных фолликулов для дальнейшего роста (Schoemaker J. et al., 1993).

Уровень ФСГ и процессы роста и развития фолликулов регулируются целым рядом факторов. Так, снижение концентрации эпидермального фактора роста (ЭФР) и трансформирующего фактора α (ТФР- α) в фолликулах диаметром более 4–5 мм способствует воздействию ФСГ на гранулезные клетки (Mason H. et al., 1995). ЭФР играет важную роль в процессах пролиферации гранулезных клеток и овуляторного разрыва фолликула (Mulheron G.W., Schomberg D.W., 1993). Высокие уровни инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (ИФР-1 и 2) также потенцируют влияние ФСГ на клетки гранулезы. С увеличением диаметра фолликула от 2 до 20 мм возрастает концентрация ТФР- β , что позволяет говорить об антагонизме между его воздействием на гранулезу фолликулов и влиянием ЭФР, ТФР- α , ИФР (Gougeon A., 1996). Изучено влияние сосудисто-эндотелиального фактора роста на созревание доминантного фолликула и на увеличение числа сосудов, так как васкуляризация играет важную роль в росте доминантного фолликула (Zimmermann R. et al., 2001). Роль цитокинов в этом процессе до конца не изучена, но считается, что ИЛ-1 β — антиапоптотический фактор (Chun S. et al., 1995).

Согласно двухклеточной теории стероидогенеза в яичниках в начале менструального цикла в тека-клетках растущих фолликулов ЛГ активирует фермент цитохром P450c17 α и индуцирует стероидогенез, сопровождающийся секрецией андрогенов, тестостерона и андростендиона. В то же время в гранулезных клетках под действием ароматаз происходит конверсия андро-

генов в эстрогены. Главный стимулятор ароматазной активности — ФСГ, который действует через свой аденилатциклазный рецептор. При достижении фолликулом диаметра более 10 мм ФСГ способствует образованию рецепторов к ЛГ на мембране гранулезных клеток. Кроме того, по мнению M. Filicori и G.E. Soeningi (2001), способность ЛГ стимулировать гранулезные клетки в этой стадии развития фолликула является основным механизмом выбора доминантного фолликула. Под совместным воздействием ФСГ и ЛГ синтез эстрадиола значительно увеличивается. Уровень роста эстрадиола в доминантном фолликуле коррелирует с диаметром фолликула и все меньше зависит от ФСГ. Высокая концентрация эстрадиола и ингибинов подавляет выделение ФСГ гипофизом (Fauser V.C.G.M., 1994). Снижение уровня ФСГ вызывает атрезию фолликулов размером меньше 10 мм в диаметре (Van Sanbrink E.J.P. et al., 1995). При достижении фолликулом овуляторного диаметра высокий уровень эстрадиола по принципу положительной обратной связи способствует пику ЛГ и овуляции фолликула, что лежит в основе селекции доминантного фолликула (Levy D. et al., 2000). ЛГ также стимулирует процесс лютеинизации клеток гранулезы овулировавшего фолликула, секрецию прогестерона и формирование желтого тела. В этот период клетками гранулезы в ответ на стимуляцию ФСГ выделяется биологически активное вещество, которое ингибирует выброс ЛГ (Fowler P., Tempelton A., 1996). Это вещество назвали фактором отмены пика гонадотропинов (ФОПК). Активность последнего в фолликулярной жидкости зависит от размеров фолликула и максимальна в фолликулах диаметром от 5 до 15 мм, после чего резко снижается. Следовательно, ФОПК может отражать состояние фолликулов и предотвращать раннюю лютеинизацию фолликулов (Martinez F. et al., 2002). Прогестерон и эстрадиол, синтезируемые желтым телом, способствуют подавлению секреции гонадотропинов гипофизом. Если беременность не наступила, то желтое тело атрезируется и начинается новый менструальный цикл.

Нарушение регуляции фолликулогенеза на любом уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы может приводить к развитию яичниковой гиперандрогении (ГА).

Установление причины, приведшей к развитию СПКЯ, не всегда оказывается простой задачей. В число патогенетических факторов СПКЯ включают нарушения гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС, изменения со стороны яичников и надпочечников. Ведущую роль среди указанных теорий занимала центральная теория, которая объясняла развитие поликистозных яичников как результат нарушения образования нейротрансмиттеров в гипоталамической области и изменения цирхорального ритма выделения гонадолиберина (Ghemigian A. et al., 1997). Последние изменения в секреции ГнРГ приводят к нарушению цирхорального ритма секреции гонадотропинов, импульсы которых приобретают высокую частоту и амплитуду. Это проявляется количественными изменениями секреции гонадотропных гормонов, характеризующимися повышением уровня лютеинизирующего гормона. Содержание ФСГ гормона при этом находится в пределах нормальных значений или снижается. Указанные изменения секреции ЛГ и ФСГ сопровождаются повышением коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ, оптимальное значение которого достигает цифры более 3.

При СПКЯ встречаются три варианта соотношения ЛГ/ФСГ:

1. Повышение уровня ЛГ при низком содержании ФСГ.
2. Повышение уровня ЛГ при нормальном содержании ФСГ.
3. Концентрация ЛГ на верхней границе нормы на фоне низкого уровня ФСГ.

Относительное снижение уровня ФСГ при СПКЯ может быть обусловлено двумя факторами: высокой концентрацией эстрогенов в периферической крови, которая по принципу отрицательной обратной связи подавляет синтез ФСГ в передней доле гипофиза (Schoumaker J. et al., 1993; Fauser V.C., 1994) и повышением продукции ингибина В в клетках гранулезы преобладающего фолликула и ингибина А в доминантном фолликуле и желтом теле (Groome N. et al., 1996). Эти данные подтверждают результаты исследования С. Cortet-Rudelli и соавт. (2002), согласно которым у больных с СПКЯ и нормальной массой тела при высоких концентрациях ЛГ имеет место повышение уровня ингибина В.

К нарушению регуляции секреции ГнРГ могут приводить стрессовые факторы, повышающие синтез дофамина, β -эндорфина и снижающие секрецию серотонина. Наряду с этим образующийся в избыточном количестве эстрон за счет нарушения периферического метаболизма половых гормонов повышает чувствительность клеток гипофиза к ГнРГ и способствует гиперпродукции ЛГ (Пищулин А.А. и др., 1999).

При СПКЯ находили изменения в метаболизме эндорфина. β -эндорфин и АКТГ образуются из единого предшественника проопиомеланокортина. При заболеваниях, которые сопровождаются повышенным уровнем АКТГ и кортизола, имеет место и повышение концентрации β -эндорфина. При СПКЯ уровни АКТГ и кортизола находятся в пределах нормальных величин, поэтому нельзя исключить при этом ускорение их метаболизма. Поскольку уровень β -эндорфина при стрессе возрастает, а больные с СПКЯ испытывают психологический стресс, можно предположить существование единого механизма нарушения центральной регуляции функции яичников.

Все вышеуказанное подтверждает факт изменения частоты и амплитуды импульсов ГнРГ, что сопровождается нарушением правильного ритма секреции гонадотропинов.

Изменения в секреции гонадотропинов отражаются на функции яичников и приводят к их неадекватной стимуляции, сопровождаемой нарушением синтеза половых стероидов.

Таким образом, в основе гиперпродукции ЛГ могут лежать стимуляция его секреции ГнРГ и гиперэстрогения. Однако, по данным R.A. Lobo (1998), повышение уровня ЛГ имеет место лишь у 40–50% женщин с СПКЯ, поэтому данная теория не может объяснить многообразие форм СПКЯ.

Сторонники теории надпочечникового генеза СПКЯ связывают возникновение гиперандрогении с дисфункцией коры надпочечников, обусловленной недостаточностью фермента P450c21-гидроксилазы, в основе которой лежит структурная перестройка гена CYP21B, отвечающего за его синтез (Sanders E.V. et al., 2002). По данным R.A. Lobo (1998), у 50–60% пациенток с СПКЯ имеет место сочетание яичниковой ГА с надпочечниковой. Энзимный дефект сопровождается снижением синтеза кортизола, что способствует активации АКТГ. Под влиянием АКТГ

концентрация кортизола увеличивается до уровня, необходимого для предотвращения надпочечниковой недостаточности, в то же время значительно возрастает синтез и продукция андрогенов надпочечниками. В периферической крови надпочечниковые андрогены превращаются в эстрон, который по принципу положительной отрицательной связи стимулирует секрецию ЛГ. Повышенная концентрация ЛГ способствует значительному увеличению секреции андрогенов яичниками, которые в периферических тканях также конверсируются в эстрон, и таким образом порочный круг замыкается. Характерные признаки недостаточности фермента P450c21-гидроксилазы — повышение уровней 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С), которые рассматриваются как патогенетические маркеры мутантных аллелей гена CYP21B. При изучении гена CYP21 был выявлен полиморфизм его мутантных аллелей у больных с СПКЯ, что обуславливает снижение активности P450c21-гидроксилазы в широких пределах и обеспечивает разнообразную клиническую картину (Sanders et al., 2002). В целях выявления стертых форм недостаточности фермента P450c21-гидроксилазы проводят пробу с АКТГ.

Кроме того, была отмечена взаимосвязь между уровнями ЛГ и инсулина у женщин с СПКЯ (Reaven G.M. et al., 1985; Nestler J. et al., 1994).

Инсулин и ИФР-1 могут стимулировать как ЛГ-зависимую активность цитохрома P450c17 α в яичниках, так и АКТГ-зависимую активность P450c17 α в надпочечниках (Moggetti et al., 1996; Carmina E. et al., 1999). Этим, по-видимому, объясняется частое сочетание яичниковой и надпочечниковой форм ГА у пациенток с СПКЯ. Инсулин и ИФР-1 способны также повышать концентрации ЛГ-рецепторов в яичниках, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека-клетками. Кроме того, имеются данные, что инсулин и ИФР-1, действуя синергично с ФСГ, могут стимулировать активность фермента ароматазы в гранулезных клетках, приводя к увеличению синтеза эстрогенов (Ericson G., 1994; Ericson G. et al., 1996).

Согласно яичниковой теории патогенеза СПКЯ ведущая роль в нарушении синтеза андрогенов принадлежит внутрияичниковым факторам. Повышение секреции андрогенов в яични-

ках может быть связано с возрастанием активности ферментных систем, участвующих в этом процессе. Установлено увеличение 17,20-лиазной и 17-гидроксилазной активности при СПКЯ, в результате чего значительно повышается синтез тестостерона и андростендиона в яичниках (Daneshmand S. et al., 2002; Xita N. et al., 2002). В развитии СПКЯ может играть роль повышение ароматазной активности, приводящей к увеличению продукции эстрадиола в гранулезных клетках, что подавляет секрецию ФСГ и не происходит развития антрального фолликула (Fausser V.C., 1994; Cortet-Rudelli C., 2002). Было отмечено, что повышенная частота пульсовой секреции ГнРГ десенсибилизирует гипофизарную секрецию ФСГ и то же приводит к снижению ФСГ на 30% у пациенток с СПКЯ по сравнению с его уровнем в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у здоровых женщин (Crowley et al., 1993). Кроме того, существует гипотеза, что вырабатываемый фолликулами «фактор отмены» пика гонадотропинов снижает пик ЛГ за счет уменьшения чувствительности гипофиза к ГнРГ (Fowler P., Tempelton A., 1996). Было доказано повышение продукции антимюллеровского фактора (АМФ) гранулезными клетками фолликулов у больных СПКЯ, который регулирует рост и дифференцировку клеток. Повышение уровня АМФ ингибирует активность фермента ароматазы, что приводит к снижению уровня эстрадиола и повышению тестостерона (Vigier V. et al., 1989). Известно, что высокое содержание тестостерона способствует атрезии фолликулов. Кроме того, АМФ подавляет все процессы фолликуло- и стероидогенеза, ингибируя мейоз ооцитов, снижая количество ЛГ-рецепторов на клетках гранулезы (Di Clemente N. et al., 1994) и активность эндотелиального фактора роста (Catlin E.A. et al., 1991).

Достижения современного уровня развития репродуктивной эндокринологии позволили с новых позиций подойти к вопросам патогенеза яичниковых форм гиперандрогении и установить, что в основе развития синдрома поликистозных яичников важную роль играет гиперинсулинемия (ГИ), возникающая на фоне инсулинорезистентности (ИР) (Rosenfield R.L., 1998; Nestler J.E., 1999; Marcel H. van Hoff et al., 2000; Sanaka M., Iwamoto Y., 2000), часто сопровождающаяся ожирением и изменениями липидного спектра крови, что повышает риск развития сердечно-сосуди-

стных заболеваний и сахарного диабета типа 2 (Lobo R.A., Carmina E., 2000; Mather K.J., Kwan F., Corenblum B., 2000; Yarali H. et al., 2001). До настоящего времени нет единой точки зрения о том, что первично — ГИ или ГА, либо это различные проявления одних и тех же генетически запрограммированных нарушений (Sozen I., Arici A., 2000). Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что проведение антиандрогенной терапии нормализует уровень яичниковых андрогенов в сыворотке крови больных СПКЯ, однако не оказывает существенного влияния на состояние ИП (Prelevic G.M. et al., 1990; Morin-Papunen L.C., 2000), в то время как коррекция ГИ может способствовать снижению содержания основных яичниковых андрогенов (Kolodziejczyk B. et al., 2000; Pasquali R. et al., 2000; Lowerro G. et al., 2002).

Известно также, что инсулин, стимулируя собственные рецепторы и рецепторы ИФР-1 в яичниках, способен увеличивать продукцию андрогенов в них (Lobo R.A., 1998; Rosenfield R., 2001). Все это позволило выдвинуть концепцию о том, что ГИ играет важную роль в патогенезе яичниковых форм ГА. Результаты лечения больных с синдромом поликистозных яичников препаратами (метформин и троглитазон), повышающими чувствительность тканей к инсулину и снижающими ГИ, приводили к коррекции гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (Kolodziejczyk B. et al., 2000; Pasquali et al., 2000; Sanaka M., Iwamoto Y., 2000), но не оказывали реулирующего воздействия при этих состояниях (Acbay O., Gundogdu S., 1996; Ehrmann D.A. et al., 1997). Но до конца не установлены механизмы нормализации функции яичников после приема метформина.

В настоящее время доказано существование большого разнообразия форм синдрома, проявляющееся значительной вариацией клинической картины заболевания, эндокринного профиля и морфологических признаков классического синдрома.

С каждым годом возрастает число доказательств в пользу теории инсулинорезистентности, согласно которой в патогенезе СПКЯ важную роль играет гиперинсулинемия, возникающая в результате инсулинорезистентности, характеризующейся снижением чувствительности инсулинзависимых тканей к действию инсулина. Известно, что структуральные параметры β -клеток позволяют им меняться в течение всей жизни за счет процес-

сов репликации, неогенеза, изменения объема клеток и апоптоза или некроза (Амуе А.С., 2002). Так, при развившейся ИР масса клеток увеличивается в связи с необходимостью их гиперактивности в плане увеличения секреции инсулина. При этом появляются измененные формы инсулина с низкой биологической активностью, что приводит к усугублению ИР и нарушению углеводного обмена. Состояние относительной недостаточности инсулина, клинически проявляющееся гипергликемией, может возникать также за счет истощения резервов β -клеток поджелудочной железы, которые генетически детерминированы. Однако не может существовать только лишь дефект β -клеток, равно как и ИР, а эти два патогенетических процесса взаимосвязаны и имеют сложные механизмы регуляции.

Существует точка зрения, что причина возникновения ГИ и ИР при СПКЯ — гиперандрогения, о чем свидетельствуют развитие ГИ и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у части женщин после длительного приема оральных контрацептивов, содержащих прогестины (Legro R., 1997). Но данное предположение может опровергаться следующими фактами: ИР у женщин с СПКЯ сохраняется после удаления обоих яичников или после подавления продукции андрогенов длительным приемом агонистов ГнРГ (Nestler J. et al., 1994). Так, в препубертате у больных с наличием черного акантоза часто диагностируют ГИ, а признаки ГА у них проявляются значительно позже. Установлено, что у здоровых мужчин уровень андрогенов значительно выше, чем у женщин, но вместе с тем ИР у них отсутствует. Известно также, что СПКЯ выявляется у пациенток с мутациями в гене инсулинового рецептора.

Большинство же исследователей придерживаются точки зрения о том, что развитию ГА при СПКЯ способствуют ГИ и ИР или же ГИ и ГА являются патогенетическими звеньями одного патологического процесса (Dunaif A., 1997; Marcel H. van Hoff et al., 2000; Nestler J.E., 1999; Rosenfield R.L., 2001). Эту гипотезу подтверждает целый ряд данных экспериментальных и клинических исследований. В частности, в яичниках выявлены рецепторы к инсулину и ИФР-1 (Berga S., 1994; Ericson G., 1994; Speroff L. et al., 1994). Известно также, что терапия высокими дозами инсулина у женщин с СПКЯ и диабетом приводит к значительно-

му повышению уровня тестостерона и двукратному увеличению объема яичников. Кроме того, разовое внутривенное введение инсулина у женщин с яичниковой ГА способствует повышению концентрации андрогенов. Установлено, что уровень инсулина положительно коррелирует с уровнем андрогенов, о чем свидетельствует снижение концентрации тестостерона при назначении диазоксида, препарата, повышающего чувствительность периферических тканей к инсулину и подавляющего его секрецию (Krassas G. et al., 1998). Известно о восприимчивости яичников у женщин с СПКЯ к стимулирующему влиянию инсулина на продукцию андрогенов в отличие от здоровых женщин (Nestler J. et al., 1994).

Механизмы возникновения гиперандрогении при избыточном уровне инсулина могут быть представлены следующим образом. Так, инсулин, непосредственно воздействуя на собственные рецепторы в яичниках, способствует стимуляции стероидогенеза (Lobo R.A., 1998). Кроме того, при повышенном уровне инсулина в крови увеличивается его связывание с рецепторами ИФР-1 на клетках теки. Это потенцирует стимулирующее действие ЛГ на продукцию андрогенов. Хотя имеется точка зрения, что между инсулином и ИФР-1 существует недостаточная степень родства для связывания инсулина с рецепторами ИФР-1 (Willias D., Franks S., 1995). Известно также, что инсулин ингибирует продукцию ИФР-1 связывающего белка в печени, повышая уровень свободного ИФР-1, под действием которого интенсивность пролиферативных процессов возрастает (Aquino C.P. et al., 1999; Thierry van Dessel H.J. et al., 1999).

Предполагают, что инсулин и ИФР-1 могут обуславливать нарушения секреторной динамики ЛГ. Это подтверждается наличием инсулиновых рецепторов в гипофизе и стимуляцией секреции гонадотропинов в ответ на введение инсулина.

Установлено, что инсулин напрямую может подавлять синтез гепатоцитами ГСПГ, что при состояниях, сопряженных с повышенной продукцией андрогенов, приводит к значительному увеличению свободного биодоступного тестостерона (Nestler J., 1999; Pasquali R. et al., 2000). Увеличение синтеза андрогенов может также осуществляться посредством неспецифического эффекта инсулина, заключающегося в его влиянии на метаболизм глюкозы, аминокислот и синтез ДНК, повышающего жиз-

неспособность клетки и, как следствие этого — усиление синтеза гормонов. Повышение секреции андрогенов в яичнике под действием инсулина и ИФР-1 вызывает атрезию фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестерон-продуцирующих гранулезных клеток с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией межучточной ткани яичника, которые являются местом продукции андрогенов (Rosenfield R.L., 2001). При этом в периферических тканях за счет фермента ароматазы из андрогенов образуется повышенное количество эстрона, приводящее к нарушению секреции гонадотропинов и типичным для СПКЯ изменениям.

Известно также, что инсулин обладает митогенным действием и может потенцировать эффекты других факторов роста — ИФР-1, ИФР-2, ЭФР. Через любой из этих механизмов инсулин может нарушать нормальный фолликулогенез и процесс овуляции.

Инсулиноподобные факторы роста представляют собой полипептиды, являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки, оказывающие стимулирующее влияние на рост, деление и дифференцировку различных клеток (Lackey B.R. et al., 1999). В яичниках ИФР способствуют росту и апоптозу фолликулов, а также могут потенцировать стероидогенез яичниковых андрогенов (Giudice L.C., 1999). Имеются данные о повышении содержания ИФР-1 в сыворотке крови больных с СПКЯ. Но есть и другие данные, результаты которых указывают на отсутствие этих изменений. Установлено, что биологическая активность ИФР определяется уровнем ИФР-связывающих белков, 6 типов которых выявлено в биологических тканях организма (Thierry van Dessel H.J. et al., 1999). Согласно данным существующих исследований, для больных с СПКЯ характерно снижение уровня ИФРСБ-1, сопровождающееся повышением активности ИФР-1 и ФСГ (Vasiljevic M. et al., 1998). Известно, что гранулезные клетки продуцируют преимущественно ИФР-2, а тека-клетки — ИФР-1 и ИФР-2. Ростостимулирующее действие ИФР во много раз выше, а метаболическая активность ниже, чем у инсулина. В жировой ткани ИФР проявляют свою биологическую активность за счет родства к инсулиновым рецепторам, тогда как в мышцах и фибробластах их активность более высока и опосредуется собственными рецепторами.

Несмотря на наличие многочисленных исследований, посвященных СПКЯ, до сих пор первичный дефект, вызывающий развитие синдрома, не установлен, но существует множество работ, обосновывающих ведущую роль наследственных факторов в его возникновении (Jaffiol C. et al., 1999; Kashar-Miller M.D. et al., 2001). По данным А. Dunaif (2001), частота встречаемости СПКЯ среди родственников больных выше популяционной и составляет 4%.

Пути наследования СПКЯ также до конца не установлены. М. Kashar-Miller и соавт. выявили сочетание гирсутизма и олигоменореи у 24% матерей и 32% сестер больных с СПКЯ, и у 5% их родственников второй степени родства, что указывает на полигенный характер наследования, объясняющих гетерогенность клинических и биохимических маркеров СПКЯ (Sanders E.B., 2002). При этом гетерогенность заболевания может определяться как экспрессией патологических генов, так и модифицирующими различными факторами (средовыми, социальными и другими). В случае отсутствия дополнительных факторов риска формируются субклинические формы заболевания, например только ГА, а не развернутая картина СПКЯ.

Предполагают, что в развитии ГА важную роль играет полиморфизм аллелей гена CYP11A, кодирующего цитохром P450_{ssc}, который ответственен за конверсию холестерина в прегненолон (San Millan J.L. et al., 2001; Daneshmand S. et al., 2002). Имеются данные о роли мутации гена CYP17, связанного с активностью ферментов 17-гидроксилазы и 17,20-лиаз, в нарушении регуляции ключевого этапа биосинтеза андрогенов (Xita N., 2002; Daneshmand S., 2002). С возникновением СПКЯ связывают также мутацию гена CYP19, кодирующего ароматазы, катализирующие конверсию андрогенов в эстрогены. По результатам некоторых генетических исследований, в развитии СПКЯ может играть роль полиморфизм гена фоллистатина — фактора, подавляющего секрецию ФСГ гипофизом (Liao W.X. et al., 2000). Данное предположение не получило подтверждения в других исследованиях (Calvo R.M. et al., 2001).

Достижения молекулярной биологии последних лет позволило определить структуру гена инсулина INS VNTR и гена, кодирующего рецептор к инсулину, и предположить, что при

СПКЯ основное значение имеют генетические механизмы, приводящие к развитию ИР. Эту гипотезу подтверждает также высокий процент семейных случаев СД типа 2 у 54,8% женщин с СПКЯ и ожирением и у 24,2% таковых без ожирения в отличие от здоровых женщин, у которых он составляет лишь 7,6% (Fox R., 1999). По данным А. Dunaif (1997), примерно у 50% женщин с СПКЯ имеет место тип с ИР, которая обусловлена генетически детерминированными пострецепторными нарушениями инсулиновых рецепторов. При этом выявляют повышение фосфорилирования остатков серина в рецепторе инсулина, приводящее к нарушению внутриклеточного сигнала механизма действия этого гормона, ИР и ГИ, что, возможно, играет важную роль в регуляции активности P450c17 α , вызывая повышение стероидогенеза в яичниках.

Рецептор инсулина имеет тетрамерную структуру, состоящую из двух α - и двух β -субъединиц (Xita N. et al., 2002). Имеются предположения, что ИР при СПКЯ может быть обусловлена нарушением аутофосфорилирования β -субъединиц инсулинового рецептора, цитоплазматическая часть которых обладает тирозинкиназной активностью. При повышении инсулиннезависимого фосфорилирования серина подавляется активность тирозинкиназы, которая является вторичным передатчиком сигнала, определяющим чувствительность инсулина к одноименным рецепторам, что способствует развитию ИР и компенсаторной ГИ. Такой дефект выявляют только при СПКЯ, СД 2 характеризует другого типа изменения (Dunaif A., 1997).

Имеются также данные, что при СПКЯ существует так называемый серинфосфорилирующий фактор. Выделяют ингибитор серин/треонинфосфатазы, схожий по структуре с мембранным гликопротеидом РС-1-ингибитором тирозинкиназы инсулинового рецептора. Подобными свойствами обладает и фактор некроза опухоли (ФНО- α).

Установлено, что фосфорилирование серина цитохрома P450c17 α приводит к повышению 17,20-лиазной активности. Если предположить, что экспрессия одного и того же гена способствует фосфорилированию серина инсулинового рецептора и серина цитохрома P450c17, то возможно одновременное возникновение ГИ и ГА при СПКЯ (Sun X.J. et al., 1995).

Не только генетически обусловленные факторы, но и ожирение может способствовать развитию ИР при СПКЯ (Ziegler O. et al., 2001). К.Е. Remsberg и др. (2002), используя метод компьютерной томографии для определения висцеральной жировой ткани, доказали прямую зависимость между степенью ее развития и выраженностью ИР. Но до сих пор не установлено, является ли избыточная масса тела первичным метаболическим нарушением при яичниковой ГА или возникает вторично в результате повышения секреции инсулина на фоне ИР. Некоторые исследователи (Foster D.W., 1983) основную роль в развитии ИР при абдоминальном ожирении придают снижению количества рецепторов к инсулину в жировой ткани, что сопровождается нарушением процесса связывания гормона со специфическим рецептором на клеточной мембране.

Кроме того, известно, что интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в порталную циркуляцию и печень. Последние подавляют связывание инсулина гепатоцитами и тем самым вызывают развитие ИР на уровне печени. Данное обстоятельство приводит к повышению уровня инсулина в результате снижения его экстракции печенью. ГИ нарушает ауторегуляцию инсулиновых рецепторов и усиливает периферическую ИР (Ziegler O. et al., 2001). СЖК также стимулируют продукцию глюкозы в печени, а в мышечной ткани препятствуют ее утилизации миоцитами, что также сопровождается развитием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии (Bloomgarden Z.T., 1998).

Кроме того, жировая ткань секретирует большое количество биологически активных веществ, способствующих развитию ИР. Наиболее изучены ФНО- α и лептин (Spanczynski R.S. et al., 1999; Remsberg K.E. et al., 2002; Telli M.H. et al., 2002). ФНО- α нарушает процессы фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора и ингибирует функцию внутриклеточных переносчиков ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани, тем самым провоцируя возникновение ИР. ФНО- α может также стимулировать секрецию лептина адипоцитами. Как известно, лептин — гормон, который информирует мозг о насыщении организма. При ожирении снижается чувствительность рецепторов к лептину,

возникает лептинорезистентность, приводящая к избыточному его содержанию в сыворотке крови. Лептин способен подавлять действие инсулина на глюконеогенез в печени и стимулированный инсулином транспорт глюкозы в жировой ткани, что может приводить к гипергликемии, ГИ и ИР.

Избыточное потребление жиров и малоподвижный образ жизни способствуют усилению ИР, снижают чувствительность тканей к инсулину у больных с ожирением (Granberry M., Fonseca V., 1999). Ожирение и гирсутизм могут возникать до менархе, а нарушения менструального цикла — с первой менструации. Хотя изменения метаболизма половых гормонов, в свою очередь, тоже могут способствовать развитию ожирения.

Выделяют абдоминальное и глютеофemorальное ожирение. Характер распределения жира определяется в основном гормонами половых желез и коры надпочечников (Bjorntorp P., 1996). Так, эстрогены повышают активность липопротеидлипазы и приводят к накоплению триглицеридов в адипоцитах глютеофemorальной области, так как в абдоминальной области (Milewicz A. et al., 1996) снижена активность этого фермента. В то же время эстрадиол за счет экспрессии рецепторов к лептину в яичниках может уменьшать количество потребляемой пищи, о чем свидетельствует снижение аппетита у женщин через 1–3 дня после повышения секреции эстрадиола (Geary N., 1998).

Прогестерон также участвует в регуляции жирового обмена. Он конкурирует с глюкокортикоидами за их рецепторы в адипоцитах, ингибируя их влияние на жировую ткань в позднюю лютеиновую фазу (Rebuffe-Scrive M., 1985; Xu X. et al., 1990). У больных с яичниковой ГА низкая концентрация прогестерона не может предотвратить глюкокортикоидную стимуляцию и может приводить к увеличению размера адипоцитов и формированию центрального ожирения.

В настоящее время доказано, что у женщин с яичниковой гиперандрогенией за счет усиления стероидогенеза развивается абдоминальный тип ожирения. Кроме того, повышение уровня андрогенов приводит к снижению содержания ГСПГ при СПКЯ и повышению концентрации свободного тестостерона и способствует формированию центрального ожирения (Bjorntorp P., 1996; Godsland I.F., 1996).

При СПКЯ, как известно, отмечается снижение уровня СТГ, которое может быть вызвано ГИ и повышением концентрации ИФР-1 (Matsuzawa Y. et al., 1995).

Низкий уровень соматотропного гормона (СТГ) способствует развитию висцерального ожирения, поскольку этот гормон обладает выраженным липолитическим эффектом (Rosmond R., Bjorntorp P., 1998; Ortлеpp J.R. et al., 2000), а избыточное количество свободных жирных кислот у лиц с ожирением оказывает тормозящее влияние на продукцию СТГ (Bjorntorp P., 1996).

Повышение уровня андрогенов при ожирении ведет к ЛГ стимуляции стероидогенеза (Nestler J., 2000). Исследования показали, что лептин в нарастающих концентрациях влияет на фолликулогенез и может подавлять продукцию эстрадиола и прогестерона в культуре клеток гранулезы (Pirwany I.R. et al., 1999). Кроме того, предполагают, что ФНО- α , продуцируемый адипоцитами, потенцирует эффекты инсулина, ИФР-1, стимулирует стероидогенез и повышает митотическую активность тека-клеток (Spanczynski R.Z. et al., 1999). Значительному увеличению уровня циркулирующих свободных андрогенов способствует снижение концентрации ГСПГ у пациенток с ожирением. Также, по данным P. Bjorntorp (1996), у женщин с андронидным типом ожирения повышена чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к различным физиологическим и стрессовым факторам, что сопровождается увеличением секреции АКТГ и закономерным повышением уровней кортизола, тестостерона и андростендиона.

Таким образом, патогенез СПКЯ до конца не ясен, в его формировании участвуют различные факторы, что приводит к вариабельности патоморфологических изменений в яичниках и клинической картины заболевания.

Как следует из представленных данных, в патогенезе СПКЯ важная роль принадлежит повышенной продукции андрогенов. Продуцируемый в яичниках андростендион служит предшественником как тестостерона, так и эстрогенов. Поскольку андрогены у женщин — побочные продукты синтеза эстрогенов и кортизола, они не подчиняются механизму отрицательной обратной связи и не ингибируют секрецию ЛГ и АКТГ. Основную роль играет внутрияичниковая регуляция продукции андро-

генов. С одной стороны, они предшественники эстрогенов, но с другой стороны, их избыток препятствует отбору доминантного фолликула и вызывают его атрезию. Нарушения регуляции могут затрагивать продукцию андрогенов только в яичниках или только в надпочечниках или в обоих органах.

Повышение амплитуды импульсов ГнРГ при постоянной их частоте приводит к снижению периферической концентрации ФСГ. При этом уровень ЛГ не изменяется.

А.А. Пищулиным и соавт. (1999) были выделены следующие формы СПКЯ:

1. Стромальный текамотоз.
2. Синдром поликистозных яичников с нарушением жирового обмена:
 - на фоне гипоталамического синдрома;
 - на фоне нарушенной чувствительности к инсулину (классы статистического риска при компенсированной ИР: НТГ, СД типа 2).
3. Синдром поликистозных яичников без нарушения жирового обмена:
 - на фоне гипоталамической дисфункции (повышение внутричерепного давления, эндокраниоз, повышение уровня ЛГ, нарушение соотношения ЛГ/ФСГ);
 - на фоне нарушенной чувствительности к инсулину (классы статистического риска при компенсированной ИР: НТГ).
4. Синдром поликистозных яичников на фоне другой эндокринной патологии (врожденная дисфункция коры надпочечников, аденомы гипофиза, синдром Иценко–Кушинга и т.д.).

В последние годы, по данным некоторых исследователей, стромальный текамотоз не относят к СПКЯ (Dewailly D., 2000; Rosenfield R.L., 2001) и выделяют в отдельную нозологическую форму заболевания.

R.L. Rosenfield (2001) определил 3 формы СПКЯ:

1. Классический — ановуляция, поликистозные яичники или повышение уровня ЛГ, яичниковая ГА в 80% случаев.
2. Неклассический — вариабельность симптомов, может быть сочетание яичниковой ГА с надпочечниковой.

3. Вторичный — гиперпролактинемия, вирильная форма АГС, энзимные блоки яичниковых стероидов и синдром ИР.

Но большинство авторов придерживаются следующей классификации:

1. Классическая форма — основные проявления которой гиперандрогения, ановуляция и метаболический синдром.
2. Неклассическая форма — с вариабельной клинической картиной.
3. Бессимптомный СПКЯ — подтвержденный УЗИ.

Таким образом, основные симптомы СПКЯ гиперандрогения и хроническая ановуляция могут быть связаны с нарушениями на уровне яичников, надпочечников, гипоталамуса, гипофиза и периферических органов.

Основные источники андрогенов при СПКЯ — яичники. Стимулирует образование андрогенов в яичниках повышенная секреция ЛГ (McNatty K.P. et al., 1979). Возможно, центральным звеном патогенеза гиперандрогении является повышение активности 17α -гидроксилазы — фермента, превращающего 17 -гидрокси-прегненолон в дегидроэпиандростерон и 17 -гидроксипрогестерон в андростендион (Rosenfield et al., 1990). Высокие уровни андрогенов, вырабатываемых в яичниках, подавляют созревание фолликулов и приводит к уменьшению числа гранулезных клеток. Одновременно подавляется секреция ФСГ гипофизом и снижается активность фермента ароматазы в ткани яичников, тем самым подавляется ароматизация андрогенов и образование эстрогенов.

Надпочечники также играют роль в патогенезе СПКЯ. Так, наблюдаемое при этом заболевании повышение уровня ДГЭА-С после введения синтетического АКТГ и начало заболевания в период полового созревания позволяют некоторым авторам считать СПКЯ патологией адренархе. А в период адренархе повышается $17,20$ -лиазная активность 17 -гидроксилазы в надпочечниках, что является началом синтеза дегидроэпиандростерона, базальный уровень которого повышен у 50% больных.

Под воздействием фермента 5α -редуктазы тестостерон превращается в более активный андроген дигидротестостерон, который ответственен за рост волос в волосяных фолликулах.

При СПКЯ в липоцитах повышена активность ароматазы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (Deslypere J.P., Verdnock L., Vermeulen A., 1985), что приводит к усилению образования эстрогенов (особенно эстрона) в периферических тканях (Edman C.D., MacDonald P.C., 1978) и повышению соотношения эстрон/эстрадиол.

В гипоталамо-гипофизарной области повышение частоты и амплитуды импульсной секреции гонадолиберина приводит к повышению секреции ЛГ, при этом концентрация ФСГ не повышается, так как по механизму отрицательной обратной связи подавляется эстроном. При этом повышается соотношение ЛГ/ФСГ.

Согласно литературным данным, у 40–50% женщин с СПКЯ имеется ожирение, а у 25–30% — гиперпролактинемия. Возможно, это объясняется нарушением регуляторных связей между гипофизом и яичниками.

Регуляция стероидогенеза в яичниках происходит при участии инсулиноподобных факторов роста, что явилось основанием для определения концепции роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ. Инсулинорезистентность — важная составляющая черта СПКЯ, причем в большинстве случаев этого синдрома имеется гиперинсулинемическая инсулинорезистентность. Многочисленные исследования, проведенные у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела или без нее, установили, что у подавляющего большинства из них присутствуют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (Geffner M., 1986; Dunaif F.F., 2000). Причем установлено, что проявления инсулинорезистентности сохраняются у женщин с СПКЯ после удаления обоих яичников или после подавления секреции андрогенов аналогами ГнРГ. У женщин с точечными мутациями в гене инсулинового рецептора, при котором развивается гиперинсулинемическая инсулинорезистентность, выявляют СПКЯ (Molltr J., 1988). Приведенные данные дают возможность заключить, что при СПКЯ инсулинорезистентность — причина заболевания, а гиперандрогения — следствие этого нарушения, и что гиперинсулинемия может играть ведущую роль в патогенезе СПКЯ. Большинство исследователей связывают гиперинсулинемию при СПКЯ с инсулинорезистентностью (Reaven G.M. et al., 1999; Rosenfield R.L.

et al., 2001). В то же время не исключается возможность развития дисфункции β -клеток, что может сопровождаться гиперинсулинемией. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, обнаруживается при СПКЯ в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции.

У $2/3$ больных с СПКЯ выявляется повышение уровня ЛГ в крови за счет избыточной амплитуды и/или учащения выброса этого гормона в системный кровоток. У 95% женщин с СПКЯ отмечается относительное повышение содержания ЛГ по отношению к ФСГ гормону, что сопровождается повышением индекса соотношения ЛГ/ФСГ > 2 .

Многочисленные исследования, посвященные изучению влияния инсулина на уровни андрогенов, позволили установить, что в яичниках человека имеются рецепторы к инсулину, что, по-видимому, дает основание для предположения об участии инсулина в регуляции их функции. Проведение *in vitro* исследований показало, что инсулин может прямо стимулировать продукцию андрогенов и так же, как и ИФР-1, усиливать стимулированный ЛГ биосинтез андрогенов в тека-клетках яичников (Cara J., 1990). Предполагается, что инсулин увеличивает продукцию андрогенов в яичниках путем стимуляции овариального цитохрома P450c17 α , который, являясь бифункциональным ферментом, обладает 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью, играет ключевую роль в биосинтезе овариальных андрогенов. Инсулин влияет на состояние гиперандрогении не только вследствие прямого действия на метаболизм яичниковых андрогенов, но и опосредованно, регулируя уровень ГСПГ. Регуляция циркулирующих ГСПГ инсулином — важный дополнительный механизм, посредством которого инсулин влияет на состояние гиперандрогении. Снижение концентрации ГСПГ — фактор риска развития сахарного диабета типа 2 как у женщин, так и у мужчин. Изложенное выше дает основание предположить, что снижение уровня ГСПГ в крови может свидетельствовать о субклинической или ранней стадии легкой инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии даже у относительно здоровых женщин.

Один из основных симптомов СПКЯ — ановуляция. В свете последних данных предполагается, что именно гиперинсулинемия способствует овуляторным нарушениям у больных с СПКЯ.

Инсулин оказывает стимулирующее влияние на стероидогенез в гранулезных клетках как нормальных, так и поликистозно измененных яичников и обладает либо синергическим, либо стимулирующим взаимодействием с ЛГ. Гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции у женщин с СПКЯ, а взаимодействие инсулина с ЛГ — ключевой параметр этого процесса. Инсулин также может способствовать усилению ЛГ-индуцированной секреции андрогенов тека-клетками, что и объясняет наличие клинически выраженной гиперандрогении у больных с ожирением и СПКЯ. Показано, что у больных с ожирением и СПКЯ имеется обратная корреляционная зависимость между уровнем ЛГ и инсулинорезистентностью, что также свидетельствует о взаимосвязи этих двух факторов. В то же время современные методы антиандрогенного лечения эстроген-гестагенными препаратами, уменьшая уровень андрогенов в крови, приводит лишь к частичному снижению инсулинорезистентности.

Возможно, у женщин с СПКЯ существует ген или комбинация генов, которые делают яичники женщин с СПКЯ чувствительными к инсулину. Эти данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, при которых под влиянием инсулина секреция тестостерона из тека-клеток яичников женщин с СПКЯ возрастала, но не изменялась у здоровых женщин (Barbieri R.L., 1986). Кроме того, СПКЯ часто встречается у членов одной и той же семьи, что предполагает участие наследственных факторов в этиологии синдрома, а также о значительной генетической детерминированности инсулиночувствительности у женщин с СПКЯ. Возможно, эта гипотеза может объяснить, почему не у всех женщин с ожирением и гиперинсулинемией развивается СПКЯ.

Диагноз. СПКЯ допустимо ставить не только при наличии триады признаков (гирсутизм, нарушение менструального цикла, бесплодие), но и при наличии двух симптомов, характеризующих СПКЯ, при этом большое значение придается изменениям структуры яичников, выявленным во время УЗИ (рис. 4.3–4.7). Так, может быть сочетание гиперандрогении с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярных по ритму менструаций, но ановуляторных по незрелости фолликулов.



Рис. 4.3



Рис. 4.4

Возможно сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками поликистоза яичников, но в отсутствии гиперандрогении. И наконец, при сочетании менструальной дисфункции с гиперандрогенией, но в отсутствие явных УЗ-признаков поликистоза яичников.



Рис. 4.5



Рис. 4.6

УЗИ-признаками поликистозных яичников считаются: наличие 10 и более фолликулов, диаметром 2–8 мм, а также увеличение объема яичников более 9 см³. При наличии доминантного фолликула (12 мм и более) или желтого тела следует УЗИ повторить во время следующего менструального цикла (рис. 4.8–4.10).



Рис. 4.7

У женщин, принимавших пероральные контрацептивы, размеры яичников могут уменьшиться при сохранении их поликистозной структуры. УЗИ позволяет прогнозировать фертильность у женщин с СПКЯ (ответная реакция яичников на стимуляцию кломифен-цитратом, риск синдрома гиперстимуляции яичников, принятие решения о зрелости яйцеклеток).

Из вышеприведенных данных следует, что существует два варианта СПКЯ. Первый вариант наблюдается у женщин с нор-

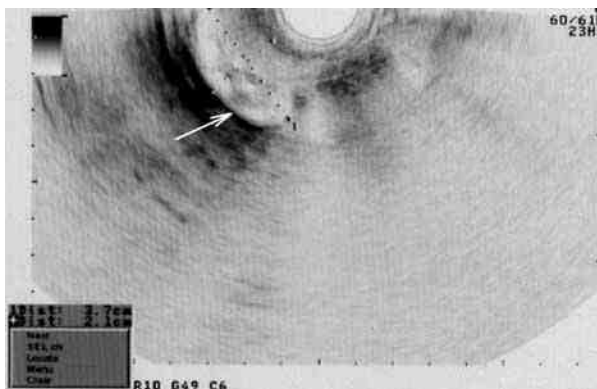


Рис. 4.8

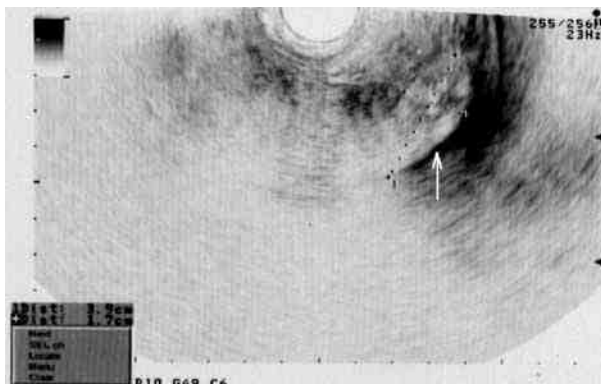


Рис. 4.9

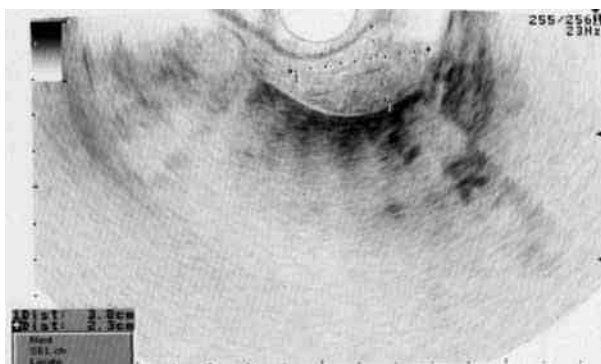


Рис. 4.10

мальной массой тела и физиологическим уровнем инсулина в сыворотке крови. Указанный вариант, как правило, имеет более тяжелое течение. При этой форме СПКЯ как консервативные, так и оперативные методы лечения малоэффективны.

При втором варианте симптомы СПКЯ наблюдаются у женщин с ожирением.

Таким образом, гормональные исследования при СПКЯ характеризуются:

- повышением уровня ЛГ > 10 МЕ/л;
- повышением коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ $> 2,5$;
- повышением уровня тестостерона.

При СПКЯ у 30–80% женщин отмечается ожирение. Выделяют два типа ожирения:

1. Абдоминальный — отложение жировой ткани в области живота и верхней части туловища.
2. Бедренно-ягодичный — отложение жировой ткани в области ягодиц и бедер.

Прогностически неблагоприятный фактор — абдоминальный тип ожирения. Чаще при СПКЯ наблюдается абдоминальный тип ожирения, при котором жировая ткань располагается в верхней половине живота и на плечевом поясе. При таком типе ожирения отношение объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) составляет $> 0,85$.

Наиболее выраженный эффект ожирения — повышение уровня инсулина крови и снижение чувствительности тканей к инсулину. Развитие инсулинорезистентности генетически детерминировано. Ожирение способствует усугублению уже имеющейся инсулинорезистентности, и, в свою очередь, инсулинорезистентность способствует прибавке массы тела. Компенсаторный ответ на резистентность тканей к инсулину — увеличение синтеза и секреции инсулина, в результате чего уровень глюкозы в крови поддерживается на нормальных значениях. Инсулинорезистентность более выражена у больных с абдоминальным типом ожирения и часто сочетается с метаболическим синдромом. Возникающая в результате инсулинорезистентности гиперинсулинемия сопровождается активацией симпатико-адреналовой системы, повышением реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, пролиферацией и спазмом гладкомышечных клеток в артериальных стенках, что приводит к развитию артериальной гипертензии. Ингибирование фермента липопротеидлипазы способствует повышению содержания триглицеридов и стимуляции аппетита, что еще больше усугубляет ожирение. При этом в печени секретуруется избыточное количество глюкозы за счет усиления глюконеогенеза, что также поддерживает гиперинсулинемию.

Следовательно, при СПКЯ имеют место следующие эндокринные и метаболические расстройства:

- Гиперинсулинемия (у женщин с ожирением и ИМТ > 30) приводит к стимуляции синтеза андрогенов яичниками, что сопровождается гирсутизмом, нарушением менстру-

ального цикла и бесплодием (Dunaif A., 1995). У женщин с СПКЯ и избыточной массой тела гиперинсулинемия встречается чаще, чем у пациенток с нормальной массой тела. Гиперинсулинемия — основной патогенетический фактор СПКЯ. Повышение секреции андрогенов как следствие гиперинсулинемии нарушает процесс роста фолликулов, нарушает их нормальное развитие. Кроме того, возможно имеет место подавление инсулином апоптоза, в результате чего фолликулы продолжают развиваться.

- Избыток инсулина стимулирует выброс ЛГ путем стимуляции гипофиза гонадолиберинем. Одновременно с этим инсулин увеличивает биологическую активность андрогенов посредством снижения синтеза в печени ГСПС.
- У части больных отмечается повышение уровня ЛГ и повышение коэффициента соотношения ЛГ/ФСГ.
- Отмечается умеренное повышение уровня тестостерона более 3,0 нмоль/л.
- Может быть повышен уровень пролактина крови.
- Уровень эстрогенов при СПКЯ обычно находится в пределах нормальных значений.
- Может наблюдаться нарушение толерантности к глюкозе при проведении глюкозо-толерантного теста. У женщин с СПКЯ и ожирением частота возникновения сахарного диабета, по данным литературы, составляет 11%.

Лечение. Следует отметить, что в последнее время появилось много работ, в которых приводятся результаты успешного лечения СПКЯ (Анциферов М.Б. и др., 2001; Чернуха Г.Е. и др., 2001; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004; Manusharova et al., 1998).

Цель лечения СПКЯ:

- нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений;
- при наличии гиперпролактинемии — нормализация уровня пролактина в крови;
- восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности;
- уменьшение или устранение проявлений андрогензависимой дерматопии;

- профилактика поздних осложнений СПКЯ (артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, дислипидемия, карцинома эндометрия).

Индивидуальный комплекс лечебных мероприятий для больных СПКЯ разрабатывается с учетом наличия или отсутствия инсулинорезистентности.

Для худых больных, у которых отсутствуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, назначают антиандрогенные препараты (ципротерон-ацетат, верошпирон, дроспиренон, диеногест) + эстроген-гестагенные препараты; для имеющих избыточную массу тела — сенситайзеры инсулина (метформин и глитазоны) в сочетании с препаратами, снижающими массу тела (ксеникал, редуксин, меридиа).

Ожирение — широко распространенное состояние, которым страдают около 300 млн человек на земном шаре. Число больных, страдающих данным заболеванием, увеличивается с каждым годом. В настоящее время оно рассматривается как хроническое заболевание, которое ассоциируется с целым рядом серьезных осложнений (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2, варикозное расширение вен и т.д.). Цель лечения ожирения — не только снижение массы тела, но и предупреждение развития тяжелых осложнений. Ожирение или избыток массы тела отмечается у 30–50% больных с СПКЯ.

Диагностика ожирения проводится по ИМТ:

- 18,5–24,9 — нормальная масса тела;
- 25–29,9 — избыточная масса тела;
- более 30 — ожирение.

В соответствии с индексом массы тела определяется и степень ожирения:

- 30–34,9 — I степень;
- 35–39,9 — II степень;
- более 40 — III степень.

Окружность талии — наиболее важный критерий диагностики. О висцеральном типе ожирения можно судить при показателе окружности талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

Для лечения ожирения у больных с СПКЯ мы применяли диетотерапию, а при неэффективности последней подключали

и медикаментозную терапию. Основу терапии ожирения составляла низкокалорийная диета, которую назначали больным: она содержала не более 25–30% жира (ненасыщенных жиров), 55–60% углеводов (медленно усваиваемых) и 15% белков от общей калорийности рациона.

Увеличение распространенности ожирения сопровождается повышением частоты сопутствующих ему заболеваний, к числу которых относятся СД типа 2, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, заболевания матки и молочных желез. В настоящее время ожирение считается одной из основных причин нарушений репродуктивной системы у женщин, что приводит к снижению фертильности и патологическому течению беременности и родов. Наиболее важный эндокринный эффект ожирения — повышение уровня инсулина крови. Выраженное ожирение сопровождается не только повышением уровня инсулина крови, но изменяет и чувствительность периферических тканей к инсулину. Развитие инсулинорезистентности генетически детерминировано при СПКЯ, и ожирение способствует усугублению уже имеющейся инсулинорезистентности, а последняя в свою очередь провоцирует прибавку массы тела.

Частота и выраженность нарушений репродуктивной системы возрастает с увеличением массы тела и особенно при висцеральном типе ожирения. Исходя из приведенных данных, для нормализации эндокринной функции репродуктивной системы и восстановления фертильности при СПКЯ необходимо добиваться нормализации массы тела. Следует отметить, что жировая ткань не только энергетическое депо организма, но и своеобразная эндокринная железа, которая секретирует биологически активные вещества (адипоцитокины) и регулирует метаболизм половых стероидов.

Многие пациентки с ожирением не связывают нарушение менструального цикла и фертильности с избыточной массой тела, и даже многие врачи лечение таких больных начинают с регуляции менструального цикла путем назначения комбинированных оральных контрацептивов или со стимуляции овуляции. Лечение в таких случаях, как правило, оказывается безуспешным. При ожирении гиперинсулинемия и инсулинорезистентность приводят к гиперандрогемии, что и обуславливает

нарушение репродуктивной системы организма. Одновременно при ожирении снижается продукция глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Основные ингибиторы секреции ГСПС — андрогены и инсулин. При ожирении ключевое значение в снижении уровня ГСПС имеет инсулин, который непосредственно подавляет выработку глобулина в гепатоцитах. Снижение концентрации ГСПС приводит к увеличению доли свободных фракций андрогенов. При ожирении повышается скорость метаболизма андрогенов, который сочетается с повышением скорости их продукции, причем скорость продукции прямо коррелирует с индексом массы тела. Установлено, что при висцеральном типе ожирения продукция и метаболизм андрогенов выше, чем при гиноидном типе распределения подкожной жировой клетчатки.

При ожирении может быть повышенным не только продукция андрогенов, но и эстрогенов в результате повышения периферической конверсии андрогенов. Кроме того, снижение уровня ГСПГ сопровождается повышением содержания свободных и биологически активных фракций эстрогенов. При ожирении в результате периферической конверсии андрогенов в подкожной клетчатке образуется эстрон, что меняет соотношение эстрон/эстрадиол в сторону эстрона, и это предрасполагает нарушение нормального функционирования механизма обратной связи. У женщин с ожирением отмечается повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что сопровождается повышением синтеза кортизола и андрогенов. Увеличение массы жировой ткани на 20% выше нормы уже приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При ожирении нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи, полименореи, а также патологии эндометрия наблюдаются в 3–5 раз чаще по сравнению с нормальной массой тела. Ожирение, особенно висцерального типа, — один из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у $1/3$ женщин может формироваться СПКЯ.

Ожирение наблюдается у 30–50% женщин с СПКЯ, при этом преобладает висцеральный тип ожирения, что приводит к увеличению соотношения ОТ/ОБ. Взаимосвязь ожирения и ги-

перандрогении, выявляемая как клинически (гирсутизм), так и лабораторно (повышение уровня тестостерона) опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Как было указано выше, гиперинсулинемия стимулирует синтез андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены подавляют нормальное развитие фолликулов и усиливают их атрезию. Возможно, инсулин подавляет апоптоз, в результате чего атрезирующие фолликулы получают возможность длительно функционировать. Избыток инсулина усиливает синтез ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинотропным гормоном и увеличивает биологическую активность андрогенов через снижение выработки в печени ГСПС. Гиперандрогения сопровождается гирсутизмом, нарушением менструального цикла и бесплодием.

К факторам, которые могут быть взаимосвязаны с аномальной секрецией гонадотропинов, относят также лептин. Повышение уровня лептина при ожирении нарушает ритмичность выделения гонадолиберина и гонадотропинов.

Таким образом, ожирение сопровождается повышением частоты гирсутизма, нарушением менструального цикла и бесплодием. Снижение массы тела может способствовать купированию указанных симптомов.

Основа лечения ожирения — сбалансированное питание. Поскольку при ожирении имеет место положительный энергетический баланс, питание пациентов должно быть гипокалорийным в период снижения массы тела и нормокалорийным на этапе поддержания ее, при этом должно обеспечиваться достаточное поступление витаминов и микроэлементов. Низкокалорийная диета должна содержать не более 25–30% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7–10%, полиненасыщенных — менее 10% и мононенасыщенных — менее 20%. Жиры — наиболее энергоемкий компонент пищи: в 1 г жира содержится 9 ккал. Богатые жиром продукты, придавая пище приятный вкус, вызывают слабое чувство насыщения, что способствует перееданию. Поэтому уменьшение поступления энергии с пищей должно происходить прежде всего за счет сокращения содержания жиров.

Содержание клетчатки обычно должно составлять более 20–25 г/сут. Потребление углеводов (медленно усваиваемых)

должно составлять 55–60%. В 1 г углеводов содержится 4 ккал. Резкое ограничение углеводов нецелесообразно, так как в этом случае происходит замещение их доли в суточном рационе продуктами, содержащими жиры. Рекомендуется ограничить в рационе продукты, содержащие легко усваиваемые углеводы: сахар, варенье, кондитерские изделия, сладкие напитки, из фруктов — дыня, виноград, бананы, финики.

Белки — необходимый компонент пищи. Суточная потребность в них составляет в среднем 1,5 г на 1 кг массы тела и должна составлять примерно 15–20% от общей калорийности рациона. Рекомендуется ограничение соли (не более 5 г/сут). Снижение массы тела путем диетотерапии следует сочетать повышением физической активности, которая снижает пристрастие к потреблению пищи. Но не все больные используют для снижения массы тела сочетание диетотерапии и активной физической нагрузки. Больным с ожирением могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 35–40 мин), поскольку в начале лечения больные не могут выполнять продолжительные и интенсивные нагрузки. После снижения массы тела на 10–15% пересчитывают суточную калорийность, что необходимо для последующего удержания достигнутого результата в течение 6–9 мес. Следует отметить, что изменение режима и характера питания является трудным и длительным процессом. Особенно нелегко бывает поддерживать достигнутый эффект в течение длительного времени. Больше половины больных, снизивших массу тела с помощью диеты и физических нагрузок, вновь прибавляют ее в течение года или последующих 5 лет.

При отсутствии эффекта от диеты и физических нагрузок, при слабом их эффекте или отсутствии поддержания полученного эффекта на достигнутом уровне, применяется для лечения ожирения фармакотерапия, которая позволяет более эффективно снижать массу тела и поддерживать ее в течение длительного времени. Для этой цели применяют препараты, способствующие снижению массы тела, препятствующие развитию метаболических нарушений, а также развитию и прогрессированию заболеваний, связанных с ожирением. В настоящее время для лечения ожирения широко применяют препарат редуксин (сибутрамин),

который ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, сохраняя более длительное взаимодействие этих нейротрансмиттеров с постсинаптическими рецепторами. Повышение концентрации эндогенного серотонина и норадреналина в синаптической щели сопровождается ускорением прохождения сигнала к центрам регуляции пищевого поведения в ЦНС, что приводит к усилению чувства насыщения и способствует снижению потребления пищи и нормализации пищевого поведения пациента. Одновременно препарат увеличивает расход энергии за счет активации 3–3- и 3–2-адренорецепторов жировой ткани и таким образом инициирует липолиз за счет стимуляции термогенеза (рис. 4.11).



Рис. 4.11. Механизм действия сибутрамина и орлистата

Таким образом, сибутрамин уменьшает потребление пищи и увеличивает расход энергии. Прием препарата начинают с 10 мг/сут однократно. Эффективность терапии оценивают через 4 нед. Если снижение массы тела за этот период составляет менее 2 кг, то суточную дозу препарата увеличивают до 15 мг. Если после 12 нед. приема препарата не наблюдается снижение массы тела на 5% от исходной, лечение считается безуспешным и препарат отменяют.

Проведенные нами исследования по применению редуксина у больных с ожирением и СПКЯ показали следующее: прием препарата в течение 12 нед. сопровождался снижением массы тела на 6 кг. Отмечалось также уменьшение ИМТ, ОТ и ОБ.

Второй группе больных мы назначали лекарственный препарат ксеникал (орлистат), который действует не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта. Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. При этом 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только низкокалорийной диеты.

Уменьшение массы тела всего на 5–10% от исходной может привести к улучшению функции репродуктивной системы женщин с ожирением и нарушением функционального состояния репродуктивной системы (при наличии или отсутствии СПКЯ).

Ксеникал назначали в дозе 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение часа после нее при условии наличия жиров в пище на фоне низкокалорийной диеты и физических нагрузок. Результаты многочисленных исследований по изучению эффективности орлистата при лечении ожирения показали, что в комбинации с низкокалорийной диетой препарат приводит к значительному снижению массы тела и уменьшению ее прибавки после отмены, улучшает течение сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни больных. Противопоказания к применению препарата — синдром мальабсорбции, холестаза, гиперчувствительность к препарату или его компонентам.

Данные наших исследований показали снижение массы тела за 12 нед. применения препарата на 5 кг, ОТ на 3,3 см и ОБ — на 5 см. Как следует из представленных данных, монотерапия сибутрамином или орлистатом не дает выраженного эффекта в плане снижения массы тела, а также ОТ и ОБ. Учитывая разные механизмы действия указанных препаратов, мы применили их в комплексной терапии ожирения в той же дозировке, что и при монотерапии. При комбинированной терапии ожирения эффект лечения был более значительным как в отношении снижения массы тела, так и уменьшения ОТ и ОБ.

Кроме антропометрических данных мы оценивали состояние липидного, углеводного обмена, а также изменение уровня АД.

В среднем систолическое АД через 12 нед. лечения снизилось на 35 мм рт. ст., а диастолическое — на 15 мм рт. ст. На фоне комбинированной терапии редуксином и ксеникалом клинически значимо снизились показатели липидного обмена (ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов), при повышении ХС ЛПВП значительно снизился уровень глюкозы крови.

Таким образом, комбинированная терапия — эффективный метод лечения ожирения на фоне немедикаментозной терапии. Применение этих препаратов помимо положительного влияния на массу тела препятствует прогрессированию основных факторов сердечно-сосудистого риска, улучшают показатели функционального состояния репродуктивной системы у женщин с СПКЯ. Лечение указанными препаратами больных с ожирением позволит улучшить качество и продолжительность их жизни и существенно снизить прогрессирование заболевания и смертность от его осложнений. Все больные отмечали сокращение объема потребляемой пищи на фоне лечения. У подавляющего большинства пациентов исчезала потребность в вечерних и незапланированных приемах пищи, что помогало им соблюдать рекомендации по питанию. Этот эффект обусловлен тем, что ксеникал уменьшает всасывание питательных веществ, а редуксин влияет на обе стороны уравнения энергетического баланса путем нормализации чувства насыщения и термогенеза. Была отмечена хорошая переносимость препаратов у всех пациентов. У больных с повышенным уровнем АД произошло его снижение, что, видимо, было обусловлено уменьшением массы тела, коррекцией питания и увеличением физической активности. Изучение побочных эффектов препаратов показало следующее: прием орлистата у части больных сопровождался частым стулом, метеоризмом, который наблюдался в первые недели приема препарата, а у части больных проходил самостоятельно. В некоторых случаях пациенты из-за указанного побочного эффекта отказывались от приема препарата. Выраженных побочных эффектов при применении редуксина не наблюдалось.

Уменьшение массы тела оказывало существенное влияние на гормональные параметры. Отмечалась тенденция к снижению уровня ЛГ и тестостерона. Существенных изменений содержания эстрадиола выявлено не было. На фоне комплексного

применения препаратов было отмечено значительное снижение концентрации тестостерона и повышение уровня ГСПГ. Исходно повышенный уровень тестостерона был выявлен у 17 больных, а через 3 мес. после проведенного лечения лишь у 3. Уровень ГСПГ до лечения составлял $24,7 \pm 9,8$ нмоль/л, а после окончания лечения повысился до $42,3 \pm 22,7$ нмоль/л. Нормализация уровня гормонов привела к положительным изменениям в характере менструального цикла. После 3 мес. лечения регуляция ритма менструаций была отмечена у 21 больной. Олигоменорея сохранялась у 6 больных, но длительность задержек менструаций существенно снизилась. У пациенток с аменореей восстановился менструальный цикл. На фоне снижения массы тела и восстановления менструального цикла у 6 пациенток наступила беременность, причем у 4 она закончилась рождением живых доношенных детей, у 2 — самопроизвольным выкидышем на раннем сроке беременности.

Таким образом, комбинированное лечение ожирения данными препаратами сопровождается не только снижением массы тела, регуляцией липидного, углеводного обмена и уровня АД, но и приводит к положительным изменениям в репродуктивной системе. Все больные с ожирением даже при отсутствии нарушения менструального цикла относятся к группе риска по репродуктивным нарушениям. У подавляющего большинства из них нарушается менструальный цикл и как следствие имеет место бесплодие, а также появляется избыточный рост волос на лице и теле. Поэтому лечение таких больных следует начинать с терапии ожирения. После нормализации массы тела, как правило, у больных регулируется уровень гормонов в крови, что приводит к восстановлению овуляторного менструального цикла и наступлению беременности.

В настоящее время наиболее распространенный препарат, оказывающий влияние на инсулинорезистентность, — метформина гидрохлорид. В России наиболее часто применяется препарат сиофор (метформин, Berlin-Chemie), выпускаемый в таблетках по 500 и 850 мг. Он получил популярность не только среди эндокринологов при лечении СД типа 2, но и гинекологов-эндокринологов. Именно с этого препарата началась терапия СПКЯ сенситайзерами инсулина (Мишиева Н.Г. и др., 2001; Карпова Е.А., 2002).

Данный препарат обладает сахароснижающим действием за счет утилизации глюкозы в мышечной ткани и блокады глюконеогенеза на уровне печени. Помимо этого метформин снижает скорость абсорбции глюкозы в тонкой кишке и подавляет аппетит. Механизм действия метформина при СПКЯ и избыточной массе тела до конца не ясен. Анализ литературных данных показывает, что снижение уровня инсулина в крови с сопутствующим улучшением чувствительности к инсулину сопровождается снижением активности яичникового энзима Р 450с17α и соответственно андрогенов. Это относится к группе женщин как с ожирением и СПКЯ, так и к пациенткам без избыточной массы тела. Выраженность гиперандрогении при СПКЯ может быть значительно снижена при уменьшении уровня инсулина в крови.

Результаты проведенных исследований по эффективности лечения женщин с СПКЯ показали, что назначение терапии в течение 3–6 мес. приводило к снижению уровня инсулина как натощак, так и после стимуляции глюкозой. Снижение содержания инсулина при приеме сиофора вероятно и влияло на уменьшение активности Р450с17α, а также на уровень базальной и стимулированной секреции ЛГ, свободного тестостерона в крови и приводило к повышению уровня ГСПГ. Это, по-видимому, связано с тем, что повышенный уровень инсулина увеличивает активность Р450с17α у женщин с избыточной массой тела за счет прямой стимуляции яичникового стероидогенеза и/или непрямой стимуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Но по данным других исследований, значительного снижения уровня андрогенов и инсулина крови после терапии сиофором у женщин с СПКЯ и выраженным ожирением не было отмечено. В этом случае неэффективность лечения объяснялась тем, что у пациенток имелись значительные нарушения метаболического характера на фоне резко выраженного ожирения. Тем не менее восстановление менструального цикла после начала лечения метформином отмечается у значительного числа больных с СПКЯ. По-видимому, прием метформина способствует снижению уровня свободных андрогенов, приводя к восстановлению нормального, овуляторного менструального цикла. При этом уровень инсулина положительно коррелирует с содержанием тестостерона. Кроме того, по данным некоторых зарубежных ис-

следователей (Morin-Papunen L.C., Koivunen R.M., Tomas C. et al., 1998), терапия метформином приводит к снижению концентрации лептина в крови женщин с СПКЯ и избыточной массой тела, что также является патогенетическим обоснованием к использованию данного препарата. Установлено, что у 60% женщин с СПКЯ вне зависимости от предшествовавшей массы тела и при выраженном повышении уровня инсулина натощак, назначение метформина приводит к нормализации менструального цикла. При этом указывается на достоверное снижение массы тела, что нивелирует выраженность инсулинорезистентности.

Уменьшение содержания жира в мышечной ткани, возможно, улучшает процесс инсулинозависимой утилизации глюкозы в скелетных мышцах, оказывая положительное влияние на инсулинорезистентность.

Результаты проведенного исследования (Чернуха Г.Е. и др., 2001) подтвердили данные о том, что терапия метформином оказывает существенное влияние на показатели углеводного обмена. Это проявлялось значительным снижением тощакового иммунореактивного инсулина и инсулиновых ответов на нагрузку глюкозой после 3 и 6 мес. лечения, что, вероятно, связано с корригирующим воздействием препарата на чувствительность периферических тканей к инсулину. Частота больных с НТГ (нетолерантность к глюкозе) сократилось почти в 2,5 раза.

Уменьшение гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при назначении метформина многие исследователи (Kolodziejczyk B., Duleba A., Spaczynski R. et al., 2000) связывают со снижением массы тела на фоне проводимой терапии, хотя некоторые авторы не выявили изменений массы тела при проведении данного лечения. Кроме того, установлено, что проводимая метформином терапия сопровождается повышением среднего уровня ГСПГ посредством снижения ингибирующего влияния иммунореактивного инсулина на его синтез в печени (Nestler J., Jakubowicz D., 1999; Taylor A., 2000).

Снижение периферического превращения андрогенов в эстрон за счет уменьшения их уровня на фоне терапии метформином, по-видимому, способствовало снижению синтеза ЛГ, что проявлялось достоверным уменьшением концентрации ЛГ. Снижение уровня ЛГ при неизменных показателях ФСГ на фоне

проводимой терапии сопровождалось значительным снижением соотношения ЛГ/ФСГ. Терапия метформином приводила к закономерному повышению уровня СТГ, что обусловлено коррекцией гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Повышение концентрации СТГ до нормальных значений, оказывая липолитический эффект, сопровождается снижением массы тела.

Терапия метформином способствует не только снижению гиперинсулинемии и нормализует гормональные показатели, но приводит к регуляции менструального цикла. По данным Л.Г. Валуевой и соавт. (2002), если до начала лечения регулярный менструальный цикл имели 7,1% женщин с СПКЯ, то после 3 мес. лечения — 42,8% больных, а к концу терапии — 54,3%. Причем примерно у половины больных после 3 мес. терапии цикл стал овуляторным, а к концу лечения — у $\frac{1}{3}$ больных. В целом терапия метформином, по данным указанных авторов, оказала положительное влияние на характер менструального цикла у 71,4% пролеченных больных. Аналогичные данные приводят F. La Marca, G. Morgante, T. Paglia и соавт. (1999); G. Loverro, F. Lorusso, G. De Pergola и соавт. (2002). Из приведенных данных следует, что терапия метформином оказывает положительное влияние не только на показатели углеводного обмена, приводя к уменьшению частоты НТГ и снижению степени выраженности гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, но и к коррекции яичниковой гиперандрогении. При лечении СПКЯ и гиперинсулинемии наряду со стероидными антиандрогенами можно применять метформин, способствующий не только снижению гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, но и оказывающий нормализующее действие на функцию репродуктивной системы, приводя к регуляции менструального цикла и восстановлению фертильности.

В последние годы в лечение больных с СД типа 2 включают препарат дибикор (таурин), действующим началом которого является жизненно необходимая аминокислота — таурин, который является естественным продуктом обмена серусодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеамина) (рис. 4.12).

Клетки всех внутренних органов и систем животных, в том числе и человека, содержат таурин. Дефицит таурина приводит к дисфункции со стороны этих органов (рис. 4.13).

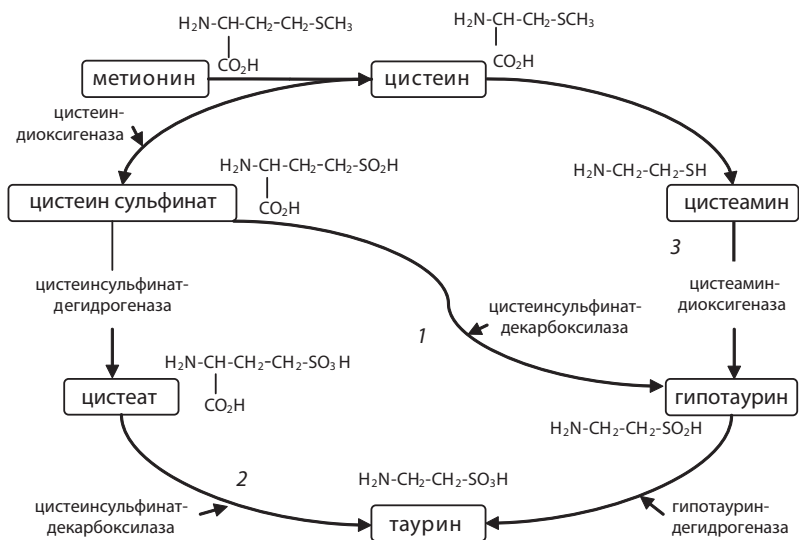


Рис. 4.12. Биологические пути синтеза таурина: 1 — цистеинсульфидат-декарбоксилазный; 2 — цистеат-декарбоксилазный; 3 — цистеамин-декарбоксилазный

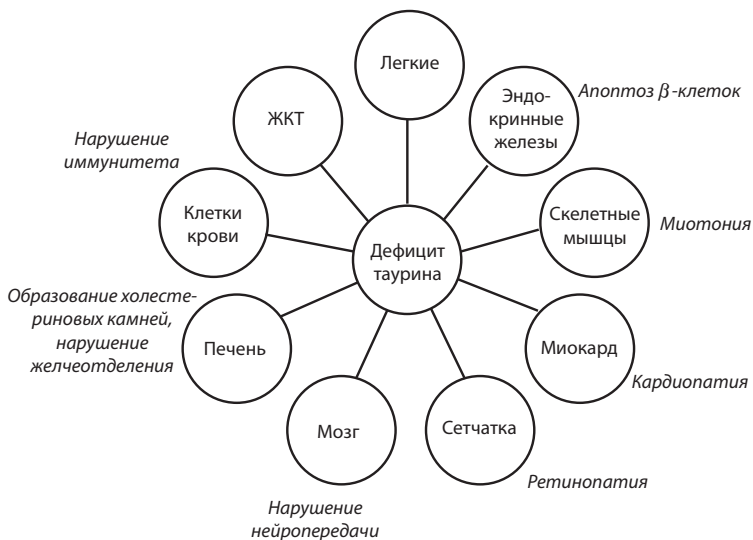


Рис. 4.13. Нарушения, к которым приводит дефицит таурина

Таурин обладает антиоксидантными, осморегулирующими, детоксикационными, мембраностабилизирующими, гиполипидемическими, сахароснижающими эффектами.

Таурин называют природным кальциевым антагонистом. Регулируя уровень внутриклеточного кальция, играющего важную роль в таких жизненно важных процессах, как секреция инсулина, поддержание сосудистого тонуса, сократимость миокарда, агрегация тромбоцитов и др., таурин корректирует их. Этим объясняется наличие у него множественности эффектов. Все перечисленное обуславливает возрастающий интерес к препарату дибикор (таурин) в лечении заболеваний, где основным фактором является метаболический синдром. В показаниях к применению дибикора — сахарный диабет типа 1 и 2, хроническая сердечная недостаточность, гликозидная интоксикация. В многочисленных исследованиях было показано, что дибикор достоверно снижает тощаковую и постпрандиальную гликемию, глюкозурию, уменьшает инсулинорезистентность (НОМА-IR), амплитуду гликемических колебаний. Дибикор также улучшает липидный обмен, что, собственно, является прямой функцией таурина в любом животном организме. Дибикор уменьшает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов, увеличивает уровень холестерина ЛПВП.

Так как при синдроме поликистозных яичников основные патогенетические факторы — инсулинорезистентность и метаболические нарушения, мы применили дибикор при СПКЯ и изучили его влияние на состояние углеводного, липидного обмена, репродуктивную систему, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию.

В исследование включено 25 женщин с СПКЯ. Возраст больных — от 18 до 37 лет. Индекс массы тела находился в пределах 24–40 кг/м². У 10 больных с СПКЯ — нормальная масса тела (ИМТ 20–24 кг/м²), у 12 женщин — избыточная масса тела (ИМТ в среднем составлял 27,9 кг/м²), у 2 пациенток — I и II степень ожирения (ИМТ — 36,6 кг/м²) и у 1 больной — III степень ожирения (ИМТ — 40 кг/м²).

У большинства женщин с СПКЯ начало формирования ожирения относится к периоду препубертата и пубертата, и появле-

ние избыточной массы тела в эти возрастные периоды считается независимым фактором риска СПКЯ.

Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении, выявляемая как клинически (избыточный рост волос на лице и теле, гиперандрогенная дермопатия и т.д.), так и лабораторно (повышение концентрации тестостерона, ДГЭА в крови), опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Повышенная секреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены, в свою очередь, нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к их множественной атрезии. Кроме того, возможно подавление инсулином апоптоза, в результате чего атрезирующие фолликулы не погибают, а продолжают функционировать. Избыток инсулина стимулирует выброс ЛГ в ответ на действие гонадолиберина на гипофиз и одновременно приводит к снижению образования ГСПС печенью. Снижение уровня ГСПС сопровождается повышением содержания свободного и биологически активного тестостерона, который приводит к гирсутизму, нарушению менструального цикла и бесплодию. С аномальной секрецией гонадотропинов могут быть связаны и другие факторы, например лептин. Повышение уровня лептина при ожирении и СПКЯ нарушают ритмичность секреции гонадолиберина. Нарушение репродуктивной функции у женщин более выражено при ИМТ более 30 кг/м². Снижение массы тела может сопровождаться купированием данных симптомов.

Всем пациенткам проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследований. Радиоиммунологическое исследование уровня гормонов в крови у всех исследуемых больных с СПКЯ проводили до лечения и через 3 мес. после начала терапии. Исследовали в крови уровни ЛГ, ФСГ, прогестерона, пролактина, инсулина, ДГЭА-С, тестостерона.

У всех больных определяли уровень гликемии натощак и на фоне глюкозо-толерантного теста, показатели инсулина крови. Степень инсулинорезистентности определяли по индексу НОМА, для вычисления которого базальные концентрации глюкозы и инсулина перемножаются и делятся на 22,5. Если полученные показатели составляют более 2,7, это соответствует инсулинорезистентности. Всем больным проводили ультразвуковое ис-

следование органов малого таза трансвагинальным и трансабдоминальным методами.

Статистическую обработку полученных данных и значимость различий количественных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента.

Результаты комплексного исследования выявили у всех пациенток наличие эхографических признаков синдрома поликистозных яичников (средний объем ПКЯ $8,6 \pm 1,2 \text{ см}^3$, количество фолликулов 10–12, диаметр 8–10 мм, расположенные по периферии в виде ожерелья). На основании гормональных исследований была установлена ановуляция и гиперандрогения (уровень тестостерона превышал $4,7 \pm 0,03$ при норме до 4 нмоль/л). Уровень ЛГ находился в пределах $11 \pm 0,57$ нг/л, а коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ был $> 2,5$. Отмечалось и незначительное повышение концентрации ДГЭА-С, возможно связанное с гиперпролактинемией. У части больных с СПКЯ была выявлена гиперпролактинемия (780–900 нг/л), которая, возможно, оказывает стимулирующий эффект на выработку андрогенов надпочечниками.

Инсулинорезистентность была выявлена у 32–35% больных. Число случаев инсулинорезистентности у больных с СПКЯ и нормальной массой тела варьировало в больших пределах — от 21 до 37%.

Клинические признаки инсулинорезистентности:

- андронидный тип ожирения;
- морбидное ожирение при гиноидном типе;
- «нигроидный акантоз» (сосочковая меланодермия);
- ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Учитывая важную роль ИР и ГИ в патофизиологии СПКЯ, больным, как было указано выше, мы назначили отечественный препарат дибикор (ООО «ПИК-ФАРМА») в дозе 500 мг/сут в течение 3 мес.

Через 3 мес. после проведенной терапии мы оценивали не только показатели ГИ и ИР, изменение уровня гормонов в сыворотке крови, но и изменение клинического статуса больных, продолжительность менструального цикла, толщину эндометрия, наличие доминантного фолликула на 12–13-й день менструального цикла.

После 3-месячной терапии в целом по группе отмечалось снижение уровня глюкозы натощак ($6,1 \pm 0,1$ и $5,3 \pm 0,04$ ммоль/л) и через 30–60 мин после приема 75 г глюкозы при проведении глюкозо-толерантного теста. Установлено значительное снижение уровня инсулина у женщин с избыточной массой тела с 23,6 до 10,8 мЕД/мл. Одновременно с этим было выявлено уменьшение инсулинорезистентности (индекс НОМА ниже 2,7). Лучший эффект за 3 мес. терапии был достигнут у больных с СПКЯ и избыточной массой тела, у которых отмечалось снижение ИМТ. Результаты исследования ИМТ до и после терапии дибикором приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

**Индекс массы тела до и через 3 мес. после лечения
дибикором**

Исследуемый параметр	До лечения	После проведенной терапии
ИМТ, кг/м ²	20–24 (10 больных) 27,9–33,2 (12 пациентов) 34,5–36,6 (2 больных) 40 (1 женщина)	19–23 (10 больных) 26,8–30,1 (12 пациентов) 30,7–32,4 (2 больных) 34,6 (1 больная)

У этих больных продолжительность менструального цикла сократилась с 50–60 дней до 32–38 дней, толщина эндометрия увеличилась от 5 до 7 мм и в 7 случаях выявлен доминантный фолликул диаметром 16–21 мм на 12–13-й день менструального цикла по данным УЗ-мониторинга яичников.

Изменение уровня гормонов через 3 мес. после терапии приведено на рис. 4.14.

Как было отмечено выше, у 6 больных отмечалось умеренное повышение уровня пролактина. После лечения дибикором уровень пролактина у этих больных имел тенденцию к снижению, но эти изменения были статистически не значимы.

Коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ после проведенного лечения практически достиг нормы у всех больных.

При УЗИ в динамике отмечено достоверное уменьшение объема яичников, более выраженное у больных с СПКЯ и избыточной массой тела. Результаты этих исследований приведены в табл. 4.2.

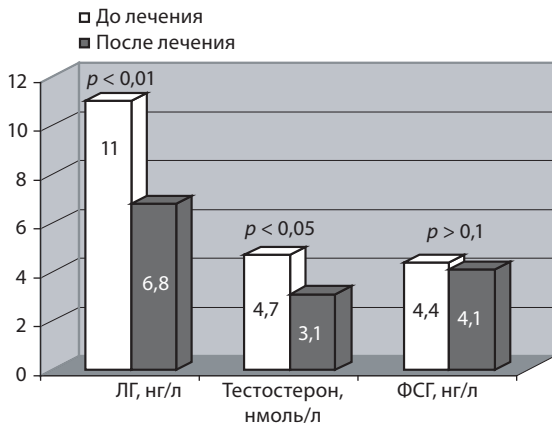


Рис. 4.14. Влияние дибикора на гормоны (показатели ЛГ, ФСГ и тестостерона до и через 3 мес. после лечения дибикором)

Таблица 4.2

Изменение объема ПКЯ после 3-месячной терапии дибикором

Срок проведения УЗИ	Объем ПКЯ, см ³	<i>p</i>
Исходно	8,6 ± 1,2	> 0,05
Через 3 мес. лечения	5,3 ± 1,3	

После лечения дибикором в течение 3 мес. было отмечено улучшение показателей липидного обмена, глюкозы крови и артериального давления, вплоть до их нормализации.

Результаты исследования этих показателей до и через 3 мес. терапии дибикором у больных с СПКЯ приведены в табл. 4.3.

Как следует из представленных данных, применение дибикора при СПКЯ оказывает благотворное влияние на состояние углеводного, липидного обмена, на инсулинорезистентность и тем самым приводит к уменьшению объема яичников, снижению уровня ЛГ и тестостерона, что у части больных приводит к восстановлению функции яичников, овуляции и фертильности.

Следует отметить, что более эффективным оказывается дибикор у пациенток с избыточной массой тела (после снижения массы тела). Исходя из этих данных, можно рекомендовать ди-

бикор при СПКЯ сочетать с приемом препаратов, снижающих массу тела (редуксин, орлистат) на фоне низкокалорийной диеты, содержащей не более 25–30% жира, углеводов — 55–60% (медленноусвояемых), белков — 15% от общей калорийности рациона. Рекомендуется ограничить употребление соли и сочетать диетотерапию с повышением физической активности.

Таблица 4.3

Динамика показателей жирового обмена, глюкозы крови и АД у больных при СПКЯ

Параметр	Исходные значения	Через 8 нед. терапии	<i>p</i>
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	5,7 ± 0,3	4,3 ± 0,07	< 0,001
ХСЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 0,08	2,9 ± 0,2	< 0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,21 ± 0,03	1,39 ± 0,1	> 0,05
Триглицериды	1,89 ± 0,03	1,5 ± 0,02	< 0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	6,1 ± 0,1	5,3 ± 0,04	< 0,01
САД, мм рт. ст.	160	125	
ДАД, мм рт. ст.	95	70	

Из литературных данных известно, что подобные результаты в отношении углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности были получены при применении дибикора у больных СД типа 2. Применение дибикора при СД типа 2 [5] сопровождалось снижением уровня гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии, а также уменьшением инсулинорезистентности. В связи с чем авторы рекомендуют включить дибикор в лечение больных СД типа 2. Особенно эффективным оказался препарат при длительном применении (в течение 6 мес. и более).

Применение дибикора у больных с СПКЯ является патогенетически обоснованным, так как механизм действия этого препарата обеспечивает улучшение действия инсулина на уровне периферических тканей, повышая связывание инсулина с рецепторами, т.е. приводит к уменьшению инсулинорезистентности. Антиатерогенный эффект дибикора проявляется в уменьшении синтеза липопротеидов низкой плотности и повышении выра-

ботки липопротеидов высокой плотности и умеренном снижении триглицеридов. Комплекс эффектов дибикора позволяет говорить о направленности действия этого препарата на разрыв порочного круга метаболических нарушений, имеющих место при СПКЯ, а безопасность, доказанная успешным применением и клиническими исследованиями, делает возможным применение указанного препарата при лечении данной патологии.

Побочных реакций при применении дибикора мы не наблюдали. Препарат также не имеет противопоказаний к применению.

На основании полученных результатов исследования можно заключить:

1. Применение дибикора при СПКЯ в течение 3 мес. сопровождается снижением уровня глюкозы, инсулина крови натощак и инсулинорезистентности на фоне уменьшения ИМТ.
2. Лечение дибикором приводит к нормализации показателей липидного обмена (общий ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ).
3. Уровни ЛГ и Т через 3 мес. после начала лечения дибикором достигли нормальных значений.
4. У больных с СПКЯ после лечения дибикором выявлено уменьшение продолжительности менструального цикла, увеличение толщины эндометрия, а у части из них наличие доминантного фолликула.
5. При УЗИ в динамике наблюдается значительное уменьшение объема яичников.

Лечение женщин с СПКЯ, не желающих беременности.

Если беременность в настоящий момент нежеланна, то при проведении лечения преследуют две основных цели терапии: во-первых, лечение гирсутизма, акне, нарушений менструального цикла, а во-вторых, оценка и уменьшение факторов риска развития ассоциированных заболеваний (СД типа 2, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.). Для лечения гирсутизма применяют антиандрогенные препараты, которые делятся на стероидные и нестероидные.

К нестероидным антиандрогенным препаратам относятся верошпирон, флутамид, финастерид и др.

Флутамид – нестероидный антиандроген, специфически блокирующий рецепторы андрогенов. Флутамид применяется при лечении гирсутизма в дозе 250 мг 2 раза в день в течение

ние 3–6 мес. При СПКЯ флутамид приводит к значительному уменьшению гирсутизма и очищению кожи лица и спины от акне (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004). У некоторых женщин с СПКЯ препарат вызывает восстановление менструального цикла, приводит к снижению концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Флутамид не влияет на уровень АКТГ и кортизола (De Leo, 1988), в то же время значительно снижает содержание тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С. В связи с этим считают, что флутамид не только блокирует рецепторы андрогенов, но и влияет на синтез андрогенов в надпочечниках. При применении флутамида необходимо контролировать функцию печени, так как возможно токсическое влияние препарата на печень при применении больших доз.

Верошпирон (спиронолактон антагонист альдостерона) для лечения гирсутизма применяется в дозе 100–200 мг/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла. Курс лечения от 6 до 24 мес. и более. Верошпирон подавляет продукцию андрогенов в яичниках и тем самым оказывает антиандрогенный эффект, а также препятствует превращению тестостерона в более активный андроген в дигидротестостерон. Побочное действие препарата — слабый диуретический эффект, изредка вялость и сонливость. При длительном приеме верошпирона (по 100–200 мг в день) отмечается уменьшение гирсутизма.

Финастерид блокирует синтез 5 α -редуктазы и тем самым подавляет превращение тестостерона в дигидротестостерон, который ответственен за рост волос в волосяных фолликулах. В клинической практике данный препарат применяется для лечения доброкачественной гиперплазии простаты.

Механизм действия агонистов ГнРГ (диферелин) основан на блокаде гонадотропной функции гипофиза, а следовательно, ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках яичников. Из-за возможности появления симптомов климактерического синдрома в связи с резким снижением функции яичников у больных, а также дороговизны этих препаратов для лечения гирсутизма они применяются редко.

Комбинированные оральные контрацептивы представляют наиболее изученную и широко используемую группу препаратов, некоторые из них также обладают антиандрогенным

эффектом. От содержания гестагенного компонента КОК зависит их действие на процесс андрогенизации. Препараты последнего поколения содержат в своем составе гестагены, обладающие свойством вызвать регресс симптомов андрогенизации. Так, известно, что гестагены I и II поколения, содержащие производные норгестостерона, обладают достаточно выраженной андрогенной активностью. Гестагены последнего поколения, содержащие дезогестрел, норгестимат, обладают минимальным андрогенным действием. КОК, содержащие дроспиренон, диеногест, хлормадион, ципротерон-ацетат, обладают антиандрогенным эффектом.

При применении КОК у больных с СПКЯ преследуются следующие цели: снижение синтеза гонадотропинов и андрогенов, торможение пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий, нормализация менструального цикла. Кроме того, за счет содержания в КОК эстрогенного компонента стимулируется продукция ГСПГ и снижается активность эндогенных андрогенов. Наиболее выраженным антиандрогенным действием среди КОК обладает препарат диане-35 (фирма Schering, Германия), который содержит 35 мкг этинилэстрадиола и 250 мг ципротерон-ацетата (ЦПА). При выраженной андрогенизации и отсутствии эффекта от монотерапии диане-35 рекомендуется включить в терапию дополнительно андрокур-10 или 50 (ЦПА), который назначается в первую фазу менструального цикла с 1-го по 15-й день в течение 5–6 мес. Такая комбинированная терапия дает быстрее эффект, который бывает более выраженным. Механизм действия ЦПА включает замещение андрогенных рецепторов, снижение уровня 5 α -редуктазы, подавление выброса гонадотропинов и тем самым снижение синтеза половых стероидов в яичниках.

Считается, что ЦПА приводит к снижению секреции АКГГ и опосредованно и андрогенов яичниками и надпочечниками.

По данным А.А. Пищулина (2003), применение диане-35 при СПКЯ приводит к снижению общего и свободного тестостерона, повышенного ЛГ в крови и соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшению объема яичников, а также заметному торможению роста волос и акне.

К антиандрогенным препаратам последнего поколения относится жанин, в состав которого входит гестаген диеногест. Через

6 мес. приема препарата обычно уровень тестостерона снижается на 43%, а ГСПГ повышается на 28%.

Следует особо остановиться на препарате ярина, который содержит новый синтетический гормон — дроспиренон, схожий с прогестероном. Дроспиренон выводит лишнюю жидкость из организма больной подобно натуральному прогестерону. Женщины, принимающие ярину, не прибавляют в весе, у них реже наблюдается болезненность молочных желез. Кроме того, как было указано выше, дроспиренон обладает антиандрогенным эффектом (способствует уменьшению числа акне, проявлений жирной себореи).

Лечение хронической ановуляции и бесплодия при СПКЯ и желанной беременности. В этом случае при наличии инсулинорезистентности лечение начинается с сенситайзеров инсулина. Отсутствие эффекта — показание для назначения комбинированной консервативной терапии, включая антиандрогены и стимуляторы овуляции. Индукция овуляции проводится кломифен-цитратом (КЦ). Применяют также клоmid, клостилбегит. Препарат используют для индукции овуляции с 1961 г., он является производным нестероидных синтетических эстрогенов. Кломифенцитрат обладает слабыми эстрогенными и выраженными антиэстрогенными свойствами. КЦ, вызывая по механизму обратной связи усиление секреции ГнРГ, опосредует свое действие не через яичники, а через гипоталамус. Женщинам, которые не реагировали на монотерапию КЦ, назначают хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в сочетании с КЦ. Лечение обычно начинают с дозы 75 ЕД. Увеличение дозы возможно 1 раз в 3 дня при отсутствии роста фолликула. Овуляторная доза ХГЧ 10 000 ЕД, которую вводят внутримышечно при диаметре доминантного фолликула не менее 16 мм. Преждевременное назначение ХГЧ (до полного созревания фолликула) действует как преждевременный пик ЛГ и может привести к атрезии фолликула. Препараты гонадотропинов, используемые для стимуляции овуляции, содержат ЛГ и ФСГ, выделены из мочи постменопаузальных женщин.

В настоящее время для этой цели широко применяют следующие препараты:

- Пергонал (фирма «Сероно») содержит по 75 МЕ ЛГ и ФСГ;
- Хумегон (фирма «Органон») содержит по 75 МЕ ЛГ и ФСГ;

- Ногон — человеческий менопаузальный гонадотропин (ЛГ + ФСГ);
- Прегнил (фирма «Органон») содержит хорионический гонадотропин (аналогичен человеческому ЛГ);
- Профази (фирма «Сероно») содержит человеческий хорионический гонадотропин в дозе 500, 1000, 1500 и 5000 МЕ ЛГ.

У 30% больных с СПКЯ отмечается неудовлетворительный ответ на стимуляцию овуляции КЦ, что обусловлено появлением характерных высокоамплитудных асинхронных пиков ЛГ. У таких больных проводится предварительная подготовка к индукции овуляции путем десенситизации гипофиза введением аналогов ГнРГ. Используют указанные препараты в длинном и коротком протоколе введения аналогов ГнРГ. Длинный протокол предусматривает введение агонистов ГнРГ в начале фолликулярной или середине лютеиновой фазы предшествующего цикла. В коротком протоколе введение аналогов ГнРГ проводится в начале фолликулярной фазы практически одновременно с чМГ и рФСГ. Результаты исследований показали, что добавление аГнРГ в схему терапии больных с СПКЯ приводит к существенному увеличению риска развития осложнений (тяжелых форм синдрома гиперстимуляции яичников). В то же время аГнРГ способны вызывать быструю десенситизацию гипофиза и применяются в коротких протоколах.

При неэффективности консервативной терапии СПКЯ проводится оперативное лечение. Если раньше операции на яичниках проводились путем лапаротомии и, как правило, сопровождалась развитием спаечного процесса, то в настоящее время для этой цели применяют эндоскопические методы (лапароскопия) с электрокаутеризацией поликистозных яичников. Данные наших исследований (Хомасуридзе А.Г. и др., 1997; Манушарова Р.А., Чарекишвили Р.Г., 2003) продемонстрировали наиболее высокую эффективность демедуляции и электрокаутеризации поликистозных яичников.

Так, у всех 20 женщин, которым была выполнена демедуляция яичников, менструальный цикл восстановился. Беременность в первые 6–8 мес. после операции наступила у 17 больных, лишь у одной пациентки из этой группы через 1,5 года после

операции вновь нарушился менструальный цикл по типу олигоменореи.

Электрокаутеризация поликистозных яичников, выполненная в 20 случаях, привела к восстановлению овуляторного менструального цикла у 19 больных, беременность наступила в 14 наблюдениях.

Клиновидная резекция яичников, произведенная также у 20 женщин, оказалась менее эффективной. Менструальный цикл восстановился у 11 пациенток, причем у 9 из них вновь отмечены нарушения цикла через 1,5–2 года после операции. Беременность наступила лишь у двух больных. Согласно данным литературы, клиновидная резекция обоих яичников приводит к кратковременному снижению уровня андростендиона в сыворотке крови и более длительному, но менее значительному, снижению уровня тестостерона. После этой операции несколько уменьшается гирсутизм.

После лапароскопической электрокаутеризации яичников большинство авторов отмечает повышение уровня ФСГ и снижение концентрации ЛГ и соответственно андрогенов в сыворотке крови. Если раньше коагуляцию яичника производили в 5–8 точках при мощности тока 300–400 Вт, то в последнее время каждый яичник коагулируют в 4 точках в целях снижения риска спаечного процесса. После такого лечения частота восстановления овуляторного цикла достигает 90%, наступления беременности — 70%.

Эффективность операции на поликистозных яичниках, по-видимому, связана с повышением местного внутрияичникового кровотока в процессе заживления, что, возможно, увеличивает поступление к фолликулам ФСГ при снижении уровня андрогенов и ЛГ. Термическое разрушение патологически измененной ткани яичников (ее мозгового слоя) приводит к ликвидации гиперандрогении, нормализации эстрогенпродуцирующей функции яичников, активации гонадотропной функции гипофиза, возникновению предовуляторных подъемов концентрации ЛГ и ФСГ и нормализации соотношения последних. Положительный эффект оперативного лечения СПКЯ связывают с нормализацией гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, сопровождающейся снижением уровня общего тестостерона,

нормализацией уровня ЛГ в крови и соотношения ЛГ/ФСГ (Пищулин А.А., 2003).

Следовательно, наиболее эффективный метод лечения СПКЯ оперативный — демедуляция или электрокаутеризация поликистозных яичников лапароскопическим доступом, после которого отмечается восстановление овуляторного менструального цикла у 95% больных. Фертильность восстанавливается в 87% наблюдений. Клиновидная резекция яичников, согласно нашим данным, приводит к восстановлению менструального цикла в 55% и фертильности — в 10%.

Анализируя результаты лапароскопической коррекции поликистозно-измененных яичников, установили, что оперативное лечение оказало незначительное влияние на одно из основных клинических проявлений заболевания — гирсутизм. В различные сроки после операции прогрессирование роста волос прекратилось у 39,2% больных. При этом гирсутизм сохранился как у больных с нарушенным менструальным циклом, так и у женщин с восстановленным овуляторным менструальным циклом, у которых наступила беременность.

Цель лечения таких больных — снижение уровня андрогенов и повышение содержания ГСПГ или уменьшение активности 5α -редуктазы на уровне волосяных фолликулов. Применяют следующие подходы к лечению:

- назначение современных микродозированных эстроген-гестагенных препаратов с антиандрогенным эффектом;
- ципротерона ацетат — антиандроген, конкурентно ингибирующий рецепторы к андрогенам;
- спиронолактон — антиандроген и диуретик, антагонист альдостерона, обычно назначается в дозе 100–200 мг/сут. Самое частое побочное действие спиронолактона — нарушение менструального цикла, которое может быть в виде кровотечений из половых путей. При приеме препарата в больших дозах возможны тошнота и слабость. Поэтому при лечении спиронолактоном назначаются одновременно эстроген-гестагенные препараты или гестагены;
- финастерид — антиандроген, действует на рецепторы андрогенов, а также ингибирует 5α -редуктазу.

И наконец, при неэффективности всех этих методов лечения волосы удаляют с помощью специальных кремов, воска, бритвы, выщипывания и электроэпиляции. Все эти методы, кроме электроэпиляции, обеспечивают временное удаление волос. Следует отметить, что применение кремов для удаления волос у некоторых больных вызывает развитие контактного дерматита. Частое выщипывание может привести к воспалению волосяных фолликулов. Для одновременного выщипывания волос на большом участке тела используют воск. После применения воска рост волос на участке выщипывания прекращается в течение 6 нед. В некоторых случаях волосы обесцвечивают нашатырным спиртом или перекисью водорода. И в этих случаях возможен контактный дерматит.

Наиболее результативен метод удаления волос с помощью электроэпиляции, при котором в каждый волосяной фолликул вводят электрод и разрушают его высокочастотным переменным током. Повторный рост волос наблюдается в 15–50% случаев. Метод очень болезненен, возможно образование рубца или гиперпигментации на участке электроэпиляции. В последнее время для удаления волос применяют фотоэпиляцию, однако эти методы дорогостоящие и не доступны многим пациентам.

Лазерная эпиляция приводит к продолжительному эффекту: волосяные фолликулы переходят в длительную фазу телогена, которая иногда продолжается до 2 лет. В то же время не установлена возможность окончательного разрушения волосяных фолликулов при лазерной терапии.

Из препаратов местного действия следует отметить эфлорнитина гидрохлорид (ваника). Препарат зарегистрирован под торговым названием «Ваника» для лечения гирсутизма. В настоящее время это единственный топический препарат, который замедляет рост волос с доказанной эффективностью. Выпускается в виде 13,9% крема и наносится на лицо 2 раза в день. Препарат подавляет рост волос, но не приводит к их выпадению. Эффект наступает через 6–8 нед. после начала приема и не зависит от причины гирсутизма (СПКЯ, идиопатический) и гипертрихоза, действует локально, практически не поступает в кровь и в неизменном виде выделяется почками. После прекращения приема препарата

рост волос возобновляется через 8 нед. Возможно комбинирование препарата с приемом любых других средств (антиандрогенных пероральных таблеток или методами удаления волос). В период беременности использование препарата не рекомендуется.

Больным с СПКЯ следует объяснить, что гиперинсулинемия — серьезный фактор развития сахарного диабета типа 2 и диабета беременных. Гиперандрогения один из главных признаков СПКЯ, ускоряет развитие заболеваний сосудов. Больные этой группы подвержены артериальной гипертонии, у многих имеется дислиппротеинемия. Кроме того, хроническая ановуляция вследствие длительного воздействия может быть причиной развития гиперплазии эндометрия и рака тела матки.

4.5. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИРСУТИЗМ

Избыточный рост волос у женщин может быть как при нормальном, так и при повышенном уровне андрогенов в крови. Идиопатический гирсутизм — это гирсутизм, развивающийся при нормальном или слегка повышенном уровне андрогенов в крови у женщин, нормальном или нарушенном менструальном цикле, при отсутствии анатомических изменений в яичниках и функциональном состоянии других эндокринных желез. Только у 5–20% женщин с гирсутизмом не удастся выявить его явные причины, в этих случаях используется термин «идиопатический гирсутизм».

К развитию гирсутизма приводят следующие факторы:

- повышение уровня андрогенов, особенно свободного тестостерона в сыворотке крови;
- снижение концентрации ГСПС, приводящего к повышению уровня свободного тестостерона в сыворотке крови;
- увеличение активности 5 α -редуктазы.

Клиническая картина. При идиопатическом гирсутизме синдромы гирсутизма могут быть выражены слабо, а менструальный цикл может быть нарушен или остается нормальным. До последнего времени причина идиопатического гирсутизма не была установлена, а исследования последних лет указывают на нарушение секреции 5 α -редуктазы у некоторых этих больных.

Повышение уровня 5 α -редуктазы в крови или нарушение чувствительности рецепторов андрогенов в волосяном фолликуле или

сальной железе (то есть когда нормальное количество андрогенов, поступающее к рецептору, воспринимается им как избыточное) — одна из причин гиперандрогении. 5α -редуктаза способствует превращению тестостерона в дигидротестостерон в андроген-чувствительных тканях (волосы, фолликулы, кожа).

Содержание 5α -редуктазы в коже женщин с гирсутизмом повышено.

Дигидротестостерон в 3–5 раз более активен, чем тестостерон и, по-видимому, ДГТ отвечает за стимуляцию роста волос в волосных фолликулах.

Немаловажное значение придается и наследственному фактору (конституциональный гирсутизм). В последнее время данные молекулярно-генетических исследований показали, что около половины больных, которым ставился диагноз идиопатического гирсутизма по данным клинико-лабораторных исследований, имеют латентную форму ВДКН.

При сборе анамнеза у таких больных обращают внимание на внезапное или постепенное начало. Внезапно гирсутизм часто начинается с появления признаков вирилизации — как при вирилизирующих андроген-секретирующих опухолях. Постепенно гирсутизм начинается с нарушения менструального цикла, появления угрей, увеличения массы тела, как это бывает при синдроме поликистозных яичников.

Диагностика. Для установления причины гирсутизма проводят исследование в крови:

- общего тестостерона;
- свободного тестостерона;
- содержания ДГЭА в сыворотке (показатель секреторной активности надпочечников).

Повышение уровня ДГЭА в крови — признак надпочечниковой гиперандрогении.

Повышение содержания ДГЭА и отсутствие реакции на дексаметазон свидетельствует об опухолевом генезе гиперандрогении надпочечникового происхождения. Повышение концентрации андростендиона в сыворотке крови свидетельствует о заболевании яичников.

Повышение содержания 17-гидроксипрогестерона — промежуточного метаболита образования стероидов в надпочеч-

никах — показатель нарушения функции надпочечников. Его уровень повышается при врожденной дисфункции коры надпочечников.

Повышение содержания кортизола в сыворотке крови указывает на наличие болезни Иценко—Кушинга.

Повышение уровня ЛГ по отношению к ФСГ свидетельствует о синдроме поликистозных яичников.

Лечение. Для лечения идиопатического гирсутизма применяют антиандрогены — современные низко- и микродозированные препараты, содержащие в своем составе эстрогены и прогестагены (табл. 4.4). Наибольшей активностью среди этих препаратов обладает диане-35 в сочетании с андрокуром. Из других препаратов следует отметить жанин, белару, ярину.

Таблица 4.4

Лечение идиопатического гирсутизма

Метод	Разновидности
Применение антиандрогенов	Диане-35 Жанин Ярина Верошпирон (спиронолактон) Флутамид Финастерид Ципротерон
Устранение гиперандрогении	Аналоги ГнРГ Глюкокортикоиды
Применение ингибиторов стероидогенеза	Медроксипрогестерон Кетоканазол
Снижение массы тела	Диета, ксеникал, сибутрамин
Удаление волос	Временное Постоянное (электрофототрихотомия)

Кроме комбинированных оральных контрацептивов применяют антагонисты андрогенов.

Спиронолактон ингибирует на клеточном уровне 5α -редуктазу и снижает скорость превращения тестостерона в дигидротестостерон.

Спиронолактон — антагонист альдостерона и калийсберегающий диуретик, обладает мощным периферическим антиандрогенным действием, ингибирует связанные с цитохромом

R450 ферменты, которые участвуют в стероидогенезе в яичниках и надпочечниках. Спиринолактон подавляет выработку тестостерона и усиливает его метаболический клиренс. Клиническая эффективность препарата зависит от применяемой дозы, терапевтическая доза составляет 50–200 мг/сут, а его лечебное действие начинается с дозы 25–50 мг.

Побочные эффекты. Препарат обладает легкой прогестагенной активностью и может вызывать нарушение менструального цикла по типу полименореи в 80% случаев. Для предотвращения этого действия препарат назначается совместно с КОК. Прием препарата в дозе 200 мг/сут может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами в виде тошноты, рвоты, диареи, дискомфорта в брюшной полости. Такие явления наблюдаются примерно у 20% женщин. В 40% случаев бывают неврологические симптомы в виде головной боли, головокружения, спутанности сознания, а также признаков мастодинии. Диуретическое действие спинолактона редко оказывается клинически значимым. В начале приема препарата необходимо контролировать артериальное давление и уровень калия в крови, особенно при приеме больших доз препарата.

Ципротерона ацетат — прогестин, блокирующий рецепторы андрогенов на клеточном уровне. Препарат — мощный прогестаген, обладает слабым кортикостероидоподобным действием. Благодаря высокой липофильности препарата его прогестагенная активность сохраняется длительное время. Подавляет выработку гонадотропинов и снижает секрецию андрогенов в яичниках.

Побочные эффекты. Ципротерон-ацетат может привести к увеличению массы тела, прием препарата может сопровождаться головными болями, отеками, утомляемостью, лабильностью настроения, снижением либидо, болезненностью молочных желез. В отдельных случаях при приеме больших доз препарата (> 200 мг/сут) возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Из-за высокой липофильности препарата в течение 3 мес. после окончания его приема больным не рекомендуется беременность.

Циметидин — антагонист гистаминовых рецепторов, блокирующий действие андрогенов на клеточном уровне.

Дезогестрел, метродин повышают уровень ГСПГ и тем самым связывают тестостерон и делают его биологически неактивным.

Флутамид — это нестероидный антиандроген, применяемый при раке предстательной железы. Он связывается с рецепторами андрогенов, в меньшей степени подавляет синтез тестостерона. Назначается в дозах 250 мг 2 р/сут и при этой дозе эффект наилучший. В таких дозах препарат можно применить 3–6 мес. Установлено, что при отсутствии эффекта от комбинированных оральных препаратов добавление флутамида приводит к улучшению результата терапии: уменьшается оволосение, снижается уровень андростендиона, дигидротестостерона, ЛГ и ФСГ. Учитывая гепатотоксичность препарата, особенно выраженную при приеме 750 мг/сут флутамида и выше крайне важен мониторинг печеночных тестов в период терапии. Из побочных эффектов применения комбинированных оральных контрацептивов и флутамида следует отметить сухость кожи, приливы, повышение аппетита, головную боль, головокружение, нагрубание молочных желез, снижение полового влечения и т.д.

Финастерид — обладает антиандрогенным действием путем ингибирования активности 5 α -редуктазы, что в свою очередь ингибирует процесс превращения тестостерона в более мощный андроген — дигидротестостерон. Финастерид прежде всего ингибирует активность 5 α -редуктазы II типа, но на развитие гирсутизма оказывают действие 5 α -редуктазы I и II типов, поэтому действие препарата оказывается частично эффективным. Препарат не оказывает действия на рецепторы андрогенов. Применяется препарат в дозе 5 мг/сут внутрь и оказывает такой же антиандрогенный эффект, как и спиронолактон: уменьшает оволосение при гиперандрогении и при этом не вызывает значительных побочных эффектов. Для оценки эффективности препарата требуется длительное время, поскольку каждый цикл роста волос на лице занимает 2–3 мес. и влияние финастерида на рост волос становится очевидным лишь после 4–6 мес. лечения.

Кетоконазол. Основное свойство этого препарата — подавление стероидогенеза в надпочечниках. Применяется в дозе 200 мг/сут, что сопровождается значительным снижением уров-

ня андростендиона, общего и свободного тестостерона в сыворотке крови. Снижение уровня андрогенов приводит к ослаблению или устранению оволосения.

Медроксипрогестерон обладает достаточно выраженным эффектом при гирсутизме. Действие этого препарата связано с гипоталамо-гипофизарной областью, приводит к подавлению секреции гонадолиберина и гонадотропинов, в результате чего снижается уровень тестостерона и эстрогенов. Препарат действует и на уровень глобулина, связывающего половые гормоны, приводит к снижению содержания последнего. Несмотря на снижение уровня ГСПГ, уровень свободного тестостерона также снижается (Jeppsson S. et al., 1982).

Медроксипрогестерон назначается в дозе 20–40 мг/сут внутрь или 150 мг внутримышечно 1 раз в 6–12 нед. При этом 95% больных отмечают уменьшение гирсутизма. Препарат обладает побочными действиями, которые проявляются в следующем: аменорея, головная боль, отеки, повышение массы тела, депрессия, изменение биохимических показателей функции печени.

Аналоги ГнРГ действуют на функциональное состояние яичников, подавляют секрецию эстрогенов, андрогенов. Эти препараты в итоге приводят к развитию обратимой медикаментозной кастрации, что сопровождается ослаблением гирсутизма (Falsetti L., Pasinetti E., 1994). Но применение аналогов ГнРГ более 6 мес. приводит к развитию симптоматики постменопаузального периода (приливы, ощущение жара, сухость влагалища, диспареуния, остеопороз). Назначение одновременно с аналогами ГнРГ, КОК или эстрогенов предупреждает развитие вышеуказанной симптоматики.

Глюкокортикоиды. При повышенном уровне дегидроэпиандростерона и 17-гидроксипрогестерона в крови назначают глюкокортикоиды. Указанные препараты приводят к снижению содержания андрогенов в сыворотке крови за счет уменьшения их надпочечниковой фракции, что достигается угнетением выработки адренокортикотропного гормона и опосредованной им секреторной деятельности надпочечников. Известно, что у многих пациенток с СПКЯ с проявлениями гирсутизма имеется разной степени гиперандрогения надпочечникового генеза, поэтому воз-

можно применение глюкокортикоидов у этих больных. Но трудности в подборе оптимальной дозы препарата, снижающей продукцию андрогенов в надпочечниках и в то же время не вызывая развитие симптомов избытка глюкокортикоидов (увеличение массы тела, депрессия), повышение инсулинорезистентности делает использование глюкокортикоидов при СПКЯ неоправданным. Наиболее эффективен среди этой группы препаратов и наиболее часто используется дексаметазон, который назначают в дозе 0,25–0,5 мг внутрь на ночь каждый день, а в некоторых случаях и через день. На фоне приема дексаметазона уменьшается гирсутизм и одновременно с этим исчезают и другие симптомы гиперандрогении. При назначении больным дексаметазона необходимо контролировать уровень кортизола крови, так как возможно подавление гипофизарно-надпочечниковой системы. В целях предупреждения развития синдрома экзогенного Кушинга дозу дексаметазона не следует увеличивать более 0,5 мг/сут.

Метформин — бигуанид — подавляет образование глюкозы в печени и увеличивает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым способствует снижению его секреции.

У женщин с СПКЯ препарат снижает выраженность гиперандрогении и корригирует нарушения выработки гонадотропинов. Препарат способствует восстановлению менструального цикла, овуляции и фертильности. Прием в дозе 1500–2500 мг/сут вызывает повышение уровня ГСПС в крови.

Комбинированные оральные контрацептивы. Эффективность КОК при гирсутизме доказана, поэтому для многих женщин они являются препаратами выбора. КОК подавляют секрецию ЛГ и тем самым опосредованную ЛГ выработку андрогенов в яичниках.

Эстрогенный компонент КОК повышает продукцию ГСПС и тем самым снижает уровень свободного тестостерона.

Прогестероновый компонент контрацептива обеспечивает регуляцию цикла и предотвращает развитие гиперплазии эндометрия.

Побочные эффекты. Увеличение массы тела, эмоциональная лабильность и болезненность молочных желез.

Противопоказания. Перенесенный ранее венозный тромбоз и ожирение, которое также увеличивает риск тромбоза.

Относительные противопоказания — артериальная гипертензия, наследственность, отягощенная раком молочной железы и тромбоэмболией.

Общие мероприятия по лечению гирсутизма:

- снижение массы тела может способствовать нормализации менструального цикла;
- для обесцвечивания волос на лице и на теле применяется перекись водорода;
- для временного удаления волос применяются выщипывание, бритье, удаление волос с помощью воска и депиляторных кремов, которые дают временный эффект и могут вызвать воспаление волосяных фолликулов;
- единственным эффективным физическим методом, позволяющим удалять волосы, является электролиз. Следует отметить, что процедура дорогостоящая, болезненная и бывают случаи роста волос из разрушенных волосяных луковиц.

Глава 5

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЯИЧНИКОВ

Яичниковая недостаточность может быть обусловлена аутоиммунным процессом и явиться частью аутоиммунного полигландулярного синдрома. В литературе приводятся данные о частоте обнаружения аутоантител при синдроме резистентных яичников (СРЯ) (Amin E. et al., 1980). В целом аутоиммунные заболевания наблюдаются у 20% пациентов. Часто первичная яичниковая недостаточность выявляется при таких типичных аутоиммунных заболеваниях, как тиреоидит Хашимото, базедова и аддисонова болезни, сахарный диабет типа 1. Изредка СРЯ сочетается с миастенией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, ревматоидным артритом, витилиго, аутоиммунной гемолитической анемией и другими аутоиммунными заболеваниями. В сыворотке крови больных с первичной яичниковой недостаточностью можно обнаружить аутоантитела к строме яичников. Неясно, имеют ли они первичное или вторичное происхождение. То же самое можно сказать и о клеточных аутоиммунных процессах с лимфоцитарной инфильтрацией яичников. Об иммунологической причине преждевременной яичниковой недостаточности свидетельствуют статистически достоверные корреляции между этим состоянием и некоторыми антигенами лейкоцитов человека (HLA) (Bakimer et al., 1994).

А.И. Гус и соавт. (2005) развитие аутоиммунного процесса, приводящего к недостаточности яичников, представляют следующим образом: под влиянием внешних факторов (некоторые вирусы и ферменты ДНК, другие экзогенные вещества и соединения) лимфоциты приобретают аномальную чувствительность к различным белкам, которые выступают в качестве аутоантигенов, взаимодействующих с Т-лимфоцитами и образующих эпитопы с молекулами антигенов системы HLA. После такого комплексирования с молекулами II класса системы HLA антигены «представляются» Т-лимфоцитами, что является сигналом к инициации иммунного ответа и потенциальной причиной деструкции яичников.

Клиническая картина. У больных наблюдается снижение уровня эстрогенов, появляются приливы, сухость во влагалище. При физикальном исследовании обнаруживают атрофический вагинит, уменьшение или отсутствие шеечной слизи. Эти симптомы наблюдаются примерно у 50% больных с недостаточностью яичников. Существует множество причин яичниковой недостаточности, но в большинстве случаев установить их не удается. Преждевременная яичниковая недостаточность нередко имеет интермиттирующий характер, и на ее ранней стадии может происходить овуляция. По литературным данным, ни одна лечебная методика при преждевременной яичниковой недостаточности не оказывается эффективной в плане наступления спонтанной беременности, и для этой цели бывает необходимо применение вспомогательной репродуктивной технологии (донорской яйцеклетки). У некоторых больных функция яичников впоследствии восстанавливается. Частота наступления беременности после постановки диагноза составляет, по данным разных авторов, 0,09–8,2% (Raj S.G. et al., 1982).

Лечение, как и при любой яичниковой недостаточности, — заместительная гормональная терапия половыми стероидами или пероральная гормональная комбинированная терапия: ярина, белара, жанин, эстрожель, утрожестан и др. Применение такого метода лечения является профилактикой остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые развиваются на фоне эстрогенного дефицита. При наличии устойчивой симптоматики

дефицита андрогенов (снижение либидо, апатия) назначают андрогензаместительную терапию.

5.1. СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром обусловлен отсутствием чувствительности рецепторов на клетках яичников к гонадотропинам (Kim M.H., 1974; Coulam D.W. et al., 1982). У таких больных, как правило, жизнеспособные фолликулы в яичниках сохранены. Длительное время СРЯ и СИЯ относили к необратимым состояниям. Однако было отмечено восстановление менструальной функции у некоторых больных. В 80-х годах прошлого века было предложено разделить синдром резистентных яичников, при котором происходит спонтанное восстановление овуляции, от синдрома истощенных яичников, когда имеет место необратимое прекращение их функции (Lami T. et al., 2000). В последние годы предложено называть СИЯ и СРЯ преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). Частота встречаемости данной патологии колеблется от 1 до 3%, составляя 4–18% в структуре вторичных аменорей (Anasti J.N., 1998; Lamp I. et al.; Conway G.S., Goswami D., 2007). Формирование ПНЯ варьирует в зависимости от этнической принадлежности: у женщин азиатского происхождения риск ее развития ниже, у афроамериканок выше в сравнении с женщинами белой расы. Согласно современным воззрениям, преждевременная яичниковая недостаточность может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушения фолликулогенеза или ускорения апоптоза и атрезии фолликулов. Точная природа ПНЯ неясна. Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, психогенные факторы внешней среды, а также дефекты в структурах гонадотропинов (Conway G.S., 2000; Fenishel P. et al., 2000). Считается, что синдром резистентных яичников — результат дефекта рецепторного комплекса ЛГ/ФСГ. В большинстве случаев это временное состояние. Кариотип у этих больных 46XX. Ввиду того, что яичники не чувствительны к гонадотропинам и не секретируют половые стероиды, то и не подавляют функцию гипофиза. Синдром резистентных яичников

является довольно редким заболеванием, возникает у женщин моложе 38 лет, имевших в прошлом нормальную менструальную и генеративную функции. При СРЯ возможно не только спонтанное восстановление овуляции, но и наступление беременности у 5–10% женщин иногда через много лет от начала заболевания (van Kasteren J.M., Schoemaker J., 1999).

Клиническая картина. Как правило, первые менструации у больных с синдромом резистентных яичников наступают своевременно. Заболевание начинается либо с аменореи, либо с олигоменореи, которая продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет. Через 1–2 мес. после наступления аменореи появляются «приливы» жара к голове, общая слабость, головная боль, нарушение сна, раздражительность, сухость влагалища, быстрая утомляемость, снижение работоспособности. Увеличивается риск развития остеопороза, формирования сердечно-сосудистой патологии. Все больные с СРЯ правильного телосложения, женского фенотипа. Гипоплазии молочных желез не наблюдается. При гинекологическом осмотре матка и яичники уменьшены в размере, отмечается снижение эстрогенной реакции слизистых, отсутствие симптома «зрачка».

Диагностика. Функция яичников при СРЯ снижена, кольпоцитологическое исследование в пределах 0–10%, в исследованиях слизи присутствуют базальные и парабазальные клетки вагинального эпителия. Ректальная температура монофазная. УЗИ исследование показывает уменьшенные в размерах матку и яичники. При гистологическом исследовании биоптатов яичников обнаруживаются нормальные фолликулы.

Гормональные исследования выявляют низкий уровень эстрогенов при выраженном повышении содержания ФСГ, который в 3 раза превышает овуляторный уровень последнего и в 15 раз базальный уровень этого гормона у здоровых лиц того же возраста.

Концентрация ЛГ у больных с СРЯ приближается к уровню его в период овуляторного пика и в 4 раза выше базальной секреции гормона у здоровых лиц.

Проба с прогестероном у всех больных отрицательная, что указывает на недостаточную эстрогенную стимуляцию эндометрия.

Проба с эстроген-гестагенными препаратами у всех больных приводит к улучшению состояния и появлению менструально-подобной реакции.

Проба с кломифеном (по 100 мг в течение 5 дней) не приводит к стимуляции функции яичников. При введении МЧГ (менопаузального человеческого гонадотропина) или ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) активация гипоталамо-гипофизарной системы также не наблюдается.

При введении ЛГ-РГ (100 мкг внутривенно) отмечается увеличение исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ, что указывает на сохранение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы при синдроме резистентных яичников.

При анализе рентгенограмм выраженных изменений черепа и турецкого седла не удается выявить. На ЭЭГ у некоторых больных выявляются нарушения, характерные для патологии гипоталамических структур.

После введения эстрогенов отмечается снижение гонадотропных гормонов гипофиза, что свидетельствует о сохранности и функционировании механизма обратной связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми стероидами.

По данным Г.П. Корневой и соавт. (1975), у больных с СРЯ наряду с повышением содержания гонадотропных гормонов гипофиза выявлен сниженный уровень дофамина и слегка повышенный — серотонина крови. Коэффициент соотношения дофамин/серотонин равняется 1.

Таким образом, синдром резистентных яичников характеризуется первичной или вторичной аменореей, бесплодием, нормальным развитием вторичных половых признаков, умеренной гипоэстрогенией и повышением уровня гонадотропных гормонов гипофиза. Этот синдром встречается редко. Морфологически яичники при этом гипопластичны, но правильно сформированы. В корковом слое достаточное количество примордиальных фолликулов и единичные зреющие фолликулы с 1–2 рядами клеток гранулезы. Полостные и атретические фолликулы, а также желтые и белые тела не встречаются.

Предполагают аутоиммунную природу заболевания с образованием антител к рецепторам для гонадотропинов, т.е. имеется дефект мембранных рецепторов.

Лечение. Проводится заместительная гормональная терапия половыми (ЗГТ) гормонами. При назначении ЗГТ в основном избирается циклический режим назначения (сочетание эстрогенов и гестагенов), соблюдая физиологическое соотношение эстрогенов (эстрадиол/эстрон) в плазме крови, характерное для данного возраста.

При длительной аменорее вначале проводится лечение эстрогенами (эстрогенизация). При этом используют следующие виды натуральных эстрогенов: конъюгированный эстроген перорально в дозе 0,625 мг/сут, эстрадиола валериат — 2 мг/сут, 17 β -эстрадиол — 2 мг/сут в виде пероральных или парентеральных форм. Обладая системным влиянием, вышеперечисленные препараты демонстрируют высокую эффективность в коррекции ранних, средневременных и поздних обменных нарушений, обусловленных эстрогенным дефицитом. После 2–3 курсов терапии эстрогенами, при проведении которой общее самочувствие больных улучшается, переходят на комбинированные пероральные контрацептивы (микродозированные — ярина, жанин и др.). Назначаются эти препараты по 1 таб. 1 раз в день в вечерние часы в течение 21 дня.

Для профилактики сердечно-сосудистой патологии и остеопороза ЗГТ в любом возрасте должна проводиться не менее 5–6 лет в непрерывном режиме. Но при пероральном приеме эстрогенов наблюдается отрицательное их влияние на печеночные факторы коагуляции, что отрицательно сказывается на свертывающей системе крови и повышает риск тромбоэмболических осложнений. Кроме того, пероральный прием эстрогенов приводит к повышению уровня триглицеридов и способствует повышению артериального давления.

С этих позиций целесообразно применять гормональные препараты парентерально, которые лишены недостатков оральных лекарственных средств, используемых для ЗГТ. В этом плане заслуживает внимания препарат эстрожель — гидроалкогольный гель, содержащий натуральный 17 β -эстрадиол, который выпускается в тубах со шпатель-дозатором и во флаконах с дозирующим устройством. Одна доза эстрожеля, выпускаемого в тубах, содержит 1,5 мг 17 β -эстрадиола. Аппликацию эстрожеля рекомендуется проводить на таких удобных и легкодоступных участках, как руки, плечи и предплечья. При этом обеспечиваются физиологически стабильные концентрации эстрогена и эстрадиола в плазме крови уже с 3-х суток

и держится на постоянном уровне, которые имеются у женщины в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла.

Для профилактики гиперпластических процессов эндометрия терапию эстрогенами следует сочетать с приемом гестагенов. Бесспорным преимуществом обладает микронизированный прогестерон утрожестан ввиду наличия формы влагалищного применения, что гарантирует быструю абсорбцию препарата, первичное прохождение лекарственного средства через матку и эндометрий, сниженную концентрацию в общем кровотоке, отсутствие общего системного воздействия.

Ввиду того что у части больных с СРЯ имеются симптомы гипоандрогении, считается целесообразным назначать препараты андрогенов (Burger H., Davis S., 1998). Так, S.N. Kalantaridou при лечении таких больных наряду с ЗГТ назначает трансдермально 150 мг тестостерона. Следует отметить, что при проведении лечения не следует добиваться только менструальноподобной реакции, а следует добиться купирования всей имеющейся симптоматики. Одновременно проводятся профилактические мероприятия для предупреждения изменений в костной и сердечно-сосудистой системе. Лечение следует продолжать до возраста естественной менопаузы. Лечение таких больных — своеобразная профилактика атеросклероза, инфаркта миокарда, остеопороза.

5.2. ЛУЧЕВАЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ

К яичниковой недостаточности приводят лучевая и химиотерапия (особенно с использованием алкилирующих средств, например циклофосфида), инфекция, нарушение кровоснабжения яичников во время операции. Действие циклофосфана приводит к истощению фолликулярного аппарата яичников путем активации процесса апоптоза, который, в свою очередь, приводит к стойкой атрезии фолликулов. В норме процесс атрезии фолликулов протекает в циклическом режиме.

Для кастрации обычно достаточно облучить яичники в суммарной очаговой дозе 8 Гр. После 40 лет к яичниковой недостаточности может привести облучение в суммарной очаговой дозе 1,5 Гр. Препараты, применяемые в онкологии и обладающие цитотоксическим и антимиотическим эффектом, также сопровождаются угнетением функции яичников (Burgne J. et al., 1987).

Глава 6

ВТОРИЧНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Вторичный гипогонадизм обусловлен болезнями гипоталамуса или гипофиза и характеризуется низким уровнем гонадотропных гормонов (Dunaif A., 1995). Вторичный гипогонадизм может быть спорадическим и наследственным. Следует иметь в виду при диагностике заболевания, что снижение уровня гонадотропинов может наблюдаться в норме в препубертатном периоде. Диагноз заболевания можно поставить ретроспективно после исключения заболеваний, приводящих к вторичному гипогонадизму и наступлению полового развития.

6.1. СИНДРОМ КАЛЛМАННА

В 1944 г. был описан синдром, в основе которого лежит нарушение секреции гонадолиберина, вследствие чего нарушается секреция гонадотропинов в гипофизе. Дефицит ЛГ и ФСГ обуславливает недостаточную секрецию половых стероидов в яичниках, а у мужчин приводит к отсутствию сперматогенеза и синтеза тестостерона. У эмбриона с синдромом Каллманна миграция предшественников ГнРГ-нейронов из обонятельного эпителия носа к месту своей конечной локализации в базальном гипоталамусе нарушается, и эти нейроны не покидают обонятельного эпителия и поэтому не стимулируют гонадотропные клетки гипофиза

(Schwanztl-Fukuda et al., 1989). Этот синдром был описан Каллманном и носит его имя (Kallmann F.J. et al., 1944). В первоначальном варианте он объединял anosмию, гипогонадизм и цветовую слепоту у мужчин. Позже синдром Каллманна был описан и у женщин. Основные признаки этого синдрома: anosмия или гипосмия и вторичный гипогонадизм. Гипогонадизм при синдроме Каллманна обусловлен нарушением образования в обонятельных плакодах нейронов, секреторирующих гонадолиберин, и их последующая миграция в гипоталамус (Pasquali R. et al., 1989). Описан дефект гена, кодирующего белок, который облегчает миграцию этих нейронов в гипоталамус (Comparotto G. et al., 1982). Этот ген локализуется на X-хромосоме, поэтому его дефект приводит к синдрому Каллманна, наследуемому сцепленно с полом. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов обычно сочетается с дефектами срединных структур головного мозга.

Генетические исследования и семейный анамнез выявляют наследственный характер синдрома Каллманна у небольшого процента больных (Meschede and Horst, 1999). В 65% случаев речь идет о спорадическом заболевании. Родословные больных с семейным анамнезом заболевания указывают на аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой рецессивное наследование (Waldstreichner et al., 1996), идентифицирован и ответственный ген, который расположен на коротком плече X-хромосомы и называется KAL-1.

Клиническая картина. При осмотре больных отсутствуют признаки полового развития, иногда возможно незначительное развитие молочных желез. Отмечается первичная аменорея. Яичники обычно маленькие, большинство фолликулов примордиальные. Уровни гонадотропных гормонов в крови очень низкие, хотя доступны исследованию, соответственно снижены и уровни половых стероидов.

Второй важный признак синдрома Каллманна — anosмия, которая обусловлена аплазией или гипоплазией обонятельных луковиц. Больные не чувствуют запахов только ароматических веществ, в то же время реакция на раздражители слизистой сохраняются.

При указанном синдроме возможны различные пороки развития (Waldstreichner et al., 1996). У 7–10% больных отмечаются

нарушение слуха, заячья губа или готическое небо, синкинезия конечностей или односторонняя аплазия почек.

Диагностика. Ввиду того, что синдром Каллманна генетически обусловленное заболевание, необходимо в первую очередь выяснить семейный анамнез. Больных специально расспрашивают о родственниках, страдающих гипогонадизмом, бесплодием или anosmией.

У больных исследуются в крови базальные уровни ЛГ, ФСГ, половых стероидов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона). Кроме того, определяется содержание пролактина, ТТГ, АКТГ, ИФР-1, соматотропина, тиреоидных гормонов, кортизола, что позволяет установить состояние других гипоталамо-гипофизарных осей.

В типичных случаях синдрома уровни ЛГ, ФСГ и половых стероидов резко снижены. Гонадотропины не реагируют на введение ГнРГ. Для исключения первичной патологии гипофиза проводится импульсное введение (в течение 7 сут, каждые 90–120 мин с помощью портативного насоса) ГнРГ, после чего гонадотропины дают отчетливую физиологическую реакцию на одноразовое введение ГнРГ. Последний факт указывает на локализацию патологического процесса в гипоталамусе. Если же после предварительного введения ГнРГ гонадотропины сохраняют резистентность к одномоментному введению ГнРГ, то следует считать, что имеется первичная патология гипофиза.

У некоторых больных с синдромом Каллманна базальный уровень ФСГ определяется на нижней границе нормы, а содержание ЛГ отчетливо снижено.

При постановке диагноза синдрома Каллманна важное значение имеет определение состояния обоняния. Для этого проводят тестирование с использованием стандартных наборов пахучих веществ или больному предлагают закрыть глаза и узнать пахучее вещество. Как было указано выше, такие больные хорошо различают раздражители слизистой и вкусовые стимулы.

Обязательно при обследовании таких больных УЗИ органов малого таза и МРТ гипоталамо-гипофизарной области. При УЗИ органов малого таза выявляются уменьшенные в размерах внутренние половые органы.

Лечение. Если больная не желает иметь ребенка, то проводят заместительную гормональную терапию эстрогенами и прогеста-

генами. Если же у больной имеется желание родить ребенка, то вводят аналоги ГнРГ в импульсном режиме (диферелин). Такой вид терапии — наиболее физиологичен для индукции овуляции (Crowley W.F., Jr. Jameson J.L., 1992).

Дефицит нескольких гормонов гипофиза, приводящий к вторичному гипогонадизму, обычно обусловлен патологией гипоталамуса. Он может быть как наследственным, так и спорадическим.

К вторичному гипогонадизму приводят некоторые опухоли гипоталамуса или гипофиза. У детей часто встречаются **краниофарингиомы**. Эти опухоли обычно локализируются супраселлярно. Они могут длительное время оставаться бессимптомными и/или проявляются головной болью, нарушением зрения, задержкой роста или полового развития, несахарным диабетом. При офтальмологическом исследовании выявляются нарушение полей зрения, отек дисков и атрофия зрительных нервов. Гипоталамус при этом может быть полностью или частично разрушен краниофарингиомой, туберкулезом или саркоидозом. Кроме того, данные заболевания могут вызвать местные неврологические симптомы.

Как было указано выше, менструальный цикл обеспечивается циклической секрецией гонадолиберина и гонадотропных гормонов гипофиза. Опухоли гипоталамуса и гипофиза разрушают их ткань и нарушают секрецию указанных гормонов, так же как и других гормонов этой области. Поэтому у таких больных с объемными образованиями гипоталамуса и гипофиза развивается вторичный гипогонадизм с аменореей и другими эндокринными нарушениями.

Лечение опухолей (операция или лучевая терапия) может само по себе нарушать секрецию гормонов гипоталамуса или гипофиза.

6.2. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (гипопитуитаризм) — синдром, развивающийся в результате деструкции аденогипофиза с последующим стойким снижением выработки тропных гормонов и нарушением функции периферических эндокринных желез.

Встречается относительно редко. Для его развития требуется разрушение большей части гипофиза (так как при небольшом разрушении ткани гипофиза клинические проявления не возникают).

Этиология. Причинами недостаточности гипофиза могут быть опухоли (гормонально-активные и гормонально-неактивные аденомы гипофиза), метастазы в гипофиз или ножку гипофиза, инфаркты гипофиза, инфильтративные процессы (аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит и гранулематозы), а также последствия хирургических или лучевых вмешательств в области гипофиза. Послеродовой некроз гипофиза, или синдром Шихана, возникает при кровотечениях во время родов. К редким причинам гипопитуитаризма относятся диабетическая ангиопатия и серповидноклеточная анемия. К гипофизарной недостаточности могут приводить травмы, инфекции, гемохроматоз и сосудистые нарушения.

Патогенез. Основная роль для развития гипопитуитаризма принадлежит недостаточной продукции тропных гормонов и гормона роста. При гипопитуитаризме в первую очередь снижается секреция гонадотропных гормонов, а также АКТГ и ТТГ, что сопровождается развитием гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности. Снижение продукции соматотропина приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов. Примерно у 25% больных отмечается выраженное снижение массы тела. Возникновение гормональной недостаточности наблюдается при разрушении более 75% ткани гипофиза.

Один из первых признаков гипопитуитаризма — нарушение менструального цикла вследствие выпадения секреции ЛГ и ФСГ.

При появлении других опухолей — соматотропиномы, кортикотропиномы, тиротропиномы, пролактиномы (опухоли, секретирующие СТГ, АКТГ, ТТГ и пролактин) — также нарушается менструальный цикл, так как они нарушают импульсную секрецию гонадолиберина. Нарушается и функция нейрогипофиза, что приводит к развитию несахарного диабета (при пангипопитуитаризме).

Импульсная секреция гонадолиберина регулируется половыми стероидами и медиаторами. Эндогенные опиоиды, корти-

колиберин, мелатонин и γ -аминомасляная кислота ингибируют, а катехоламины, ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид стимулируют секрецию гонадолиберина. Дофамин и серотонин оказывают на нее разное действие (Genazani A.R. et al., 1991). При недоедании, чрезмерной физической нагрузке, психических расстройствах и хронических заболеваниях импульсная секреция гонадолиберина подавляется, что приводит к нарушениям менструального цикла. Снижение секреции гонадолиберина наблюдается при других эндокринных заболеваниях, например при гиперпролактинемии, болезни Иценко—Кушинга и акромегалии. При тяжелых нарушениях импульсной секреции гонадолиберина у больных возникает аменорея, при нарушениях средней тяжести — ановуляция и при легких формах нарушения секреции гонадолиберина — недостаточность желтого тела.

Клиническая картина. Как было указано выше, клиническая картина гипопитуитаризма зависит от объема деструкции передней доли гипофиза.

В большинстве случаев первыми снижаются соматотропная и гонадотропная функции гипофиза, а затем включается тиреотропная и адренокортикотропная недостаточность. В некоторых случаях одним из первых симптомов является нарастающая потеря массы тела, которая в тяжелых случаях может достигнуть 30 кг. Похудание обычно равномерное. Отмечается атрофия мышц, уменьшение объема внутренних органов.

Кожа больных истончается, сморщивается и шелушится, становится бледно-желтушной. Один из важных симптомов гипопитуитаризма — исчезновение волос в подмышечной впадине и на лобке. На лице и в естественных складках кожи появляется грязно-землистая пигментация. В то же время депигментируются соски и кожа в области промежности. У больных появляется ломкость и выпадение волос. Отеков, как правило, не бывает.

Выпадение тиреотропной функции гипофиза приводит к развитию вторичного гипотиреоза. При выраженной недостаточности кортикотропной функции гипофиза развивается надпочечниковая недостаточность. Развитие гонадотропной недостаточности — один из ведущих симптомов гипопитуитаризма. Нарушение регуляторной функции гипофиза в результате недостаточности гонадотропинов приводит к снижению или полному

выпадению регуляции яичников, что приводит к аменорее. Наружные и внутренние половые органы, молочные железы атрофируются. У мужчин исчезают вторичные половые признаки, атрофируются внутренние и наружные половые органы. Снижается уровень тестостерона, устанавливается олигозооспермия.

В типичных случаях диагноз гипопитуитаризма не представляет затруднений, особенно когда симптомокомплекс синдрома появляется после осложненных родов или связан с другой какой-либо причиной, приведшей к развитию гипотиреоза, гипокортицизма и гипогонадизма.

Диагноз гипопитуитаризма помогает установить проведение ряда исследований. При анализе крови устанавливается нормо- или гипохромная анемия, иногда лейкопения с эозинофилией и лимфоцитозом. У некоторых больных выявляется низкий уровень глюкозы в крови, а гликемическая кривая может носить уплощенный характер. Определение уровня тропных гормонов гипофиза, а именно АКТГ, ТТГ, СТГ, ЛГ и ФСГ, выявляет их низкие уровни в крови и моче. Концентрация кортикостероидов в крови и моче также снижена. Проба с АКТГ оказывается положительной в начале заболевания, а затем наступает сниженная реактивность надпочечников на введение АКТГ. У женщин в результате снижения гонадотропной функции гипофиза отмечается аменорея со сниженным уровнем эстрогенов, а у мужчин — тестостерона в крови и моче.

Дифференциальный диагноз гипопитуитаризма необходимо произвести с заболеваниями, которые протекают с похуданием или истощением. Это злокачественные опухоли, туберкулез, энтероколиты, спру, порфирия. Следует отметить, что истощение при указанных заболеваниях является исходом и не развивается в начале как при гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При анемии иногда дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями крови, а при наличии гипогликемии с инсулиномой — опухолью поджелудочной железы.

Низкий уровень ТТГ позволяет дифференцировать вторичный гипотиреоз от первичного.

Потеря массы тела при гипопитуитаризме дает основание для дифференциальной диагностики с психогенной или нервной анорексией, возникающей часто у молодых девушек в свя-

зи с активным желанием похудеть и насильственным отказом от приема пищи. В некоторых случаях этот симптомокомплекс возникает после психотравматической конфликтной ситуации. У этих больных уже в начале заболевания имеется аменорея.

Затем наступает атрофия половых органов, молочных желез. При исследовании уровня тропных гормонов гипофиза удается выявить нормальные, повышенные или сниженные их уровни. Но проведение стимулирующих гормональных проб сопровождается нормальным выбросом соответствующих гормонов.

Лечение. В первую очередь лечение гипоталамо-гипофизарной недостаточности должно быть направлено на устранение причины заболевания. Если причиной заболевания является опухоль или киста, которая вызывает деструкцию гипофиза, следует прибегнуть к радикальному методу лечения (хирургическому или лучевому).

При назначении заместительной гормональной терапии следует начинать с компенсации вторичного гипокортицизма. Для этой цели назначают глюкокортикоиды. Минералокортикоиды при этом не назначают, так как вторичная недостаточность надпочечников не сопровождается их недостаточной продукцией. После снятия гипокортицизма назначают препараты для лечения гипотиреоза. Для этой цели назначается L-тироксин, прием которого начинают с дозы в 25 мкг с последующим увеличением. Гонадотропная недостаточность компенсируется пероральными комбинированными препаратами. При наличии выраженной соматотропной недостаточности назначают препараты гормона роста.

Глава 7

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Синдром гиперпролактинемии — повышение уровня пролактина в крови.

Пролактин был впервые открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция в экстрактах гипофизов коров. Пролактин — гормон, который синтезируется в лактотропоцитах, расположенных в заднелатеральных отделах передней доли гипофиза.

Выявлены следующие основные изоформы циркулирующего в крови пролактина:

- малый пролактин (ММ около 23 кДа), обладает высокой рецепторной связывающей и биологической активностью;
- большой пролактин (ММ около 50 кДа), возможно состоит из димерной и тримерной форм;
- большой-большой пролактин (макропролактин) (ММ около 100 кДа).
- гликозилированная форма пролактина с ММ 25 кДа.

Последние две формы пролактина, видимо, имеют низкое сродство к рецепторам и обладают небольшой биологической активностью. При обнаружении таких изоформ в крови отсутствуют клинические признаки гиперпролактинемии.

Пролактин вырабатывается не только в клетках гипофиза, но и в клетках децидуальной ткани, иммунной системы и неко-

торых других органов и систем. У человека секреция пролактина носит пульсирующий характер — выявлены отчетливые изменения секреции пролактина в течение дня. Постоянное повышение секреции пролактина отмечается во время сна, независимо от того, когда это происходит, — днем или ночью.

В отличие от секреции других гормонов гипофиза, секреция пролактина регулируется гипоталамусом посредством ингибирующего фактора.

Основные ингибиторы секреции пролактина — дофамин, соматостатин, другой ингибирующий фактор, хотя и более слабый, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, гонадотропин-связывающий белок.

Ряд веществ стимулирует секрецию пролактина. К ним относятся: тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ), нейротензин, меланоцитостимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, ГнРГ, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), опиаты (энкефалин, β -эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин и ангиотензин II. Предшественники серотонина также усиливают секрецию пролактина, а блокада синтеза серотонина ингибирует его секрецию. Эндогенные опиоиды повышают секрецию пролактина путем торможения синтеза и секреции дофамина.

Нарушение механизмов регуляции секреции пролактина приводит к гиперпролактинемии. Незначительное повышение уровня пролактина может быть следствием функциональной дисрегуляции в ЦНС (при стрессе). Воздействие некоторых лекарственных препаратов могут привести к гиперпролактинемии. Одной из ее причин служит и первичный гипотиреоз. Даже гормонально-неактивные опухоли гипофиза могут сопровождаться гиперпролактинемией при нарушении кровообращения в портальной системе. Очень высокие уровни пролактина обычно бывают при пролактинсекретирующей аденоме гипофиза.

Распространенность пролактинсекретирующей аденомы довольно высока, и в последнее время выявляемость ее еще больше возросла. Но не установлено, связано ли это с совершенствованием методов исследования больных (КТ, МРТ головы, определение уровня пролактина в сыворотке крови). Чаще всего такие аденомы локализируются в боковых отделах передней доли гипо-

физа, где в наибольшем количестве присутствуют лактотрофы. Опухолевая ткань более мягкая, чем окружающая гипофизарная ткань, и отличается от нее по цвету будучи серыми, коричневыми или голубоватыми из-за кровоизлияний в опухоль.

Аденомы, секретирующие пролактин, подразделяются на микроаденомы (диаметр менее 1 см) и макроаденомы (диаметр более 1 см). Гиперпролактинемия, как правило, сопровождается гипогонадизмом и/или галактореей (Dalkin A.C., Marshall J.C., 1989).

Причина гипогонадизма при гиперпролактинемии — подавление выработки ГнРГ гипоталамусом и соответственно половых стероидов яичниками.

Основная функция пролактина как у женщин, так и у мужчин, — регуляция репродуктивной системы:

- в период беременности подготавливает молочные железы к лактации. Высокие уровни эстрогенов и прогестерона в этот период блокируют действие пролактина на клетки-мишени молочных желез, и лактация отсутствует. После родов уровни эстрогенов и прогестерона резко снижаются и снимается тормозящее их действие на периферические влияния пролактина, увеличивается количество рецепторов пролактина, и в железистой ткани молочных желез начинаются лактогенез и лактация;
- в послеродовом периоде стимулирует образование молока в молочных железах;
- поддерживает существование желтого тела и синтез прогестерона;
- наряду с гонадотропными гормонами участвует в созревании фолликула и наступлении овуляции.

Повышенная секреция пролактина бывает и физиологической. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается у женщин во время беременности, родов и в период кормления грудью, а также у новорожденных. Усиливается секреция пролактина во время ночного сна, стресса, полового акта, при раздражении сосков молочных желез, физических нагрузках, при приеме богатой белком пищи.

Классификация гиперпролактинемических состояний (Проскурина И.А., Романцова Т.И., 2001) является переработанным

вариантом, предложенная ранее Г.А. Мельниченко и Т.И. Романцовой (1999):

I. Гиперпролактинемический гипогонадизм:

1. Пролактиномы:
 - а) макроаденомы;
 - б) микроаденомы.

2. Идиопатическая гиперпролактинемия.

II. Гиперпролактинемия в сочетании с другими заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы:

1. Гормонально-активные аденомы гипофиза.
2. Гормонально-неактивные опухоли гипоталамо-гипофизарной области.
3. Синдром «пустого» турецкого седла.
4. Системные заболевания с вовлечением нейроэндокринной системы.
5. Заболевания сосудов.
6. Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия.
7. Лимфоцитарный гипофизит.

III. Симптоматическая гиперпролактинемия:

1. Поражение периферических эндокринных желез.
2. Прием некоторых лекарственных препаратов.
3. Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия.
4. Почечная, печеночная недостаточность.
5. Наследственные заболевания.
6. Психогенная гиперпролактинемия.

IV. Внегипофизарная продукция пролактина.

V. Бессимптомная гиперпролактинемия.

VI. Смешанные формы.

Наиболее частые причины гиперпролактинемии — пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (50% случаев) и идиопатическая форма гиперпролактинемии (30% случаев), когда отсутствуют изменения в турецком седле и прилежащей к нему области и отсутствуют другие заболевания и состояния, влияющие на секрецию пролактина (Melmed S. et al., 1986).

Клиническая картина. Гиперпролактинемия в первую очередь приводит к нарушениям в репродуктивной системе. Возможные механизмы этих нарушений:

- ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ;
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- повышенные уровни пролактина угнетают влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирует выработку ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению секреции эстрогенов;
- подавляет синтез прогестерона в клетках гранулезы (Мельниченко Г.А. и др., 2007).

Пролактин также может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию андрогенов в надпочечниках. Так, у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов — повышение уровня дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, что приводит к развитию симптомов гиперандрогении.

Один из основных симптомов гиперпролактинемии — нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, аменореи, ановуляции, недостаточности желтого тела. При гиперпролактинемии нарушение менструального цикла обусловлено изменениями во всех звеньях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В яичниках уменьшается число гранулезных клеток и нарушается связывание с ними ФСГ (Dorrington J., Gore-Lanton R.E., 1981), в результате чего снижается образование в них эстрадиола (McNatty K.P., 1979; Cutie R.E., Andino N.A., 1988), нарушается образование желтого тела и снижается секреция прогестерона (Adashi E.J., Resnik C.E., 1987; Demura R. et al., 1985). В гипоталамусе подавляется импульсная секреция гонадолиберина, что и приводит к ановуляции. Из-за ановуляции или недостаточности желтого тела у больных развивается бесплодие.

Галакторея имеет место примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией.

Различают лакторею I степени — единичные капли при сильном надавливании; II степени — струйно или обильные капли при несильном надавливании; III степени — спонтанное отделение молока.

Примерно у 30% больных с галактореей нет нарушений менструального цикла. При гиперпролактинемии галакторея отсутствует у большинства женщин, что может быть связано

с недостаточной стимуляцией молочных желез эстрогенами и прогестероном. По данным разных авторов гиперпролактинемия выявляется у 3–25% больных с синдромом поликистозных яичников (Minakami H. et al.; Murdoch A.P. et al., 1986).

Один из частых симптомов гиперпролактинемии — снижение либидо, отсутствие оргазма (фригидность).

У 20–25% женщин с гиперпролактинемией имеются симптомы гиперандрогении в виде акне и гирсутизма. Такое небольшое число больных с гиперандрогенией при наличии гиперпролактинемии, по-видимому, объясняется тем, что повышение уровня андрогенов происходит в основном за счет связанных форм, а увеличение концентрации свободного тестостерона и андростендиона наблюдается лишь у половины больных с гирсутизмом. Кроме того, пролактин подавляет активность фермента 5 α -редуктазы и тем самым превращение тестостерона в дигидротестостерон в волосяных фолликулах (Мельниченко Г.А. и др., 2007).

При гиперпролактинемии у больных кроме нарушений менструального цикла имеются другие клинические симптомы. Среди таких больных наиболее часто встречается ожирение, а некоторые больные предъявляют жалобы на быструю прибавку в весе.

У нелеченых больных с гиперпролактинемией отмечается уменьшение плотности костной ткани и развивается остеопороз, который сопровождается выраженными болями. Лечение гиперпролактинемии и нормализация уровня пролактина и половых стероидов в крови приводит к уменьшению резорбции костной ткани и ослабляет выраженность болей при этом.

Установлено также действие пролактина на β -клетки поджелудочной железы, что может сопровождаться инсулинорезистентностью.

У 20–30% женщин при гиперпролактинемии имеется склонность к депрессии, нарушение сна, а 15–25% — отмечают повышенную утомляемость, слабость, снижение памяти и т.д.

7.1. ПРОЛАКТИНОМА

Самые частые причины гиперпролактинемии — микропролактинома и гиперплазия гипофиза.

Одним из наиболее частых симптомов заболевания является головная боль, которая сопровождает больных с любой аденомой гипофиза. При супраселлярном росте опухоли и давлении на перекрест зрительных нервов снижается острота зрения и появляются нарушения его полей в виде битемпоральной гемианопсии, но могут встречаться и другие нарушения полей зрения, что зависит от локализации опухоли и направления ее роста. При микроаденомах и даже при макроаденомах зрительные нарушения возникают крайне редко. Крупные опухоли, растущие в боковом направлении, могут привести к нарушению III, IV и VI пары черепномозговых нервов, что приводит к параличу внеглазничных мышц, диплопии и потере зрения.

Галакторея — наиболее частый признак гиперпролактинемии, но встречается не у всех больных с аденомой гипофиза, и, кроме того, не у всех больных с галактореей имеются аденомы гипофиза.

В очень редких случаях больные с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза отмечают внезапное начало головных болей, быстрое нарастание дефектов зрения и острую недостаточность гипофиза, которое может привести к падению артериального давления, быстрой потере сознания, коме и смерти.

Примерно у 30% женщин с гиперпролактинемией при обследовании удастся выявить микропролактиному, большинство из которых имеют в диаметре меньше 1 см и характеризуются благоприятным прогнозом.

Пролактинома сопровождается повышением уровня дофамина в гипоталамусе, который подавляет секрецию ГнРГ и соответственно гонадотропинов, что и приводит к ановуляции и аменорее. В настоящее время наиболее информативный метод диагностики пролактином — лучевая диагностика патологии турецкого седла — КТ и МРТ.

Уровень пролактина в крови наиболее высокий при пролактиномах. Некоторые авторы указывают, что при высоких концентрациях пролактина микроаденомы обнаруживают практически у всех больных. Разница в частоте обнаружения пролактиномы у мужчин и женщин отсутствует, хотя клинические симптомы чаще обнаруживаются у женщин, чем у мужчин. Гиперпролактинемия диагностируется у женщин в 5 раз чаще.

При гиперпролактинемии в сочетании с олигоменореей или аменореей повышен риск развития остеопороза (Klibanski A. et al., 1988). В связи с этим при гиперпролактинемии и нарушении менструального цикла следует больным назначать заместительную гормональную терапию эстрогенами и прогестагенами. При микропролактиноме или гиперплазии гипофиза у больных с отсутствием нарушений менструального цикла ограничиваются наблюдением. МРТ головы проводят через 6–12 мес.

Считалось, что для пролактинсекретирующих аденом гипофиза характерно резкое повышение уровня пролактина в крови. Однако клинические данные показывают, что при этих аденомах уровни пролактина могут быть резко и умеренно повышенными. Для женщин с пролактиномой характерно отсутствие повышения уровня пролактина, связанного со сном, который наблюдается у здоровых женщин и у женщин с идиопатической гиперпролактинемией.

Проведение пробы с ТРГ у женщин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза показывает сниженную реакцию по сравнению с нормой.

Определение уровня пролактина и ТТГ в сыворотке крови необходимо при женском и мужском бесплодии, вызванном гипогонадизмом. Кроме того, уровень пролактина в крови следует определить при аменорее, галакторее, длительной ановуляции. Больным с гиперпролактинемией, желающим забеременеть, показана МРТ головы. Этот метод позволяет установить наличие микро- или макропролактиномы гипофиза и выявить другие интраселлярные и супраселлярные объемные образования области турецкого седла. Дофамин секретируется в гипоталамусе и поступает в воротную систему гипофиза. В гипофизе он подавляет секрецию пролактина. Нарушения гипоталамо-гипофизарных связей наблюдаются при супраселлярных объемных образованиях, патологии гипоталамуса, гипофиза, его ножки, черепа, головного мозга, мозговых оболочек, сосудов и носоглотки, а также при некоторых системных заболеваниях.

Медикаментозное лечение. При лечении гиперпролактинемического гипогонадизма перед врачом ставится выполнение следующих задач:

- нормализация уровня пролактина;
- нормализация менструального цикла;
- восстановление функции репродуктивной системы;
- удаление аденомы, достижение ее регрессии или стабилизации роста;
- устранение галактореи;
- нормализация сосудистых, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений, связанных с гиперпролактинемией;
- уменьшение размеров пролактинсекретирующих опухолей в целях облегчения радикальных вмешательств;
- у беременных женщин при увеличении в процессе беременности размеров опухоли.

Препараты, которые применяют для снижения уровня пролактина, можно разделить на две группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и производные трициклических бензогуанолинов, обладающие селективным и пролонгированным действием.

Производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые):

1. Препараты 2-бromo- α -эргокриптина (бромкриптина).
2. Препараты 2-бromo- α -эргокриптина и 2-бromo- β -эргокриптина мезилата абергин — таблетки 0,004 г.
3. Препараты каберголина: достинекс (PFIZER) — таблетки 0,5 мг.

Производные трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые): препараты хинаголида — норпролак.

Основным препаратом, который широко используют для лечения гиперпролактинемии, является полусинтетическое производное одного из алкалоидов спорыньи — бромкриптин (парлодел), стимулирующий дофаминовые рецепторы и тем самым подавляющий продукцию пролактина. Применяют его в суточной дозе 2,5 мг 2 р/сут. Поскольку препарат плохо переносится многими больными, его назначают маленькими дозами и постепенно увеличивают до указанной выше дозы. Предполагают, что стимуляция D_2 -рецепторов дофаминергическими препаратами с помощью кальций-зависимого механизма (Schettini G. et al., 1983) угнетает активность аденилатциклазы и приводит к снижению внутриклеточного содержания цАМФ и в итоге — к угнетению выброса пролактина.

Бромкриптин выпускается также в виде влагалищных таблеток, которые хорошо переносятся больными (Katz E. et al., 1991).

Показано, что прием бромкриптина оказывается эффективным в 80–85% случаев у больных с неопухолевой формой болезни и при микропролактиномах. При макропролактиномах уровень пролактина нормализуется более чем в 60% случаев, а функция гонад восстанавливается примерно у 50% больных. Кроме того, прием дофаминомиметиков вызывает дистрофические изменения и некроз в опухолевых клетках, а уменьшение размера макропролактином наблюдается в среднем у 70% больных (Ferrari C., Crosignani P.G., 1986).

Применение бромкриптина при беременности не увеличивает риск развития самопроизвольного аборта, многоплодной беременности, врожденных аномалий, нарушения послеродового развития детей. Во время беременности может отмечаться увеличение размеров опухоли, сопровождающееся в ряде случаев головной болью, сужением полей зрения. В этих случаях прием стимуляторов дофаминовых рецепторов приводит к купированию указанных симптомов (Krupp P., Monka P., 1987; Mattei A.M. et al., 1996). Медикаментозную терапию назначают как при неопухолевой форме гиперпролактинемии, так и при пролактиномах.

У некоторых больных лечение бромкриптином не удается проводить из-за непереносимости препарата. Кроме того, прием бромкриптина может осложниться отсутствием чувствительности к препарату, которая наблюдается у 5–17% больных (Brue T. et al., 1992). В таких случаях лечение гиперпролактинемии проводится другими стимуляторами дофаминовых рецепторов. Один из таких препаратов — хинаголид (норпролак), который не относится к химической группе производных спорыньи и отличается более продолжительным действием. По своей химической структуре он относится к группе октабензохинолинов. Хинаголид высоко эффективен при лечении больных с пролактиномами, при этом механизм регресса опухоли такой же, как и у других стимуляторов дофаминовых рецепторов (Alkin S.L. et al., 1998).

Лечебная доза препарата при лечении неопухолевой формы гиперпролактинемии и микропролактиномах составляет при-

мерно 0,075–0,150 мг/сут, а при макропролактиноме применяют более высокие дозы хинаголида — до 0,300 мг/сут. В первые дни лечения препарат вызывает побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, ощущения голода, головных болей, головокружения, слабости и т.д. Указанные побочные эффекты слабо выражены, проявляются в первые дни лечения и не требуют отмены препарата.

В последние годы появились дофаминомиметики пролонгированного действия — каберголин (достинекс), который по своей химической структуре близок к бромкриптину и является синтетическим производным эрголина. Механизм действия препарата основан на прямом взаимодействии с дофаминовыми рецепторами лактотропоцитов. У здоровых женщин каберголин в дозе 0,4–0,6 мг вызывает снижение уровня пролактина крови через 4–12 ч после приема внутрь на 43–76% соответственно. Действие препарата в дозе 0,4 мг продолжается в течение 24 ч, а в дозе 0,6 мг — до 5 сут. Статистически значимого влияния на уровень других гормонов (гормона роста, кортизола, ЛГ, ТТГ) достинекс не оказывает ни у здоровых лиц, ни у больных с гиперпролактинемией (Giusti M. et al., 1989; Falsetti L. et al., 1991). Назначают каберголин обычно в дозе 0,25–0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема. Эта доза может быть увеличена до 1,0–2,0 мг/нед., хотя применяют и более высокие дозы — до 4,5 мг/нед. Снижение частоты приема препарата до 2 раз в неделю может быть более удобным для больных. Исследование уровня пролактина в сыворотке крови необходимо проводить ежемесячно, пока не будет достигнуто нормальное содержание гормона в крови. Для уменьшения риска развития побочных эффектов каберголина в виде желудочно-кишечных расстройств рекомендуется принимать препарат во время приема пищи. Один из побочных эффектов препарата — снижение артериального давления, которое наблюдается у 50% женщин с гиперпролактинемией во время приема каберголина.

Другой побочный эффект каберголина — снижение уровня гемоглобина, что некоторые исследователи связывают с восстановлением менструального цикла после олигоменореи и аменореи (Webster J. et al., 1993).

При микро- и макропролактиномах лечение также начинают с медикаментозного — бромкриптин, достинекс. После стабили-

зации размеров опухоли МРТ повторяют через 6 мес., а затем, если размеры опухоли не увеличиваются и нет клинических проявлений, — ежегодно в течение нескольких лет. Уровень пролактина в крови определяют каждые 6 мес.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии и при стойком нарушении полей зрения больной с макропролактиномой показано хирургическое лечение. После операции регулярно проводят МРТ головы. Она также показана при возобновлении гиперпролактинемии.

После оперативного удаления пролактиномы возможны рецидивы опухоли и гиперпролактинемии. Не исключены и осложнения после проведенной операции, среди них следует отметить: ранение внутренней сонной артерии, несахарный диабет, менингит, перфорация носовой перегородки, гипопитуитаризм, истечение СМЖ из носа, паралич глазодвигательного нерва. Следует отметить, что прием бромкриптина до операции приводит к фиброзу и затрудняет удаление опухоли.

Гиперпролактинемия может наблюдаться при других заболеваниях эндокринной системы. Так, гиперпролактинемия отмечается при гипотиреозе, у 20–30% женщин с синдромом поликистозных яичников. В некоторых случаях гиперпролактинемия сочетается с гиперандрогенией, поскольку повышенный уровень пролактина усиливает секрецию андрогенов надпочечниками. При гипотиреозе лечение основного заболевания левотироксинном приводит к нормализации содержания пролактина в сыворотке крови. При синдроме поликистозных яичников лечение проводят по поводу гиперпролактинемии, а после нормализации уровня пролактина проводится лечение синдрома поликистозных яичников.

Лекарственная гиперпролактинемия развивается при приеме некоторых лекарственных средств, которые влияют на секрецию дофамина. Лекарственная гиперпролактинемия быстро проходит после отмены препарата, вызвавшего ее.

В связи с эффективностью и доступностью медикаментозной терапии к оперативному лечению пролактином в настоящее время прибегают редко. Показанием к операции или облучению остается гиперпролактинемия, вызванная другими опухолями.

Эффективная терапия дофаминомиметиками восстанавливает импульсный характер секреции гонадотропинов, что сопровождается восстановлением секреции половых стероидов и соответственно менструального цикла. При сохранении нарушений менструального цикла проводят адекватную заместительную терапию КОК.

7.2. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром «пустого» турецкого седла — недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящая к внедрению в полость черепа мягкой мозговой оболочки, сдавлению и уменьшению гипофиза, что проявляется рядом эндокринно-обменных симптомов.

При указанном синдроме имеется врожденная аномалия диафрагмы седла, вследствие чего субарахноидальное пространство распространяется в ямку гипофиза. При этом происходит распластывание гипофиза в виде тонкого слоя ткани на его дне, и седло выглядит пустым. Впервые «пустое» турецкое седло связал с недостаточностью диафрагмы Busch. «Пустое» турецкое седло, развивающееся после лучевого или хирургического воздействия, вторично, а возникающее без предварительного вмешательства в области гипофиза — первично. Считается, что для развития «пустого» турецкого седла необходима недостаточность его диафрагмы. Диафрагма отделяет полость седла от субарахноидального пространства, исключая лишь отверстие, через которое проходит ножка гипофиза. Синдром «пустого» турецкого седла встречается в 5% всех аутопсий, причем в 85% случаев — у женщин после 40 лет, которые часто страдают ожирением. Обычно это доброкачественный синдром.

Клиническая картина. Синдром «пустого» турецкого седла обычно протекает бессимптомно. У 70% женщин однако бывают головная боль и головокружения, что является поводом для проведения рентгенограммы черепа. У 30% больных отмечаются симптомы повышения внутричерепного давления. Возможны снижение остроты зрения, сужение его периферических полей, битемпоральная гемианопсия.

Эндокринные нарушения при этом синдроме проявляются в изменении тропных функций гипофиза. Наиболее часто

при синдроме «пустого» турецкого седла отмечается повышение уровня пролактина. Поэтому после установления диагноза ежегодно необходимо исследовать уровень пролактина крови. При гиперпролактинемии назначают ингибиторы пролактина (Speroff et al., 1994). Повышение уровня пролактина некоторые исследователи объясняли изменениями в гипоталамусе. Гиперпролактинемия при синдроме «пустого» турецкого седла развивается, по-видимому, вторично вследствие дисрегуляторных процессов, связанных в основном с нарушением импульсной секреции ГнРГ. Эти нарушения оказывают влияние на секрецию гонадотропинов и тем самым и на секрецию половых стероидов яичниками.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Диагноз синдрома «пустого» турецкого седла устанавливается в процессе обследования больной. Наиболее информативны пневмоэнцефалография, КТ и МРТ, особенно в сочетании с введением контрастных веществ внутривенно или непосредственно в спинномозговую жидкость.

Лечение. Специальной терапии по поводу синдрома «пустого» турецкого седла нет. При обнаружении тех или иных эндокринных нарушений проводится соответствующая терапия. Как было указано выше, наиболее часто имеет место при этом синдроме гиперпролактинемия, что обуславливает проведение лечения дофаминомиметиками. При наличии ликвореи показано хирургическое вмешательство.

Глава 8

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Это комплексное психосоматическое алиментарное расстройство, поражающее в первую очередь девушек подросткового или раннего репродуктивного возраста. Частота встречаемости этого синдрома в Европе среди девушек составляет 0,5%. Подавляющее большинство таких пациенток относится к среднему или средневысокому социально-экономическому слою.

Психическое расстройство, при котором пациентка имеет неправильное представление о собственном телосложении, имеет настойчивое желание похудеть и поддерживает низкий вес изнуряющими физическими упражнениями и диетой, насильственно вызывает рвоту и злоупотребляет слабительными. Нервная анорексия может привести к смерти, летальность при нем достигает 9%. У больных наблюдаются сложные эндокринные нарушения. Уровень гонадотропинов становится либо постоянно низким, либо отмечается повышение импульсной секреции ЛГ во время сна, как на ранних стадиях полового развития.

Уровень кортизола у них может быть повышен, а АКТГ в пределах нормы, реакция на введение кортиколиберина недостаточна. При проведении дексаметазоновой пробы у больных с нервной анорексией отсутствует подавление продукции АКТГ, β -эндорфинов и кортизола.

У больных нервной анорексией отмечается повышение уровня тестостерона и снижение концентрации эстрадиола, что объ-

ясняется не только нарушением секреции гонадолиберина, но и прямым действием голодания с изменением ферментных систем, участвующих в синтезе этих стероидов и их метаболизме в тканях. У больных нервной анорексией появляется большое количество пушковых волос. Вследствие каротинемии кожа приобретает желтоватый оттенок. В дальнейшем становятся характерными артериальная гипотония, брадикардия, возможна нервная полидипсия.

В начале заболевания при незначительном снижении массы тела у больных менструальный цикл не нарушается и даже возможно сохранение фертильности, а в дальнейшем при значительном снижении массы тела наступает аменорея.

Аменорея при нервной анорексии обусловлена изменением секреции гормонов и медиаторов, влияющих на секрецию гонадолиберина.

При исследовании функции щитовидной железы удается выявить нормальные уровни общего и свободного T_4 , а также тироксинсвязывающего глобулина при снижении содержания сывороточного T_3 , что объясняется изменением периферической конверсии T_4 в T_3 и расценивается как компенсаторная реакция, способствующая сохранению энергии в условиях истощения и дефицита массы тела (Дедов И.И. и др., 2000). Больные нервной анорексией плохо переносят тепло и холод.

Существуют два варианта нервно-психической анорексии:

1. *Самоограничение в еде.* При этом женщина вполне может контролировать свое поведение. Они изматывают себя диетами и подвергают излишней физической нагрузке. Эти женщины слишком озабочены голоданием, которое постепенно становится навязчивым, затмевая остальные интересы.

2. *Булимическая анорексия.* При этом типе женщины больше раздражены, депрессивны, они открыто проявляют агрессивность и импульсивность. За эпизодами обжорства следуют периоды голодания и увлечения слабительными и рвотными средствами. Такие пациентки могут злоупотреблять слабительными, мочегонными, анорексигенными препаратами и клизмами, в некоторых случаях прибегают к приему гормональных препаратов, например гормонов щитовидной железы (Sylvia K. Rosevear, 2007).

Лечение нервной анорексии проводится совместно эндокринологом и психиатром. На первом этапе лечения необходимо вывести больную из состояния кахексии. Для этого необходим контроль за адекватным питанием. Далее подключаются психотропные средства, которые подбираются психиатром.

В дальнейшем включают препараты, которые влияют на моторику желудочно-кишечного тракта, и лечение продолжается назначением симптоматической и витаминотерапии. Проведение адекватной терапии, как правило, приводит к восстановлению менструального цикла. Если проводимое лечение, при котором произошла нормализация массы тела, не привела к восстановлению менструального цикла, то необходимо включить заместительную терапию эстрогенами и прогестинами (ярина, жанин и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВАМ 1–8

1. *Анциферов М.Б., Григорян О.Р., Чернова Т.О.* Возможности применения препарата Сиофор (метформина гидрохлорид) у женщин с поликистозом яичников и избыточной массой тела // Проблемы репродукции. — 2001. — № 2. — С. 15–30.
2. *Валуева Л.Г., Чернуха Г.Е., Аметов А.С.* Влияние метформина на эндокринные параметры и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // Биомедицинская химия. — 2003. — Т. 1 (49). — № 6. — С. 548–553.
3. *Гус А.И., Марченко Л.А., Александрова Н.В. и др.* Ведение пациенток с преждевременным выключением функции яичников // Лечащий врач. — 2005. — № 10. — С. 28–34.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. — М.: Медицина. — 2000. — 632 с.
5. *Карпова Е.А.* Сравнительное изучение методов лечения нарушений репродуктивной функции женщин с овариальной гиперандрогенией: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.
6. *Комиссаренко В.П., Резников А.Г.* Ингибиторы функции коры надпочечников. — Киев: Здоров'я. — 1972. — 375 с.
7. *Коренева Г.П., Корнев И.П., Шикаева Ф.В.* Динамика экскреции дофамина и лютеинизирующего гормона у больных с вторичной аменореей // Акушерство и гинекология. — 1975. — № 12. — С. 5–10.
8. *Манушарова Р.А., Чарекишвили Р.Г., Хатиашвили В.И.* Результаты лапароскопического лечения при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 1998. — № 5. — С. 20–22.

9. Манушарова Р.А., Чаркекишвили Р.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения синдрома Штейна—Левенталя // Сб. научных трудов РМА ПО «Успехи теоретич. и клинич. медицины». — М., 2003. — Вып. 5. — С. 330–331.

10. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение препарата Жанин при различных формах гиперандрогении // Сб. докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004, Москва). — 2004. — С. 392.

11. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Современные подходы к лечению поликистоза яичников // Сб. докладов XI Российского национ. конгресса «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004, Москва). — 2004. — С. 243.

12. Мишинева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д., Джабраилова Д.М. Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 8–11.

13. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 1999. — № 3. — С. 6–16.

14. Пищулин А.А. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика, лечение: Автореф дис. ... д-ра мед. наук. — 2003. — С. 39.

15. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М., 1997. — С. 238–240.

16. Хомасуридзе А.Г., Вейнберг Э.Г., Манушарова Р.А. и др. Ретроспективный анализ больных, оперированных по поводу поликистоза яичников без эффекта // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 2. — С. 29–31.

17. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Применение метформина у больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия // Проблемы репродукции. — 2001. — № 1. — С. 177–179.

18. Acbay O., Gundoglu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? // Fertil. and Steril. — 1996. — Vol. 65. — № 5. — P. 946–949.

19. Adashi E.J., Resnick C.E. Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization: implications for hyperprolactinemia-associated luteal phase dysfunction // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 48. — P. 131–139.

20. Amin E. et al. Comparative study of the effect of oral contraceptives containing 50 mcg of estrogen on adrenal cortical function // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 137. — P. 831–833.

21. Aquino C.P. et al. The role of insulin — like growth factor in polycystic ovary syndrome // Gynecol. Obstet. Mex. — 1999. — jun. 67. — P. 267–271.

22. Atkin S.L. et al. Dynamic MR imaging of micro and macroprolactinomas and normal pituitary following quinagolide treatment // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156 (Suppl.). — Abs:75.

23. Baldi et al. Platelet activating factor in human endometrium // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1994. — Vol. 49. — 359–363.

24. *Barbieri R.L. et al.* Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 904–910.
25. *Balen A.H. et al.* Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 2107–2111.
26. *Belchetz P.E. et al.* Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // *Science.* — 1978. — Vol. 202. — 631–633.
27. *Berga S.* LH-dependent PCOS // In: *Ovulation induction: Basic Science and clinical Advances* / Ed. by M. Filicori and C. Flamingi. — Elsevier Science B.V., 1994. — P. 91–101.
28. *Bjorntorp P.* The regulation of adipose tissue distribution in humans // *Intern. J. of Obes.* — 1996. — Vol. 20. — P. 291–302.
29. *Bloomgarden Z.T.* Insulin resistance: current concepts // *Clin. Ther.* — 1998. — Vol. 20. — P. 116–121.
30. *Brue T., Pellegrini I., Gunz G. et al.* Effects of the dopamine agonist CV 205–502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — 74. — P. 577.
31. *Calvo R.M. et al.* Role of the follistatin gene in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 2001. — Vol. 75. — № 5. — P. 1020–1023.
32. *Cara J.F., Fan J., Azzraello J. and Rosenfield L.R.* Insulin-like growth factor-1 enhances luteinizing hormone binding capacity to rat ovarian theca-interstitial cells // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86. — P. 560–565.
33. *Cara J.* Nongonadotropic regulation of ovarian function: insulin // In: *Ovulation induction: Basic Science and clinical Advances* / Ed. By M. Filicori and C. Flamingi. — Elsevier Science B.V., 1994. — P. 65–72.
34. *Carmina E. et al.* The contributions of oestrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome // *Hum. reprod.* — 1999. — Vol. 2. — P. 307–311.
35. *Catlin E.A. et al.* Mullerian inhibiting substance blocks EGF receptor phosphorylation in fetal rat lung membranes // *Metabol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 1178.
36. *Chun S. et al.* Interleukin-1B suppresses apoptosis in rat ovarian follicles by increasing nitric oxide production // *Endocrinology.* — 1995. — Vol. 136. — P. 3120–3127.
37. *Comparetto G. et al.* Proposal for a purely echographic classification of polycystic ovary syndrome // *Acta. Ster. Fertil.* — 1982. — Vol. 13. — P. 79–94.
38. *Conway G.S., Goswami D.* Premature ovarian failure // *Horm. Res.* — 2007. — Vol. 68. — P. 196–202.
39. *Conway G.S.* Premature ovarian failure // *British Medical Bulletin.* — 2000. — Vol. 56(3). — P. 643–649.
40. *Cortet-Rudelli C. et al.* Obesity and serum luteinizing hormone level an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with

polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 2002. — № 2. — Vol. 77. — P. 281–287.

41. *Coulam C.B.* Premature gonadal failure // *Fertil. and Steril.* — 1982. — Vol. 38. — P. 645–655.

42. *Crowley W.F. et al.* An overview of the diagnostic consideration in polycystic ovary syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 687. — P. 235–241.

43. *Crowley W.F., Jr., Jameson J.L.* Clinical counterpoint: gonadotropin-releasing hormone deficiency: perspectives from clinical investigation // *Endocrin. Rev.* — 1992. — Vol. 13. — P. 635–640.

44. *Cutie R.E., Andino N.A.* Prolactin inhibits the steroidogenesis in midfollicular phase human granulosa cells cultured in a cyclically defined medium // *Fertil. and Steril.* — 1988. — Vol. 49. — P. 632–637.

45. *D'Amelio R. et al.* Association between polycystic ovary and fibrocystic breast disease // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2001. — Vol. 51. — № 2. — P. 134–137.

46. *Dalkin A.C., Marshall J.C.* Medical therapy of hyperprolactinemia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* — 1989. — Vol. 13. — P. 259–276.

47. *Daneshmand S. et al.* Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17 α -hydroxylase / C17–20lyase promoters // *Fertil. and Steril.* — 2002. — Vol. 77. — № 2. — P. 274–280.

48. *De Lignieres B., Vincens M., Mauvais-Jarvis P. et al.* Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ.* — 1986. — Vol. 293. — P. 1540.

49. *Demura R. et al.* Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 β -estradiol in the human ovary // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 54. — P. 1246–1250.

50. *Derzko C.M.* Role of Danazol in relieving the premenstrual syndrome // *J. Reprod. Med.* — 1990. — Vol. 35 (Suppl. 1). — P. 97–102.

51. *Deslypere J.P., Verdnock L., Vermeulen A.* Fat tissues: a steroid reservoir and site of steroid metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 61. — P. 564–570.

52. *De Wailly et al.* Clinical and biological phenotypes in late onset 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63. — P. 418–423.

53. *Dewailly D.* (Polycystic Ovary Syndrome) // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2000. — Vol. 3. — P. 298–301.

54. *Di Clemente N., Goxe B., Remy J.J.* Inhibitory effects of AMF upon the expression of aromatase and LH receptors be cultured granulosa cells of rat and porcine immature ovaries // *Endocrin. Rev.* — 1994. — Vol. 2. — P. 553–556.

55. *Dierschke D.J.* Circhoral oscillations of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey // *Endocrinology.* — 1970. — Vol. 87. — P. 850–853.

56. *Doody K.M., Carr B.R.* Amenorrhea // *Obstet. Gynecol. Clin. North Amer.* — 1990. — Vol. 17. — P. 361–387.

57. *Dorrington J., Gore-Lanton R.E.* Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary // *Nature*. — 1981. — Vol. 290. — P. 600–602.

58. *Dunaif A.* Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for pathogenesis // *Endocrin. Reviews*. — 1997. — № 6. — Vol. 18. — P. 774–800.

59. *Dunaif A., Thomas A.* Current concepts in polycystic ovary syndrome // *Annu. Rev. Med.* — 2001. — Vol. 52. — P. 401–419.

60. *Dunaif A.* Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus // *Amer. J. Medication*. — 1995. — Vol. 98. — P. 33S–39S.

61. *Edman C.D., MacDonald P.C.* Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1978. — Vol. 130. — P. 456–461.

62. *Ehrmann D.A. et al.* Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome // *J. of Clin. Endocrin and Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 524–530.

63. *Ericson G.* Nongonadotropic regulation of ovarian function: growth hormone and IGFs // In: *Ovulation induction: Basic Science and clinical Advances* / Ed. by M. Filicori and C. Flamingi. — Elsevier Science B.V., 1994. — P. 73–79.

64. *Falsetti L., Zanagnolo V., Golbignani E.* Cabergoline treatment in hyperprolactinaemic women // *J. Obstet. Gynaecol.* — 1991. — Vol. 11. — P. 68–71.

65. *Fauser B.C.J.M.* Step down FSH regimens in PCOS // In: *Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances* / M. Filicori and C. Flamingi (eds.). — *Excerpta Medica Int Congress Series 1064*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1994. — P. 416–422.

66. *Fenichel P., Sosset C. et al.* Premature ovarian failure: an autoimmune disease // *Hum. Reprod.* — 2000. — P. 143–149.

67. *Ferrari C., Crosignani P.G.* Medical treatment of hyperprolactinaemic disorders // *Hum. Reprod.* — 1986. — Vol. 1. — P. 507–514.

68. *Filicori M., Coppingi G.E.* Clinical review 126: Roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovulation induction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — № 4. — P. 1437–1441.

69. *Foster D.W.* Diabetes Mellitus in Harrison's Principles of internal medicine // R.G. Peterdorf, R.D. Adams, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, J.B. Martin, J.D. Wilson. — McGraw-Hill International Book company, 1983. — P. 676–677.

70. *Fowler P., Tempelton A.* The nature and function of putative gonadotropin surge-attenuating / inhibiting factor (GnSAF/IF) // *Endocr. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 103–120.

71. *Fox R.* Prevalence of positive family history of type 2 diabetes in women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13. — № 6. — P. 390 – 393.

72. *Franks S., Mason H., Willis D.* Follicular dynamics in polycystic ovary Syndrome // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 63. — № 5. — P. 49–52.

73. *Garsia-Rudaz M.C. et al.* Amplified and orderly growth hormone secretion Characterizes lean adolescents with polycystic ovary syndrome // *Europ. J. of Endocrinol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 207–216.

74. *Geary N.* The effects of estrogen on appetite // *Medscape Women's Health.* — 1998. — Vol. 3. — P. 1–9.

75. *Genazzani A.R. et al.* Neuroendocrine correlates of stress-related amenorrhea // *Ann. NY acad. Sci.* — 1991. — Vol. 626. — P. 125–129.

76. *Ghemigian A. et al.* The etiopathogenetic hypotheses in polycystic ovary // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* — 1997. — Vol. 101. — № 3–4. — P. 49–55.

77. *Giudice L.C.* Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine // *Fertil. and Steril.* — 1994. — Vol. 61. — P. 1–17.

78. *Giudice L.C.* Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary Syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* — 1999. — Vol. 28. — № 2. — P. 325–339.

79. *Giusti M., Lomeo A., Torre R. et al.* Effect of subacute cabergoline treatment on prolactin, thyroid stimulating hormone and growth hormone response to simultaneous administration of thyrotropin-releasing hormone and growth hormone-releasing hormone in hyperprolactinaemic women // *Clin. Endocrinol. Oxf.* — 1989. — Vol. 30. — P. 315–321.

80. *Godsland I.F.* The influence of female of sex steroids on glucose metabolism and insulin action // *J. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 240. — P. 1–60.

81. *Gougeon A.* Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // *Endocrin. Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 121–155.

82. *Granberry M., Fonseca V.* Insulin resistance syndrome: option for treatment // *South Med. J.* — 1999. — Vol. 92. — № 1. — P. 2–15.

83. *Groome N. et al.* Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1401–1405.

84. *Guzick D.* Polycystic ovary syndrome: Symptomatology, pathophysiology, and epidemiology // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 179. — № 6. — P. 89–93.

85. *Gold L.I. et al.* Increased expression of transforming growth factor beta isoforms and basic fibroblast growth factor in complex hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium: evidence for paracrine and autocrine action // *Cancer Res.* — 1994. — 54. — P. 2347–2358.

86. *Halbreich U.* Treatment of premenstrual syndromes with progesterone antagonists (eg RU-486) political and methodological issues // *Psychiatry.* — 1990. — 53 (4). — P. 407–409.

87. *Heiden van der P.R.M., Lappohn R.E., Corbey R.S. et al.* The effectiveness, safety and tolerability of CV 205–502 in hyperprolactinemic women; a 12-month study // *Fertil. and Steril.* — 1989. — 52. — P. 574.

88. *Ibanez L. et al.* Sensitisation to Insulin Induces Ovulation in Nonobese Adolescents With Anovulatory Hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3595–3598.

89. *Ireland K., Woodruff J.D.* Masculinizing ovarian tumors // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1976. — Vol. 13. — P. 83–111.
90. *Jaffiol C. et al.* Insulin resistance: from clinical diagnosis to molecular genetics. Implications in diabetes mellitus // *Bull. Acad. Natl. Med.* — 1999. — Vol. 183. — № 9. — P. 1761–1775.
91. *Kallmann F.J., Schoenftld W.A., Barrera S.E.* The genetic aspects of primary eunuchoidism // *Amer. J. Ment. Defic.* — 1944. — Vol. 48. — P. 203–236.
92. *Kashar-Miller M.D. et al.* Prevalence of Polycystic ovary Syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS // *Fertil. and Steril.* — 2001. — Vol. 75. — № 1. — P. 53–58.
93. *Katz E. et al.* Increased circulating levels of bromocriptine after vaginal compared to oral administration // *Fertil. and Steril.* — 1991. — Vol. 55. — P. 882–884.
94. *Kim M.H.* «Gonadotropin-resistant ovaries» syndrome in association with secondary amenorrhoea // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1974. — Vol. 120. — P. 257–263.
95. *Klibanski A. et al.* Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrhoeic bone loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67. — P. 124–130.
96. *Knobil E.* Neuroendocrine control of the menstrual cycle // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1980. — Vol. 36. — P. 53–88.
97. *Kolodziejczyk B., Duleba A., Spaczynski R. et al.* Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 2000. — Vol. 73. — P. 1149–1154.
98. *Korobkin M.* Overview of adrenal imaging/adrenal CT // *Urol. Radiol.* — 1989. — Vol. 11. — P. 221–226.
99. *Krassas G.E. et al.* Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome before and after treatment with diazoxide // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139. — № 2. — P. 184–189.
100. *Krupp P., Monka P.* Bromocriptine in pregnancy: safety aspects // *Klin. Wschr.* — 1987. — Vol. 65. — P. 823–827.
101. *Lackey B.R. et al.* The insulin-like growth factor (IGF) system and gonadotropin regulation: action and interactions // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 1999. — Vol. 10. — № 3–4. — P. 201–217.
102. *Laiho M. et al.* Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation // *Cell.* — 1990. — Vol. 62. — P. 175–185.
103. *La Marca A., Morgante G., Paglia T. et al.* Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 1999. — № 6. — Vol. 72. — P. 985–989.
104. *Lamp T. et al.* Premature ovarian failure: etiology and prospects // *Gynecol. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 292–302.
105. *Leake R., Carr L., Rinaldi F.* Autocrine and paracrine effects in the endometrium // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* // 1991. — Vol. 622. — P. 145–148.

106. *Legro R.* Hyperandrogenism and hyperinsulinemia // In: Gynecology and Obstetrics / Ed. by J.J. Sciara. — 1997. — Vol. 5. — Chap. 29. — P. 1–12.
106. *Levy D. et al.* Exogenous LH: let's desing the future // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 2258–2265.
107. *Liao W.X., Roy A.C., Ng S.C.* Preliminary investigation of follistatin gene mutations in women with polycystic ovary syndrome // Mol. Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6. — № 6. — P. 587–590.
108. *Lobo R.A.* Polycystic ovary syndrome // Estrogens and Progestagens in Clinical Practice. London Edinburgh New York Philadelphia San-Francisko Sidney, 1998. — P. 405–417.
109. *Lobo R.A., Carmina E.* The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome // Ann. Intern. Med. — 2000. — № 12.— Vol. 132. — P. 989–993.
110. *Loverro G., Lorusso F., De Pergola G. et al.* Clinical and endocrinological effects of 6 months of metformin treatment in young hyperinsulinemic patients affected by polycystic ovary syndrome // Gynecol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16. — P. 217–224.
111. *McNatty K.P. et al.* The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, theca tissue and stromal tissue from human ovaries in vitro // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1979. — Vol. 49. — P. 687–699.
112. *Manusharova R.A. et al.* Remote results of treatment of different forms of Polycystic ovaries (PGO) // Abstracts of 4-th International Congress the young women at the Rise of the 21-th Century Gynecological and Reproductive Issues in health and Disease (18–21 Nov. — 1998: Athens, Greece). — 1998. — P. 79.
113. *Marcel H. van Hoff et al.* Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 74. — № 1. — P. 49–58.
114. *Martinez F. et al.* Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotropin surge attenuating Factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 634–640.
115. *Mason H. et al.* Production of transforming growth factor- α by normal and polycystic ovaries // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2053–2056.
116. *Mather K.J. et al.* Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity // Fertil. and Steril. — 2000. — V. 73. — № 1. — P. 150–156.
117. *Matsuzawa Y. et al.* Visceral fat accumulation and cardiovascular disease // Obes. Res. — 1995. — Suppl. 3. — P. 5645–5647.
118. *Mattei A.M., Severini V., Grosignani P.G.* Natural history of hyperprolactinaemia // Ann. N. J. Acad. Sci. — 1996. — Vol. 526. — P. 130–136.
119. *Milewicz A. et al.* Perimenopausal obesity // Gynecol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10. — P. 35–40.

120. *Mignot M.H. et al.* Premature ovarian failure. I. The association with autoimmunity // *ur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1989. — Vol. 30. — P. 59–66.
121. *Minakami H. et al.* Prolactin release in polycystic ovarian syndrome // *Endocrinol. J.* — 1988. — Vol. 35. — P. 303–310.
122. *Moggetti P. et al.* Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 881–886.
123. *Moltz L. et al.* Ovarian and adrenal vein steroids in seven patients with androgen — secreting ovarian neoplasms: selective catheterization findings // *Fertil. and Steril.* — 1984. — Vol. 42. — P. 585–593.
124. *Morin — Papunen L.C. et al.* Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol — cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome a randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85(9). — P. 3161–3167.
125. *Mulheron G.W., Schomberg D.W.* The intraovarian TGF system, from the Ovary. — New York: Raven Press, 1993. — P. 337–362.
126. *Murdoch A.P., Dunlop W., Kendall-Taylor P.* Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol.* — 1986. — Vol. 24. — P. 165–175.
127. *Murphy L.J.* Growth factors and steroid hormone action in endometrial cancer // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1994. — Vol. 48. — P. 419–423.
128. *Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamen P.* Ovulatory and metabolic effects of D- chiroinositol in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1314–1320.
129. *Nestler J.E.* Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000. — № 24. — Suppl. 2. — P. 71–73.
130. *New M.I.* Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia) // *Amer. J. Med.* — 1995 — V. 98. — P. 2S–8S.
131. *Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E.* Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with HCOS // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000; (4): CD000410.
132. *Ortlepp J.R. et al.* A metabolic syndrome of hypertension, hyperinsulinemia and hypercholesterolaemia in the New Zealand obese mouse // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 30. — № 3. — P. 195–202.
133. *Pasquali R. et al.* Clinical and hormonal characteristics of obese and amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — Vol. 68. — P. 173–179.
134. *Pasquali R., Gambineri A., Biscotti D. et al.* Effect of Long-Term Treatment with Metformin Added to Hypocaloric Diet on Body Composition Fat Distribution. And Androgen and Insulin Levels in Abdominally Obese Women With and without Polycystic Ovary Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2767–2774.

135. *Pirwany I.R. et al.* Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome // *Europ. J. Endocrinol.* — 2001. — № 145. — P. 289–294.
136. *Prelevic G.M., Wurzbarger M.I., Trpkovic D.* Effects of a low dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on lipid and carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* — 1990. — № 4. — P. 157–168.
137. *Raj S.G. et al.* Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 15–19.
138. *Reaven G.M., Laws A.* Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X // *Humana Press.* — 1999. — P. 373.
139. *Rebuffe-Scrive M., Lundholm K., Bjortorp P.* Glucocorticosteroid hormone binding to human adipose tissue // *Eur. J. Invest.* — 1985. — Vol. 15. — P. 267–272.
140. *Remsberg K.E. et al.* Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 2002. — Vol. 78. — P. 479–486.
141. *Rosenfield R.L., Barnes R.B., Cara J.E. et al.* Dysregulation of cytochrome P450-17 alpha as the cause of polycystic ovarian disease // *Fertil. and Steril.* — 1990. — 53. — P. 785–791.
142. *Rosenfield R.L.* Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia // *J. Amer. Dermatol.* — 2001. — 45. — P. 95–104.
143. *Rosmond R., Bjortorp P.* The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1998. — Vol. 22. — № 12. — P. 1184–1196.
144. *Sanaka M., Iwamoto Y.* Troglitazone for treatment of polycystic ovary Syndrome // *Nippon Rincho.* — 2000. — Vol. 58. — № 2. — P. 465–470.
145. *Sanders E.B. et al.* Inter- and intrafamilial variability in premature pubarche and polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* — 2002. — Vol. 78. — № 3. — P. 473–478.
146. *Schoemaker J. et al.* The FSH threshold concept in clinical ovulation induction // *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 7. — P. 297–308.
147. *Scully R.E.* Gonadoblastoma. A review of 74 cases // *Cancer.* — 1970. — Vol. 25. — P. 1340–1356.
148. *Slowey M.J.* Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem // *South Med. J.* — 2001. — Vol. 94. — № 2. — P. 190–196.
149. *Sozen I., Arici A.* Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2000. — Vol. 55. — № 5. — P. 321–328.
150. *Spaczynski R.Z., Arici A., Dubela A.J.* Tumor necrosis factor alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 61. — № 4. — P. 993–998.

151. *Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.* Clinical gynecological endocrinology and infertility. – Baltimore: Williams Wilkins, 1994. – P. 583–667.
152. *Srbmidt P.J., Neiman L.K., Grover G.N. et al.* Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324 (17). – P. 1174–1179.
153. *Steingold K. A. et al.* Treatment of severe androgen excess due to ovarian hyperthecosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 154. – P. 1241–1248.
154. *Sun X.J. et al.* Role of IRS-2 in insulin and cytokine signaling // *Natur.* – 1995. – Vol. 377. – P. 173–177.
155. *Surrey E.S. et al.* Preoperative localization of androgen-secreting tumors: clinical, endocrinologic and radiologic evaluation of ten patients // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 158. – P. 1313–1322.
156. *Taylor L. et al.* Diagnostic considerations in virilization: iodomethylnorcholesterol scanning of androgen secreting tumors // *Fertil. and Steril.* – 1986. – Vol. 46. – P. 1005–1010.
157. *Taylor A.E.* Insulin – lowering medication in polycystic ovary syndrome // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer.* – 2000. – Vol. 27. – P. 583–595.
158. *Telli M.H. et al.* Serum leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* – 2002. – Vol. 77. – № 5. – P. 932–935.
159. *Thierry van Dessel H.J. et al.* Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – № 9. – P. 3030–3035.
160. *Van Santbrink E.J.P. et al.* Decremental FSH and dominant follicle development during the normal menstrual cycle // *Fertil. and Steril.* – 1995. – Vol. 64. – P. 37–43.
161. *Vasiljevic M. et al.* The role insulin-like growth – factor binding proteins in normal and polycystic ovaries // *Spr. Arh celok Lek.* – 1998. – Vol. 126. – № 11–12. – P. 488–494.
162. *Vigier B. et al.* AMH produces endocrine sex – reversal in fetal ovaries // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 3684–3687.
163. *Waldstreicher J., Seminara S.B., Jameson J.L. et al.* The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 4388–4395.
164. *Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al.* The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study // *Clin. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 39. – P. 323–329.
165. *Weyer C. et al.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 787–794.
166. *Willias D., Franks S.* Insulin action in human granulose cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type insulin- like growth factor receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 3788–3790.

167. Wu X. *et al.* Expression of insulin-receptor substrate-1 and -2 ovaries from women with insulin resistance and from controls // *Fertil. and Steril.* – 2000. – Vol. 74. – № 3. – P. 564–572.

168. Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome // *Europ. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 717–725.

169. Xu X., Hoebeke J., Bjontorp P. Progesterin binds to the glucocorticoid receptor and mediates antiglucocorticoid effect in rat adipose precursor cells // *J. Steroid. Biochem.* – 1990. – Vol. 36. – P. 465–471.

170. Yarali H. *et al.* Diastolic dysfunction and increases serum homocysteine concentration may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil. and Steril.* – 2001. – Vol. 76. – № 3. – P. 511–516.

171. Young R.H., Scully R.E. Ovarian Sertoli cell tumors: a report of 10 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1984. – Vol. 2. – P. 349.

172. Young R.Y., Scully R.E. Sex-cord stromal steroid cell and other ovarian tumors with endocrine, hfrfendocrine, andparaneoplastic manifestations // In: *Blausteins Pathology of the Female Genital Tract / R.J. Kurmaman (4thed.)*. – New York: Springer–Verlag, 1994. – P. 783–847.

173. Ziegler O. *et al.* Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity // *Diabetes metab.* – 2001. – Vol. 27. – № 2. – P. 261–270.

174. Zimmermann R. *et al.* Short-term administration of antivascular endothelial growth factor antibody in the late follicular phase delays follicular development in the rhesus monkey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 768–772.

Глава 9

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Менопауза — прекращение менструаций в результате угасания функции яичников, закономерный физиологический процесс, характеризующийся возрастной инволюцией репродуктивной системы, приводящий к прекращению менструальной и детородной функций. Около 10% женской популяции на сегодняшний день составляют женщины в постменопаузе. По данным авторов (Samsioe G., 1996), ежегодно к их числу прибавляется 25 млн, и к 2020 г. ожидается увеличение этой цифры до 47 млн.

Климактерий в переводе с греческого означает «шаг» или ступень, то есть переходный период от половой зрелости женщины к пожилому возрасту, когда на фоне общего биологического старения организма происходит постепенная инволюция паренхимы яичников. Такие изменения в яичниках сопровождаются снижением выработки ими половых гормонов (эстрадиола, прогестерона и андрогенов). В ответ на снижение функции яичников снимается ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму обратной связи. В результате происходящих изменений повышается уровень гонадотропинов, причем содержание фолликулостимулирующего гормона возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с лютеинизирующим гормоном. Угасание функции яичников не приводит к абсолютному дефициту эстрогенов.

В этот период жизни женщины эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками или яичниками. Чем интенсивнее происходит образование эстрогенов в периферических тканях, тем менее выражены проявления климактерического синдрома. Основным эстрогеном, циркулирующим в крови женщин в менопаузе, становится биологически малоактивный эстроген — эстрон, который образуется в результате экстрагонадной ароматизации. Андрогены, которые продуцируются в надпочечниках, ароматизируются в эстрогены вне эндокринных желез, т.е. вне яичников и надпочечников.

Физиологическое нормальное функционирование всей эндокринной системы человека подчинено и определяется иерархическим принципом управления, который означает подчиненность каждого нижележащего отдела системы вышележащему. В гипоталамусе вырабатываются так называемые гонадолиберины, или ГнРГ, которые регулируют выработку гонадотропных гормонов гипофиза, а последние, в свою очередь, оказывают стимулирующее влияние на синтез и секрецию половых стероидов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона) в яичниках. В яичниках женщин вырабатываются 3 вида эстрогенов: эстрон, 17β -эстрадиол и эстриол. Наибольшей активностью обладает 17β -эстрадиол.

Выраженный дефицит половых стероидов, и прежде всего эстрогенов, вызывает системные изменения в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза.

Симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение климактерического периода, обозначается как климактерический синдром (Серов В.Н., 2001). Последний может возникать лишь в климактерическом периоде. Вторичная аменорея вследствие прекращения образования эстрогенов в яичниках с симптомокомплексом, похожим на проявления климактерического синдрома, может развиваться в любом возрасте, но они не должны трактоваться как климактерический синдром. У таких пациентов уровень эстрадиола обычно снижен, а содержание ЛГ и ФСГ повышено. Так, при синдроме резистентных яичников, который развивается в молодом возрасте, схожий с климактерическим симптомокомплексом синдром и обусловлен дефектом в рецепторной системе яичников. Синдром истощенных яичников связан с аутоиммунными эндокринопатиями. Физиологическое

прекращение секреции половых стероидов яичниками наблюдается во время лактации, когда в ответ на кормление грудью выделяется большое количество пролактина, подавляющего гонадотропную функцию гипофиза и стероидогенез в яичниках. Применение аналогов ГнРГ при лечении миомы матки и эндометриоза приводит к практически полному подавлению секреции стероидов яичниками.

Тотальная овариэктомия, произведенная в репродуктивном возрасте, помимо необратимой утраты детородной функции сопровождается сложными реакциями нейроэндокринной системы, характеризующими процесс адаптации женского организма к новым условиям. Удаление яичников ведет к резкому снижению уровня наиболее активного эстрогена 17β -эстрадиола, и уже в первые недели после операции он может снижаться до следовых значений. В ответ на выключение функции яичников повышается уровень гонадотропинов — ФСГ в 10–15 раз и ЛГ в 3–4 раза (Манушарова Р.А., 2004). Основным эстрогеном, циркулирующим в крови оперированных женщин, становится эстрон. Последний накапливается за счет периферической конверсии (происходящей в печени, коже, жировой ткани) андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста 25% тестостерона, наиболее активного андрогена, синтезируется в коре надпочечников, 50% образуется путем периферической конверсии из других стероидных предшественников и 25% синтезируется в яичниках. Яичники также продуцируют около 60% андростендиона и 20% дегидроэпиандростерона. Таким образом, после тотальной овариэктомии может снизиться и уровень андрогенов за счет выключения яичниковой фракции тестостерона и его предшественника андростендиона (Юренева С.В., 1991).

Фундаментальные исследования последних лет показали, что различные типы эстрогенных, прогестероновых и андрогенных рецепторов расположены не только в основных органах-мишенях (матке и молочных железах). Они обнаружены в центральной нервной системе, клетках костной ткани, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, урогенитальном тракте, в слизистой оболочке рта, гортани, конъюнктивы, толстом кишечнике.

Следовательно, резко выраженный дефицит половых стероидов, и прежде всего эстрогенов, вызывает изменения во всех этих органах.

Известно, что гистерэктомия, произведенная в репродуктивном возрасте, неблагоприятно сказывается на анатомо-функциональном состоянии яичников, которое приводит к снижению уровня эстрогенов (эстрадиола) и появлению признаков эстрогендефицитного состояния (Доброхотова Ю.Э., 2003). Данный симптомокомплекс, возникающий у значительной части пациенток репродуктивного возраста после удаления матки и характеризующийся развитием специфического психонейровегетативного, сексуального, урогенитального, сосудистого и другого эстрогендефицитного состояния, рассматривается как синдром постгистерэктомии.

Климактерический период охватывает три этапа в жизни женщины — пременопаузу, менопаузу и постменопаузу.

Пременопауза — начинается с момента нарушения ритма менструаций, повышения уровня ФСГ и заканчивается с последней менструацией (через 12 мес. аменореи). Пременопауза еще называется менопаузальным переходом.

Перименопауза включает период пременопаузы и 1 год после последней менструации.

Постменопауза начинается после последней менструации и продолжается до окончания жизни женщины.

Пременопауза — период жизни женщины от момента окончания репродуктивного периода до наступления менопаузы. Характеризуется соматическими и психологическими изменениями, обусловленными угасанием функции яичников. Пременопауза предшествует менопаузе, начинается обычно после 45 лет и продолжается около 4 лет. Основное проявление пременопаузы — нарушение менструального цикла. В течение 4 лет, предшествующих менопаузе, этот симптом отмечается у 90% женщин (McKinlay S.M., 1992). Нарушения менструального цикла в период пременопаузы могут быть по типу олигоменореи, чередующиеся с регулярным циклом в виде постоянной олигоменореи. При этом менструальное кровотечение становится более коротким и скудным, олигоменорея может чередоваться полименореей или маточными кровотечениями. В период пременопаузы мен-

струальный цикл может быть овуляторным и ановуляторным, и возможность беременности сохраняется. Поэтому женщины в этот период должны предохраняться от нежелательной беременности. В период пременопаузы содержание ФСГ в крови повышается, а эстрадиола и прогестерона понижается (Hee J. et al., 1993). Чувствительность к гонадотропинам постепенно убывает, что служит фактором, определяющим начало менопаузы. В начальном периоде пременопаузы повышение уровня ФСГ не сопровождается возрастанием концентрации ЛГ. Причины этого фактора не известны. Неисключено, что с возрастом уменьшается продукция яичниками «ингибина» — вещества, тормозящего продукцию гонадотропинов, преимущественно ФСГ. По-видимому, ослабление, а затем прекращение активности фолликулов яичника — основные эндокринные процессы в пременопаузальный период. Снижение продукции эстрогенов яичниками, как было указано выше, снимает тормозящее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи и приводит к повышению уровня гонадотропинов. При этом содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня, чем уровень ЛГ.

В 1980 г. ВОЗ было предложено деление климактерического периода на два временных промежутка: пременопауза и постменопауза, разделенных менопаузой. В настоящее время в связи с проявлением системных изменений, обусловленных постепенным угасанием функции яичников, дополнительно выделен период — перименопаузы. Этот период объединяет пременопаузу, менопаузу и 2 года после самостоятельной менструации либо 1 год после менопаузы.

Следующий этап климактерического периода — **менопауза** — это прекращение менструаций или менструальных циклов в результате угасания функции яичников. Естественной менопаузой считается вторичная аменорея длительностью более 6 мес. у женщин старше 45 лет. В экономически развитых странах средний возраст начала менопаузы 51 год (Кемпбелл С. и Монг Э., 2003). Он определяется наследственными факторами и не зависит от особенностей питания и национальности. О менопаузе можно говорить при аменорее на фоне снижения уровня эстрогенов и повышении содержания ФСГ в крови.

Постменопауза следует за менопаузой и охватывает треть жизни женщины. В этот период постепенно начинается и развивается большинство симптомов менопаузы. Эти симптомы возникают в ответ на относительно низкое содержание эстрогенов и могут наблюдаться у женщин до того, как абсолютное его содержание в сыворотке крови достигает уровня, характерного для постменопаузы (менее 100 пмоль/л). Период постменопаузы проявляется в виде вазомоторных нарушений, которые могут возникать еще в пременопаузе — приливы, потливость по ночам, утомляемость, бессонница, сухость влагалища, учащенное мочеиспускание. В этот же период могут иметь место психические проявления постменопаузы в виде частой смены настроения, тревожности, ухудшения памяти, трудности сосредоточения, неуверенности в себе, депрессии. Последствия гипоэстрогении не у всех женщин выражены одинаково, поскольку процесс угасания функции яичников происходит постепенно, что не сопровождается абсолютным дефицитом эстрогенов. В постменопаузе эстрогены образуются в периферических тканях из андрогенов, секретируемых надпочечниками и яичниками.

Клиническая картина климактерического синдрома характеризуется многообразием проявлений. В сочетании с различными заболеваниями переходного возраста создаются значительные трудности в постановке диагноза и часто имеет место гипердиагностика, когда многие проявления экстрагенитальных заболеваний объясняют климактерическим синдромом. В то же время клиническая картина климактерического синдрома и синдрома овариэктомии сходны и многообразны.

Многообразные симптомы этих синдромов можно объединить в три группы — нейропсихические, вегетативно-сосудистые и эндокринно-обменные (Серов В.Н. и др., 2001). Симптомы недостатка эстрогенов могут появиться до прекращения менструаций. Вазомоторные симптомы, как правило, возникают уже в первые дни после овариэктомии у 72,3–89,6% пациенток (Сущевич Л.В. и др., 2000). Приливы жара с обильным потоотделением — наиболее ранние и специфичные симптомы выключения функции яичников. Головные боли, головокружение, приступы сердцебиения в покое, парестезии, общая слабость и быстрая утомляемость возникают уже в первые недели

после тотальной овариэктомии у 42–68% пациенток. Нервно-психические расстройства проявляются в виде эмоциональной лабильности с раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна, аппетита, снижением или утратой либидо (Юренева С.В., 1999; Сметник В.П. и др., 2000). Клиническая картина психических нарушений, развивающихся у женщин при климактерическом синдроме (КС) и синдроме постовариэктомии, также характеризуется полиморфизмом и представлена большим спектром депрессивно-тревожных нарушений, разнообразными проявлениями психовегетативных компонентов соматизации (Каменецкая Г.Я. и др., 2001). Продолжительность синдрома постовариэктомии (СПТО) может колебаться в значительных пределах. Лишь у 20% пациенток вазомоторные симптомы имеют тенденцию к обратному развитию в течение первого года после операции. У большинства женщин эти симптомы сохраняются в течение 3–5 лет и более. Соматические проявления постменопаузы включают классические вазомоторные симптомы — приливы и потливость по ночам. В практическом плане одна из удобных классификаций климактерического синдрома — классификация Е.М. Вихляевой (2006), по которой тяжесть КС определяется числом «приливов». К легкой форме КС относится частота приливов до 10 р/сут при общем удовлетворительном состоянии больной и сохранении работоспособности. При среднетяжелом течении заболевания наблюдается 10 приливов, ухудшение общего состояния пациентов, снижение работоспособности, головные боли, боли в области сердца. При тяжелой форме КС приливы очень частые — более 20 р/сут и сопровождаются рядом других симптомов, приводящих к частичной или полной утрате трудоспособности. Приливы не совпадают по времени с выбросом ЛГ, они представляют собой сосудистую реакцию на центральные нарушения терморегуляции (Ravnikar V., 1990). Функция центра терморегуляции гипоталамуса при менопаузе снижается, в связи с чем температура тела часто бывает повышенной. Это приводит к расширению кожных сосудов и потоотделению, которые повышают теплоотдачу за счет излучения и испарения. Ночью вазомоторные нарушения могут сопровождаться частым пробуждением, что ухудшает качество сна и уменьшает его продолжительность.

Тяжесть климактерического синдрома В.П. Сметник (1988) связывает с уменьшением индекса ЛГ/ФСГ. Чем ниже индекс, тем тяжелее протекает климактерический синдром. Установлены определенные закономерности между степенью тяжести КС и изменениями в системе АКТГ–кора надпочечников. При некоторых состояниях, таких как синдром гиперпролактинемии, болезнь Иценко–Кушинга, ожирение (Манушарова Р.А., 1992; Сметник В.П., 1992), успех лечения КС зависит от назначения дофаминомиметиков.

Согласно Е.М. Вихляевой (2006), целесообразно выделить три клинических варианта течения климактерического синдрома: типичная, осложненная и атипичная формы. При *типичной форме* КС комплекс симптомов возникает с наступлением пременопаузы и менопаузы и, как правило, представлен вегетососудистыми и нейропсихическими проявлениями.

Осложненная форма КС развивается у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертонической болезнью и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы. Эта форма КС протекает тяжело, приводя к снижению трудоспособности. Жалобы больных при этой форме зависят от основного заболевания, течение которого ухудшается.

При *атипичной форме* КС наблюдается климактерическая миокардиодистрофия (кардиопатия), симпатико-адреналовые кризы, бронхиальная астма. Отличие осложненной формы от атипичной заключается в том, что последняя сочетается с редко встречающимися заболеваниями, а первая развивается у женщин с часто встречающимися заболеваниями.

Выделяют еще особую форму КС, которая протекает с выраженными обменными нарушениями в виде кольпита, недержания мочи, цистальгии, остеопороза. Нередко обменные нарушения сопровождаются прогрессирующим ожирением.

Дефицит эстрогенов — причина атрофических изменений в мочеполовой системе, которые развиваются у большинства больных с КС. Женщины нередко жалуются на частое мочеиспускание, дизурию, императивные позывы. Недержание мочи при физическом напряжении часто сопровождает КС.

Из многообразных гинекологических заболеваний, осложняющих течение КС, следует отметить гиперплазию и предрак

эндометрия, дистрофические поражения наружных половых органов, мастопатию. Истончение слизистой оболочки влагалища, а также мочепузырного треугольника в мочевом пузыре в этом возрасте закономерно, но иногда возникают тяжелые атрофические или язвенные процессы. При выраженной атрофии эпителия мочевого пузыря и уретры могут наблюдаться цисталгии, вызванные тригонитом.

Как уже было отмечено, клетки мочеиспускательного канала и влагалища имеют большое число рецепторов к эстрогенам, которые оказывают выраженное влияние на состояние мочеполовых органов. Снижение уровня эстрогенов во время КС приводит к постепенному развитию мочеполовых нарушений. Частота мочеполовых нарушений с возрастом увеличивается. Если в первые годы после менопаузы мочеполовые нарушения беспокоят только одну женщину из десяти, то к 60 годам указанные нарушения имеются у каждой второй. Основные жалобы больных при этом: дискомфорт, сухость, зуд в области наружных половых органов, гнойные выделения из половых путей, диспареуния, нарушение мочеиспускания — никтурия, недержание мочи, частые позывы и т.д.

Сухость влагалища — один из важных симптомов КС. Толщина и увлажненность эпителия влагалища зависит от эстрогенов, и снижение их концентрации в сыворотке крови приводит к истончению и сухости слизистой оболочки влагалища. Диспареуния в сочетании со снижением или утратой либидо ведут к сексуальной дисгармонии, а в некоторых случаях к невозможности половой жизни.

Недержание мочи — объективно подтвержденное непроизвольное отхождение мочи без позывов к мочеиспусканию, представляет собой социальную и гигиеническую проблему.

Основные симптомы недержания мочи:

- недержание мочи при напряжении;
- внезапно возникший позыв к мочеиспусканию;
- императивный позыв — непроизвольное выделение мочи;
- учащенное мочеиспускание — 7 раз и более днем или чаще 2 раз ночью.

Цель консервативного лечения недержания мочи — устранение факторов, ухудшающих состояние больных, таких как ожире-

ние, курение или избыточное употребление жидкости и увеличение компенсаторных возможностей (укрепление мышц тазового дна) и заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Наиболее эффективно при этом применение эстрогенсодержащих препаратов. Следует отметить, что атрофический вагинит, рецидивирующие циституры, недержание мочи, никтурия крайне отрицательно сказываются на качестве жизни женщины.

Дефицит эстрогенов при КС приводит к ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появлению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.

С увеличением продолжительности жизни женского населения особое медико-социальное значение приобретают вопросы профилактики, диагностики и лечения патологических состояний, развивающихся на фоне дефицита эстрогенов. По данным ряда исследований, 50–80% женщин в различные периоды менопаузы имеют нарушения, связанные с уменьшением образования половых стероидов. К числу наиболее значимых последствий и клинических проявлений постменопаузы, существенно ухудшающих качество жизни и увеличивающих расходы здравоохранения для этой возрастной группы, относятся сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства.

Женщины в постменопаузальном периоде представляют категорию высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения после прекращения функции яичников и наступления менопаузы у них возникают чаще, чем у мужчин. Вероятность преждевременной смерти от ИБС у женщин старше 50 лет в 10 раз выше, чем от рака молочной железы, переломов шейки бедра и в 20 раз — от рака эндометрия (Маличенко С.Б., 2007). В эпидемиологическом исследовании по изучению артериальной гипертензии (АГ) в Москве были выявлены существенные различия, связанные с полом, в возрастной динамике распространенности АГ-прогрессирующий рост частоты случаев АГ у женщин после 50 лет.

Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (Маличенко С.Б., 2007):

- действие на обмен липидов (снижает ЛПНП, повышает ЛПВП);
- антиоксидантный эффект;
- влияние на сосудистую стенку и активность эндогенных вазоактивных веществ;
- функциональное состояние эндотелия;
- образование и действие эндотелиальных факторов;
- активность простагландинов;
- ионные каналы;
- гемостатический потенциал крови.

Эстрогены вызывают увеличение количества кальцийзависимой синтетазы оксида азота (NO) в клетках эндотелия и значительно повышают образование последнего. NO наряду с влиянием на тонус сосудистой мускулатуры ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток с одновременной стимуляцией пролиферации эндотелиальных клеток. Эстрогены являются активными антиоксидантами, которые подавляют перекисное окисление ЛПНП, окисленные формы которых ингибируют NO. Таким образом, эстрогены оказывают антиатерогенный эффект не только за счет влияния на липидный обмен, но и защищая гладкую мускулатуру сосудов, повышая образование NO или пролонгируя периоды его полусуществования с последующим проявлением антиатерогенных свойств.

Доказано, что эстрогены способны ингибировать сокращения эпикардиальных коронарных артерий за счет ингибирования притока ионов Ca без изменения чувствительности сократительных элементов. Кроме того, эстрогены стимулируют образование простациклина, связанное с повышением транскрипции генов ферментов простагландин-синтетазы и циклооксигеназы, тем самым подавляя вазоконстрикторные реакции на эндотелин-1 и уменьшая прессорный эффект ангиотензина-2. Следовательно, эстрогены играют существенную роль в регуляции сосудистого тонуса, что в комплексе с гиполипидемическими свойствами способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. оказывают кардиопротективный эффект. Установлено, что гипоестрогения приводит к повышению кардиоваскулярных нарушений, которые различными авторами определяются как климактерическая кардиопатия, климактерическая

миокардиодистрофия, дисгормональная миокардиодистрофия. Клинические и электрокардиографические проявления миокардиодистрофии при КС лишены патогномоничности и часто сходны с изменениями при ишемической болезни сердца (ИБС). Проведение проб с нитроглицерином, обзиданом, дозированной физической нагрузкой (велозргометрия) позволяет исключить энергетическую несостоятельность миокарда. Вышеуказанные пробы дают возможность проводить дифференциальную диагностику между миокардиодистрофией, обусловленной недостатком эстрогенов, и ИБС. Кардиопатии у больных КС, как правило, возникают во время прилива. Обычно они не стихают на фоне кардиолитической терапии. В то же время применение ЗГТ дает быстрый эффект: уменьшаются боли в области сердца, нормализуется сердечный ритм и данные ЭКГ. В ряде работ показана эффективность сублингвального применения эстрогенсодержащих препаратов для купирования как кардиалгий, так и приступов стенокардитических болей.

Гипоэстрогемия при КС способствует повышению резистентности кровотока в сосудистом русле, увеличению периферического сопротивления, изменению липидного спектра крови в сторону повышения концентрации общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, в то же время происходит снижение ЛПВП. Указанные изменения в липидном спектре крови увеличивают риск развития атеросклероза, тромбозов и всех вытекающих отсюда последствий поражений сердечно-сосудистой системы.

У женщин с КС возникает нарушение процессов костного ремоделирования. Основная функция костного ремоделирования — это поддержание механической прочности кости посредством постепенного замещения старой кости новой, механически более прочной, и поддержание минерального обмена путем пополнения запасов кальция в кости.

Следовательно, ремоделирование костной ткани — интегральная часть кальциевого обмена. В теле взрослого человека содержится примерно 1 кг кальция, 99% из которого приходится на скелет. Ввиду того, что основное количество кальция находится в костной ткани, последняя — главный орган минерального обмена. Физиологической активностью обладает не весь кальций

плазмы, а только его ионизированная форма, и концентрация последней тщательно регулируется гормональными механизмами, направленными на сохранение его стабильных концентраций. Уровень ионизированного кальция в крови регулируется тремя гормонами — паратиреоидным, кальцитриолом и кальцитонином. Кроме того, обновление костной ткани и минеральный обмен регулируется системными гормонами (эстрогенами, глюкокортикоидами и соматотропином), а также местными факторами, продуцируемыми самими костными клетками — простагландинами, остеокластактивирующим фактором, интерлейкином, инсулиноподобным фактором роста 1 и 2, фактором тромбоцитарного происхождения и роста фибробластов.

Факторы, регулирующие и контролирующие процессы костного ремоделирования и минерального гомеостаза (Маличенко С.Б., 2007):

- кальцийрегулирующие гормоны — паратиреоидный гормон, кальцитонин и активный метаболит витамина D — кальцийтриол;
- другие системные гормоны — глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные и половые гормоны, соматотропный гормон;
- паракринные факторы — ИФР-1 и ИФР-2, фактор тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов и др.

Существует два типа костной ткани: компактное вещество (80%) и губчатое вещество (20%). Из компактного вещества состоят, например, диафизы трубчатых костей. Компактное вещество малочувствительно к эстрогенам. Губчатое вещество находится в позвонках, дистальном эпифизе лучевой кости, шейке бедра и пяточной кости. Губчатое вещество высокочувствительно к эстрогенам. Связь эстрогенов и губчатого вещества и практически определяет его состояние. Эстрогены сдерживают перестройку кости и поддерживают баланс между резорбцией и образованием новой костной ткани. Очевидно, чтобы костная ткань оставалась неизменной, эти процессы должны быть уравновешенными или взаимосвязанными. У больных с КС уровень эстрогенов в крови падает, и над образованием костной ткани начинает преобладать ее резорбция, так как на поверхности кости активизируются новые участки перестройки. Особому риску

подвергается губчатое вещество вследствие большой площади поверхности. Даже после минимальной или умеренной травмы может произойти перелом кости. В связи с этим у больных с КС риск переломов губчатых костей прогрессивно возрастает. Перелом шейки бедра и дистального эпифиза лучевой кости происходит в результате травмы, в то время как позвонки подвержены спонтанным переломам.

Эти изменения костного метаболизма наиболее выражены в период постменопаузы. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдается в течение длительного времени, что приводит к развитию остеопороза и увеличению риска переломов. Эстрогены могут остановить или замедлить разрежение костной ткани, которые развиваются в период менопаузы. Данные долгосрочных клинических исследований показали, что применение ЗГТ приводит к стабилизации массы костной ткани предплечья и позвоночника на срок не менее чем 10 лет. Дополнительный положительный эффект могут оказывать и прогестагены, особенно если они обладают андрогенным действием. Прием ЗГТ приводит к снижению риска возникновения переломов костей почти на 50%. Это действие эстрогены осуществляют путем связывания с высокоаффинными рецепторами и действуя на костные клетки снижают развитие остеопороза. В дальнейшем это может привести к повышению плотности как трабекулярного, так и кортикального компонентов костной ткани. Но полностью восстановить костную массу невозможно при утрате значительной ее части. При снижении плотности костной ткани на каждые 10% риск переломов костей увеличивается в 2–3 раза. Наиболее уязвимые части скелета — позвоночник, шейка бедра и запястье.

Для профилактики и лечения остеопороза применяют следующие препараты:

1. Препараты, снижающие костную резорбцию — эстрогены в составе ЗГТ, кальцитонины, соли кальция, бифосфонаты.
2. Препараты, усиливающие костеобразование: фториды, синтетический паратиреоидный гормон, андрогены, анаболические стероиды, соматотропный гормон.

3. Препараты, обладающие многоплановым действием на костный метаболизм: витамин D и его активные метаболиты, иприфлавон.

Бифосфанаты — это синтетические аналоги неорганического пирофосфата, который является эндогенным регулятором обмена костной ткани. Бифосфанаты активно связываются гидроксиапатитом, ингибируют резорбцию кости остеокластами и затем откладываются в костях, где период их полувыведения составляет 10–12 лет. В зависимости от дозы бифосфанаты могут ингибировать минерализацию кости. Среди бифосфанатов следует отметить аминобифосфонат III поколения: фосамакс (алендрониевая кислота) в дозе 10 мг/сут принимается утром с 200 мл воды за 30 мин до завтрака. При длительном приеме препарата частота возникновения переломов позвоночника снижается на 50%, одновременно на 35% замедляются темпы снижения роста. При одновременном применении бифосфанатов и ЗГТ плотность костной ткани повышается более выражено, чем при монотерапии одним из этих препаратов. Динатрия этидронат (дидронел) 400 мг ежедневно назначается в течение 2 нед., натошак и запивается водой, затем рекомендуется прием препаратов кальция в дозе, эквивалентной 1000 мг кальция в день в течение еще 10 нед., после чего цикл повторяется. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃, рокальтрол) назначают в дозе 0,24–0,5 мкг/сут. В период приема препарата обязателен контроль уровня кальция в крови через 2, 6, 12 и 24 нед., чтобы предупредить развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии. Кальцитонин — полипептидный гормон, который продуцируется парафолликулярными С-клетками здоровой щитовидной железы человека, который в фармакологических дозах подавляет резорбцию костей. Может назначаться в виде интраназального спрея.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов. В последние годы начаты исследования по применению модуляторов рецепторов эстрогенов, которые связываются с центральными рецепторами, в результате чего удается избежать двух ключевых недостатков ЗГТ — кровотечений и риска рака молочной желе-

зы. К указанным препаратам относится ралоксифен. Он схож по структуре с тамоксифеном и представляет группу бензотиафенов, связывается с рецепторами эстрогенов. Боковая цепь молекулы ралоксифена блокирует активирующий участок AF-2, который необходим для действия эстрогенов на некоторые ткани, например на молочную железу и матку. Функция другого активирующего участка не меняется, поэтому ралоксифен в таких тканях, как скелетные мышцы, действует как эстрогены. Препарат не влияет на вазомоторные нарушения, связанные с постменопаузой, и поэтому предназначен только для пациенток с повышенным риском остеопороза, во время стероидной терапии и при отягощенном семейном анамнезе (Сметник В.П., Юренева С.В., 2004).

Назначение ЗГТ может полностью блокировать потерю костной ткани.

Начиная с 60-летнего возраста и до конца жизни 50–60% женщин сталкиваются с проблемой остеопоротических переломов. В возрастной группе 60–80 лет 10% всех переломов составляют переломы бедра, а в возрасте старше 80 лет это число увеличивается до 40%.

Аналитическая оценка заместительной терапии эстрогенами, проводимой в течение 25 лет в гипотетической группе из 10 тыс. женщин, если предположить, что терапия была начата в 50 лет, а окончена в 75 лет (Gorsky et al., 1994):

- уменьшение смертности от ишемической болезни сердца;
- уменьшение смертности от переломов бедра;
- увеличение смертности от рака молочной железы;
- увеличение смертности от рака эндометрия;
- использование эстрогенов в течение 25 лет позволяет предотвратить 38% всех смертей от этих четырех причин;
- снижение заболеваемости нелетальными формами ишемической болезни сердца 49%;
- снижение числа переломов бедра — 67%;
- увеличение заболеваемости раком молочной железы — 22%;
- снижение проблем со здоровьем среди леченных — 28,5%.

Прием эстрогенов в течение 5 лет:

- профилактика нелетальных форм ишемической болезни сердца — 6%;
- предотвращение переломов бедра — 1,5%;
- увеличение заболеваемости раком молочной железы — 0,5%;
- увеличение заболеваемости раком эндометрия — 31%.

Прием эстрогенов в течение 10 лет:

- снижение заболеваемости нелетальными формами ишемической болезни сердца — 14%
- снижение числа переломов бедра — 6%.

Возможности профилактики и лечения остеопороза:

- ЗГТ;
- бифосфанаты;
- селективные модуляторы рецепторов эстрогенов;
- кальцитриол;
- кальцитонин;
- физические упражнения с нагрузкой в комбинации с адекватным количеством эстрогенов и кальция;
- регулярные физические упражнения с нагрузкой (полчаса ходьбы ежедневно);
- прием витамина D (800 ЕД) и ежедневные полчасовые солнечные ванны.

Лечение КС. В настоящее время для терапии КС чаще применяют препараты, специально предназначенные для заместительной гормональной терапии. В состав этих препаратов входит активный эстроген — этинилэстрадиол или эстрадиол валериат, представленный в различных дозах. Прогестагенный компонент большинства из этой группы препаратов представлен производными 19-нортестостерона: I поколение прогестагенов (эстраны) — нортинедрол, норэтистерон, менэстренол; II поколение (гонаны) — левоноргестрел, норгестрел; III поколение (гонаны) — дезогестрел, гестоден, норгестимат, а также производные 17 α -гидроксипрогестерона — ципротерона ацетата, хлормадинона ацетата. В последние годы появились новые соединения с гестагенной активностью: диеногест — производное 19 норстероидов и дроспиренон — производное 17 α -спиронолактона. Кроме

гестагенного эффекта прогестагены различаются частичной андрогенной, антиминералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Прогестагены последнего поколения — дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест обладают минимальной андрогенной активностью, не нарушают метаболизм липидов, не влияют на массу тела. В современных препаратах, применяемых для ЗГТ, содержание эстрогенного компонента снижено до 20–35 мкг, прогестагенов — до 50–150 мг, что в сравнении с первыми комбинированными оральными контрацептивами, применяемыми для ЗГТ, составляют $1/5-1/10$. Препараты, содержащие менее 35 мкг эстрогена, называют низкодозированными, а менее 30 мкг — микро- и ультрамикродозированными. В зависимости от вида и дозы эстрогена и прогестагена КОК обладают преимущественно эстрогенным, гестагенным, андрогенным и анаболическим действием. Существуют различные способы введения ЗГТ в организм женщины: в виде пероральных таблеток, трансдермальной ЗГТ, влагалищных свечей и кремов, подкожных имплантатов. Наиболее распространен прием гормонов внутрь в виде таблеток, которые эффективны как для лечения, так и для профилактики ранних и поздних проявлений КС. Оральное применение препаратов имеет положительные и отрицательные стороны.

Положительные стороны применения указанных препаратов: лечение можно остановить в любое время, при появлении побочных действий можно снизить дозу. При отсутствии эффекта дозу препарата можно увеличить. Пероральные препараты, прежде чем попасть в кровяное русло, проходят через печень, и в печени концентрация эстрогенов в 4–5 раз выше, чем в периферической крови, что стимулирует метаболические процессы в печени. Оральные эстрогены повышают синтез свертывающих агентов и ангиотензиногена.

Препараты, содержащие только эстрогены, назначают женщинам с удаленной маткой в непрерывном режиме (прогинова, Schering, Германия; эстрофем, Novo-Nordisk, Дания; премарин, Wyeth-Group, США; овестин, Organon, Голландия). Женщинам с сохраненной маткой назначают таблетированные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены в виде монофазных, двухфазных и трехфазных препаратов.

Монофазные препараты содержат одинаковое количество эстрогенов и прогестагенов в каждой таблетке (клиогест, Novo-Nordisk, Дания; индивина, Orion, Финляндия; фемостон 1/5, Solvay Pharma, Нидерланды; ливиал, Organon, Голландия; анжелик, Schering, Германия).

Двухфазные препараты — содержат в первых 14 таблетках только эстрогены, а в последних 7 таблетках — эстрогены в сочетании с прогестагенами, что имитирует двухфазный менструальный цикл (климонорм, климен, Schering, Германия; циклопрогидина, Schering, Германия; дивина, Orion, Финляндия).

Один из наиболее изученных препаратов для ЗГТ — климонорм, который соответствует всем современным требованиям к препарату ЗГТ:

- содержит низкую дозу гормонов;
- эффективно устраняет климактерический синдром;
- защищает от остеопороза;
- не нарушает метаболизма;
- надежно защищает эндометрий, регулирует менструальный цикл;
- повышает качество жизни;
- отлично переносится при длительном применении.

При изучении действия препарата установлено:

- не оказывает существенного влияния на массу тела;
- стабилизирует артериальное давление;
- не нарушает функцию сосудистой стенки и гемостаз;
- не повышает уровень печеночных ферментов;
- не вызывает нарушений липидного и углеводного обмена у женщин с исходно нормальными показателями;
- не оказывает отрицательного влияния на состояние молочных желез при использовании в течение 3–5 лет;
- хорошо переносится больными.

В последние годы для лечения КС широко применяют препарат, специально предназначенный для ЗГТ — это низкодозированный препарат с дроспиреноном анжелик, который содержит 1 мг эстрадиола (в форме гемигидрата) и 2 мг дроспиренона. В постменопаузе доза анжелика купирует вазомоторные симптомы, благоприятно влияет на липидный профиль и костный метаболизм. Анжелик хорошо переносится больными, побочные эффекты

минимальны. Указанное обстоятельство связано не только с низкой дозой эстрогена, но также с уникальными свойствами прогестагенного компонента препарата Анжелик — дроспиреноном. Последний является представителем нового класса синтетических прогестагенов — производных спиронолактона, который обладает не только прогестагенным эффектом, но и антиандрогенным, и антиминералокортикоидным. Дроспиренон не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность и не препятствует благоприятному влиянию эстрогенов на липидный профиль крови. Одновременно препарат имеет способность блокировать рецепторы к альдостерону и тем самым препятствует задержке натрия и воды, что приводит к уменьшению частоты мастодинии, отеков и увеличения массы тела. Ввиду того, что анжелик не задерживает жидкость, прием препарата сопровождается потерей массы тела на 1–1,5 кг, что благотворно влияет на настроение женщин.

Применение анжелика положительно действует и на сердечно-сосудистую систему, благодаря антиандрогенному и антиальдостероновому эффекту дроспиренона. Указанное действие дроспиренона способствует нормализации артериальной гипертензии. В многочисленных работах показан прогестагенный эффект анжелика на эндометрий и в подавляющем большинстве случаев прием препарата сопровождается установлением атрофичного или неактивного эндометрия.

Таким образом, основные свойства препарата анжелик:

- купирование климактерических симптомов и профилактика остеопороза;
- хорошая переносимость, отсутствие задержки жидкости и уменьшение выраженности мастодинии, увеличения массы тела, отеков;
- нормализация и стабилизация артериального давления.

Учитывая вышеуказанные свойства препарата анжелик, можно заключить, что он — оптимальное средство для ведения периода постменопаузы.

Для чрезкожного введения половых гормонов используют пластыри и гели. При этом гормоны поступают в кровь, минуя печень, поэтому могут назначаться при заболеваниях печени. К трансдермальным препаратам относится: эстрожель (Laboratoires Besins International, Франция), содержащий в одной дозе

геля 0,75 мг 17β -эстрадиола; климара (Schering, Германия) содержащий 3,9 мг 17β -эстрадиола — матричный пластырь 12,5 мм² (упак. по 4 шт.) или 7,8 мг 17β -эстрадиола — матричный пластырь 25 мм² (упак. по 4 шт.); дивигель (Ogion, Финляндия) — 0,5; 1 мг 17β -эстрадиола — гель (упак. пакетики из алюминиевой фольги по 28 шт.).

Влагалищные свечи и кремы для местного применения содержат слабый эстроген — эстриол. Эти препараты эффективны для лечения мочеполовых нарушений, но не устраняют другие симптомы КС и не предупреждают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера. К таким препаратам относится овестин (Organon, Голландия), содержит 1 мг эстриола в 1 г крема — крем вагинальный или 0,5 мг эстриола — вагинальные суппозитории.

Использование эстрожеля позволяет избежать первичного проходящего эффекта и потенциальных метаболических нарушений, которые отмечаются при введении препарата внутрь, а именно изменения уровней триглицеридов, размеров LDL-частиц и факторов коагуляции. По сравнению с пластырями эстрожель лучше переносится кожей, реже вызывает индивидуальные вариации уровней эстрадиола. Нанесенная на широкую, легко определяемую область кожи (2,5 г геля на обе руки — от запястий до лопаток), он высыхает в течение 2 мин, не оставляя следов и запаха. Исследования показали, что эстрожель устраняет приливы, потливость и другие проявления КС, регулирует трофику тканей влагалища, предупреждает развитие постменопаузального остеопороза и сердечно-сосудистых осложнений. Как и любой другой эстрогенный препарат, эстрожель необходимо комбинировать с прогестагеном, особенно последние 12 сут лечебного цикла при наличии интактной матки. Целесообразно в этом случае использовать утрожестан, содержащий природный микронизированный прогестерон. Утрожестан обладает всеми свойствами эндогенного прогестерона, адекватно обеспечивая прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый эффект; эффект физиологического контроля уровня андрогенов; седативный, токолитический, термогенный (повышение базальной температуры) эффект; усиление защитных эффектов эстрогенов на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему;

антиатерогенное влияние на сосудистую систему. Применение утрожестана позволяет избежать многих побочных эффектов, присущих синтетическим прогестагенам, препарат эффективно защищает эндометрий от гиперпластических процессов. Утрожестан можно использовать перорально и интравагинально.

Побочные эффекты ЗГТ:

- нагрубание молочных желез;
- снижение или повышение массы тела;
- задержка жидкости, отеки;
- холестаза;
- головные боли;
- непрерывная ЗГТ может сопровождаться прорывными кровотечениями, которые возникают из тонких капилляров и артериол, обнаженных в атрофированном эндометрии;
- прорывное кровотечение останавливают путем прерывания приема прогестагена на 5–7 дней. Это приводит к восстановлению состояния эндометрия эстрогенами путем стимуляции роста и регенерации сосудов;
- при возникновении тяжелых и длительных кровотечений на фоне проведения последовательной ЗГТ в первую очередь исключается патология эндометрия и затем назначаются на длительный период прогестагены.

При проведении терапии КОК в непрерывном режиме теоретически кровотечения не должны возникать. Но на практике примерно у 40% женщин постменопаузального периода, которые получают непрерывную терапию КОК, могут наблюдаться кровотечения в первые 4–6 мес. лечения. Обычно такие кровотечения незначительные. В подобных случаях желательно начинать лечение через 12 мес. после последней менструации; у таких женщин обычно лечение проходит на фоне аменореи, так как эндогенная функция яичников в этот период снижена. Примерно у 10% женщин отменяют лечение ЗГТ через 1 год после ее начала из-за возникновения нерегулярных кровотечений из половых путей. У части женщин лечение приходится отменить из-за мастодинии, судорог мышц нижних конечностей, тошноты, головных болей. Указанные побочные реакции связаны с воздействием эстрогенного компонента ЗГТ, но

в некоторых случаях у больных отмечаются дисменорея, предменструальный синдром, акне и задержка жидкости в организме, что является побочным действием прогестагенного компонента. Кроме этих побочных эффектов ЗГТ у некоторых больных появляется страх развития рака и общее беспокойство по поводу проводимой терапии.

В пременопаузальном периоде ановуляция приводит к развитию гиперплазии эндометрия, и наблюдается она у 10% женщин. Риск прогрессирования простой гиперплазии эндометрия без атипии в карциному эндометрия мал, но нелеченная железистая гиперплазия с клеточной атипией в конечном итоге прогрессирует в аденокарциному у 20–80% женщин.

Причины, которые сопровождаются кровотечениями на фоне ЗГТ:

- плохое всасывание препарата в ЖКТ;
- гастрэнтерит;
- синдромы мальабсорбции — могут нарушать абсорбцию пероральных препаратов (ЗГТ).

При возникновении кровотечения отмены, которое может быть тяжелым и длительным, показаны биопсия эндометрия и гистероскопия.

При назначении ЗГТ женщинам в период пременопаузы и перименопаузы необходимо учитывать продолжительность цикла больной. Так, при регулярном 28-дневном цикле прием прогестагенов следует начинать с 17-го дня менструального цикла, что по времени будет совпадать с продукцией эндогенного прогестерона. При 20-дневном цикле прогестагены следует назначать с 8-го по 19-й день цикла, при 40-дневном цикле — с 28-го по 40-й день. Если не учитывать собственный цикл женщины, то ЗГТ может привести к менструальноподобной реакции 2 раза в месяц. У женщин пременопаузального периода назначение непрерывной ЗГТ может привести к возникновению беспорядочных кровотечений, поэтому в этом периоде непрерывную ЗГТ не следует назначать.

Противопоказания для применения ЗГТ:

- тромбоз, тромбоэмболия в анамнезе;
- эстрогензависимые злокачественные опухоли; рак молочной железы, рак эндометрия;

- тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функций;
- кровотечения из половых путей неясного генеза;
- установленная или предполагаемая беременность;
- тяжелые формы сахарного диабета.

Для оценки эффекта проводимого лечения применяют различные шкалы оценок или индексы, что дает возможность проанализировать степень выраженности различных групп симптомов КС до и в процессе лечения. У нас в стране наиболее широкое распространение получил метод расчета менопаузального индекса, получившего по имени одного из авторов название индекса Купшпермана (табл. 9.1). С помощью этого индекса удается получить более полную характеристику КС с четким выделением нейровегетативных, эндокринно-обменных и психоэмоциональных нарушений до и после проводимого лечения. Каждый из симптомов оценивается в зависимости от выраженности в баллах — от 0 до 3. Эффект от лечения является положительным при достаточно быстром снижении выраженности указанных симптомов, неполный — при замедленном темпе, отрицательный — при отсутствии снижения.

Таблица 9.1

Модифицированный менопаузальный индекс

Симптомы	Степень выраженности, балл			
	1	2	3	4
<i>Нейровегетативные</i>				
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	—	+	+	+++

Продолжение таблицы ↪

Продолжение табл. 9.1

Симптомы	Степень выраженности, балл			
	1	2	3	4
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
Приливы жара, за 24 ч	—	10	10–20	20
Приступы удушья, в неделю	—	1–2 раза	1–2 раза	1–2 раза
Симптоадреналовые кризы, в месяц	—	1–2 раза	1–2 раза	1–2 раза
<i>Эндокринно-обменные</i>				
Ожирение, степень	—	1	2	3
Изменение функции щитовидной железы	—	+	+	+++
Сахарный диабет	—	+	+	+++
Дисгормональная гиперплазия молочных желез	—	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фиброаденоматоза

Симптомы	Степень выраженности, балл			
	1	2	3	4
Боли в мышцах, суставах	—	Редкие	Периодами	Постоянные
Жажда	—	+	+	+++
Атрофия гениталий	—	+	+	+++
<i>Психоэмоциональные</i>				
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

Длительность курса ЗГТ может быть различной и зависит от характера клинических проявлений КС. Так, при наличии только вегетососудистых нарушений достаточно нескольких месяцев лечения. Лечебный и профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистой, костной и центральной нервной системы проявляется только при длительной терапии 3–5 лет и более и может прекратиться при отмене лечения. Выбор режима ЗГТ (краткосрочный или долгосрочный) должен определяться индивидуально. При длительном применении ЗГТ необходим постоянный контроль за состоянием генитальных органов (осмотр гинеколога, УЗИ); молочных желез (маммография, УЗИ); исследование материала из цервикального канала на наличие раковых клеток. Первый осмотр пациенток, получающих ЗГТ, необходимо провести через 3 мес. При этом выясняются, уменьшились

ли симптомы постменопаузы и оценивают эффект, связанный с началом терапии. В отсутствие побочных эффектов следующий осмотр показан через 6 мес., в дальнейшем — ежегодно. Нерегулярные кровянистые выделения — первые признаки КС и в основном связаны с эстрогенной стимуляцией эндометрия при отсутствии прогестерона. Поэтому при нарушениях менструального цикла, т.е. уже в период пременопаузы, необходимо назначить комбинированную терапию — эстроген/прогестероном. В этот же период женщину начинают беспокоить приливы жара, ночная потливость, бессонница. Применение КОК снижает частоту вазомоторных симптомов. Эстрогены действуют на уровень нейротрансмиттеров и тем самым оказывают положительное влияние на настроение и самочувствие. При применении КОК в течение 3 мес. вазомоторные симптомы КС уменьшаются у 90% пациенток, а у 70% приливы становятся асимптоматичными. Эстрогены оказывают положительный эффект при атрофии и сухости влагалища и вульвы. Они восстанавливают кислую среду влагалища, улучшают влагалищный кровоток и секреторную способность влагалищного эпителия. Эндогенные и экзогенные эстрогены приводят к развитию пролиферации эндометрия в случае отсутствия воздействия прогестерона и таким образом создают условия для формирования гиперплазии эндометрия, который является основным predisposing фактором развития рака эндометрия. Монархотерапия эстрогенами менее 10 лет не повышает риска развития рака молочной железы.

Основные факторы риска развития рака молочной железы:

- репродуктивные факторы — раннее менархе, поздняя менопауза (> 55 лет), отсутствие родов в анамнезе;
- генетические факторы — мать или сестра с раком молочной железы в пременопаузе;
- питание — высокий индекс массы тела;
- образ жизни — чрезмерное употребление алкоголя, курение.

Синдром постовариэктомии

При хирургической кастрации также возникает недостаточность эстрогенов при повышенном уровне гонадотропных гор-

монов гипофиза. Удаление яичников ведет к резкому снижению уровня биологически активного эстрогена-17 — β -эстрадиола — уже в первые недели после овариэктомии до следовых значений. В ответ на выключение яичников снимается ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи. В результате происходящих изменений повышается уровень гонадотропинов, причем содержание ФСГ возрастает раньше и достигает более высокого уровня по сравнению с ЛГ. Соотношение ФСГ/ЛГ у женщин после тотальной овариэктомии всегда превышает 1, у здоровых лиц он ниже 1.

Основным эстрогеном, циркулирующим в крови прооперированных женщин, становится биологически малоактивный эстроген эстрон, который образуется из андрогенов в результате экстрагонадной ароматизации. Андрогены (особенно андростендион) продуцируются главным образом в надпочечниках и превращаются (ароматизируются) в эстрогены вне эндокринных желез, т.е. вне надпочечников и яичников.

Резко выраженный дефицит половых стероидов, и прежде всего эстрогенов, вызывает системные изменения в органах и тканях вследствие нарушения гормонального гомеостаза.

Синдром, развивающийся после тотальной овариэктомии, так же как и КС, сопровождается развитием нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений.

Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения возникают уже в первые недели после овариэктомии. Нейровегетативные симптомы — приливы жара с потоотделением, головная боль, головокружение, парестезии, приступы сердцебиения, быстрая утомляемость, общая слабость и т.д. Одновременно с этим у больных появляются нервно-психические симптомы в виде раздражительности, плаксивости, нарушений сна, аппетита, снижения или утраты либидо.

Дефицит эстрогенов прежде всего отражается на состоянии мочеполовой системы и приводит к атрофическим изменениям в органах этой системы, ускорению процессов увядания, снижению тургора и истончению кожи, быстрому появлению морщин, усилению сухости и ломкости волос, ногтей.

Как было указано в предыдущей главе, эстрогены обладают кардиопротективным действием. У больных, которые не получают заместительную гормональную терапию, часто развиваются сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, при отсутствии лечения уже в первые месяцы после овариэктомии у женщин возникает нарушение процессов костного ремоделирования. Поздние проявления синдрома постовариэктомии: атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, мочеполовые нарушения, болезнь Альцгеймера.

Лечение. Несмотря на то что разработано много методов лечения синдрома постовариэктомии, гинекологи, эндокринологи и врачи других специальностей испытывают значительные трудности в его выборе. Следовательно, лечение синдрома постовариэктомии должно быть индивидуальным. Выбор режима терапии зависит от возраста женщины, заболевания, послужившего причиной оперативного вмешательства, наличия фактора риска, объема операции, а также особенностей клинических признаков и результатов инструментального обследования.

Основной и патогенетически обоснованный метод лечения больных с синдромом постовариэктомии — заместительная гормональная терапия, с помощью которой производится фармакологическая замена утраченной гормональной функции яичников.

ЗГТ применима для всех больных с синдромом постовариэктомии независимо от:

- первоначальной выраженности клинических симптомов и тяжести синдрома (легкие, среднетяжелые и тяжелые формы);
- выраженности изменений в сердечно-сосудистой, костной, мочевыделительной и других системах.

ЗГТ может быть использована и в поздние сроки заболевания при отсутствии клинического эффекта от ранее проводимой терапии.

Противопоказания — такие же как и при других случаях применения комбинированных оральных контрацептивов:

- эстрогензависимые злокачественные опухоли — рак молочной железы; рак эндометрия;

- острые тромбозомболические заболевания вен;
- тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функций;
- патологические кровотечения из половых путей неизвестного происхождения;
- установленная или предполагаемая беременность.

До недавнего времени для заместительной гормональной терапии синдрома постовариэктомии широко применялись комбинированные оральные контрацептивы. В современных КОК содержание эстрогенного компонента снижено до 20–35 мкг, прогестагенного — до 50–150 мкг, что в сравнении с первыми КОК составляет $1/5-1/10$. В зависимости от вида и дозы эстрогена и прогестагена КОК обладают преимущественно эстрогенным, гестагенным, андрогенным или анаболическим действием.

В настоящее время для терапии синдрома постовариэктомии чаще применяют препараты, специально предназначенные для ЗГТ, как и для КС. Препараты, используемые для лечения синдрома постовариэктомии, как и при КС, представлены в виде пероральных таблеток, трансдермальных ЗГТ, а также влагалищных свечей, кремов, подкожных имплантатов.

Наиболее распространен прием гормонов внутрь в виде таблеток, которые эффективны как для лечения, так и для профилактики ранних и поздних проявлений постовариэктомированного синдрома. Препараты, содержащие только эстрогены, назначают женщинам с удаленной маткой в непрерывном режиме. Женщинам с сохраненной маткой назначают таблетированные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены в виде монофазных, двухфазных и трехфазных препаратов.

Для чрескожного введения половых гормонов используют пластыри и гели. При этом гормоны поступают в кровь, минуя печень, поэтому могут назначаться при заболеваниях печени. Пластыри и гели также эффективны для лечения и профилактики проявлений СПТО. Влагалищные свечи и кремы для местного применения содержат слабый эстроген-эстриол. Эти препараты эффективны для лечения мочеполювых нарушений, но не устраняют другие симптомы СПТО и не предупреждают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и болезни Альцгеймера. К таким препаратам относится овестин (Organon,

Голландия), содержит 1 мг эстриола в 1 г крема — крем вагинальный или 0,5 мг эстриола — вагинальные суппозитории.

Рекомендуется назначение ЗГТ сразу после операции, что способствует плавной адаптации организма женщины к остро возникающему недостатку эстрогенов и предупреждает развитие вышеуказанных осложнений синдрома постовариэктомии. На фоне приема ЗГТ замедляются процессы старения кожи, уменьшаются или исчезают вегетососудистые и нервно-психические расстройства, улучшается либидо, и таким образом, качество жизни женщины (Юренева С.В., 1999; Сушевич Л.В. и др., 2000; Каменецкая Г.Я. и др., 2001).

Женщинам, которые имеют противопоказания к назначению ЗГТ, рекомендуют растительные и гомеопатические препараты (климактоплан; климадион; ременс; климакт-хель; сигетин). Эти препараты оказывают положительный эффект на вегетососудистые и нейропсихические проявления СПТО, но не предотвращают развитие патологии в сердечно-сосудистой, костной, уrogenитальной системах.

Постоянно увеличивающееся число женщин, страдающих климактерическим синдромом, заставляет искать новые пути профилактики и коррекции этих состояний, не останавливаясь только на гормональной терапии. В последние годы для терапии таких больных применяют препарат эстравэл, который относится к фитоэстрогенам, действующим как избирательные модуляторы рецепторов эстрогенов, проявляющих в различных тканях эффекты агонистов (синергистов) либо антагонистов эстрогенов.

Растительные компоненты препарата эстравэл: изофлавоны сои, цимицифуга, дикий ямс, крапива двудомная, индол-3-карбинол — все эти вещества способствуют нормализации гормонального баланса и облегчают симптомы климактерического синдрома.

Витамины и минералы в составе препарата эстравэл: бор (в форме фруктобората кальция) снижает интенсивность развития остеопороза одного из поздних проявлений климакса; витамин Е смягчает приливы и перепады настроения, уменьшает утомляемость, головокружение, сердцебиение и нервозность; витамин В₆ (пиридоксин) способствует синтезу эндогенных эн-

дорфинов — естественных стимуляторов настроения и эмоций, повышает устойчивость к стрессам, способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний; фолиевая кислота способствует укреплению иммунной системы, повышает способность противостоять стрессам и депрессиям. Фолиевая кислота обладает эстрогеноподобным действием, принимает активное участие в процессах регуляции функций органов кровотока.

Аминокислоты в составе препарата эстравел: 5-гидрокситриптофан, D,L-фенилаланин — участвуют в синтезе медиаторов, в передаче нервного импульса, обладают антидепрессивным эффектом.

Климактоплан обладает гиполипидемическим действием, а также эффективно купирует вегетативную симптоматику. Принимают по 1 таб. 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1,5 ч после еды.

Ременс регулирует гормональную функцию яичников, принимают по 10–20 капель за 30 мин до еды 2 раза в день.

Климадион — активное вещество экстракт корневища цимицифуги (в 1 таб. содержится 20 мг сухого экстракта), обладает эстрогеноподобным действием, принимают по 30 капель или 1 таб. 2 раза в день.

Климакт-Хель оказывает стимулирующее действие на функцию яичников, принимают по 1 таб. 3 раза в день (сублингвально).

Сигетин влияет на гонадотропную функцию гипофиза — подавляет и уменьшает вегетососудистые проявления СПТО.

Среди этой группы препаратов растительного происхождения следует выделить препарат *климадинон*. Это лекарственный аллопатический препарат с доказанной эффективностью и безопасностью (международные ГСР-исследования). Препарат эффективно устраняет психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы климактерия (приливы жара, потливость, колебания АД, бессонницу, раздражительность и т.д.). Позитивно влияет на состояние костной ткани (профилактика остеопороза). Препарат показан при легких формах климактерического синдрома и/или в качестве альтернативы ЗГТ в случаях, когда женщина по каким-либо причинам не может (противопоказания, побочные эффекты ЗГТ) или не хочет принимать гормоны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология (от десяти учителей) / Под ред. С. Кемпбелла, Э. Монга. — М.: МИА, 2003. — 309 с.
2. *Доброхотова Ю.Э.* Влияние ливила на состояние кровотока в ячниках после гистерэктомии // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — № 4. — С. 178–181.
3. *Каменецакая Г.Я., Краснов В.Н., Юренева С.В.* Психофармакотерапия и ЗГТ при депрессивных нарушениях у пациентов с синдромом постовариэктомии // Климактерий. — 2001. — № 3. — С. 10.
4. *Маличенко С.Б.* Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина Д в профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // Диалог о здоровой жизни. — 2007. — № 3. — С. 2–4.
5. *Манушарова Р.А.* Синдром постовариэктомии: Учебное пособие. — М., 2004. — С. 16.
6. *Манушарова Р.А.* Лечение климактерического синдрома при болезни Иценко–Кушинга и первичном ожирении // Врачебное дело. — 1998. — № 1. — С. 94–96.
7. *Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. и др.* Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. — М., 2001. — С. 1–9.
8. *Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др.* Климактерический синдром. — М., 1988. — 286 с.
9. *Сметник В.П.* Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии // Терапевтический архив. — 1995. — № 10. — С. 70–74.
10. *Сметник В.П., Юренева С.В.* Постменопаузальный остеопороз // Трудный пациент. — 2004. — Т. 2. — № 6. — С. 27–33.
11. *Сметник В.П.* Преждевременная менопауза // Лечащий врач. — 2004. — № 10. — С. 8–11.
12. *Сущевич Л.В., Краснова И.А., Лактионова О.Е. и др.* Вестник. ассоц. акуш. гинек. — 2000. — № 2. — С. 55–60.
13. Руководство по гинекологической эндокринологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 2006. — С. 630–653.
14. *Юренева С.В.* Синдром постовариэктомии // *Materia Medica*. — 1999. — 2(22). — С. 3–10.
15. *Hee J. et al.* Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone // *Maturitas*. — 1993. — 18. — P. 9–20.
16. *McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G.* The normal menopause transition // *Maturitas*. — 1992. — 14. — P. 103–115.
17. *Ravnikar V.* Physiology and treatment of hot flushes // *Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 75. — P. 3S–8S.

Глава 10

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Дисгенезия гонад объединяет группу генетических расстройств, при которых нарушена дифференцировка половых желез. Синоним дисгенезии гонад — «тяжевидные гонады», характеризующиеся отсутствием зародышевых клеток, клеток гранулезы. При гистологическом исследовании обнаруживается только ткань стромы.

Различают три основные формы дисгенезии гонад (Nieschlag E., Behre H.M. et al., 2005):

- 1) дисгенезия гонад с кариотипом 45X, у большинства больных имеет место мозаицизм X0/XУ (синдром Шерешевского—Тернера);
- 2) чистая дисгенезия гонад;
- 3) смешанная дисгенезия гонад.

Еще в 1938 г. Н. Turner описал нескольких больных с женским фенотипом, низкорослостью, первичной аменореей и задержкой полового развития. При типичной форме синдрома наиболее распространенный признак — низкорослость (практически у всех больных). Рост больных не достигает 150 см, у них наблюдаются и другие нарушения физического развития. У большинства больных этим синдромом определяется кариотип 45X0, реже встречается мозаицизм — кариотип 45X/46XX, 45X/46XY. С 2–3-летнего возраста начинается отставание в росте. С возрас-

том оно становится более явным. Характерны лимфатические отеки кистей и стоп, крыловидные складки на шее, деформация ногтей, многочисленные пигментные невусы, пороки сердца и крупных сосудов, подковообразная почка. При кариотипе 45X0 часто наблюдаются сахарный диабет, патология щитовидной железы, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания. Интеллект у большинства больных нормальный, отмечается цветовая слепота. Молочные железы обычно неразвиты, имеется подмышечное и лобковое оволосение. При мозаицизме отставание в росте менее выражено. При обнаружении Y-хромосомы половые железы удаляют, поскольку в 20–30% случаев в них развиваются герминогенные опухоли (Simpson J.L., Photopoulos G., 1976; Manuel M. et al., 1976). Поскольку у таких лиц гонады не развиваются, во время полового созревания половые гормоны не вырабатываются, что приводит к половому инфантилизму и первичной аменорее. Гонады имеют вид тяжей, прилегающих к маточным трубам или включенных в их состав, — «тяжевидные гонады». На гистологических срезах обнаруживается примитивная соединительнотканная строма, лишенная первичных фолликулов.

Пациентки с чистой дисгенезией гонад и кариотипом 46XX имеют женский фенотип, но полового созревания, как правило, у них не происходит. То же самое наблюдается у больных с кариотипом 46XY. У лиц с кариотипом 46XX яичники иногда сохраняют остаточную функцию и могут наблюдаться менструальные циклы, а при кариотипе 46XY уже при рождении может быть частичная вирилизация наружных гениталий.

При смешанной форме дисгенезии гонад часто имеет место хромосомный мозаицизм 45X/46XY. У этих больных почти всегда имеются матка, влагалище, маточные трубы и яички, располагающиеся в брюшной полости, реже в паховых каналах или в мошонке. Молочные железы не развиваются или развиваются редко. Воспитываются такие больные как индивидуумы женского пола. У больных с мужским фенотипом в зрелом возрасте имеют место андрогенная недостаточность и азооспермия. Телосложение у больных со смешанной дисгенезией гонад может быть евнухоидным, нормальным или по типу синдрома Шерешевского—Тернера.

Диагностика. В большинстве случаев чистую и смешанную дисгенезию гонад устанавливают при лапароскопии и биопсии гонад. При исследовании уровня гормонов удается выявить повышение концентрации ЛГ и ФСГ при низком уровне эстрогенов и гестагенов. Изменения в уровне гормонов при кариотипе 46XX и 46XY не отличаются между собой. Смешанная дисгенезия гонад характеризуется повышением содержания гонадотропинов, особенно ФСГ, в то же время уровень тестостерона обычно высокий по сравнению с нормой у женщин и ниже уровня у мужчин. Введение хорионического гонадотропина часто приводит к небольшому, но значимому повышению уровня тестостерона. При биопсии внутрибрюшинных тяжевидных гонад обнаруживается только соединительная ткань, подобная строение яичников при отсутствии зародышевых клеток. В биоптатах яичек отсутствуют клетки Сертоли и выявляют гипертрофию клеток Лейдига. Для диагностики важное значение имеет определение кариотипа.

Лечение. Больных с дисгенезией гонад больше всего беспокоят низкорослость и отсутствие вторичных половых признаков. Следует иметь в виду, что назначение половых стероидов в целях повлиять на появление вторичных половых признаков может привести к заращению эпифизов длинных костей и тем самым исключить возможность роста.

Для увеличения окончательного роста многие авторы рекомендуют применять соматропин (Rosenfeld R.G. et al., 1992). Показано, что соматропин в дозе на 25% выше используемой при дефиците СТГ увеличивает средний рост больных синдромом Шерешевского—Тернера со 146 до 154 см. Серьезных побочных реакций не наблюдается.

У этих больных с успехом был применен отечественный препарат растан (инъекционный, вводится подкожно). И.И. Дедов и соавт. (2007) применили препарат растан у 35 больных с соматотропной недостаточностью и у пациентов с синдромом Шерешевского—Тернера. Исследуемый препарат вводили в течение 6 мес. ежедневно, подкожно с чередованием мест инъекций, в вечернее время перед сном. Доза препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг/кг у детей с СШТ. У всех пациентов исходно имелся выраженный дефицит роста и скорости роста. На протяжении всего периода ис-

следования препарат растан продемонстрировал значительный ростостимулирующий эффект. Рост пациентов в ходе исследования увеличился статистически достоверно. После 3 мес. терапии темпы роста несколько уменьшились по сравнению с началом терапии у всех пациентов. В ходе исследования авторы выявили достоверное влияние терапии препаратом растан на расчетную годовую скорость роста детей. Годовая скорость роста всех пациентов за 6 мес. лечения составила $12,4 \pm 3,76$ см. Также было отмечено, что лечение растаном оказывает существенное статистически значимое влияние на массу тела пациента. Средние значения массы тела для всех пациентов возросли с $20,2 \pm 8,0$ кг до $22,4 \pm 8,1$ кг, что авторы рассматривают как естественное следствие интенсивного роста пациентов. В группе пациентов с ДГР применение препарата растан в течение 6 мес. привело к средней абсолютной прибавке роста на $7,28 \pm 2,02$ см, а при синдроме Шерешевского—Тернера применение растана в течение также 6 мес. привело к увеличению роста на $5,18 \pm 0,98$ см.

В 12–13 лет после окончания лечения соматропином или растаном для стимуляции полового развития назначаются эстрогены. Вначале применяют эстрогены в низких дозах, например, конъюгированные эстрогены (премарин, эстрафем) в дозе 0,3–0,625 мг/сут. В целях предупреждения гиперплазии эндометрия используют прогестагены. Назначают микронизированный прогестерон утрожестан по 200 мг/сут перорально или интравагинально в течение 12–14 сут каждые 1–2 мес. Лечение начинают после первого менструальноподобного кровотечения, а при его отсутствии — через 6 мес. непрерывного лечения эстрогенами. Дозу эстрогенов постепенно повышают на протяжении 1–2 лет. Их окончательная доза вдвое выше назначаемой при заместительной гормональной терапии в постменопаузе. За больными следует тщательно наблюдать, так как есть вероятность развития артериальной гипертензии.

При мозаицизме возможно правильное половое развитие. Необходимо контролировать уровень ФСГ в крови: наличие нормального содержания указывает на функционирование половых желез. Заместительная гормональная терапия эстрогенами у таких больных не должна проводиться. По данным некоторых исследователей, у этих больных после экстракорпорального

оплодотворения донорских яйцеклеток наступает беременность (Rebar R.W., Cedars M.I., 1994).

Больные с чистой дисгенезией гонад с тяжевидными гонадами и стойким половым инфантилизмом, как было указано выше, имеют нормальный рост при отсутствии физических признаков синдрома Шерешевского—Тернера. Нередко у таких больных отмечаются евнухоидные пропорции тела, а наиболее частая жалоба — первичная аменорея. Половой хроматин у них может быть положительным и отрицательным. У части больных с этой патологией выявляют нормальный женский кариотип 46XX, но он может быть XY или мозаичным. У больных с кариотипом XY чаще развиваются злокачественные опухоли гонад — гонадобластомы или дисгерминомы. Поэтому, если не удастся обеспечить таких больных регулярным УЗИ состояния гонад, их следует удалять.

Эта группа женщин нуждается в заместительной гормональной терапии — такой же, как при синдроме Шерешевского—Тернера.

Синдром Рокитанского—Майера—Кюстера. Больные с таким синдромом жалуются на отсутствие менструаций. При осмотре наружные половые органы нормальные. Но при разведении половых губ влагалище не обнаруживается. Данные УЗИ таза подтверждают отсутствие матки и маточных труб, при этом имеются нормальные яичники. При указанном синдроме помимо пороков развития половых органов имеются пороки развития почек или скелета. Так, у 40% больных отмечается удвоение мочевых путей, у 5–14% — аномалии скелета, у 15% — агенезия почки (Fore S.R. et al., 1975; Griffin J.E. et al., 1976). Девочки-подростки во время полового созревания эмоционально лабильны, и отсутствие влагалища и матки может вызвать у них сильнейшее душевное потрясение. В настоящее время вылечить отсутствие матки невозможно. Для нормальной половой жизни создают искусственное влагалище консервативным или хирургическим путем. При консервативном лечении используют градуированные стеклянные расширители, с помощью которых небольшое влагалище расширяют до функциональных размеров. Этого удается достичь за 6–8 нед., причем постепенное расширение влагалища осуществляет сама пациентка. Эффективность про-

цедуры составляет 85%. При безуспешном консервативном лечении ставится вопрос о хирургическом формировании влагалища. Описаны многочисленные методы операции с использованием различных материалов (кожных лоскутов, амниона или толстой кишки). После операции, чтобы поддержать форму созданного влагалища, применяют дилататоры.

Синдром двуполых гонад (истинный гермафродитизм) — это редкое состояние, которое, однако, следует учитывать при дифференциальной диагностике первичной аменореи. У больных одновременно имеется ткань яичка и яичника, кариотип 46XX, 46XY или любые варианты мозаицизма. Наружные половые органы промежуточного типа, но крайне редко встречаются пациенты, имеющие нормальное женское или мужское строение наружных половых органов. Возможно развитие молочных желез. Функциональные возможности гонад при истинном гермафродитизме невелики. Но это не абсолютное правило. Довольно часто гонады, особенно женские, вполне функционально активны. Примерно у 70% больных имеются менструации. Гистологически в этих яичниках определялось большое количество примордиальных фолликулов и зрелых желтых тел.

Тестикулярная ткань при этом заболевании оказывается, как правило, более поврежденной и лишь в редких случаях может иметь место нормальный сперматогенез. Описаны случаи, когда яички по гистологическим признакам напоминают яички при синдроме Клайнфельтера. Кариотип у таких больных содержит клеточный клон, характерный для этого синдрома (XX/XXY). В редких случаях у больных функционируют активно две ткани. Описаны больные истинным гермафродитизмом, у которых в овариальной ткани находят зрелые фолликулы, а в тестикулярной — нормальный сперматогенез. У подавляющего большинства больных внутренние половые органы женского типа: более чем у 60% больных имеются матка и влагалище.

Наружные половые органы у большинства больных напоминают мужские и в связи с этим больные воспитываются как мальчики. По данным других авторов, фенотип у большинства больных ближе к женскому, и больные имеют женский паспортный пол. В пубертатном периоде у подавляющего числа больных формируются вторичные половые признаки женского типа. В то

же время у некоторых больных могут быть признаки андрогенизации: увеличение размеров полового члена, снижение тембра голоса. Половое оволосение чаще развивается по женскому типу.

Выбор пола ребенка зависит от степени маскулинизации наружных гениталий и функциональной активности яичка или яичника. При выборе женского пола ткань яичка следует удалить и произвести феминизирующую пластику наружных половых органов. Выбор мужского пола рекомендуется в случае полной уверенности наличия полноценной тестикулярной ткани, исключая *ovotestis*.

При истинном гермафродитизме уровень гонадотропинов бывает нормальным и повышенным, концентрации эстрогенов и прогестерона в крови зависят от возможного овариального цикла. Диагноз устанавливают при обнаружении семенных канальцев, а также фолликулов и стромы яичников в биоптатах гонад. Исследование кариотипа обязательно во всех случаях. Дифференциальный диагноз проводится с дисгенезией гонад, форм мужского псевдогермафродитизма, врожденной дисфункции коры надпочечников и тестикулярной феминизации.

При цитогенетическом исследовании у подавляющего большинства больных обнаруживают положительный половой хроматин.

Гормональная терапия проводится в пубертатном периоде, когда выбран пол и полностью удалены гонады. Оставшаяся ткань яичка или яичника полностью обеспечивает организм половыми гормонами.

Таким образом, при истинном гермафродитизме имеются две функционирующие гонады, функциональные возможности которых могут быть выражены в разной степени. Это определяет фенотип больного и развитие вторичных половых признаков.

Синдром тестикулярной феминизации — одна из причин мужского псевдогермафродитизма, при котором имеет место наиболее тяжелая форма резистентности к андрогенам. Различают полную и неполную формы тестикулярной феминизации. Кариотип у этих больных 46XY, т.е. генетически они относятся к мужскому полу. Однако при этой патологии имеется женский фенотип при кариотипе 46XY и первичной аменорее. На фоне пубертатного периода развиваются вторичные половые при-

знаки женского типа. Ген, кодирующий рецептор андрогенов, локализован на X-хромосоме. Описаны мутации как гормон-, так и ДНК-связывающих доменов рецептора (Amrhein J.A. et al., 1976). Половая идентификация личности и психосексуальная ориентация всегда женская. Уровень тестостерона в крови у этих больных соответствует норме для мужчин. Наличие Y-хромосомы определяет развитие яичек, секретирующих фактор регрессии мюллеровых протоков. В связи с этим матка и маточные трубы не развиваются, наблюдается аменорея. Яички обычно располагаются в брюшной полости или паховых каналах. При физикальном исследовании определяется слепо заканчивающееся влагалище, скудное подмышечное или лобковое оволосение, соски сформированы неполностью, околососковый кружок бледный. Эстрогены, необходимые для телархе, образуются из андрогенов в периферических тканях. Больные высокого роста, евнухоидного телосложения, с длинными конечностями, большими стопами и кистями.

По мнению большинства исследователей, яички у больных синдромом тестикулярной феминизации следует оставлять до постпубертатного периода в связи с тем, что у подростков с этой патологией спонтанно развиваются вторичные половые признаки женского типа. В то же время у больных с удаленными в детском возрасте гонадами в постпубертатном периоде без заместительной гормональной терапии развивается выраженный гипогонадизм. При расположении яичек в больших половых губах гонады можно не удалять, но требуется тщательный контроль за их состоянием. При экстраабдоминальном расположении гонад они менее подвержены повреждению, и риск возникновения опухоли в такой гонаде всегда минимальный (Касаткина Э.П., 1992). Более реально повреждение гонад, когда они расположены в брюшной полости. Гонады у таких больных следует удалять после завершения полового развития (Conte F.A., Grumbach M.M., 1989). У половины больных диагностируют опухоли яичек с Y-хромосомой и нарушениями полового развития (Manuel M. et al., 1976). При возникновении вирилизации у больных с Y-хромосомой для сохранения женского фенотипа требуется срочное удаление гонад. Гонады следует удалять и в том случае, если больной знает об этой патологии, и это обстоя-

тельность мешает формированию женской психосексуальной ориентации.

Синдром неполной тестикулярной феминизации — при этой форме синдрома, несмотря на некоторую вирилизацию полового аппарата, фенотип больных обычно ближе к женскому, а на фоне пубертатного периода чаще появляются вторичные половые признаки по женскому типу, реже наблюдается частичная андрогенизация или гипогонадизм. Адаптация больных в женском паспортном поле всегда более успешна, чем мужском. Проведение пробы с тестостероном подтверждает синдром тестикулярной феминизации и при отрицательных результатах пробы свидетельствуют о том, что в период пубертата заместительная гормональная терапия мужскими половыми гормонами окажется безуспешной. Для установления женского паспортного пола необходимо своевременное удаление гонад (опасность андрогенизации и злокачественного перерождения) и формирование вторичных половых признаков женского типа.

Итак, при синдроме тестикулярной феминизации целесообразен женский паспортный пол.

После гонадэктомии на фоне пубертатного периода проводится постоянная заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами. При экстраабдоминальном расположении гонад, когда возможен тщательный контроль за их состоянием, гонады можно не удалять. Эти больные обычно не нуждаются в лечении женскими половыми гормонами.

При интраабдоминальном расположении гонад следует их удалить и назначить женские половые гормоны.

При синдроме неполной тестикулярной феминизации рекомендуется в раннем детстве коррекция наружных гениталий и гонадэктомия.

С пубертатного возраста — лечение женскими половыми гормонами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Ширяева Т.Ю., Фофанова О.В. и др. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста и синдромом Шерешевского—Тернера // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53. — № 2. — С. 40–44.

2. *Касаткина Э.П.* Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992. — 116 с.
3. *Amrhein J.A. et al.* Androgen insensitivity in man: evidence of genetic heterogeneity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1976. — 73. — P. 891–894.
4. *Berkovitz G.D.* Disorders of gonadal determination and differentiation // Semin. Perinatol. — 1992. — 16. — P. 289–298.
5. *Conte F.A., Grumbach M.M.* Patogenesis, classification, diagnosis, and treatment of anomalies of sex. In: L. J. De Groot (ed.), Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. — P. 1810–1847.
6. *Fore S.R. et al.* Urology and genital anomalies in patients with congenital absence of the vagina // Obstet. Gynecol. — 1975. — 46. — P. 410–416.
7. *Griffin J.E. et al.* Congenital absence of the vagina // Ann. Intern. Med. — 1976. — 85. — P. 224–236.
8. *Manuel M., Katayama K.P., Jones H.W. Jr.* The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1976. — Vol. 124. — P. 293–300.
9. *Nieschlag E., Behre H.M.* Андрология. — М.: МИА, 2005. — С. 193–194.
10. *Rebar RW., Cedars M.I.* Hypergonadotropic amenorrhea. In: Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances / M. Filicori, C. Flamigni (eds.). — Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994. — P. 115–121.
11. *Rosenfield R.G. et al.* Six year results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P. 49–55.
12. *Simpson J.L., Photopulos G.* The relationship of neoplasia to disorders of abnormal sexual differentiation // Birth Defects. — 1976. — Vol. 12. — P. 15–60.

Глава 11

БЕСПЛОДИЕ

Бесплодие — отсутствие беременности у супружеской пары при наличии половой жизни в течение 1 года без использования контрацептивов. Различают первичное и вторичное бесплодие.

Первичное бесплодие — беременностей никогда не было, хотя половые сношения регулярные при отсутствии контрацепции в течение 12 мес.

Вторичное бесплодие — беременность не наступает, хотя в прошлом была одна или несколько и независимо от того, чем она закончилась (родами, абортом, выкидышем, внематочной беременностью). При этом половые контакты у супружеской пары регулярные без применения контрацептивных средств в течение 12 мес.

Существует так называемое добровольное бесплодие, когда женщина не желает беременности и предохраняется, используя контрацептивы.

По данным многочисленных исследований, бесплодием страдают 10–15% супружеских пар. Важнейший прогностический фактор при этом — возраст женщины (табл. 11.1).

Многие женщины страдают не бесплодием, а имеют сниженную фертильность. У таких пациентов способность к оплодотворению не нарушена.

Таблица 11.1

Бесплодие и возраст (Menken J., 1986)

Возраст	Риск отсутствия беременности, %
20–24	6
25–29	9
30–34	15
35–40	30
40–44	64

Фертильность — частота наступления беременности в популяции за определенный промежуток времени, обычно за 1 мес. Для молодых партнеров с нормальной фертильностью вероятность наступления беременности в течение 1 мес. составляет примерно 20%, для разных пар эта величина варьирует и может составлять от 0% (3–5 пар) до максимально возможных 60%. После 35 лет фертильность снижается в 2 раза. Резкое снижение фертильности наблюдается после 37 лет. У таких больных уже через 6 мес. после начала половой жизни без применения противозачаточных средств при отсутствии беременности необходимо начать обследование.

Причину бесплодия установить очень трудно. Требуется исследование супружеской пары с применением современных методов.

По классификации ВОЗ различают 16 причин мужского и 22 причины женского бесплодия. Мужской фактор считается причиной бесплодного брака в том случае, когда женщина здорова, а у мужчин имеется нарушение оплодотворяющей способности спермы, патология эякуляторной функции. Мужское бесплодие составляет 30% от всего бесплодия. О женском бесплодии говорят тогда, когда причиной бесплодного брака являются заболевания женщины. Оно составляет 30–40%.

Различают следующие виды бесплодия в зависимости от причины:

1. Эндокринное бесплодие, когда нарушен гормональный механизм регуляции функции яичников.
2. Трубная форма бесплодия, когда причина инфертильности — непроходимость маточных труб.

3. Иммунологическое бесплодие имеет место у 3% супружеских пар, которое обусловлено иммунологической несовместимостью, когда в организме женщины вырабатываются антитела, инактивирующие сперму партнера.
4. Бесплодие неясного генеза или идиопатическое бесплодие, когда совместимая супружеская пара совершенно здорова, но беременность не наступает.

Для установления причины женского бесплодия необходимо провести следующие исследования:

- оценка функциональных изменений в яичниках и матке;
- исследование на инфекцию мочеполовых путей;
- оценка состояния полости матки и проходимости маточных труб;
- выявление иммунологического конфликта между мужем и женой.

Наиболее информативные исследования гормональной функции яичников — ультразвуковой и гормональный мониторинг, измерение базальной температуры.

Основные причины бесплодия: нарушение созревания ооцита и отсутствие овуляции, нарушение сперматогенеза и транспорта спермы, функции маточных труб и имплантации плодного яйца. В различных географических регионах причины бесплодия могут быть разными. Так, в одних регионах превалирует бесплодие, обусловленное трубным фактором, в других — ановуляцией или мужским фактором бесплодия.

Причины бесплодия (Сильвия К. Роузвиза, 2007):

- Ановуляция — 10–15%.
- Перитонеальные факторы — спайки после эндометриоза или инфекционного процесса, или непроходимость маточных труб — 30–40%.
- Патология мужской репродуктивной системы — олигозооспермия, повышенная вязкость спермы, малая подвижность сперматозоидов или малый объем спермы (мужские факторы) — 30–40%.
- Нарушение прохождения сперматозоидов через цервикальный канал (цервикальный фактор) — 5%.
- Бесплодие неясной этиологии — 10–25%.

При наличии бесплодия обследование больных необходимо начинать с определения уровня ЛГ и ФСГ в крови. В раннюю фолликулярную фазу цикла уровень ФСГ должен быть ниже 3–5 МЕ/л. Если уровень ФСГ оказывается выше, это указывает на превосходство возраста яичников над хронологическим возрастом женщины. Определение содержания ФСГ должно производиться вместе с определением уровня эстрадиола, так как при его концентрации выше 250 пмоль/л по механизму отрицательной обратной связи снижается уровень ФСГ. Определяется также содержание ЛГ и коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ для исключения наличия синдрома поликистозных яичников.

Определяется уровень глюкозы и инсулина крови натощак. При необходимости проводится глюкозо-толерантный тест.

В середине лютеиновой фазы цикла исследуется уровень прогестерона (через 5–7 дней после подъема базальной температуры). Определяется функция щитовидной железы, при наличии аменореи исследуется уровень пролактина. В последнее время рекомендуется обследование больных с бесплодием начинать с исследования содержания пролактина в крови.

УЗИ органов малого таза проводится на начальных этапах обследования больных с бесплодием. Для установления состояния сперматозоидов проводится определение спермограммы. Гистеросальпингография проводится в фолликулярную фазу цикла.

Как было указано выше, основная причина бесплодия — нарушение овуляции.

Причины ановуляции разные:

- гипоталамические причины;
- нарушения функции гипофиза;
- яичниковые причины;
- лютеинизация неовулировавшего фолликула;
- заболевания щитовидной железы и надпочечников;
- хромосомные аномалии;
- нарушения имплантации;
- нарушение функционального состояния яичников;
- другие причины ановуляции.

Гипоталамические причины — нарушение выделения гонадолиберина, что приводит к нарушению регуляции гонадотропной

функции гипофиза и соответственно функции яичников. Эти нарушения сопровождаются ановуляцией. Нарушение секреции гонадолиберина наступает при эмоциональном перенапряжении, снижении массы тела, под воздействием лекарственных средств.

Гипофизарные причины — микро- и макроаденомы передней доли гипофиза, пролактиномы. При эмоциональном перенапряжении может быть незначительное повышение уровня пролактина, которое бывает временной. Значительное повышение уровня пролактина в крови наблюдается при аденомах гипофиза. Во всех случаях при подозрении на аденому гипофиза необходимо проведение исследования — МРТ.

Яичниковые причины:

1. Первичная яичниковая недостаточность генетическая, аутоиммунная, другие причины.
2. Вторичная яичниковая недостаточность:
 - нарушение регулирующего действия гонадотропинов;
 - функциональные нарушения — снижение массы тела, физическая нагрузка, лекарственные препараты, идиопатические;
 - синдром поликистозных яичников (подробно описан в п. 4.5) — самая частая причина ановуляции яичникового генеза.

Другая яичниковая причина ановуляции — синдром неовулировавшего фолликула. При этом синдроме доминантный фолликул подвергается лютеинизации. Это состояние могут вызвать некоторые лекарственные средства (ингибиторы простагландинсинтетазы) или часто бывает при эндометриозе, стрессе, гиперандрогении, гиперпролактинемии, воспалительных процессах в яичниках. Уровень прогестерона бывает повышен во второй фазе цикла, диагноз устанавливается путем УЗИ или лапароскопии.

Щитовидная железа и надпочечники. Гипотиреоз или гипертиреоз сопровождаются нарушением функции гипофиза, яичников, что приводит к ановуляции.

При болезни и синдроме Иценко–Кушинга повышенные уровни тестостерона и кортизола вызывают подавление гонадотропной функции гипофиза и также нарушение функции яичников, при этом может развиваться вторичный поликистоз яичников.

Хромосомные аномалии приводят к аменорее и также сопровождаются бесплодием.

Нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки — происходит в результате снижения уровня прогестерона.

Деформация полости матки при подслизистой миоме матки также может вызвать нарушение имплантации.

Нарушение функции маточных труб — могут вызвать воспалительные процессы придатков матки, которые приводят к нарушению захвата ооцита в результате образования перитубарных спаек и повреждений фимбрий, а также повреждения эпителия труб.

Функция маточных труб может быть нарушена при эндометриозе, деструктивном аппендиците, нагноении после хирургического вмешательства на органах малого таза или брюшной полости.

Снижение фертильности может быть у лиц, употребляющих алкоголь и наркотики. На фертильность оказывает влияние курение, психологические факторы и факторы окружающей среды.

Мужские факторы бесплодия. Наиболее частая причина мужского бесплодия — воспалительные процессы непосредственно в тестикулах (орхиты, орхиэпидидимиты) и в семявыносящих путях (эпидидимит, дифферентит, везикулит). При орхитах, возникших на почве эпидемического паротита до периода полового созревания, болезнь протекает более благоприятно, чем у взрослых мужчин. Примерно у 15–20% мужчин, перенесших эпидемический паротит, возникает острый орхит, который в половине случаев заканчивается гипоплазией тестикулов различной степени.

Туберкулезное поражение яичек может быть причиной атрофического процесса в них. В этом случае успех лечения зависит от своевременного установления диагноза и проведения специфического лечения.

Причиной бесплодия у мужчин может быть влияние **неблагоприятных факторов**:

- *температурные воздействия*, общее охлаждение организма, так же как и перегревание, особенно в области половых органов, иногда вызывает дегенеративные изменения половых желез. Воздействие токами высокой частоты, хро-

ническая интоксикация промышленными ядами, ионизирующее излучение могут привести к поражению яичек и в итоге — к бесплодию.

- *травмы яичек* — нередко причины снижения функции яичек. К травматическим повреждениям тестикулов (яичек) относятся все виды механического воздействия, нарушающие процессы нормального сперматогенеза и приводящие к их атрофии. В анамнезе у таких больных упоминается о полученной травме: удары по половым органам мячом, ногой, ушибы при падении с велосипеда, лошади и т.д.;
- *водянка яичника*, которая у детей почти всегда врожденная, а у взрослых — результат перенесенного острого эпидидимита.
- *частичная атрофия яичка* возможна после операции по поводу паховой грыжи, нарушения кровообращения в нем, перекруте семенного канатика. При этом изменяется венозное и артериальное кровоснабжение, что в итоге приводит к развитию инфаркта. Эти изменения, как правило, необратимы.

Если повреждение яичек происходит у взрослого мужчины, то у него исчезают вторичные половые признаки: выпадают волосы на лице и теле, происходит истончение волос на голове, быстрое старение кожи, нарушаются половые функции (исчезает половое влечение, эрекции, возникает олиго- и азооспермия).

Если же гибель яичек происходит до пубертата (полового созревания), то возникает типичная картина евнухоидизма. В таких случаях проводится заместительная терапия андрогенами, а в некоторых случаях и трансплантация яичка. Проведенное лечение эффективно в отношении восстановления андрогенной внешности и копулятивной функции почти у всех больных. Фертильность, как правило, у них не восстанавливается.

Инфекционно-воспалительные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (центрах, регулирующих функцию яичек) приводят к уменьшению размеров яичек за счет гипопластических и атрофических изменений паренхимы органа и также являются причиной бесплодия. Семенные каналы уменьшены в размерах, лишены просвета, выстланы клетками Сертоли, сперматогонии встречаются редко. Сперматогенез, если и наблюдается,

ся, то только до стадии сперматоцитов 1-го порядка. Помимо воспалительных процессов частыми причинами снижения функции гипоталамо-гипофизарной области являются опухоли, сосудистые нарушения, операции на гипофизе. Имеются и врожденные формы вторичного снижения функции яичек при нарушениях эмбрионального развития гипофиза.

Частая причина нарушения гормональной и репродуктивной функций яичек — крипторхизм. Крипторхизм — состояние, при котором одно или оба яичка не опущены в мошонку. При нормальном физиологическом развитии они уже при рождении ребенка или к концу первого года жизни должны находиться в мошонке. Это необходимое условие для их нормального функционирования.

Появившиеся в последние годы многочисленные сообщения указывают на то, что болезнь характеризуется не только ненормальным положением яичек, а выражается и в существенных нарушениях функции гипофиза и яичек. С помощью гистоморфометрического анализа удалось доказать, что при крипторхизме до окончания 2-го года жизни ребенка никаких нарушений развития в яичках не наблюдается. Но с этого момента можно отметить явное изменение числа сперматогоний, а также сужение семенных канальцев по сравнению с нормальными размерами. Следовательно, при крипторхизме повреждение яичек наблюдается после 2 лет жизни ребенка.

Нормальный сперматогенез осуществляется при определенной температуре, которая у мужчин в мошонке на 1,5–2 °С ниже температуры тела. Зародышевый эпителий очень чувствителен к изменению температуры. Повышение температуры может привести к прекращению сперматогенеза и бесплодию. Поддержание оптимальной температуры тестикулов гарантируется только за счет их размещения в мошонке, выполняющей терморегулирующую функцию. Степень дегенеративных изменений зародышевого эпителия увеличивается с ростом длительности перегрева. Поэтому лечение крипторхизма начинают до окончания 2-го года жизни. Отмечен хороший прогноз, когда лечение начато до 7-го года жизни. Существует предположение, что наряду с вредным воздействием перегрева на митотическую способность сперматогоний к делению, в тестикулах при крип-

торхизме, к дегенеративным повреждениям эпителия приводят и аутоиммунные процессы. До настоящего времени не установлено, как долго может продолжаться крипторхизм при отсутствии необратимых изменений в яичках.

При крипторхизме существует опасность развития ряда осложнений, требующих срочного оперативного вмешательства: ущемление грыжи, сопутствующей крипторхизму, заворот непустившегося яичка. Длительно существующая дистопия яичка способствует не только нарушению его функции, но и возникновению злокачественного его перерождения.

Лечение крипторхизма гонадотропинами до полового созревания эффективно на 50%. Прогноз репродуктивной (детородной) функции зависит от возраста, когда начато лечение.

При отсутствии эффекта от консервативного лечения показано хирургическое. Наиболее благоприятное время для этого 18–24-й месяц жизни ребенка.

Существует множество причин мужского бесплодия. Наиболее частые: воспалительные заболевания (простатиты, уретриты и т.п.), непроходимость семявыносящих канальцев, расширение вен семенного канатика (варикоцеле), гормональные и сексуальные нарушения. В зависимости от выявленных причин лечение мужского бесплодия может быть консервативным (противовоспалительное, гормональное) или хирургическим. При отсутствии эффекта от указанных методов лечения прибегают к методам репродуктивных вспомогательных технологий (ЭКО, ИКСИ, ТЕЗА, МЕЗА).

Следует отметить, что, если лечение бесплодия оказывается неэффективным в течение 1 года, необходимо изменить метод лечения. Универсальным и наиболее эффективным методом лечения бесплодия в настоящее время считается экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Таким образом, мужское бесплодие можно разделить на:

- *Неизлечимое бесплодие:*
 - первичная недостаточность тестикул;
 - синдром Клайнфельтера;
 - синдром тестикулярной феминизации (полная и неполная формы);
 - крипторхизм двусторонний;

- послеинфекционный паротитный орхит;
- перенесенная цитотоксическая или лучевая терапия;
- идиопатическая;
- тотальная тератоспермия;
- отсутствие подвижности сперматозоидов;
- специфические нарушения взаимодействия сперматозоид–яйцеклетка.
- *Излечимые состояния:*
 - непроходимость половых путей;
 - дефицит секреции гонадотропинов;
 - аутоиммунные нарушения;
 - обратимые токсические влияния при заболеваниях.
- *Состояния субфертильности (при этом эффективность лечения не доказана):*
 - идиопатическая олигоспермия, астенозооспермия, тератозооспермия и их комбинации;
 - сопутствующие состояния: варикоцеле, воспаление генитального тракта, неблагоприятные бытовые факторы.

Фертильность мужчин зависит от эндокринной и паракринной функции яичек. Андрогенпродуцирующие клетки яичек — клетки Лейдига. Клетки Сертоли, находящиеся среди клеток терминального эпителия семенных канальцев, выделяют ингибин, который контролирует секрецию ФСГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи.

Нарушение сперматогенеза наблюдается при дефектах любого из вышеуказанных механизмов. Так, температура мошонки на 1 °С ниже температуры тела. При крипторхизме, варикоцеле, приеме горячих ванн наблюдается нарушение сперматогенеза.

К нарушению сперматогенеза приводят хромосомные заболевания, микроделеция Y-хромосомы, прием некоторых лекарственных препаратов, а именно психотропных, противосудорожных и антигипертензивных средств, антибиотиков и химиотерапевтических препаратов.

Нарушают сперматогенез и приводят к бесплодию иммунные нарушения (наличие антиспермальных антител), инфекционные заболевания.

Причиной бесплодия может быть нарушение транспорта спермы, который наблюдается при пороках развития придатка яичка, при синдроме неподвижных ресничек, обструкции семявыносящего протока вследствие воспаления, при врожденном отсутствии или его гипертрофии. Транспорт спермы прекращается или затрудняется после вазэктомии.

Нарушение эякуляции наблюдается у 1–2% мужчин и сопровождается бесплодием. При этом может быть анэякуляция, преждевременная и ретроградная эякуляция. Эти нарушения могут возникнуть при приеме некоторых лекарственных средств или бывают идиопатическими, возникают на фоне нарушения обмена веществ, при сахарном диабете.

При обследовании бесплодной пары необходимо в первую очередь оценить функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, установить транспорт спермы и имплантацию, а также учесть влияние некоторых лекарственных препаратов (табл. 11.2).

Исследование спермы. Фертильность спермы в большей степени зависит от поступательного движения, морфологии и агглютинации сперматозоидов, чем от их количества. Если при анализе спермы после 2–3-дневного полового воздержания показатели несколько снижены, производится повторное исследование. При олиго- или азооспермии для установления причины нарушений необходимо определить уровень гонадотропинов, пролактина и тестостерона.

Для определения выживаемости сперматозоидов проводится посткоитальный тест (после 2-дневного полового воздержания, за 1–2 дня до овуляции).

Исследование спермы (параметры нормальной спермы по ВОЗ):

- нормативы ВОЗ;
- объем 2–5 мл;
- время разжижения — не более 30 мин;
- концентрация сперматозоидов — 20 млн/мл;
- более 50% сперматозоидов движутся поступательно;
- более 30% сперматозоидов имеют нормальную морфологию;
- лейкоциты — менее 1 млн/мл.

Классификация некоторых изменений спермы (Кэмпбелл С., Монг Э., 2003):

- Нормозооспермия — эякулят соответствует норме.
- Олигозооспермия — концентрация сперматозоидов ниже нормы.
- Астенозооспермия — снижено количество подвижных сперматозоидов.
- Тератозооспермия — количество нормальных сперматозоидов уменьшено.
- Олигоастенотератозооспермия — значительные нарушения всех трех указанных показателей (допустимо также использование только двух префиксов).
- Азооспермия — в эякуляте сперматозоиды отсутствуют.
- Аспермия — эякулята нет.

Таким образом, **основные причины мужского бесплодия:**

- нарушения сперматогенеза;
- нарушение транспорта спермы;
- нарушение эякуляции;
- иммунные и инфекционные причины.

Таблица 11.2

Влияние лекарственных препаратов на фертильность
(Royal, 1998)

Лекарственное средство	Влияние на фертильность
<i>Сульфасалазин</i> (при использовании для лечения воспалительных заболеваний кишечника)	Снижает концентрацию и подвижность сперматозоидов, увеличивает число сперматозоидов с аномальной морфологией
<i>Нитрофурантоин</i>	В больших дозах приостанавливает сперматогенез и снижает число сперматозоидов
<i>Тетрациклины</i>	Хлортетрациклин и миноциклин адсорбируются сперматозоидами и нарушают их подвижность
<i>Циметидин</i>	Обладая слабым андрогенным действием препарат нарушает состав спермы и вызывает гинекомастию и импотенцию
<i>Кетоканазол</i>	Однократный пероральный прием препарата снижает содержание тестостерона в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении гинекомастии, утрате либидо и импотенции

Лекарственное средство	Влияние на фертильность
<i>Колхицин, аллопуринол</i>	Нарушают оплодотворяющую способность сперматозоидов, на что указывают результаты тестов их пенетрирующей способности
<i>α-адреноблокаторы</i> (метилдофа, клонидин, теразозин, фентоламин, феноксибенамин), трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины	Нарушение эякуляции
<i>Пропранолол</i>	Импотенция
<i>Химиотерапевтические препараты</i> , особенно алкилирующие средства	Воздействуя непосредственно на герминовый эпителий, нарушают сперматогенез. Могут также вызывать транзиторную хромосомную анеуплоидию сперматозоидов
<i>Индийская конопля</i>	Снижение секреции ЛГ и ФСГ и как следствие — нарушение функции яичек. Нарушение сперматогенеза. Может снижать либидо
<i>Кокаин</i>	Снижает концентрацию и подвижность сперматозоидов. Увеличивает содержание патологических форм сперматозоидов
<i>Анаболические стероиды</i>	Посредством обратной связи угнетают гипоталамус и гипофиз и уменьшают секрецию ЛГ и ФСГ, что может привести к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. Концентрация сперматозоидов, их подвижность и доля нормальных форм сперматозоидов уменьшается, возвращаясь к норме после прекращения приема стероидов. Возможно развитие гинекомастии, азооспермии и снижение либидо

У женщин нестероидные противовоспалительные препараты повышают частоту возникновения и персистенции лютеинизированного фолликула.

Химиотерапевтические средства, особенно алкилирующие препараты, вызывают яичниковую недостаточность. Степень обратимости нарушения зависит от возраста женщины и принимаемого препарата. Индийская конопля вызывает олигоменорею и ановуляцию.

При нарушении функции сперматозоидов применяют методы вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ):

- внутриматочная инсеминация (искусственная инсеминация);
- интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИЦИС);
- ЭКО.

При исключении других причин бесплодия назначают лечение ановуляторного бесплодия. Для этой цели применяют кломифен-цитрат или препараты гонадотропных гормонов, приготовленные из мочи беременных и постменопаузальных женщин, а в последние годы — полученные путем генной инженерии. Наиболее успешный и давно применяемый препарат — кломифен-цитрат — антиэстрогенный препарат, который обладает способностью связывать рецепторы эстрадиола во всех органах-мишенях, в том числе в гипоталамусе, в месте синтеза ГнРГ, который вызывает повышение секреции гонадотропинов и особенно ФСГ. Повышение уровня ФСГ усиливает процесс созревания фолликулов в яичниках и повышает содержание эстрадиола. Ингибируя регулирующее влияние эндогенных эстрогенов, он блокирует нормальный механизм обратной связи, что вызывает усиление частоты циклической секреции гонадолиберина.

Кломифен-цитрат назначается со 2-го дня менструального цикла в течение 5 дней по 25–50 мг или 100 мг, а в случае аменореи — со 2-го дня индуцированного менструальноподобного цикла. У больных с СПКЯ имеется повышенная чувствительность к препаратам, стимулирующим овуляцию, и поэтому таким больным кломифен-цитрат назначают в дозе не более 25–50 мг. Контролируется эффективность препарата путем УЗИ, регистрируется рост фолликулов. Рекомендуется с 9–10-го дня цикла контролировать диаметр доминантного фолликула, а на 13–14-й день менструального цикла преовуляторный фолликул, который должен иметь размеры 16–26 мм. При исчезновении фолликула во время УЗИ судят о произошедшей овуляции. При обнаружении на УЗИ трех фолликулов и более размером 18–22 мм следует избегать полового контакта. Уровень прогестерона сыворотки крови, превышающий 20 нмоль/л на 21-й день менструального

цикла, свидетельствует об овуляции. Обычная доза кломифена, применяемая для индукции овуляции, составляет 50 мг. В случае неэффективности этой дозы в течение трех менструальных циклов дозу препарата повышают до 100 мг. Поскольку кломифен помимо проэстрогенного обладает и антиэстрогенным эффектом, рекомендуется на 10–12-й день цикла определить длину натяжения цервикальной слизи или феномен «зрачка». При наличии «сухой» шейки назначают эстрогенные препараты (эстрофем, прогинова) в небольших дозах (по 2 мг) с 10-го по 12-й день цикла. В настоящее время стимуляцию овуляции рекомендуется проводить не более 6 мес., что связано с повышением риска рака яичников при приеме кломифена более 12 мес. Тем не менее препарат нередко используется более длительное время из-за частой коррекции дозы кломифен-цитрата.

При отсутствии овуляции после использования кломифена в течение 3 циклов рекомендуется применять препараты гонадотропных гормонов.

Побочные эффекты кломифена. Из побочных эффектов чаще всего отмечают приливы — возникают в 10% случаев и исчезают после прекращения приема препарата.

В некоторых случаях отмечается увеличение размера яичников. Редко больные отмечают тошноту, рвоту, повышение нервозности, депрессии, утомляемости, бессонницы, головной боли, увеличение массы тела, боли в молочных железах.

Часто подобные побочные действия препарата возникают при его назначении больным с СПКЯ в больших дозах. При отсутствии эффекта от кломифена у таких больных необходимо проведение лапароскопической диатермокоагуляции яичников или применение гонадотропинов. В настоящее время в качестве ЛГ-подобного препарата применяют профази, прегнил (хорионический гонадотропин), хорагон, приготовленные из мочи беременных женщин. Гонадотропины вначале получали из мочи менопаузальных женщин (человеческий менопаузальный гонадотропин — ЧМГ или ФСГ). Современный ФСГ получается путем рекомбинантной технологии. Последние по времени препараты приготовлены с применением генной инженерии (пурегон, гонал-ф) — высоко очищенные препараты, не содержат примеси ЛГ. Это рекомбинантные ФСГ. При стимуляции овуляции

гонадотропинами частота зачатия, по некоторым данным литературы, составляет 60%, многоплодной беременности — 20%, а частота выкидыша в сроки более 12 нед. — 30%. Препараты гонадотропинов, которые содержат ЛГ и ФСГ или только ФСГ в дозе 75 ЕД, вводят со 2-го дня менструального цикла через день под контролем УЗИ размеров фолликула. Когда размер фолликула достигает 18–20 мм, вводится овуляторная доза препарата ХГЧ (10 000 МЕ). При назначении гонадотропинов следует избегать гиперстимуляции яичников и возникновения многоплодной беременности. Обычно лечение начинают с 75 МЕ с последующим увеличением дозы каждые 3–5 дней на 75 МЕ. После стимуляции овуляции синтез прогестерона желтым телом может быть снижен (Doldi N. et al., 1998), поэтому с 16-го дня цикла можно назначать утрожестан по 100–200 мг в течение 10 дней.

Возможно назначение препаратов гонадотропинов для усиления стимуляции кломифеном. С этой целью гонадотропины назначают в дозе 75 ЕД со 2-го по 7-й день цикла, а кломифен — с 5-го по 9-й день по 50 мг. При достижении фолликулом преовуляторных размеров вводится овуляторная доза гонадотропинов (Hornstein M., Schust D., 2002). Овуляторная доза ХГЧ вводится при наличии хотя бы одного фолликула, размером более 18 мм в диаметре. При наличии 3 фолликулов и более, превышающих 16 мм в диаметре, и нежелании женщины подвергнуться риску развития трехплодной беременности ХГЧ вводить не рекомендуется. При достижении диаметра фолликула 14 мм назначают УЗИ яичников ежедневно. Эта схема лечения ановуляции, как правило, в 100% случаев сопровождается овуляцией, а частота наступления беременности при этом составляет 70%.

Синдром гиперстимуляции яичников — угрожающее жизни осложнение, возникающее при проведении стимуляции овуляции. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы.

Синдром гиперстимуляции яичников осложняет стимуляцию овуляции примерно в 5% случаев, а тяжелая форма наблюдается в 0,5–2% случаев, часто осложняет СПКЯ, особенно у лиц старше 35 лет. При СПКЯ отмечается чрезмерный ответ яичников на стимуляцию (созревают большое число фолликулов).

Лечение при гиперстимуляции яичников. I степень гиперстимуляции яичников: клиническая симптоматика отсутствует,

при прогрессировании процесса отмечается увеличение яичников до 6 см в диаметре и повышение уровня эстрадиола до 2000–4000 пг/мл.

При этом рекомендуются ежедневное взвешивание и обильное питье. При увеличении массы тела более чем на 5 кг или при вздутии живота, тошноте и рвоте больную необходимо госпитализировать.

II степень: отмечаются боли и чувство тяжести внизу живота, затем присоединяются рвота, понос, увеличение яичников до 6–12 см в диаметре, уровень эстрадиола повышается до 4000–6000 пг/мл.

Лечение при II степени СГЯ заключается в следующем: инфузионная терапия, прогестерон, анальгетики, парацетамол. Избегают приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

III степень: характерны асцит, затруднение дыхания, олигурия и гиповолемия. В этом случае лечение проводится в отделении интенсивной терапии. Ведется учет введенной и выделенной жидкости, мониторинг почечной функции и центрального венозного давления. Контролируется гематокрит, ОЦК и вязкость крови, определяется коагулограмма, контролируется масса тела.

Инфузия коллоидных растворов позволяет поддерживать ОЦК, внутривенно вводят 50–100 мл человеческого альбумина, регидратация проводится физиологическим раствором. При необходимости возможно проведение абдоминального парацентеза.

Общий риск развития СГЯ, по данным литературы, составляет 4%, а тяжелой формы 0,25%.

Факторы риска развития СГЯ:

- поликистозные яичники;
- молодой возраст, когда повышена реакция яичников на стимулы;
- применение гонадотропинов;
- во время лечения появление большого числа незрелых фолликулов;
- использование ХГЧ при гиперстимуляции яичников;
- наличие 20 яйцеклеток или более;
- при повышенном уровне эстрадиола выше 8000–10 000 пмоль/л.

При наличии повышенной реактивности яичников лечение прекращают и не проводят стимуляцию овуляции для предупреждения развития СГЯ. При гиперстимуляции яичников яйцеклетки собирают для оплодотворения *in vitro*, чтобы предотвратить возникновение беременности, так как беременность в этом случае представляет большую опасность для пациентки.

Мониторинг необходимо проводить при СГЯ в следующих случаях:

- выраженная степень асцита;
- олигурия;
- повышение уровня сывороточного креатинина;
- снижение клиренса креатинина;
- сгущение крови, резистентное к проводимой терапии;
- при персистирующей тяжелой олигурии или почечной недостаточности проводится гемодиализ.

Необходимо тщательно оценивать сердечную деятельность, а для облегчения диспноэ проводится парацентез.

Ановуляция вследствие гиперпролактинемии. Бесплодие из-за ановуляторности цикла или укорочения лютеиновой фазы. Лечение ановуляции при синдроме гиперпролактинемии проводится агонистами дофамина, которые представлены производными алкалоидов спорыньи (эрголиновые):

1. Препараты 2-бromo- α -эргокриптина (бромкриптина).
2. Препараты 2-бromo- α -эргокриптина и 2-бromo- β -эргокриптина мезилата.
3. Препараты каберголина. Производные трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые). Препараты хинаголида.

При гипоталамическом генезе ановуляции отмечается снижение уровня гонадотропинов и эстрогенов. Содержание ЛГ и ФСГ меньше 5 МЕ/л. Необходимо исключение опухоли гипоталамуса и гипофиза. Для этой цели проводится МРТ головы. При ановуляции гипоталамического генеза эффективно внутривенное или подкожное введение гонадолиберина в пульсирующем режиме с помощью портативного инфузионного насоса, возможно применение гонадотропинов.

Применение агонистов гонадолиберина совместно с гонадотропинами позволяет точно прогнозировать время овуляции

и соответственно планировать время полового контакта или искусственной инсеминации.

Существуют различные схемы назначения агонистов гонадолиберина.

1. *Длинная схема:*

- прием агониста гонадолиберина начинается либо с середины лютеиновой фазы менструального цикла, либо в раннюю фолликулярную фазу;
- прием препарата продолжается после угнетения гипофиза и заканчивается за день до назначения ХГЧ.

2. *Короткая схема:*

- прием агониста ГнРГ и гонадотропина начинают в раннюю фолликулярную фазу и продолжают до дня назначения ХГЧ.

3. *Ультракороткая схема:*

- агонист гонадолиберина назначают в течение 3 дней перед началом приема гонадотропинов.

Лечение синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула. При этом синдроме имеется снижение синтеза и секреции прогестерона, поэтому таким больным назначаются препараты прогестерона — утрожестан по 100 мг с 16-го по 26-й день цикла. Назначают препарат перорально или интравагинально. В те же дни цикла возможно назначение дюфастона в дозе 10 мг 2 р/сут. При установленном диагнозе НЛФ или ЛНФ проводится стимуляция овуляции.

При сниженной подвижности сперматозоидов и при бесплодии неясного генеза одновременно с суперовуляцией применяют метод внутриматочного осеменения, т.е. введения обработанной спермы в полость матки. При применении этого метода лечения бесплодия повышаются шансы зачатия, так как имеется хотя бы один зрелый фолликул. Уменьшается расстояние, которое должны пройти сперматозоиды, так как сперма вводится в область дна матки и осеменение проводится одновременно с овуляцией.

Гипогонадотропный гипогонадизм может быть гипофизарного или гипоталамического происхождения:

- уровень гонадотропинов снижен (ниже 5 МЕ/л);
- снижен уровень половых стероидов, особенно эстрадиола (ниже 100 пмоль/л);

- при нормальной функции гипофиза проводится индукция овуляции, введением гонадолиберина с помощью инфузomата, препарат вводится каждые 90 мин в дозе 15 мкг при подкожном введении и/или 5–10 мкг при внутривенном введении;
- при такой стимуляции овуляции, которая является физиологичной, не развиваются осложнения в виде гиперстимуляции яичников или наступление многоплодной беременности.

Трубно-перитонеальное бесплодие, при котором могут быть следующие нарушения:

1. Функциональные нарушения проходимости маточных труб (в этом случае отсутствуют анатомические изменения). Указанные нарушения обычно возникают в результате нарушения синтеза простагландинов, половых стероидов в яичниках и/или надпочечниках. Это приводит к нарушению сократительной активности мышечного слоя труб и препятствует нормальному продвижению яйцеклетки и сперматозоидов в полость малого таза и обратному продвижению оплодотворенной яйцеклетки в полость матки.
2. При анатомическом нарушении проходимости маточных труб — такое нарушение проходимости труб развивается вследствие воспалительного процесса в придатках матки, развитие спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах малого таза.
3. Перитонеальные факторы — наличие спаечного процесса в брюшине малого таза.

Для оценки проходимости маточных труб применяют гистеросальпингографию, лапароскопию. Последний метод позволяет провести непосредственный осмотр маточных труб и выявить anomalies ее структуры или локализации, перитубарные спайки. Высокая частота и почти бессимптомное течение заболевания требуют исследования проходимости маточных труб у всех бесплодных женщин. Некоторые заболевания органов малого таза не удается выявить с помощью гистеросальпингографии, тогда используется лапароскопия, позволяющая увидеть глазом внутренние половые органы женщины и получить исчерпывающую инфор-

мацию об их состоянии и выявить заболевания, которые не удастся диагностировать с помощью гистеросальпингографии. Кроме того, при обнаружении патологии можно с диагностической лапароскопии переходить на оперативную. Обе процедуры выполняются, как правило, во второй фазе менструального цикла.

Существует следующая классификация для оценки спаечного процесса:

- I стадия — единичные тонкие спайки;
- II стадия — спайки плотные, занимают почти 50% поверхности яичника;
- III стадия — множественные спайки, от спаек свободно менее 50% поверхности яичника.
- IV стадия — спайки плотные, пластинчатые, яичники замурованы в спайках, их поверхность не видна.

Лечение трубного бесплодия. В прошлом для лечения трубного бесплодия применялись лечебные гидротубации, эффективность которых была сомнительна. Реконструктивно-пластические операции, которые производились с применением микрохирургической техники дают результат при I и II стадиях спаечного процесса. Вероятность наступления беременности и ее локализация зависят от состояния слизистой оболочки маточных труб.

Возможно сочетание хирургического вмешательства с экстракорпоральным оплодотворением и переносом эмбриона. В связи с большим распространением и достижениями искусственного оплодотворения роль хирургического вмешательства при трубном бесплодии снизилась. После проведенной операции период ожидания фертильности не должен превышать одного года. Если после этого периода времени беременность не наступает, то можно предположить повторное нарушение проходимости маточных труб и возобновление спаечного процесса (Селезнева Н.Д., 1998; Гаспаров А.С., 1999; Краснопольская М.В. и др., 2000).

Оперативные вмешательства на трубах проводятся по определенным показаниям перед экстракорпоральным оплодотворением (Кулаков В.И., Волков Н.И., 2000).

Противопоказания к операции на трубах:

- спаечный процесс III–IV стадии;
- возраст женщины старше 35 лет;

- длительность бесплодия более 2 лет;
- операции на маточных трубах в анамнезе.

Учитывается также состояние здоровья женщины, наличие у нее соматических заболеваний, которые являются препятствием для оперативного вмешательства.

Сальпингоовариолизис — разделение спаек вокруг труб и яичников во время лапароскопии или лапаротомии.

Оперативные вмешательства на фимбриях (фимбриопластика) — фимбрии освобождают от спаек или восстанавливают. Вероятность наступления беременности в течение цикла достигает 30%, в течение 6 мес. — 50%. В 5% случаев наступает внематочная беременность.

Сальпингонеостомия — создание нового отверстия маточной трубы при лапароскопии или лапаротомии. При неудачных результатах хирургического восстановления проходимости маточных труб больным проводится экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона. При наличии гидросальпинкса нарушается имплантация эмбриона, поэтому рекомендуется перед ЭКО удалить гидросальпинкс.

Маточная форма бесплодия. К такой форме бесплодия могут привести повторные выскабливания слизистой матки, воздействие химических прижигающих веществ, эндометриты различной этиологии. При этой форме бесплодия у больных имеется аменорея.

Для данной патологии характерно:

- наличие ощущения циклических изменений в организме при сохраненной функции яичников;
- уровни половых стероидов находятся в пределах нормы;
- проба с прогестероном отрицательная;
- при УЗИ слизистая матки истончена, а гистерография показывает наличие внутриматочных синехий.

Выделяют три степени тяжести процесса:

1. Легкая форма: синехии при этом тонкие, нитевидные, занимают около четверти или меньше полости матки, трубные углы обычно свободны или заняты синехиями частично.
2. При средней тяжести процесса синехии занимают менее четверти полости матки, трубные углы облитерированы полностью.

3. Тяжелая форма: синехии занимают более четверти полости матки, дно матки и трубные углы облитерированы полностью (March Ch., 1983).

Лечение. Под контролем гистероскопии удаляются синехии, и после очередной менструации назначают циклическую гормонотерапию на 2–3 менструальных цикла.

При эндометрите туберкулезной этиологии больным проводится лечение фтизиатром-гинекологом. Прогноз в отношении восстановления фертильности сомнителен и зависит от глубины поражения эндометрия. Возможно использование яйцеклетки пациентки и спермы мужа для «суррогатной» матки.

Бесплодие, обусловленное иммунологическими факторами, встречается примерно у 3% бездетных пар. В этих случаях мужчина и женщина практически здоровы, а бесплодие обусловлено биологической и иммунологической несовместимостью. Последняя вызвана образованием антиспермальных антител, которые могут образоваться как у мужчин, так и у женщин, у последних они образуются значительно реже. У мужчин антиспермальные антитела к сперматозоидам образуются в семенной плазме, что приводит к их аутоагглютинации. У женщин чаще антиспермальные антитела образуются в шейке матки и реже — в полости матки и трубах. Антиспермальные антитела обладают преципитирующими, агглютинирующими, иммуномобилизирующими свойствами и вызывают полную иммобилизацию сперматозоидов. Для диагностики иммунологического фактора бесплодия используют биологические пробы (посткоитальный тест) и специальные пробы, оценивающие подвижность сперматозоидов в цервикальной слизи.

При проведении тестов необходимо исключить прием гормональных и других лекарственных средств в том цикле, когда предполагается проведение проб на совместимость сперматозоидов и слизи канала шейки матки.

Для лечения этой формы бесплодия используется внутриматочное осеменение. Эффективность метода достигает 30%. Применяют механический метод контрацепции, чтобы исключить контакт с половыми органами женщины в течение 6 мес. (презерватив). Эффективность метода достигает 60% (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005). При выявлении инфекций, передающихся

половым путем, проводится соответствующее лечение, поскольку скрытопротекающая инфекция способствует образованию антиспермальных антител. Некоторые исследователи использовали глюкокортикоидные препараты для торможения антителообразования, но эффективность этого метода лечения достигает только 20%. При этом отмечаются нежелательные побочные действия этих препаратов на организм женщины.

Применяют также неспецифическую десенсибилизацию антигистаминными препаратами: тавегил — 1 таб. (1 мг) 2 р/сут; зиртек (цетиризин) — 1 таб. (10 мг) 1 р/сут, во время ужина; лоратадин — 10 мг 1 р/сут (на ночь). Назначают также иммуностимуляторы.

В настоящее время иммунная система организма рассматривается не только с позиций «борца» с вирусами и бактериями, но также и как основного регулятора различных функций организма. Некоторые параметры иммунной системы отражают особенности состояния любых органов и систем тела человека, что можно объективно оценить на молекулярном уровне — по количеству органоспецифических аутоантител, которые вырабатываются иммунной системой для очистки органов от отмерших клеток. У здоровых людей уровень аутоантител к антигенам одних и тех же органов примерно одинаков, а их снижение или повышение говорит о нездоровье. Стойкий (более 3 нед.) подъем сывороточного содержания аутоантител к одному или нескольким антигенам того или иного органа говорит о начавшейся патологии. Причем клинические признаки заболевания могут проявиться через месяцы, а иногда и годы после появления иммунных маркеров болезни. Это объясняется высоким «запасом прочности» организма.

У женщин, которые страдают бесплодием неясного генеза, необходимо провести исследование для выявления возможных нарушений в иммунном звене регуляции эмбриогенеза.

Психогенное бесплодие наблюдается при различных нарушениях психоэмоциональной сферы (чувство неполноценности, одиночества, истерии во время менструации).

Лечение мужского бесплодия. При лечении мужчин с бесплодием учитывается возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие беременностей в анамнезе.

При оценке фертильности мужчин прежде всего оценивается качество сперматозоидов, а не их количество. Лучшее всего поддается гормональной терапии гипогонадотропный гипогонадизм. При этом применяют гонадотропины, ХГЧ или вводится гонадолиберин в пульсирующем режиме в течение 12 мес. Это приводит к восстановлению размеров яичек и сперматогенез. Если нарушена подвижность сперматозоидов, то рекомендуется стимуляция овуляции у женщины и введение спермы в полость матки, т.е. инсеминация. При наличии инфекции назначают антибиотики с антиоксидантами, что помогает улучшить фертильность. Примерно у 25% мужчин с нарушением сперматогенеза имеется варикоцеле.

При наличии жалоб у больных проводится операция, однако данные об улучшении фертильности после указанной операции отсутствуют. При выявлении анатомических дефектов, препятствующих нормальной транспортировке спермы, может быть проведена их хирургическая реконструкция.

Обследование женщин с бесплодием:

1. Сбор соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза.
2. Общий осмотр.
3. Гинекологический осмотр.
4. Спермограмма мужа.
5. Исследование на ИППП.
6. УЗИ органов малого таза.
7. Кольпоскопия.
8. Гистеросальпингография.
9. Тесты функциональной диагностики.
10. Определение диаметра фолликула с помощью УЗИ на 12–14–16-й день менструального цикла.
11. Определение уровня эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина, ЛГ, ФСГ в плазме крови.
12. Исследование уровня прогестерона в середине цикла и во второй фазе.
13. Гормональные пробы.
14. Дополнительные исследования по показаниям:
 - исследование кортизола, ДГЭА-С, инсулина, T_4 , ТТГ, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе;

- иммунологические тесты — посткоитальный тест; определение антиспермальных антител у женщин в слизи цервикального канала в преовуляторные дни.

15. Осмотр маммолога, маммография.
16. Рентгенография черепа (турецкого седла).
17. Исследование глазного дна и полей зрения.
18. Гистероскопия.
19. Лапароскопия.

Для того чтобы лечение бесплодия было эффективным, очень важно пройти полное обследование и правильно установить причину бесплодия (табл. 11.3). Но очень часто причин бесплодия бывает несколько; кроме того, существуют индивидуальные особенности, которые влияют на фертильность супружеской пары. Следует также учитывать, что с возрастом вероятность наступления беременности и рождения здорового ребенка падает. Поэтому, если лечение бесплодия в течение 1 года оказалось неэффективным, то следует изменить тактику терапии или избрать другой метод лечения.

Вспомогательные репродуктивные технологии. Универсальным методом лечения бесплодия в настоящее время считается экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) — оплодотворение яйцеклетки вне организма женщины — в «пробирке».

Вначале **ЭКО** было создано для лечения трубного бесплодия, но в настоящее время этот метод применяется для лечения практически всех форм бесплодия.

ЭКО состоит из нескольких этапов:

- индукция суперовуляции;
- пункция фолликула и забор яйцеклеток;
- оплодотворение яйцеклеток и культивирование эмбрионов;
- перенос полученных эмбрионов в полость матки.

До появления аналогов ГнРГ примерно 30% ЭКО были неудачными, что было связано со спонтанной овуляцией во время индукции суперовуляции и невозможностью по этой причине получить яйцеклетки. Аналоги ГнРГ подавляют выработку собственных гонадотропинов и тем самым предотвращают развитие этого осложнения. Кроме того, применение аГнРГ позволяет получить больше яйцеклеток и лучше подготовить эндометрий.

Алгоритм лечения различных форм бесплодия (по Лихачеву В.К., 2007)

Нозологическая форма	Объем лечебной помощи	Сроки лечения
<i>I. Бесплодие, связанное с нарушением овуляции</i>		
<p>А. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность $ЛГ \leq 5 \text{ МЕ/л}$ $ФСГ \leq 3 \text{ МЕ/л}$ Эстрадиол $\leq 100 \text{ МЕ/л}$</p>	<p>I этап — подготовительный, заместительная, циклическая терапия эстрогенами и гестагенами</p> <p>II этап — индукция овуляции с использованием прямых стимуляторов яичников (хумегон, пергонал, метродин ВЧ, пурегон, гонал F, профази, преннил</p> <p>При отсутствии эффекта от моноовуляции — ЭКО с переносом эмбриона (ПЭ) в полость матки на фоне индукции суперовуляции</p>	<p>3–6 мес., в зависимости от возраста женщины</p> <p>До 6 мес.</p>
<p>Б. Гипоталамо-гипофизарная дисфункция:</p> <ul style="list-style-type: none"> – яичниковая форма – надпочечниковая форма 	<p>Подготовительная терапия синтетическими прогестинами</p> <p>Подготовительная терапия глюкокортикоидами (дексаметазон и др.) в зависимости от уровня андрогенов.</p> <p>При нормализации уровня андрогенов — стимуляции овуляции с помощью кломифен-цитрага (кlostильбегит) под контролем УЗИ и уровня эстрадиола в крови. При наличии фолликула 18–20 мм в диаметре — профази (прегнил) 10 тыс ЕД, однократно.</p> <p>При отсутствии эффекта от использования кломифен-цитрага — стимуляция овуляции ЧМГ (хумегон, пергонал, метродин ВЧ).</p> <p>Если гормонотерапия не эффективна — оперативная лапароскопия.</p> <p>При отсутствии эффекта в течение 3–6 мес. — ЭКО с ПЭ</p>	<p>3–6 мес.</p> <p>3–6 мес.</p> <p>3–6 мес.</p> <p>3–6 мес.</p>

Продолжение таблицы ⇨

Окончание табл. 11.3

Нозологическая форма	Объем лечебной помощи	Сроки лечения
В. Гиперпролактинемия	При отсутствии показаний к нейрохирургической операции — препараты — дофаминомиметики в зависимости от уровня пролактина под контролем базальной температуры и УЗИ	6–24 мес.
Г. Яичниковая недостаточность, связанная с гипотонией функции аденогипофиза (гипергонадотропный гипогонадизм) ЛГ > 30 МЕ/л, ФСГ > 20 МЕ/л	ЭКО с донацией ооцитов. Усыновление	До 6 мес.
<i>II. Бесплодие трубного генеза</i>		
	Оперативная лапароскопия для восстановления проходимости маточных труб. При отсутствии беременности в течение 6–12 мес., показано ЭКО с ПЭ. При отсутствии маточных труб или невозможности восстановления их проходимости ЭКО с ПЭ	До 6 менструальных циклов
<i>III. Бесплодие маточного генеза</i>		
А. Отсутствие матки	Суррогатное материнство или усыновление	—
Б. Аномалии развития матки	Если возможно, оперативное реконструктивное лечение	—
В. Синехии в полости матки	Рассечение синехий при гистероскопии с последующей терапией эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме	2–3 мес.
Г. Полипоз эндометрия	Удаление полипов эндометрия с последующей терапией гестагенами	3 мес.

Нозологическая форма	Объем лечебной помощи	Сроки лечения
Д. Гипоплазия, аплазия эндометрия	Суррогатное материнство или усыновление	—
<i>IV. Бесплодие шеечного генеза</i>		
	Инсеминация спермой мужа или донора в физиологическом или индуцированном цикле. При отсутствии эффекта — ЭКО с ПЭ	До 6 мес.
<i>V. Другие формы бесплодия</i>		
А. Урогенитальная инфекция	Антибактериальная терапия с учетом возбудителя у мужа и жены	—
Б. Эндометриоз	Оперативная лапароскопия, гормонотерапия в послеоперационном периоде (данол, даназол, диферелин, золадекс)	До 6 мес.
В. Миома матки и бесплодие	В зависимости от размеров и расположения узлов — оперативное лечение (консервативная миомэктомия) или консервативная терапия с применением агонистов GnRH. Далее индукция овуляции в зависимости от гормонального фона	3–6 мес.

При использовании схемы с суперовуляцией частота наступления беременности значительно выше, чем при использовании кломифен-цитрата. Применение аналогов ГнРГ улучшило результаты лечения бесплодия при эндометриозе и миоме матки.

Пункция фолликулов и забор яйцеклеток производились трансабдоминально через переднюю брюшную стенку при лапароскопии. При указанном методе требуется госпитализация больной, наркоз в последнее время редко используется. В настоящее время в основном используют трансвагинальный способ, при котором пункция яичников осуществляется через влагалище с помощью специальной иглы под контролем УЗИ. Пункцию яичников проводят амбулаторно, поскольку метод не требует наркоза, и его можно проводить под обезболиванием.

Далее производится получение и подготовка сперматозоидов (промывка и центрифугирование спермы) и инсеминация (на одну яйцеклетку 200–300 тыс. сперматозоидов). После оплодотворения начинается развитие эмбриона путем деления клеток. Через 48–72 ч после инсеминации эмбрионы состоят из 4–8 клеток и могут быть перенесены матери. С помощью специального катетера эмбрионы переносят в матку. Для повышения вероятности наступления беременности осуществляют перенос 3–4 эмбрионов. После переноса эмбрионов назначаются препараты прогестерона для поддержания имплантации и развития эмбрионов (утрожестан по 2 капсулы утром и вечером или 3 р/сут до 12 нед. беременности).

Диагностируют наступление беременности путем определения уровня хорионического гонадотропина в крови, который вырабатывается плодным яйцом. Через 3 нед. при УЗИ можно увидеть плодное яйцо.

Осложнения при ЭКО:

- многоплодная беременность, создающая высокий риск осложнений для матери и плода;
- внематочная беременность;
- кровотечения в результате ранения иглой кровеносных сосудов;
- синдром гиперстимуляции яичников;
- обострение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов.

После 10-недельного срока беременности в целях предупреждения невынашивания, вероятность которого в этих случаях в 3–4 раза выше, чем при беременности одним плодом, встает вопрос удаления «лишних» эмбрионов. Редукция плода заключается в остановке его развития путем пункции плодного мешка через переднюю брюшную стенку под контролем УЗИ и введения специальных растворов, с помощью которых добиваются того, что они перестают развиваться и постепенно рассасываются.

При получении хорошо развивающихся эмбрионов больше, чем необходимо для переноса, оставшиеся обычно замораживают и хранят необходимое время. Их можно использовать в последующих циклах ЭКО, если в предыдущих попытках беременность не наступила или после благополучного родоразрешения пациентки хотят повторить попытку. Использование замороженных эмбрионов позволяет женщине избежать гормональной стимуляции и пункции яичников. Частота наступления беременности после переноса замороженных эмбрионов низка и составляет примерно 10% (Корсаков В.С., Исакова Э.В.). Замораживание эмбрионов, по данным этих же авторов, не влияет на здоровье будущего ребенка.

Замораживание сперматозоидов. Сперматозоиды более устойчивы к заморозке, чем эмбрионы. Сперматозоиды смешивают с равным количеством консервирующей среды и помещают в замораживающую жидкость, а затем в контейнер и на 30 мин подвешивают над поверхностью жидкого азота, после чего погружают в него (-196°C).

В настоящее время в мире насчитывается около 300 тыс. детей, родившихся после процедуры ЭКО. Частота уродств у них не превышает таковую у детей, зачатых обычным путем. Кроме того, установлено, что при применении ЭКО сводится к нулю рождение детей с генетическими заболеваниями. Благодаря имеющимся методикам стала возможной диагностика большого числа генетических заболеваний: муковисцидоза, гемофилии, талассемии, дефицита 1-антитрипсина и др.

Предимплантационная диагностика позволяет также предупредить рождение ребенка с уродствами и болезнью Дауна у женщин старше 35 лет, у которых имеется высокий риск рождения детей с такими отклонениями.

Предимплантационная генетическая диагностика. Перед имплантацией зародыша проводится его генетический анализ на анеуплоидию и половые хромосомы, анализ ДНК на предмет генетических заболеваний. На стадии восьмиклеточного зародыша, когда все клетки считаются идентичными, из эмбриона берется одна клетка, фиксируется на предметном стекле и с помощью специфических ДНК зондов в ней идентифицируются хромосомы или гены, вызывающие интерес.

Метод ЭКО с использованием донорских эмбрионов. При наличии у женщины нефункционирующих яичников, пациентке переносят эмбрион, образовавшийся в результате оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа. В некоторых случаях вместо яйцеклеток используют донорские эмбрионы. Затем используют ЗГТ в целях имитировать состояние женщины при обычной физиологической беременности.

Суррогатное материнство. Такой вид ЭКО проводят у женщин, у которых по разным причинам удалена матка или имеются тяжелые заболевания (сердца, почек, печени и т.д.), являющиеся противопоказанием для вынашивания беременности. В этих случаях используют яйцеклетки женщины и сперму мужа. Полученные же эмбрионы переносят в полость матки здоровой женщины — «суррогатной матери», которая будет вынашивать все 9 мес. ребенка и после родов отдаст его «хозяйке» яйцеклеток, т.е. генетической матери.

Внутриматочная инсеминация. Цервикальный канал с оптимальной по качеству слизью — резервуар для сперматозоидов. Лишь 10% сперматозоидов достигает полости матки. Цервикальная слизь служит биологическим фильтром для морфологически ненормальных и покрытых антиспермальными антителами сперматозоидов. Если имеется малое количество сперматозоидов и их большая часть обладает малой подвижностью, имеет ненормальную морфологию или покрыта антителами, то лишь небольшая часть их проникает через цервикальный канал и достигает маточных труб. В таких случаях вероятность оплодотворения мала. Сперма, которая используется для искусственной инсеминации, не должна содержать лейкоциты.

Сперму подвергают центрифугированию, тем самым обогащают нормальными подвижными сперматозоидами, но после

отмывания количество сперматозоидов уменьшается в 10 раз, а для успешного оплодотворения требуется не менее 1 млн.

Применение метода индукции овуляции, приводящая к увеличению числа яйцеклеток и точный расчет времени инсеминации, повышают вероятность зачатия (Sylvia K. Rosevear, 2007). Искусственную инсеминацию применяют при легком или умеренном изменении качества спермы. Оно менее эффективно, чем ЭКО, но более экономично.

Инсеминация спермой мужа (ИСМ)

Показания к использованию данного метода:

- мужской фактор бесплодия — дефицит количества, подвижности или нарушение структуры сперматозоидов;
- неблагоприятный цервикальный фактор, который невозможно преодолеть традиционным методом;
- невозможность влагалищной эякуляции;
- использование криоконсервированных сперматозоидов (сперму получают до начала лечения рака или вазэктомии).

Эффективность метода инсеминация спермой мужа низка и составляет 20%.

Инсеминация спермой донора (ИСД)

Относительные показания к проведению ИСД:

- олиго- и олигоастеноспермия с морфологическими изменениями сперматозоидов и нарушением их подвижности, не поддающиеся терапии;
- заболевания мужа, передающиеся потомству;
- несовместимость супругов по резус-фактору.

Абсолютным показанием для выполнения ИСД является азооспермия мужа.

При отсутствии эффекта от применения ИСМ используют криоконсервированную сперму донора. Техника выполнения при обоих методах одинакова, но эффективность ИСД выше на 50%. Максимальное число циклов для использования ИСД 4.

Противопоказания к искусственной инсеминации: заболевания женщины, при которых беременность и роды представляют опасность для ее жизни и здоровья. Перед проведением искусственной инсеминации женщина должна подвергнуться тщательному обследованию для выявления и лечения заболе-

ваний шейки, матки и инфекционных заболеваний влагалища. Обязательно исследование проходимости маточных труб и наличия спаечного процесса в малом тазу. Для этого проводится гистеросальпингография и Эхо-ГСГ в 1-й фазе цикла. Наличие или отсутствие спаечного процесса устанавливается на основании данных гистеросальпингографии, Эхо-ГСГ или лапароскопии.

При подборе донора следует соблюдать следующие условия: он должен быть не старше 36 лет, быть физически и психически здоровым, не иметь наследственных заболеваний.

ГИФТ: яйцеклетки, полученные в результате пункции фолликулов, соединяют со сперматозоидами обычными методами, принятыми в эмбриологии. Затем их переносят в маточные трубы, где и происходит оплодотворение.

ЗИФТ: в этом случае в маточную трубу производится перенос эмбриона (оплодотворенных «в пробирке» яйцеклеток — зигот). При данном методе вероятность наступления беременности выше, чем при ГИФТе.

Выполняют обе методики как во время лапароскопии, так и под контролем УЗИ. При использовании лапароскопии эмбрионы вводят в маточную трубу со стороны брюшной полости, а при УЗИ — через шейку матки. Эффективность метода доходит до 30%.

Возможные осложнения при лечении бесплодия:

- Индукция овуляции сопровождается повышенным риском развития гиперстимуляции яичников, которая при беременности может представлять опасность для жизни женщины (Brinsden P.P. et al., 1995).
- При этом на фоне гиперстимулированных яичников следует уменьшать овуляторную дозу ХГЧ или после получения и оплодотворения яйцеклетки на время замораживать эмбрион, чтобы ввести его позднее.
- Для ВРТ характерно наступление многоплодной беременности и соответственно связанный с ней риск преждевременных родов и различных других осложнений (мертворождение, церебральный паралич и т.д.).
- В последние годы появились сообщения о связи препаратов, используемых для стимуляции овуляции с риском развития рака яичников (Rossing M.A. et al., 1994; Venn A. et al., 1995; Artini P.G. et al., 1997).

При беременности, наступившей после применения вспомогательной репродуктивной технологии, риск невынашивания высок. Так, выкидышами заканчиваются от 20 до 30% беременностей, наступивших после длительного бесплодия (Корсак В.С., Исакова Э.В., 2008).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гаспаров А.С., Волков Н.И.* Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Проблемы репродукции. — 1999. — № 2. — С. 43–44.
2. *Кембелл С., Монг Э.* // В кн.: Гинекология. — М.: МИА, 2003. — С. 97–114.
3. *Корсаков В.С., Исакова Э.В.* Бесплодие (Вопросы и ответы). — 2007. — 37 с.
4. *Краснопольская М.В и др.* Проблемы репродукции. — 2000. — № 3. — С. 12–15.
5. *Кулаков В.И., Волков Н.И.* ЭКО и его новые направления в лечении женского бесплодия. — М., 2000. — С. 147–176.
6. *Лихачев В.К.* Практическая гинекология. — М.: МИА, 2007. — С. 260–300.
7. *Селезнева Н.Д.* Хирургическое лечение трубного бесплодия // В кн.: Оперативная гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. — М., 1998.
8. *Artini P.G., Fasciani A., Sellar V. et al.* Fertility drugs and ovarian cancer. *Gynecological Oncology.* — 1997. — VII. — P. 59–68.
9. *Brinsden P.P., Wada I., Tan S.L. et al.* Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome // *British J. of Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 102. — P. 767–772.
10. *Horstein M., Schust D.*: *Gynecol / Ed. Novak.* — 2002. — P. 937.
11. *Rossing M.A., Daling I.R. Weiss N.S. et al.* Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New England J. of Medicine.* — 1994. — Vol. 331. — P. 771–776.
12. Royal College of Obstet. Gynecol. Evidence-based clinical guidelines 2. RCOG. — London, 2007.
13. *Sylvia K.* Rosevear. *Handbook of Gynecology Management.* — 2007. — P. 132–167.
14. *Venn A., Watson L., Lumley I. et al.* Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *The Lancet.* — 1995. — Vol. 346. — P. 995–1000.

Глава 12

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром (МС), заслуживающий большего внимания клиницистов, представляет собой совокупность гормонально-метаболических нарушений, взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2), которые объединяет общий патофизиологический механизм — инсулинорезистентность. В клинической практике врачи различных специальностей часто сталкиваются с МС: его распространенность в общей популяции среди лиц старше 20 лет составляет 14–24%, причем число людей из группы риска непрерывно растет [18, 31].

Метаболический синдром играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования ССЗ, связанных с атеросклерозом, а также повышает риск коронарных осложнений и смертности [18, 42]. Наряду с этим в различных популяционных исследованиях доказано неблагоприятное влияние МС на общий прогноз жизни [37, 41]. Сочетание факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний привлекало внимание клиницистов еще в начале XX века. Уже в работах 1920 г. обращалось внимание на связь сахарного диабета, гипертонии и подагры. Современная эра изучения МС началась с работ Г. Ривена (1988), предложившего оригинальный термин «синдром X», которым он обозначил сочетание инсулинорезистентности, АГ,

нарушений толерантности к глюкозе и дислипидемии [31]. Спустя год Д. Каплан привел данные, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе сочетания сахарного диабета, ожирения, АГ и ИБС, назвав его «смертельным квартетом».

Широкая распространенность МС обусловлена многими модифицируемыми и немодифицируемыми взаимосвязанными факторами. Известно, что МС свойственна определенная возрастная избирательность [3, 22]. Так, в исследовании NHANES III показано, что его распространенность возрастает с 6,7% у лиц 20–29 лет до 43,5% у лиц 60–69 лет, составляя 42,0% у лиц 70 лет и старше [6]. Имеет место зависимость распространенности МС от массы тела, что характерно для лиц любого возраста. Согласно данным исследования, NHANES III распространенность МС увеличивается с 0,9–3,0% у лиц с ИМТ в пределах 18,5–20,9 до 9,6–22,5% у лиц с ИМТ 25,0–26,9 кг/м² и зависит от половой и этнической принадлежности. Среди 12–19-летних людей с ИМТ менее 85 перцентилей распространенность МС, составляя 0,1%, варьировала до 29% у лиц с ИМТ более 95 перцентилей.

Понятны приоритеты своевременной диагностики МС для врачей широкой клинической практики — основы первичной профилактики ССЗ и СД 2. Кроме того, эффективность лечения МС, как и любого хронического состояния, тесно связана с его продолжительностью, и достижение максимальных положительных результатов терапии ожидается лишь на начальных стадиях его развития.

В настоящее время компоненты, составляющие МС, включают абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипидемию, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, дисфункцию эндотелия, микроальбуминурию [1, 13, 32, 42]. За последние несколько лет в состав компонентов МС была включена и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Термин НАЖБП в современном понимании подразумевает развитие поражения печени, включающего жировую дистрофию печени (ЖДП), ЖДП с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможностью прогрессии с исходом в цирроз печени. Кроме того, МС часто сопутствуют нарушения гемостаза и пуринового обмена, синдром ночного апноэ, эректильная дисфункция [6]. К сожалению, часто

на практике диагностика этих метаболических проявлений синдрома происходит случайно. В конечном итоге у большинства больных с МС реализуется в конкретные нозологические формы, в том числе СД 2, ИБС, инсульты, также высок риск внезапной кардиальной смерти [9, 12, 42].

Патогенез метаболического синдрома. Резистентность к физиологическому действию инсулина представляет ключевой признак МС [7, 31, 35]. Накопленные данные свидетельствуют, что определяющую роль в патогенезе этого сложного процесса имеет первичная ИР. Концепция ИР применима ко всем физиологическим эффектам инсулина, включая его влияние на обмен углеводов, жиров и белков, функцию эндотелия сосудов, экспрессию генов [22, 35]. ИР представляет собой снижение биологических эффектов инсулина в различных органах и тканях. При этом возникает необходимость в увеличении количества инсулина для компенсации состояния ИР. Развивающаяся компенсаторная ГИ усиливает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также уменьшает гепатическую продукцию глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальное содержание глюкозы крови. В дальнейшем повышенный уровень инсулина вызывает развитие ряда серьезных гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений.

Согласно современным представлениям наряду с традиционными метаболическими эффектами инсулину свойственен ряд других биологических действий, в том числе и противовоспалительное влияние [6, 35]. Так, инсулин подавляет транскрипцию таких факторов, опосредующих воспаление, как нуклеарный фактор каппа-В (NF-κB), активирующий протеина-1, а также соответствующих регуляторных генов. Семейство протеинов NF-κB является универсальным фактором транскрипции, вовлеченным в процесс воспаления, клеточной пролиферацией и выживанием клеток. NF-κB регулирует активность ряда провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6), молекул клеточной адгезии, что приобретает важное значение в процессах атерогенеза.

Кроме того, обладая селективными эффектами на белково-синтетическую функцию печени, инсулин стимулирует синтез альбумина, но при этом подавляет образование белков острой

фазы. Следовательно, одно из неблагоприятных последствий ИР — повышение продукции С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы. Кроме того, ГИ способствует повышенной экспрессии межклеточной молекулы адгезии-1. Увеличение таких молекул усиливает адгезию мононуклеарных клеток и их миграцию в субэндотелиальное пространство. Мононуклеарные клетки выделяют различные митогены и цитокины, увеличивающие клеточную инфильтрацию и стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов.

Изучение основных причин и последствий ИР является основополагающим в понимании патофизиологических механизмов развития МС [31, 32]. ИР может быть как генетически детерминированной, так и приобретенной. Так, в настоящее время известно более 40 различных состояний и заболеваний, при которых развивается ИР. Причинами ее развития могут быть стрессы, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, травмы, повышение уровня контринсулярных гормонов (табл. 12.1). Наряду с этим физиологическая ИР характерна для пубертатного периода, беременности и пожилого возраста [6, 17, 32].

Известно также, что ИР встречается более чем у 25% практически здоровых людей с нормальной массой тела.

Таблица 12.1

Классификация инсулинорезистентности

Физиологическая	Период полового созревания Старение Беременность Голод Суточные вариации (ночной сон)
Вторичная ИР	Стресс (травмы, заболевания, операции)
ИР на фоне избытка гормонов	Синдром гиперкортицизма Акромегалия Феохромоцитомы Глюкагонома Синдром тиреотоксикоза
ИР на фоне дефицита гормонов	Дефицит СТГ

Продолжение таблицы ↙

Окончание табл. 12.1

ИР на фоне органической недостаточности	Хроническая почечная недостаточность Хроническая печеночная недостаточность
Первичная ИР	Сахарный диабет типа 2 Метаболический синдром Синдром поликистозных яичников
Генетическая ИР	Дефект инсулиновых рецепторов Генетические синдромы (Прадер-Вилла и др.)
Липодистрофия	Врожденная (генерализованная или парциальная) Лечение ингибиторами протеаз (СПИД)

Изучение генетических факторов показало, что ИР — это полигенная патология [6, 41]. Большинство больных генетически предрасположены к ИР, приобретенные факторы (гиподинамия, избыточное питание, вредные привычки) способствуют клиническому проявлению МС. Выделен целый ряд генов-кандидатов, мутации которых могут иметь значение в развитии ИР, включая генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2), гликогенсинтетазы, гексокиназы II, β_3 -адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1).

Определенную роль в развитии МС играют молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (внутриклеточные транспортеры глюкозы) и белков, связывающих жирные кислоты [6]. Среди приобретенных факторов, отрицательно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира.

В целом, учитывая многофакторную природу МС, по-видимому, правомерно допустить участие в его развитии различных генов-кандидатов, т.е. структурных генов в геноме человека, белковый продукт которых в соответствии со своей биологической активностью предположительно способен оказывать влияние на основные этапы патологического процесса.

Многочисленные исследования показали важную роль нарушений пренатального развития, сказывающихся на протяжении всей последующей жизни человека и предрасполагающих к формированию МС. По мнению D.J. Barker и C.N. Hals (1992), МС — следствие недостаточного питания плода в гестационный период, что сопровождается снижением массы β -клеток, ИР, на-

рушением ангиогенеза и снижением числа нефронов [6]. Альтернативная гипотеза предложена А.Т. Hattersley, J.E. Tooke (1999). Согласно этой гипотезе генетическая предрасположенность к ИР лежит в основе замедленного эмбриогенеза и низкой массы тела при рождении, обусловленных нарушением анаболических эффектов инсулина на ростовые процессы.

В последние годы активно изучается причинно-следственная взаимосвязь хронического воспаления низкой степени и ИР, в основе которой лежат сложные многофакторные механизмы [25, 31, 42]. С одной стороны, хроническое воспаление — немаловажный признак МС. С другой стороны, согласно мнениям ряда исследователей, воспаление является триггерным фактором в развитии МС и СД 2, приводящим к резистентности тканей к действию инсулина (воспалительная теория) [4, 6, 13].

В условиях воспаления низкой степени посредством ряда механизмов нарушается физиологическое действие инсулина. По существующим на сегодня данным некоторые адипоцитокнины могут опосредовать взаимосвязь между воспалительной реакцией и различными компонентами МС.

Один из них — ФНО- α — имеет ключевую роль в развитии ИР у больных МС. Известно, что у больных МС повышена концентрация ФНО- α , положительно коррелируя с абдоминальной жировой массой [6, 18]. Повышенные концентрации ФНО- α снижают инсулин-индуцированное подавление гепатической продукции глюкозы; стимулируют избыточный липолиз в адипоцитах и повышают образование свободных жирных кислот (СЖК). Кроме того, повышая образование холестерина и триглицеридов (ТГ) в печени, ФНО- α способствует атерогенным изменениям профиля липидов.

В ряде работ показано, что концентрация адипонектина снижена у больных с МС как молодого, так и старшего возраста [6, 31]. *Адипонектин/ACRP30*, секретируемый зрелыми адипоцитами и имеющий высокую аффинность к двум рецепторам, экспрессированным в инсулин-чувствительных тканях, а именно печени (адипо Р2) и скелетных мышцах (адипо Р1), играет важную роль в патогенезе МС. Интерес к этому гормону жировой ткани в большей степени связан с тем, что в отличие от других адипоцитокнинов его связь с ИР носит обратную зависимость.

Снижение концентрации адипонектина в крови, с одной стороны, предшествует началу ожирения, с другой, — развитию ИР, присущей целому ряду других патологических процессов, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Повышение экспрессии гена адипонектина, концентрации адипонектина уменьшает ИР, улучшает толерантность к глюкозе, снижает концентрацию СЖК и эндогенную продукцию глюкозы. В эксперименте показано, что стимулируя фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора, снижая поступление СЖК в печень и активируя их окисление, адипонектин уменьшает ИР.

Наряду с этим адипонектин обладает липопротективным действием, снижая синтез триглицеридов и ЛПОНП. Действуя на уровне мышечной ткани, адипонектин стимулирует окисление СЖК, уменьшает образование внутримышечных депозитов триглицеридов и улучшает чувствительность к инсулину. Также недавно было показано, что проникая через гематоэнцефалический барьер и оказывая влияние на центральную регуляцию энергетического обмена, адипонектин увеличивает энергетический расход и снижает массу тела [29].

В эксперименте показано, что адипонектин обладает противовоспалительными и антиатерогенными эффектами, модулируя фактически все критические этапы атерогенеза. Так, адипонектин тормозит адгезию моноцитов на поверхности клеток эндотелия, снижая экспрессию молекул адгезии и уменьшая продукцию свободных радикалов. Кроме того, он препятствует трансформации макрофагов в пенистые клетки, увеличивает эндотелиальное образование оксида азота и подавляет активность ростовых факторов, индуцирующих пролиферацию ГМК сосудов.

Известно, что резистентность к инсулину взаимосвязана с характером распределения жировой ткани в организме [3, 9, 28]. Важную роль в развитии и прогрессировании ИР играет именно висцеральная жировая ткань [31, 37]. Увеличение объема висцеральных адипоцитов приводит к изменению конформации молекулы инсулинового рецептора и нарушению процессов связывания его с инсулином [6]. Кроме того, висцеральные адипоциты, в отличие от подкожного жира, имеют высокую плотность и чувствительность β -адренорецепторов, рецепторов кортизола, а также низкую плотность и чувствительность инсулиновых ре-

цепторов. Описанные метаболические признаки жировых клеток разной локализации определяют повышенную чувствительность висцеральных адипоцитов к липолитическим воздействиям и, наоборот, низкую — к антилиполитическому эффекту инсулина.

В условиях избыточного отложения висцерального, интраабдоминального жира интенсивный липолиз приводит к повышенной продукции СЖК, которые вследствие анатомо-топографических особенностей поступают через систему воротной вены в печень. Следовательно, висцеральная жировая ткань оказывает значительное влияние на метаболические процессы, происходящие в печени. Повышению концентрации СЖК способствует как их неадекватная эстерификация, так и снижение их активного захвата и последующей задержки в адипоцитах. Последствия избыточной продукции СЖК сводятся к нарушению их компенсаторного окисления и, как следствие, активацией неокислительных путей метаболизма с образованием метаболитов, оказывающих липотоксическое действие на ряд тканей (печень, сердце, поджелудочная железа) [23, 33].

Повышенные концентрации СЖК, особенно в постпрандиальный период, нарушают продукцию оксида азота эндотелием [8, 13]. Наряду с этим избыточные концентрации СЖК оказывают прямое липотоксическое действие на секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы [13, 27]. Другие последствия липотоксичности — эктопическое отложение жира, часто наблюдающееся у лиц с МС. На фоне накопления большого количества липидов в адипоцитах и увеличения их размеров нарушается их способность активно аккумулировать ТГ. Последнее способствует дальнейшему усилению системной ИР и приводит к отложению жира в печени, мышцах, поджелудочной железе, вызывающее их дисфункцию. Так, интрамиокардиальное отложение депозитов ТГ провоцирует керамид-индуцированный апоптоз, развитие фиброза и повышенное образование свободных радикалов [23, 33].

Избыточное накопление липидов в сердечной мышце оказывает и прямой кардиотоксический эффект, нарушая ремоделирование левого желудочка и, как следствие, развитие его гипертрофии и формирование неишемической, дилатационной кардиомиопатии. Показано, что выраженность дисфункции левого желудочка, а также отложение липидов в мышцах четко

коррелирует именно со степенью абдоминального ожирения. Периваскулярное отложение жира, нарушающее сосудистый тонус и реактивность, способствует развитию эндотелиальной дисфункции [6]. В дополнение к этому, эктопическое отложение жира в пределах жесткой капсулы почек способствует повышению интрааренального давления и наряду с другими факторами — развитию артериальной гипертензии [30, 35].

Хорошо известно, что повышение уровня СЖК ведет к ингибированию процессов фосфорилирования и транспорта глюкозы с последующим снижением окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах [6, 18]. Подавляя активность гликогенсинтазы печени, высокие концентрации СЖК (через 4–6 ч после приема пищи) приводят к снижению синтеза гликогена в печени. Результаты исследования на добровольцах с нормальным весом, в котором ИР провоцировалась жировой инфузией, показали, что избыток СЖК вызывал снижение поглощения и окисления глюкозы, синтеза гликогена [6].

Имеются данные, что в присутствии избыточных концентраций СЖК уменьшается связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, а также метаболический клиренс инсулина. Снижение чувствительности печени к действию инсулина ведет не только к снижению синтеза гликогена, но и усилению процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. Кроме того, СЖК используются печенью как субстрат для образования ТГ и ЛПОНП, обогащенных ТГ, поскольку имеет место резистентность печени к ингибирующим эффектам инсулина на секрецию ЛПОНП. Избыток СЖК также способствует повышению активности симпатической нервной системы (СНС) [6, 34].

В условиях ИР и ГИ формируется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышением содержания ХС ЛПНП и снижением концентрации ХС ЛПВП (табл. 12.2) [9, 13, 31].

Известно, что гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП — независимый и существенный фактор риска инфаркта миокарда/инсульта у больных МС.

У лиц с МС изменения липидных параметров имеют не только количественный, но и качественный характер. Так, нередко при нормальной концентрации ХС ЛПНП эти липопротеиды

имеют меньший размер и большую плотность, легче подвергаются перекисному окислению, мигрируют в субэндотелиальное пространство, инициируя быстрое образование атеросклеротической бляшки. Показано, что мелкие, плотные ЛПНП активно образуются, когда концентрация ТГ превышает 1,5 ммоль/л [35]. Вызывая значительное угнетение функционирования эндотелиальной синтетазы, окисленные ЛПНП нарушают функцию эндотелия, снижая продукцию оксида азота [6, 27].

Таблица 12.2

Нарушения липопротеидного спектра крови в состоянии натощак у больных МС

Липиды	Липопротеиды	Аполипопротеиды	Ферменты
Изменение концентрации			Изменение активности
Повышение СЖК	Повышение ЛПНП	Повышение apoB-100 apoB-148	Снижение липопротеидлипазы
Повышение триглицеридов	Повышение мелких плотных частиц ЛПНП	Снижение apo-A	Повышение печеночной липазы
	Снижение ЛПВП		Повышение протеина, транспортирующего эфиры холестерина

В работах Zilversmit показано, что ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса связано именно с постпрандиальным состоянием [6, 13]. Для лиц с МС типична постпрандиальная гиперлипидемия, характеризующаяся выраженным нарастанием атерогенных изменений в липидном профиле в этот период. Длительная постпрандиальная гиперлипидемия нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, повышает активность факторов коагуляции гемостаза (фактор Виллебранда, ИАП-1), экспрессию тромбоцитарного селектина-Р, вызывает оксидативный стресс [6, 14, 18, 22]. Следовательно, постпрандиальная гиперлипидемия – значимый фактор риска развития раннего атеросклероза, ИБС у больных МС.

На сегодняшний день не существует единого механизма, объясняющего, каким образом ИР вызывает атеросклеротическое поражение: с одной стороны, ГИ может оказывать прямое влия-

ние на атерогенез из-за способности стимулировать синтез липидов в стенке артерий и пролиферацию ГМК сосудистой стенки; с другой стороны, атеросклероз может быть следствием ряда сопутствующих метаболических нарушений. Связующим звеном между ИР и кардиоваскулярными заболеваниями, по-видимому, является эндотелиальная дисфункция [4, 22, 38].

Сосудистые изменения, наблюдающиеся у лиц с МС, характеризуются повышением клеточной реактивности эндотелиальных клеток, моноцитов и тромбоцитов [13, 22, 31]. К активации этих ключевых клеток предрасполагает индивидуальный прокоагуляционный сосудистый, провоспалительный фенотип, что в дальнейшем провоцирует формирование атероматозной бляшки.

Первичное нарушение иммунного ответа, вызывающее предрасположенность к сосудистому воспалению у больных МС, неизвестно. Показано, что внутри атероматозной бляшки у таких больных Т-хелперы представлены преимущественно TH_1 -клетками, в основном секретирующими провоспалительные цитокины [6]. Тем не менее в экспериментальных работах в условиях выраженной дислипидемии, выполненных на животных моделях, в атероме выявлены преимущественно TH_2 - и некоторые другие клетки, преимущественно секретирующие противовоспалительные цитокины.

У здорового человека факторы дилатации и констрикции находятся в состоянии динамического равновесия. В физиологических условиях введение инсулина приводит к релаксации мышечной стенки сосудов, что опосредуется активизацией образования и выделения оксида азота из эндотелия [4, 28]. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка оксида азота, образующегося из L-аргинина с участием NO-синтетазы (eNOS) эндотелия.

Биологические эффекты оксида азота, как вазопротективного фактора, включают торможение пролиферации и миграции ГМК сосудов, а также синтез ими коллагена. Наряду с этим оксид азота уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, агрегации и адгезии тромбоцитов, а также обладает антиоксидантным действием.

Дисбаланс между факторами, обеспечивающими нормальное функционирование эндотелия, представляет дисфункцию

эндотелия, которая характерна для многих больных МС [4, 18, 35]. Способность инсулина усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию значительно нарушается у пациентов МС, что приводит к снижению на 40–50% вазодилатации, индуцированной оксидом азота [24, 34].

Ряд исследований свидетельствует о причинно-следственной связи между нарушением физиологического вазопротективного действия инсулина в условиях ИР и ключевыми этапами атероматоза [22, 38]. Так, ИР и эндотелиальная дисфункция являются ранними предикторами рестеноза после коронарного стентирования [41, 42]. Нарушение функции эндотелия обсуждается и в качестве одной из причин более быстрого развития, прогрессирования атеросклероза сосудов и его осложнений у больных МС. В начальный период развития атеросклеротического процесса, когда еще отсутствуют клинические проявления и видимые морфологические изменения сосудов, основную роль играет именно дисфункция эндотелия [35, 38]. Так, недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, не всегда происходят в зоне максимального стеноза коронарных артерий [8, 22]. Напротив, они чаще возникают в местах небольших сужений — менее 50% по данным ангиографии.

Один из ключевых моментов процесса атерогенеза — миграция моноцитов через эндотелий. После активации клеток эндотелия увеличивается синтез молекул адгезии, распознающих специфические места связывания на лейкоцитах и направляющих их в субэндотелиальный слой. Важнейший регуляторный механизм реализации воспалительных процессов — межклеточная молекула адгезии ICAM (Intercellular Adhesion Molecules) [6, 27, 35]. Молекулы межклеточной адгезии представляют собой связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Семейство ICAM включает три вида функционально-гетерогенных молекул: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3. Интерес представляет молекула ICAM-1, которая принимает участие во взаимодействии лейкоцитов и эндотелиальных клеток в очагах воспаления.

В условиях хронической ГИ и дислипидемии возрастает экспрессия молекулы адгезии ICAM-1, которая способствует

прикреплению макрофагов к эндотелию. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. Активированные клетки эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, которые связывают различные классы лейкоцитов. Увеличение концентрации последних на поверхности эндотелиальных клеток возникает под воздействием некоторых повреждающих факторов, в том числе накопления в субэндотелиальном пространстве модифицированных липопротеидных частиц в ответ на гиперлипидемию, характерную для больных МС. Компоненты модифицированных липопротеидных частиц, среди которых основные — это окисленные фосфолипиды и коротко-цепочечные альдегиды, могут индуцировать активацию транскрипции гена молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1) при участии NF-κB. Индуцируя экспрессию VCAM-1 описанным выше механизмом, провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО-α) опосредуют связь между нарушением функции эндотелия и дислипидемией при МС [4, 8, 25].

Кроме того, на фоне угнетения образования факторов вазодилатации окисленные ЛПНП стимулируют синтез вазоконстрикторов — эндотелина-1, который не только вызывает сосудистый спазм, но и влияет на пролиферацию ГМК сосудов и, по-видимому, является индуктором апоптоза эндотелиоцитов [6, 13].

С эндотелиальной дисфункцией тесно связаны нарушения свертывающей системы крови: повышение уровня и активности ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), концентрации фибриногена и нарушение функции тромбоцитов. ИАП-1 относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз и экспрессируется в большей степени висцеральными, чем подкожными адипоцитами [20, 26]. Биологические эффекты ИАП-1 включают связывание и снижение активности активатора плазминогена тканевого типа и активатора плазминогена урокиназы, которые регулируют эндогенный фибринолиз. Кроме того, ИАП-1 оказывает влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза. Повышение содержания в плазме ИАП-1 приводит к угнетению процессов фибринолиза, повышению риска тромбоза, особенно коронарных артерий [6, 13, 35]. Указанные нарушения вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса у больных МС. Показано, что ряд фармакопрепаратов, устра-

няющих ИР (бигуаниды, статины), снижают продукцию ИАП-1 в крови у больных МС [13, 16].

В развитии артериальной гипертензии у пациентов с МС имеют значение последствия ГИ и сопутствующих гормонально-метаболических нарушений [6, 22, 30]. Основные предполагаемые механизмы воздействия хронической ГИ на АД сложны и многообразны: это нарушение функционирования трансмембранных ионообменных механизмов; нарушение реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов; пролиферация ГМК сосудистой стенки; повышение активности СНС; стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); эндотелиальная дисфункция [12, 15, 39]. Инсулинорезистентности сопутствует нарушение внутриклеточного электролитного гомеостаза: в условиях эксперимента показано, что ИР влияет на Na^+/K^+ и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -АТФазу, снижая активность этих ферментных систем. Нарушение активности мембранных помп приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, натрия и к снижению ионов калия и магния, что давно известно как условие экспрессии генов и развития клеточной трансформации (рост, гипертрофия, гиперплазия). Помимо того, уменьшение внутриклеточной концентрации ионов магния может приводить к снижению утилизации глюкозы тканями.

Индусируя внутриклеточный катионный дисбаланс, ГИ приводит к повышенной сократимости ГМК сосудов, чувствительности к воздействию основных прессорных агентов, гиперреактивности сосудов и повышению АД [15]. Кроме того, увеличение активности Na^+/H^+ -противотранспорта изменяет рН внутри клеток. Внутриклеточный алкалоз стимулирует белковый синтез и клеточный рост, который может приводить к гипертрофии сосудистой стенки и поддерживать повышение АД.

Инсулин — один из мощных анаболических факторов, стимулирующих клеточный рост и пролиферацию как напрямую, так и через повышение высвобождения других факторов роста, среди которых наиболее важен ИФР-1 [6, 7, 12]. Известно, что ГИ способствует повышенной пролиферации ГМК, фибробластов, избыточному синтезу коллагена. Утолщение сосудистой стенки предрасполагает сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Повышая реабсорбцию Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, ГИ способствует задержке натрия, воды и увеличению объема циркулирующей крови, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в сосудистой стенке и их спазму [15, 30]. Увеличение объема внутрисосудистой жидкости, пропорциональное массе и поверхности тела, также связано с чрезмерным развитием сосудистой сети жировой ткани.

Помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность β -адренорецепторов сосудистой стенки избыток инсулина принимает непосредственное участие в формировании АГ [6, 8]. В центральной нервной системе существуют клетки, потребление которыми глюкозы инсулинозависимо (регуляторные нейроны, расположенные в вентромедиальных ядрах гипоталамуса). Предполагается, что стимулируя захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, инсулин изменяет функциональное состояние нейронов, и это приводит к снижению их угнетающего воздействия на центры симпатической регуляции в ядрах ствола мозга.

При развитии ИР периферических тканей и формировании компенсаторной ГИ последняя оказывает усиленный эффект на метаболизм глюкозы в клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса [30]. В результате значительная активизация СНС становится постоянно действующим фактором; угнетающее воздействие нейронов на активность центральных ядер СНС уменьшается [14, 19]. Кроме того, сам инсулин тормозит высвобождение норадреналина и усиливает его захват нервными окончаниями. В качестве причин гиперактивации СНС наряду с гиперинсулинемией рассматриваются генетические факторы, гиперлептинемия и высокая концентрация СЖК [6, 34].

Длительная гиперактивность СНС повышает артериальное давление, увеличивает сердечный выброс, вызывая периферическую вазоконстрикцию и повышая реабсорбцию натрия и воды в почках [7, 30]. Системное повышение активности СНС сопровождается повышением локальной симпатической активности почек, ключевого органа кардиоваскулярного гомеостаза.

Одной из причин повышения активности РААС у больных с МС считается повышенная выработка жировыми клетками ангиотензиногена, экспрессия которого избыточна именно у вис-

церальных адипоцитов [3, 6, 10]. Ангиотензин II активизирует ростовые факторы, инициируют гипертрофию ГМК, экспрессию гена коллагена. Вазоконстрикторный эффект ангиотензина II способствует реабсорбции натрия и нарушает натрийурез. Нельзя не отметить, что дифференцировка человеческих мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты ассоциируется с усилением эндогенной локальной продукции ангиотензина II [6].

Таким образом, комплекс взаимосвязанных нарушений, таких как гиперинсулинемия, гиперактивация СНС, повышение активности РААС, ведут к снижению натрийуреза, гиперволемии и способствуют повышению артериального давления.

Нельзя не отметить значение нарушения пуринового обмена, тесно взаимосвязанного с ИР [13, 31]. Известно, что важным фактором риска атеросклероза, а также общей смертности является гиперурикемия, часто сопутствующая МС. В настоящее время показано, что концентрация мочевой кислоты в крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией. Усиливая окисление ЛПНП и продукцию свободных радикалов, гиперурикемия способствует атерогенным нарушениям липидного спектра. Кроме того, она способствует повышению активности и адгезии тромбоцитов, увеличивая риск тромбообразования. Согласно мнению некоторых авторов, гиперурикемия отражает повышенную экспрессию ксантин-оксидазы в эндотелиоцитах, что способствует эндотелиальной дисфункции.

Диагностика метаболического синдрома. Развиваясь постепенно, МС длительное время протекает без явной клинической симптоматики; часто развитие уже кардиоваскулярных осложнений заставляет лиц с МС обратиться к врачу. Ранняя диагностика этого синдрома имеет большое практическое значение, поскольку помогает выявить лиц с повышенным долгосрочным риском ССЗ и СД 2. В этих случаях терапевтические мероприятия могут способствовать замедлению прогрессирования, а в ряде случаев обратному развитию основных проявлений МС.

Согласно критериям, которые были разработаны комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (АТРИИ, 2001), диагноз МС устанавливается, если у пациента обнаруживается 3 и более из следующих признаков [13]:

- абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см у мужчин, ОТ > 88 у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л (< 40 мг/дл) у мужчин, менее 1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (≥ 110 мг/дл).

Новая редакция определения МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому, а также на 75-м Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу. Принципиально новой позицией было утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС с изменением следующих параметров: объема талии (< 94 см для мужчин, < 80 см — для женщин), ХС ЛПВП (< 0,9 ммоль/л для мужчин, < 1,1 ммоль/л — для женщин) и гипергликемии натощак (> 5,6 ммоль/л).

Всем пациентам необходимо проводить измерение в крови концентраций общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, поскольку у лиц с МС, как правило, присутствует атерогенная дислипидемия. Это поможет не только выявить наличие нарушений липидного обмена, но и оценить его тип, что, безусловно, необходимо для уточнения прогноза и определения тактики вмешательств МС. Для больных МС, как уже было сказано, наиболее характерные нарушения показателей липид-транспортной системы — гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП. Кроме того, гиперхолестеринемия также может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

По рекомендациям АДА, уровень ХС ЛПНП > 3,35 ммоль/л и/или уровень ТГ > 2,3 ммоль/л, а у лиц с доказанным атеросклерозом более 1,7 ммоль/л — показание для назначения гиполипидемической терапии. Снижение ХС ЛПНП на каждый 1,0 ммоль/л влечет за собой сокращение риска больших сосудистых событий на 22%. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2003 г., целевой уровень общего холестерина (ОХС) должен быть < 5 ммоль/л и ХС ЛПНП < 3 ммоль/л. Для пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и боль-

ных СД 2 необходимо достигать уровня ОХС < 4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом СМАД.

Правила измерения АД [2]:

1. АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите.
2. АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр.
3. Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике или столе примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать не менее 5 мин.
4. Пациенты не должны курить или употреблять напитки, содержащие кофеин, в течение 30 мин, предшествующих измерению АД.
5. Повторное измерение АД производится через 3–5 мин. Если различие ДАД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт. ст., производится третье измерение АД, и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.
6. Если различие ДАД при первых двух измерениях составит более 5 мм рт. ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.
7. При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.

Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены: повышены либо понижены.

Определенное время считалось, что МС — это удел лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд недавних исследований свидетельствуют о том, что за прошедшие два десятилетия МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи [9, 17, 38]. Избыток массы тела встречается у 12–14% детского населения экономически развитых стран

[18, 24]. Согласно различным оценкам, распространенность МС в подростковом и юношеском возрасте составляет около 10%, повышаясь до 22,1% при выраженном ожирении.

Показано, что начальные признаки метаболических нарушений выявляются уже в подростковом и юношеском возрасте, и, безусловно, чаще они регистрируются в группе детей, имеющих отягощенную наследственность и избыточную массу тела. При обследовании подростков с ожирением, развившемся до начала пубертатного периода, отмечена высокая распространенность у них гиперинсулинемии и артериальной гипертензии [24, 33]. Показано, что в возрасте старше 18 лет повышение массы тела на 1 кг увеличивает риск развития артериальной гипертензии на 5%, а прибавка 8–10,9 кг — в 1,6 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Патоморфологические исследования показали, что первичные атеросклеротические изменения уже появляются у молодых пациентов с ожирением [24, 38]. Так, у 12% подростков и лиц юношеского возраста имели место атеросклеротические изменения правой коронарной артерии, а у 50% детей в возрасте 2–15 лет в коронарных артериях выявлялись жировые полоски. Распространенность и выраженность описанных нарушений коррелировала с величиной ИМТ и уровнем липопротеидов.

Лечение метаболического синдрома. Стремительное увеличение распространенности МС в различных возрастных группах, сопровождающегося высоким кардиометаболическим риском, обуславливает необходимость поиска эффективных современных подходов к лечению. Для достижения успеха в лечении пациентов с МС профилактические и терапевтические мероприятия следует проводить в соответствии с основными патогенетическими звеньями развития синдрома.

Пациенты с МС подвержены повышенному риску ССЗ, который усиливается с увеличением числа компонентов этого синдрома [6, 31, 35]. В этой связи эффективность фармакотерапии МС прежде всего следует оценивать с позиции предотвращения развития заболеваний, связанных с атеросклерозом и их осложнений. Основная цель терапии больных с МС — максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Все составляющие компоненты МС — это независимые факторы сердечно-сосудистого риска, устранение которых

представляет важные аспекты лечения МС. В этой связи для эффективного достижения указанной цели лечения необходима коррекция каждого из компонентов МС.

Современные подходы к терапии МС заключаются в использовании нефармакологических методов терапии, которые при необходимости дополняются фармакотерапией. Рекомендации по модификации образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания, повышение физической активности и отказ от вредных привычек. Эффекты изменения образа жизни обычно оценивают через 3 мес. К нефармакологическим методам относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела и ее оптимизацию в сочетании с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера.

Больным могут быть рекомендованы регулярные динамические физические нагрузки (дозированная ходьба, плавание, велотренажер) умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин), поскольку в начале терапии больные МС часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. Такие нагрузки могут расходовать по 200–300 килокалорий. Активное поглощение глюкозы мышечной тканью до и после физической нагрузки обеспечивается повышением числа и функциональной активности транспортеров глюкозы (GLUT-4) в миоцитах [6, 13]. Поглощение глюкозы мышцами сохраняется на более высоком уровне в течение 48 ч после физической нагрузки, при этом наблюдается двукратное увеличение инсулин-стимулированного синтеза гликогена. Регулярная физическая активность улучшает чувствительность к инсулину посредством ряда гемодинамических механизмов. Выделение ионов калия, повышение осмолярности, рН и CO_2 крови, а также гипоксия и выделение гистамина, происходящие во время физической нагрузки, способствуют увеличению мышечного кровотока, в то время как сосуды в других органах сужаются. Описанные изменения стимулируют продукцию оксида азота, что дополнительно улучшает транспорт глюкозы. В результате повышенная физическая активность может улучшать чувствительность организма к инсулину на 40%. Кроме того, регулярная

аэробная нагрузка сопровождается снижением артериального давления на 4 мм рт. ст.

Основу терапии МС составляет низкокалорийное питание гиполипидемической направленности, учитывая атерогенные нарушения липидного спектра крови. Снижение массы тела может быть достигнуто при соблюдении гипокалорийной диеты, содержащей не более 25–35% жира от суточной калорийности рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полиненасыщенных — до 10% и мононенасыщенных — менее 20%, холестерина — менее 300–200 мг, содержание клетчатки должно составлять не более 20–25 г/сут. Рекомендуется употребление соли в умеренных количествах (до 5 г в день), что положительно сказывается на динамике артериального давления.

Согласно современным рекомендациям, начальное снижение массы тела у пациентов с МС должно составлять не менее 10% от исходной массы [13, 31, 32]. Важно подчеркнуть, что кратковременное резкое снижение массы не дает существенных положительных результатов. Снижение массы тела позволяет уменьшить ИР, а также получить положительный эффект в отношении артериальной гипертензии и показателей липидного спектра крови. При уменьшении массы тела происходит снижение активации РААС и уменьшение активности СНС, снижается артериальное давление. Так, снижение массы тела на 10 кг приводит к уменьшению систолического артериального давления на 12 мм рт. ст., а диастолическое давление снижается на 8 мм рт. ст.; на каждый 1,0 кг снижения массы тела концентрация общего холестерина уменьшается на 0,05 ммоль/л, ХС ЛПНП — на 0,02 ммоль/л, триглицеридов — на 0,015 ммоль/л, а уровень ХС ЛПВП повышается на 0,009 ммоль/л [30]. Кроме того, снижение массы тела на 5,6 кг уменьшает на 58% риск дальнейшего прогрессирования нарушений углеводного обмена — развития СД 2 у больных с НТГ.

К сожалению, клиническая практика показывает, что более чем 90% людей, снизивших массу тела, в течение одного года вновь прибавляют свой вес [13, 30]. Только около 4–5% больных МС могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии [6, 24].

Фармакотерапия ожирения проводится, если при модификации образа жизни не удается добиться снижения веса на 5% в течение 3–6 мес. Кроме того, если у больного показатель ИМТ ≥ 30 или ИМТ ≥ 27 кг/м², но есть сердечно-сосудистые факторы риска, в этом случае показана медикаментозная терапия. В настоящее время для снижения массы тела рекомендовано назначение двух препаратов: орлистата и сибутрамина [32]. Важно отметить, что оба препарата эффективны только в сочетании с изменением образа жизни.

Орлистат — безопасный и эффективный препарат локального действия. Блокируя липазу желудочно-кишечного тракта, орлистат препятствует расщеплению жира и снижает его всасывание на 30% [6, 13, 24]. Возникающий при длительном приеме препарата энергетический дефицит способствует плавному снижению массы тела. Терапия орлистатом сопровождается улучшением показателей липидного профиля, улучшением чувствительности к инсулину и снижением гиперинсулинемии. Кроме того, орлистат может играть определенную роль в лечении артериальной гипертензии у больных с МС, поскольку уменьшение массы тела при лечении препаратом сопровождается снижением как систолического, так диастолического артериального давления.

Другой современный препарат для лечения ожирения — сибутрамин, имеющий центральный механизм действия [6, 13, 18]. При лечении наших больных предпочтение отдавалось отечественному препарату фирмы «Промо–Мед» редуксину, который выпускается в таблетках по 10 и 15 мг. Начинали лечение с дозы препарата в 10 мг. Если в течение месячной терапии больные теряли в весе 3 кг и более, то дозу препарата сохраняли при терапии до 3 мес. При снижении массы тела в течение месяца менее чем на 3 кг дозу в 10 мг считали неэффективной и переходили на 15 мг 1 р/сут.

Фармакологическое действие препарата состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синоптической щели. Вследствие такого двойного действия быстро достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи. Кроме того, из-за усиления термогенеза увеличивается расход энергии, опосредованный активацией β_3 -адренорецепторов. Действуя на обе стороны энергетического обмена,

сибутрамин способствует снижению массы тела и длительному поддержанию достигнутых результатов. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации ЛПВП и снижением уровня ТГ, ЛПНП и мочевой кислоты в сыворотке крови. Сибутрамин противопоказан больным МС при неадекватно контролируемой артериальной гипертензии (АД > 145/90 мм рт. ст.).

Важная роль в современной терапии МС принадлежит методам лечения, направленным на устранение и коррекцию ИР [22, 31]. В настоящее время один из препаратов выбора фармакотерапии МС — метформин [19]. Метформин — препарат, относящийся к группе бигуанидов, повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секреции [21, 26]. Не оказывая прямых эффектов на β -клетки, метформин опосредованно улучшает секрецию инсулина, снижая глюкозотоксичность и концентрацию СЖК (липотоксичность). Первичный антигипергликемический эффект вызван снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенеза), а также продукции свободных жирных кислот, окисления жира и частично усилением периферического захвата глюкозы.

Основной механизм действия метформина — снижение продукции глюкозы печенью [13]. Наряду с этим повышается поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью. Кроме того, метформин оказывает влияние на процесс всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте, замедляя его скорость, а также снижает аппетит. Важный эффект метформина — уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира.

Наряду с этим метформин обладает и рядом других метаболических эффектов, включая и влияние на жировой обмен [6, 16]. Лечение бигуанидами оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов плазмы в связи с гиполипидемическим и антиатерогенным действием. Метформин обладает способностью снижать на 10–30% окисление СЖК. Снижая концентрацию СЖК на 10–17%, он не только улучшает чувствительность к инсулину, но и способствует коррекции нарушенной секреции инсулина [19].

Важно заметить, что у больных МС метформин оказывает протективные кардиоваскулярные эффекты. Дополнительные

кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови, в том числе гиперкоагуляцию, гиперактивность тромбоцитов и др.

В последние годы появилось много интересных данных о гемодинамических эффектах метформина, которые свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью не только тормозить агрегацию тромбоцитов, но и снижать риск образования тромбов [10, 19]. Недавние исследования показали улучшение процессов фибринолиза под влиянием терапии метформином, что обусловлено снижением уровня ИАП-1, инактивирующего тканевой активатор плазминогена [26]. Кроме того, метформин обладает и непрямым механизмом снижения уровня ИАП-1. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожно-жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Терапия метформином у больных МС имеет не только положительное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска, но и превентивный характер в плане развития у них СД 2.

Современные возможности фармакотерапии артериальной гипертензии достаточно широки, но ее лечение у лиц с МС имеет ряд особенностей. Важный аспект антигипертензивной фармакотерапии — выбор препаратов с учетом их эффективности и особенностей клинического течения заболевания. Помимо высокой антигипертензивной эффективности препарат не должен оказывать влияния на метаболические процессы и обладать органопротективными эффектами. Поэтому в процессе лечения необходимо оценивать динамику состояния органов мишеней у больных МС. Поскольку именно контроль артериального давления — первостепенная задача для лечения данного контингента больных, это позволяет на 51% уменьшить число основных сердечно-сосудистых событий, в то время как контроль гиперлипидемии снижает риск смертности от ИБС только на 36%, а коррекция уровня гипергликемии может уменьшить частоту развития инфарктов миокарда всего на 16%.

При коррекции АГ необходимо постепенно добиваться полной нормализации артериального давления у больных МС. Нельзя не отметить, что эффективность антигипертензивной терапии у больных с избыточной массой тела, как правило, снижена, что может быть обусловлено следующими механизмами [1, 13]: высокий исходный уровень артериального давления; недостаточные дозы антигипертензивных препаратов (в пересчете на 1 кг массы тела и с учетом увеличения объема распределения); низкая приверженность больных к лечению и более низкая эффективность препаратов некоторых групп.

В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, трандалоприл, эналаприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) (ирбесартан, лосартан) занимают особое место в лечении МС, так как они не только обладают эффективным антигипертензивным действием, но и оказывают благоприятное метаболическое, антиатерогенное, антипролиферативное, а также нефропротекторное действие [6, 13, 35]. Следует отметить способность ИАПФ вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка и, как следствие, улучшать диастолическую функцию сердца у больных МС. Крайне важно, что терапия ИАПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II положительно влияет на прогноз больных МС. В ряде популяционных исследований четко доказано уменьшение частоты возникновения новых случаев СД 2 на фоне длительной терапии этими препаратами. В настоящее время неясно, связаны ли эти превентивные эффекты в отношении СД 2 с противовоспалительными свойствами ИАПФ или же они обусловлены улучшением чувствительности тканей к инсулину. Важно заметить, что ИАПФ — препараты выбора, особенно при лечении артериальной гипертензии у больных МС молодого возраста. Длительное лечение ИАПФ этих пациентов существенно снижает риск сосудистых осложнений, особенно инсультов и внезапной кардиальной смерти.

Важный механизм развития артериальной гипертензии у больных с МС — сниженный натрийурез с гипervолемией, что обосновывает применение препаратов диуретического ряда [12, 30]. В группе диуретиков для больных МС препаратами выбора для неограниченного применения считают тиазидоподобные

препараты длительного действия (индапамид), применяемые в малых дозах и не обладающие негативным влиянием на метаболический профиль. В отличие от традиционных диуретиков индапамид не нарушает толерантности к глюкозе у лиц с МС, не обладает гиперлипидемическим и гиперурикемическим действием. Среди других фармакологических эффектов препарата следует отметить и уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка и нефропротективное действие.

Гиперактивация симпатико-адреналовой системы — важный патофизиологический механизм артериальной гипертензии при МС — веский аргумент для применения β -адреноблокаторов, хотя их отрицательное метаболическое действие ограничивает применение препаратов при данной патологии [12, 13]. Кроме того, блокаторы β -адренорецепторов способствуют задержки жидкости в организме, что ослабляет их антигипертензивные эффекты у больных МС. Неселективные β -адреноблокаторы обладают рядом неблагоприятных метаболических эффектов, включая НТГ, повышение ИР, а также гиперлипидемическое и гиперурикемическое действие. В то же время назначение высокоселективных препаратов (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксол, небиволол) может быть рекомендовано больным МС, поскольку отрицательные метаболические эффекты β -блокаторов связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов. Кардиоселективные β -блокаторы не только не обладают негативным метаболическим влиянием, но и улучшают реологические свойства крови, непрямым механизмом подавляют активность РАС. Необходимо отметить, что для длительной антигипертензивной терапии больных МС рекомендуется использовать средние дозы кардиоселективных β -блокаторов с липофильными свойствами, поскольку кардиоселективность с увеличением дозы уменьшается. Кардиоселективные β -блокаторы в основном показаны больным МС старшего возраста при наличии сопутствующей ИБС.

Используя антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у лиц с МС, предпочтение следует отдавать III поколению дигидропиридиновых производных или ретардному дилтиазему. Важным аспектом действия антагонистов кальция у больных МС является уменьшение стимулирующего влияния ангиотензина-II на секрецию альдостерона, увеличение почечно-

го кровотока, а также антитромботическое действие. Особенность действия агонистов имидазолиновых рецепторов — активация имидазолиновых рецепторов первого типа в среднем мозге, что ведет к снижению симпатической активности и артериального давления. Снижение активности СНС приводит также к снижению липолиза, уменьшению содержания СЖК и, как следствие, к повышению чувствительности к инсулину [12, 13]. Влияние на гемодинамику заключается в уменьшении периферического сопротивления. Кроме того, препараты этой группы обладают липопротективным действием.

Гиполипидемическая терапия показана большинству больных МС, поскольку дислипидемия — фактор риска развития раннего атеросклероза [6, 13, 22]. Всем больным с дислипидемией необходима модификация образа жизни, включая гиполипидемическую диету, которая в ряде случаев позволяет добиться целевых показателей липидов, тем более диета и физическая нагрузка усиливают эффективность фармакотерапии и позволяют снизить дозу гиполипидемических препаратов. Гиполипидемическую терапию назначают при неэффективности нефармакологических методов лечения, включающих гиполипидемическую диету, соблюдаемую в течение не менее 3–6 мес., а также когда фармакотерапия избыточного веса не сопровождается положительными изменениями липидного профиля. Коррекция нарушений липидного обмена, являющаяся профилактикой атеросклероза, проводится как статинами (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), так и фибратами (гемофиброзил, фенофибрат), основная цель которой — достижение оптимальных параметров липидного обмена. Выбор гиполипидемической терапии зависит от конкретной ситуации.

Наличие протромботического состояния у больных МС обуславливает применение антиагрегационной терапии, являющееся профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний [6, 13, 22]. Важнейшее лечебное мероприятие по предупреждению тромботических осложнений МС — назначение аспирина, достоверно снижающее риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений [13, 14].

В заключение необходимо отметить, что перспективным направлением в первую очередь является совершенствование про-

филактики МС среди населения, а также его ранняя диагностика. Полноценная реализация всех перечисленных выше терапевтических подходов увеличивает продолжительность активной жизни, учитывая молодой возраст большинства пациентов с МС, и значительно улучшает прогноз и качество жизни, предотвращая возникновение опасных для жизни пациента кардиоваскулярных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consilium medicum. — 2003. — 5 (9). — URL: <http://www.consilium-medicum.com>
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — URL: <http://old.consilium-medicum.com/media/book/index.shtml>
3. Aronne L.J., Segal R.K. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // *Obes. Res.* — 2002. — Vol. 10(1). — P. 14S–21S.
4. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — H. 228–36.
5. Barnes P.J., Darin M. Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *New Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1066–1071.
6. Byrne C.B., Wild S.H. The metabolic syndrome. — Chippenham «John Wiley», 2005.
7. Bloomgarden Z.T. Obesity, Hypertension and Insulin Resistance // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2088–97.
8. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obesity Research.* — 2003. — Vol. 11. — P. 1278–89.
9. Caprio S., Hyman L.D., Limb C. et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls // *Amer. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 269. — P. E118–26.
10. Charles M.A., Morange P., Eschwege E. et al. Effects of weight change and metformin on fibrolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIGPRO1 Study // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1967–1975.
11. Couillard C., Bergeron N., Prud'homme D. et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — P. 953–960.

12. *Christ M., Klima T., Maisch B. et al.* Arterial hypertension and metabolic syndrome // *Herz.* — 2003. — Vol. 28(8). — P. 674–85.

13. *Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M.* Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology.* — 2004. — Vol. 55(6). — P. 3145–3152.

14. *Desideri G., De Simone M., Iughetti L. et al.* Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 90(6). — P. 3145–3152.

15. *Hall J.E.* Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension // *Amer. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10. — S49–S55.

16. *James A.P., Watts G.F., Mamo J.C.L.* The effect of metformin and rosiglitazone on postprandial lipid metabolism in obese insulin-resistant subjects // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* — 2005. — Vol. 7 (4). — P. 381–389.

17. *Goran M.I., Gower B.A.* Longitudinal study on pubertal insulin resistance // *Diabetes.* — 2001. — 50. — P. 2444–2450.

18. *Kahn B.B., Flier J.S.* Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 473–81.

19. *Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R.* Metformin: An Update // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 25–33.

20. *Kohler H.P., Grant P.J.* Mechanism of disease: Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1792–1801.

21. *Matthaei S., Hamann A., Klein H.H., Benecke H. et al.* Association of metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 40(7). — P. 850–857.

22. *McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R.* Insulin resistance and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 713–8.

23. *McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S.* Adiposity of the heart, revisited // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144(7). — P. 517–24. Adiposity of the heart, revisited.

24. *Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J.* Childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89–9. — P. 4211–4218.

25. *Moller D.E.* Potential role of TNF- α in pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11. — P. 211–217.

26. *Nagi D.K., Yudkin J.S.* Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* — 1993. — Vol. 16 (4). — P. 621–629.

27. *Packard C.J.* Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein // *Biochem. Soc. Trans.* — 2003. — Vol. 31. — P. 1066–1069.

28. *Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al.* Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 159–165.

29. *Qi Y., Takahashi N., Hileman S. et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 524–529.

30. *Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al.* Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45. — P. 9–14.

31. *Reaven G.* Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 286–288.

32. *Reaven G.M.* The metabolic syndrome: reguiest in pace // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 931–938.

33. *Sinha R., Dufour S., Petersen K.F. et al.* Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1022–1027.

34. *Steinberg H.O., Baron A.D.* Vascular function, insulin resistance and fatty acids // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45. — P. 623–624.

35. *Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R. et al.* Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97 (11). — P. 2601–10.

36. *Stejskal D., Karpisek M.* Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 36 (9). — P. 621–625.

37. *Sugerman H., Windsor A., Bessos M., Wolfe L.* Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity // *J. Int. Med.* — 1997. — Vol. 241. — P. 71–79.

38. *Tounian P., Aggoun Y., Dubern B. et al.* Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study // *Lancet*. — 2001. — Vol. 385. — P. 1400–1404.

39. *Watanabe S., Tagawa T., Yamakawa K. et al.* Inhibition of the renin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — Vol. 25. — P. 2376–2383.

40. *Widen E., Lehto M., Kanninen T., Walston J. et al.* Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 348–351.

41. *Williams I.L., Wheatcroft S.B., Shah A.M. et al.* Obesity, atherosclerosis and vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans // *Internat J. Obes.* — 2002. — Vol. 26. — P. 754–764.

42. *Wilson P.W., Kannel W.B., Silbershatz H., D'Agostino R.B.* Clustering of metabolic factors and coronary heart disease // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 1104–1109.

Глава 13

ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРАЦЕПЦИИ. КОНТРАЦЕПЦИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

13.1. МЕТОДЫ КОНТРАЦЕПЦИИ

Охрана здоровья матери и ребенка относится к числу приоритетных направлений современной медицинской науки и практического здравоохранения.

В связи с возрастающим потреблением противозачаточных средств во всем мире удается планировать семью. Применение контрацептивных препаратов сопровождается уменьшением роста населения и увеличением уровня жизни народов многих стран. Но распространенность контрацептивных средств в разных странах мира колеблется от 5% в Нигерии до 68% в США и 81% в Китае (Хетчер Р.А. и др., 1993).

Эффективность методов контрацепции оценивается по индексу Перля — количеству беременностей, наступивших у 100 женщин, использующих данный метод контрацепции в течение 1 года.

Методы с индексом Перля от 0 до 1 являются очень эффективными; от 2 до 9 — эффективными; от 10 и выше — низкоэффективными:

- естественные методы — 3–10;
- прерванный половой акт — 4;
- спермициды — 3;

- презервативы — 2–5;
- ВМС — < 1;
- КОК — < 1;
- парентеральные;
 - прогестагены — < 1;
 - мини-пили — < 1;
- стерилизация — < 1.

В нашей стране основным средством прерывания нежелательной беременности продолжает оставаться искусственный аборт. Несмотря на совершенствование техники выполнения вмешательства, его обезболивание, искусственное прерывание беременности наносит непоправимый вред здоровью женщины.

К числу осложнений, возникающих во время и после аборта, относятся травматические повреждения матки, кровотечения, воспаление половых органов. У нерожавших женщин искусственное прерывание беременности может неблагоприятно отразиться на ее дальнейшей репродуктивной функции. У таких женщин часто наблюдаются самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды. У женщин, перенесших в прошлом искусственный аборт, смертность новорожденных в 1,5 раза выше, чем у женщин, не имевших искусственного прерывания беременности. Следует отметить, что одной из главных причин женского бесплодия является искусственный аборт.

В настоящее время четко установлено, что наилучшее средство борьбы с абортами — использование противозачаточных средств (контрацепция).

Различают следующие методы контрацепции.

1. Барьерная контрацепция:

- механическая (презерватив, шеечный колпачок, влагалищная диафрагма, контрацептивная губка);
- химическая (спермициды).

2. Биологический (календарный) метод контрацепции.

- прерванное половое сношение.

3. Гормональная контрацепция:

- комбинированные оральные контрацептивы (КОК);
- импланты, инъекционные и другие прогестинсодержащие контрацептивы.
- левоноргестрелсодержащая система — Мирена.

4. Внутриматочные противозачаточные средства:

- медьсодержащие внутриматочные контрацептивы или спирали;

5. Добровольная хирургическая стерилизация:

- женщин;
- мужчин.

В течение многих веков во многих странах мужчины пользовались разными механическими барьерными средствами как для предохранения от беременности женщин и передачи инфекций, так и в виде украшения и для стимуляции эрекции. Сведения о применении презервативов можно встретить в исторических данных 1350 г. до нашей эры. В 1564 г. великий итальянский анатом Фаллопиус писал об употреблении полотняных колпачков. Вскоре после этого появились защитные средства из кишок животных. В XIX в. такие колпачки получили название презервативов и были рекламированы как средство «для защиты от венерических заболеваний». С изобретением вулканизированной резины в 1840 г. началось массовое производство презервативов из синтетических материалов.

Основной механизм действия **презервативов** — создание барьера для проникновения спермы во влагалище женщины. В некоторых случаях для повышения надежности вместе с презервативом применяют спермицидное средство, однако нет достоверных данных об эффективности спермицида после нарушения целостности презерватива во время полового акта.

Презервативы при их использовании типичными потребителями для предохранения от нежелательной беременности — умеренно эффективные контрацептивные средства. Показатель «контрацептивной неудачи» в течение первого года применения презерватива составляет приблизительно 3–5%.

Презервативы помимо контрацептивного обладают рядом других свойств, а именно играют важную роль в предотвращении распространения и передачи заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), в том числе и СПИДа. Применение презервативов со спермицидом — наилучший метод профилактики ЗППП (простого герпеса, папилломовирусной инфекции, гонореи, трихомониаза, хламидиоза, гепатита В и С, сифилиса).

По данным некоторых исследователей, презервативы, изготовленные из натуральных материалов, не предохраняют от заражения ВИЧ, в то время как презервативы из латекса — наилучшее средство для предотвращения передачи ВИЧ.

Презервативы — относительно недорогие средства контрацепции. Во многих клиниках пациенты получают презервативы бесплатно. Это наиболее доступное средство предохранения от беременности, не требующее рецепта, специального обследования или подготовки.

Презервативы со спермицидными средствами могут уменьшить вероятность механического раздражения полового члена и влагалища вследствие уменьшения трения.

В случаях бесплодия, причиной которого является выработка антиспермальных антител женским организмом, применение презервативов в течение 3–6 мес. считается одним из методов лечения, в основе которого лежит предотвращение попадания соответствующих антигенов во влагалище.

Презервативы применяют в виде профилактических средств при редких случаях наличия аллергических реакций на сперму (в виде крапивницы или даже анафилактического шока). Предохраняя от ЗППП, презервативы тем самым снижают вероятность развития бесплодия или рака шейки матки.

Данные многих исследований показали, что применение презервативов может предотвратить возникновение интраэпителиального цервикального рака (Richardson A.C., Lyon J.B., 1981; Hather R.A., 1982; Free V.J., 1985).

Противопоказания применения презервативов:

- неспособность к сохранению эрекции при их использовании;
- отказ партнера от принятия участия в планировании семьи и предохранения от беременности;
- использование при вероятности передачи ВИЧ презервативов, изготовленных из натуральных материалов, которые проходимы для вирусов (в том числе и ВИЧ).

Побочные явления и осложнения. Основная жалоба при применении презервативов — уменьшение чувствительности наружных половых органов. Чтобы сохранить чувствительность,

назначают презервативы из натуральных мембран или тканей с рифленой поверхностью, сверхтонких, или презервативы со смазывающими материалами.

Следует помнить, что у сверхтонких презервативов может нарушиться целостность во время полового акта. И наконец, для некоторых мужчин применение презервативов создает определенные трудности при половом сношении, что приводит к прерыванию полового акта.

Спермициды и вагинальные барьерные методы (диафрагмы, цервикальные колпачки и контрацептивные губки) наряду с презервативами — единственно доступные средства, которые могут помочь снизить показатель трансмиссии инфекций. Поэтому препятствия на пути их применения (неудобство, стоимость, практические проблемы распространения) кажутся не существенными. Влагалищные препараты, предназначенные для предохранения от беременности, применяются издревле и являются традиционными.

Современные спермициды состоят из двух компонентов: спермоубивающего химического вещества и так называемого основания, или носителя. Оба играют важную роль в обеспечении контрацептивного эффекта. Носитель ответствен за дисперсию химического вещества во влагалище, обвалакивая шейку матки и поддерживая его на месте так, чтобы ни один сперматозоид не смог избежать контакта со спермицидным ингредиентом. Для большинства спермицидов активный ингредиент — нон-оксилон-9, основной механизм спермицидного действия которого — разрушение клеточной мембраны сперматозоидов.

Отличительное свойство каждого спермицида зависит в основном от его носителя. Спермицидные вещества выпускают в виде кремов или желе, пены, таящих свечек, пенящихся таблеток или растворимых пленок. Кремы и желе можно использовать отдельно или вместе с диафрагмой или цервикальным колпачком. При использовании спермицидных свечек и таблеток начало полового сношения возможно только через 10–15 мин после введения спермицидного вещества во влагалище. Спермицидные пленки, выпускающиеся в тонких стерильных упаковках длиной примерно 5 см, наиболее удобные и портативные, но их

правильное введение требует умения и необходимо соблюдение 15-минутного интервала.

Спермициды могут применяться, как было указано выше, с презервативами для обеспечения наиболее эффективной контрацептивной защиты, а также для предотвращения от заболеваний, передаваемых половым путем.

Абсолютных противопоказаний для применения диафрагмы, контрацептивных губок или спермицидов нет. Необходимо остерегаться применения цервикальных колпачков при подозрении или наличии злокачественных изменений матки или шейки и при наличии цервикальной инфекции.

Противопоказано применять барьерные спермицидные средства в следующих случаях:

- аллергия на спермицид или резину, латекс или полиуретан;
- аномалии влагалища, которые препятствуют правильному расположению спермицидов или губки или же мешают удовлетворительному или стабильному размещению диафрагмы или колпачка;
- неспособность научиться правильному введению этих средств;
- для диафрагмы и колпачка — синдром токсического шока в анамнезе, повторные инфекции мочевого тракта, отсутствие опытного медицинского персонала для обучения правильному пользованию противозачаточными средствами и предоставления инструкций по применению, роды за последние 6 нед., недавно перенесенный самопроизвольный или искусственный аборт или маточное кровотечение любой этиологии, в том числе и нормальное менструальное кровотечение.

Побочные эффекты. Местное раздражение кожи, вызванное повышенной чувствительностью или аллергией, — наиболее частая проблема, связанная с применением спермицидов, диафрагмы, губки и колпачка.

Трудности, связанные с извлечением контрацептивной губки, что может сопровождаться фрагментацией или разрывом губки. В таких случаях иногда приходится прибегнуть к медицинской помощи для извлечения фрагментов или целой губки.

Применение губки может привести к повышению вероятности развития грибковых инфекций влагалища.

Возможно появление зловонного запаха и влагалищных выделений, если диафрагма, колпачок или губка были оставлены во влагалище в течение нескольких дней по невнимательности. Симптомы исчезают после удаления противозачаточных средств и обработки влагалища дезинфицирующими средствами.

В некоторых случаях возможны механические повреждения влагалища (ссадины, трещины), а при применении губки появляется сухость во влагалище.

Применение барьерных влагалищных методов контрацепции приводит к изменению влагалищной микрофлоры, развитию инфекций мочевого тракта.

Наиболее редкое, но грозное осложнение от применения влагалищных барьерных методов и спермицидов — развитие синдрома токсического шока, вызванного токсином, вырабатываемым некоторыми штаммами *Staphylococcus aureus*. В 2–3% случаев синдром токсического шока приводит к серьезным последствиям — тяжелым системным поражениям печени, почек и системы свертывания крови.

Биологический (календарный) метод контрацепции относится к традиционным методам предохранения от беременности и основан на периодическом воздержании от полового акта в период овуляторные дни. При использовании биологического метода контрацепции дни предполагаемой овуляции определяют измерением базальной температуры и выяснением постоянства дней ее подъема, использованием электронного программирующего термометра, позволяющим установить фазы фертильности и стерильности по динамике базальной температуры.

Составление графиков менструального цикла, на котором основывается метод биологического контроля рождаемости, дает возможность наблюдения за физиологическими изменениями в течение всего менструального цикла, определения функционального состояния репродуктивной системы, например фертильности и стерильности. В настоящее время биологическим методом контрацепции пользуются около 5% пар, тогда как в прошлом его распространенность достигала 25%.

Инструкция по применению метода измерения базальной температуры:

1. Измерять температуру тела необходимо каждое утро перед подъемом с постели. Особое внимание при этом следует обращать на соблюдение режима питания, сна, заболевания, пользование другим термометром и т.д., так как все это может привести к изменению базальной температуры тела.
2. Пользоваться по возможности специальным термометром для измерения базальной температуры тела или электронно-программирующим термометром, устанавливающим фазы фертильности и стерильности. Измеряется температура в одно и то же время дня и на одном и том же участке тела в течение 5 мин при измерении температуры в полости рта или 7 мин при ее определении в прямой кишке или влагалище.
3. Каждый раз наносятся показатели температуры на соответствующий график или в таблицу.
4. Базальная температура повышается на 0,2–0,5 °С в периоде овуляции. Если температура не повышается, можно предположить, что овуляция не произошла.
5. Фертильный период длится до тех пор, пока ваша базальная температура остается повышенной в течение трех последовательных дней, и это повышение не связано с каким-либо патологическим состоянием, заболеванием и пр.
6. Необходимо соблюдать точность всех правил по пользованию этим методом, чтобы получить достоверные данные.

Прерванное половое сношение относится к традиционным методам контрацепции и широко применяется среди пар ряда стран. Метод более широко использовался в прошлом. В настоящее время применяется в ряде развитых государств, что привело к значительному снижению рождаемости. При использовании этого метода половое сношение прерывается до момента эякуляции, последняя производится вне влагалища в наружных половых органах женщины.

Достоинство прерванного полового сношения — легкость применения; метод не связан с какими-либо материальными затратами, не требует химических средств или инструментов. В то же

время главным недостатком метода считается высокий показатель «контрацептивной неудачи». Среди типичных потребителей частота наступления беременности в течение первого года применения составляет, по данным ряда исследований, около 18%.

Хотя прерывание полового акта не приводит к каким-либо медицинским последствиям, для многих пар метод связан с неполным удовлетворением во время полового сношения, что является причиной недостаточной популярности этого метода контрацепции среди многих супружеских пар.

Следует отметить, что этот способ предохранения от беременности можно использовать лишь при недоступности других методов.

Инструкции по применению метода прерванного полового сношения:

1. Прежде чем начать половой акт, необходимо вытереть кончик полового члена во избежание попадания сперматозоидов во влагалище.
2. При чувстве надвигающейся эякуляции следует извлечь половой член из влагалища женщины; извержение спермы должно произойти вне полости влагалища в наружных половых органах женщины.
3. Пара должна иметь под рукой спермицидное средство (например, спермицидную пену, гель и т.д.) на случай проникновения спермы во влагалище. В то же время при проникновении эякулята во влагалище значительно возрастает риск наступления беременности.
4. Метод прерванного полового сношения не является оптимальным способом предохранения от беременности, если:
 - пара намеревается иметь повторные половые акты; при этом незначительная часть эякулята в виде нескольких капель, оставшихся после недавней эякуляции, может стать причиной наступления беременности;
 - мужчина не в силах предсказывать наступление эякуляции;
 - существует опасность передачи заболеваний, передаваемых половым путем, особенно СПИДа. В данном случае наиболее оптимальным считается применение презервативов.

Добровольная хирургическая контрацепция (стерилизация) для женщин — метод хирургической контрацепции. Летальный исход при проведении данной операции, по данным разных стран, составляет приблизительно 3–10 случаев на 100 тыс. процедур. Женская стерилизация представляет собой хирургическое блокирование проходимости маточных труб в целях воспрепятствования слиянию яйцеклетки со сперматозоидом. Этого можно добиться путем лигирования, применения специальных зажимов или колец, или электрокоагуляцией фаллопиевых труб.

Частота неэффektivности метода хирургической стерилизации значительно ниже показателей других методов контрацепции. По данным большинства авторов, показатель «контрацептивной неудачи» при использовании обычных методов окклюзии маточных труб составляет менее 1%, обычно 0,8%. Для первого года послеоперационного периода общее число наступления беременности составляет 0,2–0,4% (в 99,6–99,8% случаев беременность не наступает). Значительно ниже частота наступления беременности в последующих годах после проведения операции.

Добровольная хирургическая стерилизация для мужчин. Вазэктомия, или мужская стерилизация, состоит в блокировании семявыносящих протоков для предотвращения проходимости спермы. Вазэктомия является наиболее простым, легковыполнимым, недорогостоящим и надежным методом мужской контрацепции, наиболее распространена в странах Европы и США. Данных по России в доступной литературе мы не встретили. Так, в Китае (данные 1985 г.) женской стерилизацией пользовались 30 пациенток, а мужской — 9 мужчин; в США — соответственно 17 и 11; в Бразилии — 27 и 1; в Индии — 26 и 11; в Мексике — 19 и 1; в Японии — 8 и 3; данных по России нет.

При соблюдении правил асептики и высокой квалификации хирурга смертность после стерилизации встречается крайне редко (приблизительно 1 случай смертельного исхода на 300 тыс. проведенных операций).

Осложнения, связанные с кровотечением, можно свести к минимуму при использовании тщательно выработанной хирургической техники и соблюдении пациентом послеопера-

ционных рекомендаций (следует избегать физической нагрузки в течение 1–2 дней после операции). Развитие гематомы можно предотвратить, обращая особое внимание на контроль гемостаза во время операции. Лечение небольших инфильтратов, гематом проводится консервативными методами, в то время как при значительных гематомах становится необходимой хирургическая терапия.

Лечение инфекционных осложнений проводится соответствующей антибиотикотерапией.

Приблизительно в $1/3$ – $2/3$ случаях после операции у мужчин вырабатываются спермальные антитела, при этом нет достоверных данных о каких-либо патологических последствиях указанного процесса. Вазэктомия считается наиболее эффективным методом контрацепции, как и женская стерилизация. Данных о частоте наступления беременности крайне мало. В этих работах указывается о наступлении беременности в 0,1–0,5% случаев, что может быть результатом реканализации семявыносящих протоков, неправильного проведения операции (окклюзия другой структуры) или в редких случаях наличием врожденной аномалии в виде дополнительного семявыносящего протока, неустановленной во время операции. Показатель «неудачи» метода составляет примерно от 0,1 до 0,5% в течение первого года после операции, как и при женской стерилизации.

Стерилизации является высокоэффективным необратимым способом предохранения от беременности, поэтому ее проведение ограничивается юридическими нормами (Кузнецова И.В., 2004):

- применение метода запрещается в возрасте до 21 года;
- пациент, которому предстоит стерилизация, должен быть психически здоров;
- с момента подписания документов до операции должно пройти не менее 30 сут. Сокращение срока возможно, если после получения согласия женщины на стерилизацию происходят преждевременные роды или требуется хирургическое вмешательство;
- запрещается получить согласие на стерилизацию во время родов или в случае, если женщина хочет прервать беременность.

Обратимость женской и мужской стерилизации. Добровольная хирургическая стерилизация рассматривается как необратимый метод контрацепции, но несмотря на тщательно проведенную консультацию, многие пациенты требуют восстановления фертильности, особенно после разводов, смерти ребенка или желая иметь следующего ребенка, а также после повторных браков. Однако восстановление фертильности после хирургической стерилизации — одна из сложных хирургических процедур, требующая специальной подготовки хирурга. Успех обратимости операции не гарантируется даже в случае наличия соответствующих показаний и высокой квалификации хирурга. Хирургический метод восстановления фертильности (как у мужчин, так и у женщин) — одна из наиболее дорогостоящих операций. В некоторых случаях восстановление фертильности становится невозможным в виду немолодого возраста пациента, наличия бесплодия у супруга или супруги или невозможности выполнения операции, причиной которой является сам метод проведенной стерилизации.

Трубная стерилизация не должна проводиться при:

- беременности;
- активном воспалительном заболевании органов малого таза (должно быть проведено лечение до операции);
- активном заболевании, передаваемом половым путем, или другой активной инфекции (требуется проведение лечения до операции).

Требуется особая осторожность при проведении указанной операции женщинам с избыточной массой тела, со спаечным процессом в полости таза, с хроническими заболеваниями сердца или легких.

Состояния, которые увеличивают риск, связанный с операцией стерилизации:

- заболевания сердца, аритмии и артериальная гипертензия;
- тазовые опухоли;
- неконтролируемый сахарный диабет;
- кровотечения;
- выраженная питательная недостаточность и выраженная анемия;
- пупочная или паховая грыжа.

Предостережения при использовании метода вазэктомии:

- вазэктомия не должна проводиться, если мужчина намеревается иметь ребенка;
- если мужчина болеет активными инфекционными заболеваниями, передающимся половым путем, грыжей или при наличии отечных болезненных яичек;
- если не обсуждался вопрос о вазэктомии со своим половым партнером или партнер категорически против вазэктомии;
- требуется особая осторожность при наличии у мужчины каких-либо кровотечений или неконтролируемого диабета.

При наличии указанных симптомов требуется проведение лечения до операции.

Внутриматочные противозачаточные средства (ВМС).

Указания на применение ВМС относятся к античным временам. В 1909 г. Рихтер описал устройство в виде кольца, изготовленного из кишки шелковистого червя. Формы ВМС могут быть самыми разнообразными: в виде кольца, спирали, зонтика, петли и т.д. Материалы, используемые для изготовления ВМС, также многообразны. В основном применяют серебро, медь и пластмассу. Один из видов ВМС содержит прогестерон. Наиболее популярный вид ВМС — внутриматочные контрацептивы, содержащие медь.

Механизм действия ВМС. Внутриматочные контрацептивы в основном влияют на:

- сперматозоиды — тормозят миграцию сперматозоидов из влагалища в маточные трубы;
- оплодотворенную яйцеклетку — ускоряют переход оплодотворенной яйцеклетки через фаллопиевы трубы и ее падение в полость матки;
- фертилизацию — тормозят процесс оплодотворения яйцеклетки;
- имплантацию — вызывают гибель бластоцисты и/или препятствуют имплантации вследствие развития местных воспалительных процессов (в виде реакции на инородное тело), нарушение пролиферативно-секреторных процессов в эндометрии;

- эндометрий — вызывают уменьшение активности карбоангидразы и возможно щелочной фосфатазы, что объясняется конкурирующей реакцией между медью и цинком. Медь тормозит поглощение эстрогенных гормонов эндомециатами и внутриклеточные реакции эстрогенов на эндометрий. ВМС, содержащие прогестерон или левоноргестрел, при длительном применении приводит к атрофии эндометрия.

ВМС не вводятся женщинам:

- с высоким риском заражения или передачи инфекций, передаваемым половым путем;
- текущим, недавно перенесенным или рецидивным ВЗОТ или с послеродовым или послеабортным эндометритом за последние 3 мес.;
- острым гнойным цервицитом (гнойные выделения из цервикального канала) или острой гонорейной или хламидиозной инфекцией;
- известной или подозреваемой беременностью;
- известным или подозреваемым раком эндометрия или с признаками рака матки;
- недиагностированными патологическими вагинальными кровотечениями в течение последних 3 мес.;
- изменениями при тазовом обследовании, которые указывают на наличие миомы большого размера или патологическое строение матки, которое мешает правильному расположению ВМС;
- выраженным цервикальным стенозом.

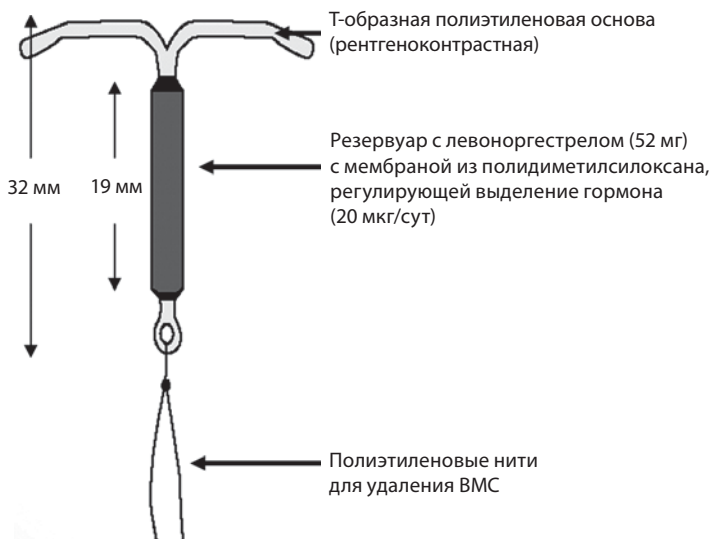
Побочные явления и осложнения:

- кровянистые выделения, кровотечение и анемия;
- боль;
- экспульсия ВМС — частичная и полная;
- потеря нитей ВМС и другие подобные проблемы;
- наступление беременности при наличии ВМС на месте;
- перфорация матки, внедрение ВМС в стенку матки перфорация шейки матки;
- воспалительные заболевания органов малого таза.

Частота наступления беременности при правильном и последовательном применении медикаментозных ВМС составляет

0,1–1,5%, а при исправном и типичном употреблении немедикаментозных ВМС те же показатели достигают 2–3%.

Особое место среди ВМС отводится внутриматочной левоноргестрел выделяющей системе Мирена (ЛНГ-ВМС), которая представляет собой полиэтиленовую Т-образную рамку, содержащую контейнер с левоноргестрелом (рис. 13.1). Контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное контролируемое высвобождение 20 мкг левоноргестрела в сутки. Высвободившийся левоноргестрел быстро абсорбируется капиллярами базального слоя эндометрия и уже через 15 мин после введения Мирены поступает в системный кровоток (рис. 13.2). После достижения плато через несколько недель концентрация левоноргестрела в плазме крови остается постоянной в пределах 0,3–0,6 нмоль/л. Это самый низкий уровень по сравнению с другими, содержащими левоноргестрел контрацептивами (комбинированными оральными, мини-пили и имплантатом норплант). Низкой концентрацией левоноргестрела объясняется отсутствие его влияния на гормональную функцию яичников и незначитель-



Длительность действия мирены — 5 лет

Рис. 13.1. Внутриматочная гормональная система (Мирена)

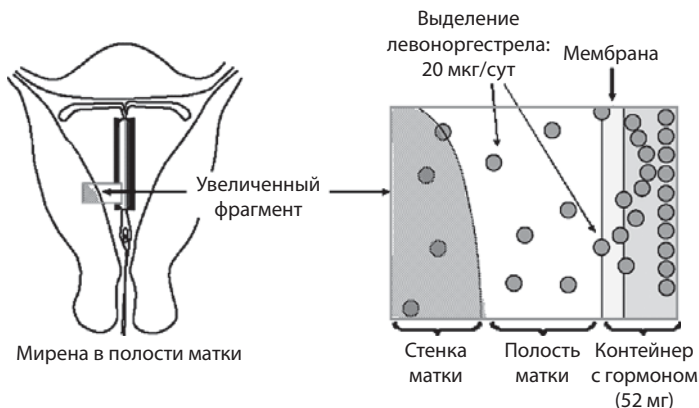


Рис. 13.2. Выделение гормона в полость матки

ная частота системных побочных эффектов. Мирена разработана в 1975 г. фирмой «Leiras» в Финляндии, в России применяется с 1997 г.

В основе контрацептивного эффекта ЛНГ-ВМС лежит местное воздействие ЛНГ на ткани-мишени: слизь цервикального канала и эндометрий (Прилепская В.Н., 2000). Под постоянным воздействием прогестагена цервикальная слизь становится более густой и вязкой, что препятствует прохождению сперматозоидов в полость матки (рис. 13.3).

По контрацептивной эффективности Мирена сравнима с хирургической стерилизацией, но в отличие от последней противозачаточный эффект ее полностью обратим. Важные характеристики ЛНГ-ВМС как контрацептива — высокая эффективность и быстрое восстановление фертильности после удаления ВМС.

Противопоказания к использованию метода:

- инфекция нижних отделов половых путей;
- послеродовой эндометрит;
- цервицит;
- маточные кровотечения неясного генеза;
- злокачественные опухоли матки и шейки матки;
- беременность;
- острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза;

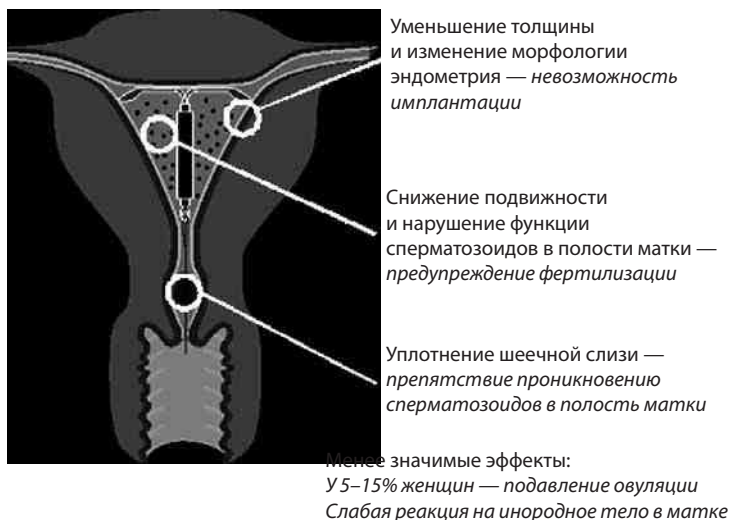


Рис. 13.3. Механизм действия ЛНГ-ВМС (Мирены)

- врожденные или приобретенные анатомические аномалии матки, а также миомы, деформирующие полость матки;
- острый гепатит.

Проведенные исследования показали, что Мирена помимо контрацептивного обладает и рядом лечебных свойств (рис. 13.4). Установлено, что применение Мирены у женщин с меноррагией приводит к снижению менструальной кровопотери на 80–95% и в ряде случаев сопровождается олиго- и аменореей (Barbosa J. et al., 1990). Причина изменения менструальной функции у женщин, применяющих Мирену, — торможение пролиферативных процессов, атрофические преобразования слизистой матки, подавление митотической активности клеток желез, выраженная децидуальная реакция стромы и капиллярный тромбоз (Critchley H. et al., 1998). Указанный эффект ЛНГ-ВМС используется для лечения менометроррагии, в том числе ассоциированной с аденомиозом и миомой матки. В крупном многоцентровом исследовании установлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки (Sivin J. et al., 1984). В ряде исследований показан (Fedele L. et al., 1997; 2001) положительный

Уменьшение симптомов дисменореи:

- При использовании Мирены® — 35% женщин
- При использовании Нова Т — 9% женщин



Рис. 13.4. Влияние Мирены на дисменорею (Nilsson et al., 1982)

лечебный эффект ЛНГ-ВМС при эндометриозе, заключающийся в значительном снижении менструальной кровопотери, улучшении гематологических показателей (гемоглобина, сывороточного железа, ферритина) и статистически достоверное уменьшение объема матки, увеличенной за счет аденомиоза.

Механизм лечебного действия Мирены J. Barrington и соавт. (1997) объясняют прямым влиянием ЛНГ на очаги аденомиоза, что вызывает гипотрофию эктопического эндометрия. Применение Мирены у больных с ректовагинальным эндометриозом уже через 12 мес. приводит к исчезновению диспареунии, дисменореи и выраженному уменьшению эндометриоидных гетеротопий.

Рядом авторов отмечен положительный эффект использования Мирены при гиперплазии эндометрия (Perino A. et al., 1987).

Помимо влияния на размеры матки, эндометрий и значительное снижение объема менструальной кровопотери Мирена оказывает лечебный эффект при дисменорее (Vercellini A. et al., 1999).

Использование Мирены способствует уменьшению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. Механизм защитного действия ЛНГ-ВМС в отношении воспалительных заболеваний органов малого таза (Pakarinen P. et al., 1999) объяс-

няют значительным уменьшением длительности и интенсивности менструального кровотечения, а также изменениями свойств цервикальной слизи: при повышении вязкости она становится непроницаемой не только для сперматозоидов, но и для микроорганизмов.

Кроме того, левоноргестрел, высвобождаемый Миреной, вызывает морфологические изменения эндометрия: приводит к снижению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона, снижает активность инсулиноподобного фактора роста, являющегося одним из основных индукторов пролиферации клеток эндометрия. В результате наблюдается подавление роста эндометрия, что проявляется в виде уменьшения объема и длительности менструальных кровопотерь. Доза ЛНГ в крови на фоне ЛНГ-ВМС столь мала, что не приводит к подавлению овуляции (Pakarinen P. et al., 1999) и изменению эстрогенпродуцирующей функции яичников (Nilsson C.G. et al., 1984). По данным этих авторов, после 1 года использования Мирены 85% менструальных циклов — овуляторные; 5–15% — ановуляторные, что зависит от индивидуального уровня ЛНГ в плазме крови (табл. 13.1, рис. 13.5).

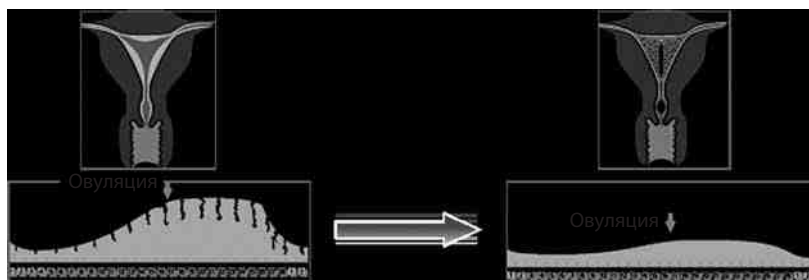
Таблица 13.1

Влияние Мирены на функцию яичников
(Luukkainen et al., 1990)

	Уровень эстрадиола и левоноргестрела в плазме крови (пмоль/л) у менструирующих женщин и женщин с аменореей, использующих Мирену	
	эстрадиол	левоноргестрел
Женщины, имеющие менструации	381,3 (<i>n</i> = 66)	560,6 (<i>n</i> = 62)
Женщины с аменореей	487,0 (<i>n</i> = 20)	575,7 (<i>n</i> = 20)

Таким образом, на основании данных литературы и наших данных, на фоне использования Мирены сохраняется овуляторный менструальный цикл, реже наблюдается ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла.

Мирена может быть широко использована у женщин в пременопаузе в целях контрацепции. Кроме того, Мирена вызывает уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом



- Истончение эндометрия
- Снижение менструальной кровопотери
- Уменьшение продолжительности менструации
- У 20% женщин — аменорея после 12 мес. использования Мирены®
- Сохранение овуляции, в том числе у женщин с аменореей
- Нормальный уровень эндогенного эстрадиола

Рис. 13.5. Влияние Мирены на овуляцию

увеличивается, а толерантность к ней уменьшается. К тому же она предупреждает развитие гиперпластических процессов в эндометрии.

Известно, что с возрастом фертильность снижается, но риск наступления беременности сохраняется, так как процесс овуляции не прекращается сразу. По статистике стран Западной Европы, 50% женщин в возрасте 44 лет и 30% в возрасте 45–54 лет сексуально активны, имеют овуляторный менструальный цикл и способны к зачатию. N. Klein (1998) отмечает, что даже при регулярном менструальном цикле происходят определенные возрастные изменения: доминантные фолликулы образуются раньше, овуляция происходит раньше, 1-я фаза становится короче. Так как овуляция в период менопаузы может сохраняться, то способность к зачатию у женщин в этом периоде сохраняется. Доказано, что в течение 3–5 лет в яичниках сохраняются фолликулы с яйцеклетками. Согласно рекомендациям ВОЗ, контрацепция необходима еще в течение 1 года после прекращения менструации. Оральные контрацептивы малоприемлемы в этом возрасте в связи с риском сосудистых и тромбоэмболических осложнений. Наиболее показаны в этом возрасте прогестаген-

содержащие внутриматочные пролонгированные контрацептивы, которые уменьшают объем менструальной кровопотери и являются профилактикой воспалительных заболеваний органов малого таза. По данным E. Johansson (1998), ЛНГ-ВМС — эффективное контрацептивное средство для женщин старше 40 лет.

Автор называет **три причины, которые свидетельствуют в пользу применения женщинами старше 40 лет Мирены в целях контрацепции:**

- 1) высокая контрацептивная активность системы;
- 2) уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом увеличивается, а толерантность к ней уменьшается;
- 3) при необходимости проведения ЗГТ эстрогенами, ЛНГ-ВМС защищает эндометрий от гиперпластических процессов.

Следовательно, ЛНГ-ВМС — высокоэффективное средство предохранения от нежелательной беременности, хорошо переносится женщинами как в репродуктивном возрасте, так и в период менопаузы, не оказывает существенного влияния на АД, массу тела, гемостаз, не оказывает отрицательного влияния на эпителий шейки матки. Кроме того, Мирена оказывает лечебный эффект при эндометриозе, миоме матки, диффузной форме фиброзно-кистозной мастопатии, меноррагии, анемии, снижает риск обострения воспалительных заболеваний гениталий.

Одним из побочных эффектов применения ЛНГ-ВМС могут быть функциональные кисты яичников (ФКЯ) в связи с преовуляторным подавлением роста фолликулов. Наиболее часто ФКЯ встречаются при пероральном применении прогестагенов. При использовании ЛНГ-ВМС частота функциональных кист яичников составляет 12%. G. Robinson и соавт. (1989) отмечают, что величина ФКЯ не превышает 2–7 см, они протекают бессимптомно, не требуют лечения и в течение нескольких недель развиваются обратно. При наличии больших кист проводят симптоматическое лечение, а при их персистенции показано оперативное лечение.

При комплексном изучении контрацептивной эффективности депо-проверы у 120 и норпланта у 104 женщин репродуктив-

ного возраста (Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А., 1998; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004) установили 100% контрацептивную эффективность этих препаратов.

Наиболее частые осложнения, возникающие в результате применения депо-провера, — продолжительная аменорея и межменструальные кровянистые выделения. Препарат уменьшает интенсивность менструального кровотечения, предменструальных и менструальных болей, используется в лечебных целях при обильных менструациях, которые сопровождаются анемией, дисменореей и эндометриозом. Кроме того, этот препарат применяют при лечении менопаузального синдрома с признаками остеопороза. Он не оказывает отрицательного влияния на нормальную ткань матки и молочных желез, в то же время обладает лечебным эффектом при гиперпластических процессах в них (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004). По данным проведенных исследований, через 3–6 мес. после начала приема депо-провера у 25% женщин повышается трудоспособность, уменьшаются проявления предменструального синдрома, альгоменореи, вплоть до их исчезновения.

При приеме препарата наблюдаются аменорея и межменструальные кровянистые выделения у 89,9% женщин. Другие побочные реакции — головная боль, снижение либидо, боли в поясничной области, прибавка в весе (на 2–4 кг в течение 1 года), колебания артериального давления (у 32,2%) — носят транзиторный характер и не требуют вмешательства. При прибавке в весе требуется диетотерапия.

Препарат депо-провера показан женщинам в период лактации; пациенткам, не желающим иметь детей и при этом не имеющим возможности или желания прибегнуть к хирургической стерилизации; в позднем репродуктивном возрасте; при повышенном риске осложнений, связанных с приемом оральных контрацептивов; при желании использовать безопасный, эффективный и относительно кратковременный метод контрацепции до проведения хирургической стерилизации; для пациенток, которые в прошлом отмечали осложнения, связанные с эстрогенным компонентом оральных контрацептивов или при риске развития сердечно-сосудистых осложнений. К факторам, повы-

шающим риск развития таких осложнений, относятся частые головные боли, боли в нижних конечностях, курение, возраст старше 40 лет, гиперлипидемия.

Инъекции депо-провера не должны применяться женщинами с известной или подозреваемой беременностью, имевших не установленное патологическое маточное кровотечение в последние 3 мес. Применение депо-провера обычно ведет к нарушению менструального цикла, увеличивая продолжительность необильного кровотечения или кровянистых выделений или аменорею. Эти изменения, связанные с инъекцией депо-провера, могут маскировать такие проблемы, как маточная или внематочная беременность, воспалительные заболевания органов малого таза, рак эндометрия, яичников или шейки матки, гипотили гипертиреоз, миому матки. При применении депо-провера ни одно из этих состояний не ухудшается (а некоторые можно предотвратить). Однако пока не установлена причина маточного кровотечения, депо-провера не должна применяться. Особое внимание требуется при рассмотрении вопроса о назначении депо-провера женщинам с нарушением свертывающей системы крови, болезнями сердца, включая тромбофлебит, стенокардию. Все эти заболевания повышают риск для здоровья, связанный с беременностью, и такие пациентки нуждаются в эффективной контрацепции. В этих случаях хорошим выбором является контрацепция Миреной, норплантом или депо-проверой. При наличии тяжелых заболеваний печени, желчного пузыря или опухоли печени женщины должны избегать беременности. Депо-провера не вызывает эти болезни, но может оказать влияние на функцию печени. Таким женщинам необходимо использовать в качестве контрацептива негормональные средства. В случае неэффективности последней можно прибегнуть к контрацепции депо-проверой.

При применении депо-провера у больных сахарным диабетом возможно незначительное изменение углеводного обмена, но может быть снижение липопротеидов высокой плотности и прибавка массы тела, что делает нежелательным применение депо-провера при сахарном диабете в стадии декомпенсации. В стадии компенсации СД депо-провера можно использовать при тщательном наблюдении за состоянием больной.

Подавляющее большинство женщин, которым произведена подсадка имплантата норплант, положительно характеризовали контрацептив: отмечали улучшение общего состояния за счет снижения страха забеременеть, а также повышение трудоспособности. Наиболее частым осложнением контрацепции норплантом, как и депо-провера, и Мирены, оказалось нарушение менструального цикла в виде межменструальных кровянистых выделений и аменореи. Нарушение менструального цикла было отмечено у 73% женщин, из них у 44% наблюдалась аменорея и у 27% — межменструальные кровянистые выделения. Обильные кровотечения наблюдаются редко и имеют место лишь у 2% женщин. Нарушения менструального цикла — одна из причин отказа от контрацепции. Поэтому рекомендуется применять у этих женщин корригирующую терапию без удаления пролонгированного контрацептива, который разработан нами (Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А., патент № 2147882 от 27.04.2000). В случае межменструальных кровянистых выделений мы применяли гестагены, а при аменорее — комбинированные монофазные препараты в течение 1–2 циклов. После проведенной терапии менструальный цикл восстановился у 40,3 из 73% пациенток. У 32,7% женщин эти нарушения сохранялись, однако в процессе контрацепции они постепенно уменьшались, и ко 2–3-му году контрацепции исчезали.

Использование норпланта не приводило к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, надпочечников, щитовидной железы. Изучение возможного влияния левоноргестрела (прогестинового компонента норпланта) на липопротеиды сыворотки крови дали противоречивые результаты. В некоторых работах указывалось на уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности порядка 10–15% при использовании препарата. В другой работе отмечалось, наоборот, увеличение его содержания.

На пациенток с обильными менструациями, у которых имела место анемия, пролонгированные контрацептивы оказывали положительное влияние. Обильные менструации стали умеренными, исчезли проявления альгоменореи и предменструального синдрома. Положительное влияние препаратов отмечено и у женщин с воспалительными заболеваниями женских половых

органов. Так, через полгода-год после начала контрацепции число случаев развития обострений хронических аднекситов, клинических проявлений эндоцервицитов, кольпитов и эрозий шейки матки существенно уменьшились. Все препараты оказывают лечебный эффект при гиперпластических процессах в матке и не оказывают отрицательного влияния на нормальную ткань матки.

Особо следует отметить влияние пролонгированной контрацепции на регресс миоматозного процесса. Миома матки — это одно из наиболее распространенных доброкачественных опухолевых заболеваний половой системы женщин репродуктивного возраста. Заболевание диагностируется у 20–30% женщин в возрасте 15–45 лет (Бурлев и соавт., 2003). Основу консервативной терапии миомы матки составляет гормональное лечение. Цель консервативного лечения миомы матки — стабилизация или уменьшение размеров миоматозных узлов, уменьшение меноррагии. Пролонгированные контрацептивы (депо-провера, норплант, Мирена) при назначении больным с миомой матки оказывают лечебный эффект. Так, при гинекологическом осмотре и УЗИ женщин с миомой матки уже через 6 мес. — 1 год после начала применения пролонгированной контрацепции было отмечено прекращение роста миоматозных узлов с последующим их регрессом у подавляющего большинства больных. Через 2 года — 5 лет роста миоматозных узлов не наблюдается, в то же время отмечается достоверное уменьшение размеров матки и миоматозных узлов. У женщин с нормальными размерами матки пролонгированные контрацептивы не оказывают отрицательного влияния на ткань матки.

Как отмечалось выше, применение норпланта сопровождается снижением болевого синдрома у женщин с дисменореей, особенно обусловленной эндометриозом. Использование препарата приводило к регрессии эндометриоидных гетеротопий или оказывало на них стабилизирующий эффект.

При изучении структуры яичников с помощью УЗИ на фоне применения пролонгированных контрацептивов отмечено отсутствие изменений коркового и мозгового слоя яичников. При контрацепции норплантом и депо-проверой доминантный фолликул не был обнаружен ни в одном наблюдении, в то же время

у части женщин, применявших в целях контрацепции Мирену, он был выявлен.

Уровни гонадотропинов находились в пределах базальных показателей, что предотвращало развитие симптомов, характерных для менопаузы (Манушарова Р.А., 2003). Через 1 год после начала применения норпланта и депо-провера была выявлена тенденция к снижению уровня, а через 2–5 лет отмечено достоверное снижение содержания эстрадиола и прогестерона на 19–21-й день менструального цикла. Результаты этих исследований дают возможность сделать заключение о блокировании овуляции норплантом и снижении секреции эстрогенов как следствие снижения синтеза гонадотропинов. Снижение уровня эстрогенов и прогестерона, возможно, является одной из причин нарушения менструального цикла по типу межменструальных кровянистых выделений, и в дальнейшем в результате развития атрофических процессов в эндометрии наступает аменорея.

Изучение уровня глюкозы в динамике контрацепции показало отсутствие изменения ее концентрации как натощак, так и на фоне глюкозо-толерантного теста, что позволяет рекомендовать эти препараты в качестве контрацептивного средства больным с сахарным диабетом в стадии компенсации.

Поскольку норплант и Мирена не подвергаются эффекту первичного прохождения через печень, они не влияют на ее функцию. Не установлено отклонений от нормы показателей системы гемостаза в процессе контрацепции.

Уровни артериального давления незначительно повышались у 28% женщин (на 10–15 мм рт. ст.). Ввиду того, что исходные показатели АД у всех пациенток были в пределах нормы, это повышение не оказывало существенного влияния на самочувствие женщин.

Комбинированные оральные контрацептивы относятся к наиболее эффективным методам предохранения от нежелательной беременности. В настоящее время около 100 млн женщин во всем мире пользуются оральными контрацептивными средствами. Однако частота использования этого метода контрацепции значительно отличается в разных странах. Так, если в США оральные контрацептивы используют 80% женщин для предохранения от беременности, то в России этот показатель

едва достигает 25%. Причиной такого низкого использования оральных контрацептивов в России являются: относительно высокая стоимость препаратов, недостаточная осведомленность как пациенток, так и врачей о характере действия, побочных эффектах этих препаратов, а также осложнениях и побочных эффектах гормональных компонентов, входящих в состав препарата. Изучение механизмов действия КОК, их влияние на женский организм, побочные эффекты и осложнения, возникающие на фоне их приема, позволяют прийти к выводу, что назначение КОК — дело непростое. Указанные препараты должны назначаться гинекологами-эндокринологами высокой квалификации, предварительно глубоко изучившими исходное состояние чуть ли не всех органов и систем пациента. Кроме того, необходим систематический контроль всех систем на фоне применения КОК, совершенно исключается применение КОК без врачебного контроля. Самая частая причина отказа от применения КОК — плохая переносимость. Так, по данным многочисленных исследований в этой области, установлено, что около 40–60% женщин прекращают прием КОК в течение первого года. Отказ от приема оральных контрацептивов по рекомендации врача в структуре всех причин отказа занимает всего 9%. В остальных случаях причинами отказа от КОК становятся невозможность или неприемлимость соблюдения режима приема (14%), исчезновение необходимости в контрацепции (23%) и в 37% наблюдений — побочные эффекты.

Классификация КОК:

По комбинации эстрогена и гестагена КОК делятся на монофазные, двухфазные и трехфазные (табл. 13.2):

- *монофазные* содержат неизменную дозу эстрогена и прогестагена в каждой таблетке;
- *двухфазные* — содержат одинаковое количество эстрогена во всех таблетках, а доза прогестагена увеличена во второй фазе приема;
- *трехфазные* — содержат таблетки трех видов. В первой группе таблеток доза прогестагена очень низкая — примерно $\frac{1}{3}$ таковой в монофазном КОК; в середине цикла доза несколько увеличивается и лишь в последней группе таблеток соответствует дозе в монофазном препарате.

По суточной дозе эстрогенного компонента КОК делятся на высокодозированные, низкодозированные и микродозированные:

- *высокодозированные КОК* содержат более 35 мкг/сут этинилэстрадиола;
- *низкодозированные КОК* содержат 30–35 мкг/сут этинилэстрадиола;
- *микродозированные КОК* содержат 15–20 мкг/сут этинилэстрадиола.

Таблица 13.2

**Комбинированные оральные контрацептивы
зарегистрированные в РФ**

Препарат	Этинилэстрадиол	Гестаген	Изготовитель
<i>Монофазные</i>			
<i>Высокодозированные</i>			
Нон-овлон	50 мкг	Норэтистерона ацетат 1 мг	Jenapharm, Германия Schering
<i>Низкодозированные</i>			
Микрогинон	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг	Schtring, Германия
Ригевидон	30 мкг	Левоноргестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Регулон	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Марвелон	30 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Organon, Нидерланды
Силест	35 мкг	Норгестимат 0,25 мг	Janssen-Cilag, Швейцария
Диане-35	35 мкг	Ципротерона ацетат 2 мг	Schering, Германия
Жанин	30 мкг	Диеногест 2 мг	Schering, Германия
Белара	30 мкг	Хлормадинона ацетат 2 мг	Grunenthal, Германия
Ярина	30 мкг	Дроспиренон 3 мг	Schering, Германия
<i>Микродозированные</i>			
Логест	20 мкг	Гестоден 0,075 мг	Schering, Германия
Линдинет	20 мкг	Гестоден 0,075 мг	Gedeon Richter, Венгрия

Продолжение таблицы ↪

Окончание табл. 13.2

Препарат	Этинилэстрадиол	Гестаген	Изготовитель
Новинет	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Мерсилон	20 мкг	Дезогестрел 0,15 мг	Organon, Нидерланды
Джес	20 мкг	Дроспиренон 3 мг	Bayer, Schering, Германия
Миррель	15 мкг	Гестоден 0,060 мг	Schering, Германия
Вагинальное контрацептивное кольцо Нова-Ринг	15 мкг	Этоноргестрел 120 мкг	Organon, Нидерланды
Трансдермальный контрацептивный пластырь Евра	20 мкг	Норэргестромина 150 мкг	Janssen Cilag, Бельгия
Многофазные			
Антеовин	50 мкг — 11 таб. 50 мкг — 10 таб.	Левоноргестрел 0,05 мг Левоноргестрел 0,125 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Триквилар	30 мкг — 6 др. 40 мкг — 5 др. 30 мкг — 10 др.	Левоноргестрел 0,05 мг Левоноргестрел 0,075 мг Левоноргестрел 0,125 мг	Schering, Германия
Трирегол	30 мкг — 6 др. 40 мкг — 5 др. 30 мкг — 10 др.	Левоноргестрел 0,05 мг Левоноргестрел 0,075 мг Левоноргестрел 0,125 мг	Gedeon Richter, Венгрия
Три-мерси	35 мкг — 7 таб. 30 мкг — 7 таб. 30 мкг — 7 таб.	Дезогестрел 0,05 мг Дезогестрел 0,1 мг Дезогестрел 0,15 мг	Organon, Нидерланды
Тризистон	30 мкг — 6 др. 40 мкг — 6 др. 30 мкг — 9 др.	Левоноргестрел 0,05 мг Левоноргестрел 0,075 мг Левоноргестрел 0,125 мг	Jenapharm, Германия (Schering)

Появление в литературе многочисленных данных о побочных свойствах оральных контрацептивов, по-видимому, в значительной степени связано с тем обстоятельством, что со времени их открытия (Пинкус Г., 1955) в течение ряда лет препараты различ-

ными фирмами сугубо в коммерческих целях продавались без рецепта и принимались пациентками без врачебного контроля.

В результате многочисленных исследований можно сделать выводы о влиянии КОК на различные системы организма, их побочных свойствах, показаниях и противопоказаниях к их применению. Выбор наиболее эффективного и безвредного гормонального контрацептива должен производиться на основе знания определенных фармакологических особенностей действия препарата и статуса эндокринной системы женщины. Знание этих вопросов имеет большое значение для практических врачей гинекологов-эндокринологов, пользующихся КОК в лечебной практике.

С момента открытия КОК изучаются механизмы их контрацептивного воздействия на организм женщины. Согласно данным большинства авторов, контрацептивное действие КОК может осуществляться в различных звеньях системы гипоталамус–гипофиз–яичники–матка и маточные трубы.

Установлено несколько точек приложения действия оральных контрацептивов:

1. На уровне центральной нервной системы (гипоталамус–гипофиз) так называемый центральный механизм.
2. Непосредственное действие на яичники — овариальный механизм.
3. Влияние на процессы миграции яйцеклетки в маточных трубах — тубоовариальный механизм.
4. Влияние на процессы имплантации оплодотворенной яйцеклетки — маточно-имплантационный механизм.
5. Влияние на пенетрацию сперматозоидов в полость матки — цервикальный механизм.

Превалирование того или иного механизма контрацептивного действия оральных контрацептивов зависит от вида, дозировки препарата и состояния эндокринной системы женщины к началу их приема.

Действие КОК на систему гипоталамус–гипофиз (подавление гонадотропной активности) считается основным контрацептивным механизмом действия этих препаратов. Самый важный эффект — подавление овуляции. И эстрогены, и гестагены тормозят выделение ЛГ и ФСГ гипофизом, что препятствует развитию

фолликулов в яичнике и вследствие этого — наступлению овуляции (Кэмпбэлл С., Монг Э., 2003). Периферические эффекты проявляются в развитии атрофии эндометрия, что создает неблагоприятные условия для имплантации эмбриона, а также в изменении шеечной слизи, которое препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки (Стюарт Кэмпбэлл, Эш Монг, 2003). Введенные экзогенно синтетические половые стероиды угнетают выработку гонадотропных гормонов гипофиза: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего, по принципу двойной (положительной и отрицательной) обратной связи, а также через систему ингибиторов, синтезирующихся в гипоталамусе. Недостаток гонадотропных гормонов ведет к подавлению овуляции, вследствие чего наступает временная стерильность. Следует отметить, что указанный контрацептивный механизм является основным лишь в том случае, когда ежедневная доза принимаемого контрацептива является достаточно высокой (обычно более 0,5 мг). При применении более низких доз препаратов изменения в секреции гонадотропинов обычно не отмечаются.

Существование яичникового механизма контрацептивного действия оральных контрацептивов в настоящее время признается не всеми авторами, хотя прямое влияние этих препаратов на яичники не вызывает сомнений. В результате этого действия происходит неполноценная овуляция и развивается функционально малоактивное желтое тело, не способное поддерживать беременность. Эти изменения в яичниках под влиянием оральных контрацептивов происходят за счет снижения чувствительности гонад к тропным гормонам гипофиза.

Установлено, что контрацептивный эффект комбинированных оральных контрацептивов отмечается даже в тех случаях, когда имеет место овуляция с последующим развитием желтого тела, что в литературе обозначается термином «постовуляторный ингибирующий эффект». Под влиянием КОК замедляется перистальтика маточных труб и соответственно прохождение по ним яйцеклетки. Процесс прохождения последней по яйцеводу удлиняется значительно и тем самым в большей степени подвергается неблагоприятным воздействиям.

Установлено влияние КОК на процессы имплантации оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий: под влиянием этих препа-

ратов наступают ранние секреторные превращения эндометрия. Впоследствии эти изменения подвергаются регрессии, а поздней секреторной трансформации эндометрия не происходит. Это явление в литературе получило название «феномена glandулярной регрессии», несовместимого с нидацией оплодотворенного яйца.

Известное значение в механизме действия оральных контрацептивов принадлежит цервикальному фактору. Прогестагеноподобное действие КОК приводит к изменениям шейечной слизи и ухудшению процессов пенетрации сперматозоидов.

Таким образом, при приеме оральных контрацептивов контрацептивный эффект может быть обусловлен последовательным или одновременным включением различных механизмов.

Около 40% женщин, начавших прием КОК с лечебной или контрацептивной целью, жалуются на межменструальные кровянистые выделения, аменорею, тошноту, рвоту, прибавку массы тела, набухание и болезненность молочных желез, изменение аппетита, эмоциональной сферы, либидо, сонливость, общую слабость, вялость, головокружение и т.д. Эти явления обусловлены гормональными перестройками, происходящими в организме женщины в связи с приемом гормональных контрацептивов. К концу 2–3-го цикла приема КОК отмеченные явления постепенно исчезают. Появление этих жалоб не показание для отмены гормональной контрацепции. Обычно с помощью замены препарата, его дозировки и схемы применения, режима питания удается устранить или довести до минимума побочные явления, возникающие на фоне приема КОК. В редких случаях, когда побочные явления носят довольно упорный характер, необходимо прибегнуть к дополнительной терапии.

К побочным реакциям оральных контрацептивов следует отнести межменструальные кровянистые выделения, которые обычно носят мажущий характер, но в редких случаях может возникнуть и сильное кровотечение. Начало кровотечения чаще совпадает со сроком овуляции. Большинство авторов возникновения кровотечения на фоне приема КОК связывает с недостаточно равномерной трансформацией эндометрия в результате изменения концентрации половых гормонов на фоне эндокринных перестроек, происходящих в начале приема этих препаратов. Поэтому указанное осложнение обычно носит преходящий характер

и не требует врачебных вмешательств. В случае возникновения продолжительного кровотечения рекомендуется суточную дозу используемого препарата увеличить в 2–3 раза и после получения гемостатического эффекта вновь постепенно довести ее до минимума, не меняя общей продолжительности приема. Другие побочные явления (тошнота, рвота, нагрубание молочных желез, вялость, головокружение и т.д.), по мнению ряда авторов, связаны в основном с воздействием эстрогенного компонента препарата. В случае стойкого характера указанных побочных эффектов рекомендуется замена вида препарата с меньшим содержанием эстрогенного компонента. Кроме того, большое значение придается строгому соблюдению режима питания, работы и отдыха. Пища должна быть богата витаминами, особенно группы В. Следует ограничить в пище количество соли, острых, горьких и жирных продуктов. Около 10% пациенток, принимавших оральные контрацептивы, жалуются на прибавку массы тела, что, по-видимому, можно объяснить анаболическими свойствами препаратов и задержкой жидкости в организме. Обычно прибавка массы тела незначительна и довольно быстро возвращается к норме простым соблюдением регулярности и частоты (4–5 раз в день) приема пищи. При заметном увеличении массы тела рекомендуется понизить калорийность продуктов питания за счет жиров и углеводов, прибегнуть к разгрузочным дням в течение 1–2 мес. При значительной прибавке массы тела редко приходится прибегать к замене вводимого препарата на другой препарат с меньшим содержанием гестагенного компонента.

Серьезные побочные эффекты КОК — изменения со стороны психоэмоциональной сферы (депрессия, понижение либидо, общая слабость, вялость и т.д.). Следует отметить, что появление расстройств со стороны центральной нервной системы встречается относительно редко. Симптоматика носит часто транзиторный характер и не требует корректирующей терапии. В редких случаях выраженной депрессии возникает необходимость в дополнительной терапии. Установлено, что причиной возникновения изменений со стороны ЦНС является дефицит пиридоксина или витамина В₆, возникающий под воздействием гестагенного компонента КОК. В таких случаях требуется дополнительная терапия витамином В₆. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл

5% раствора ежедневно в течение 20 дней. В повторных курсах обычно необходимости не возникает.

Один из побочных эффектов КОК — развитие аменореи вследствие «гиперторможения» гонадотропной функции гипофиза. Развитию указанной реакции способствуют такие факторы, как психическая и физическая травмы, перенапряжение или переохлаждение организма, развитие других заболеваний. Обычно «гиперторможение» гонадотропной функции гипофиза не носит продолжительного характера. Отсутствие менструальноподобной реакции после приема комбинированных оральных контрацептивов требует исключения беременности. При отсутствии беременности, если женщину не беспокоит аменорея, можно лечение не проводить. Но если женщина требует менструальноподобной реакции, то назначаются КОК с большим содержанием эстрогенного компонента. Если после проведения указанной терапии менструальный цикл не восстановился, в дальнейшем следует прибегнуть к таким средствам лечения аменореи центрального генеза, как кломифен-цитрат, гонадотропины, L-допа и т.д.

Противопоказания. Выделяют две группы противопоказаний к назначению КОК.

Абсолютные противопоказания соответствуют IV категории приемлемости методов контрацепции, согласно Критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ, и означают, что прием пероральной гормональной контрацепции запрещается при:

- тромбозе глубоких вен, тромбозе легочной артерии (в том числе в анамнезе), высоком риске тромбоза и тромбозе (при обширном оперативном вмешательстве с продолжительной иммобилизацией, при врожденных тромбофилиях со сниженным уровнем факторов свертывания);
- инсульте (наличие в анамнезе цереброваскулярного криза), ишемической болезни сердца;
- повышенном артериальном давлении (систолическое давление выше 160 и более и диастолическое 100 мм рт. ст. и более с наличием ангиопатии);
- осложненных заболеваниях клапанного аппарата сердца;
- гипопитуитаризме (тяжелая форма);

- болезни печени (острые вирусные гепатиты, хронический активный гепатит, цирроз печени, опухоль печени, гепатоцеребральная дистрофия);
- нарушениях гемопозеза;
- мигрени с очаговой неврологической симптоматикой;
- сахарном диабете с ангиопатией и длительностью заболевания более 20 лет;
- раке молочной железы;
- лактации в первые 6 нед. после родов;
- беременности;
- курении более 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.

Относительные противопоказания соответствуют III категории приемлемости и означают высокий риск осложнений, превышающий потенциальную пользу применения метода контрацепции:

- артериальная гипертензия — выше 160 и 100 мм рт. ст.;
- подтвержденная гиперлипидемия;
- головная боль сосудистого характера или мигрень, появившаяся на фоне приема КОК;
- желчнокаменная болезнь с клиническими проявлениями;
- холестаза, связанный с приемом КОК или с беременностью;
- рак молочной железы в анамнезе (при отсутствии проявлений в течение 5 лет);
- прием противотуберкулезных препаратов;
- эпилепсия (антиконвульсанты снижают эффективность КОК);
- системная красная волчанка и системная склеродермия;
- нарушение гемопозеза;
- лактация от 6 нед. до 6 мес. после родов;
- курение менее 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.

Состояния, требующие особого контроля на фоне приема КОК:

- повышение АД во время беременности;
- семейный анамнез тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии;
- предстоящее оперативное вмешательство без продолжительной иммобилизации;
- тромбофлебит поверхностных вен;

- мигрень без очаговой симптоматики у женщин моложе 35 лет;
- сахарный диабет без осложнений и продолжительностью менее 20 лет;
- желчнокаменная болезнь без клинических проявлений;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии;
- тяжелая дисплазия и рак шейки матки;
- неосложненные заболевания клапанного аппарата сердца;
- серповидноклеточная анемия;
- возраст старше 40 лет;
- лактация более 6 мес. после родов;
- ожирение при ИМТ более 30 кг/м²;
- курение в возрасте старше 35 лет.

Тромбоэмболия легочной артерии. Эстрогены повышают свертываемость крови и могут способствовать образованию тромбов. Известно, что чем выше доза эстрогенов, тем выше риск эмболии легочной артерии. Последние данные свидетельствуют о том, что на риск тромбоэмболии влияет также тип гестагенов: у женщин, принимающих КОК, содержащие гестагены III поколения, ее риск возрастает в 2 раза (Кэмпбэлл С., Монг Э., 2003).

Риск тромбоэмболии легочной артерии составляет:

- в общей популяции — 5:100 тыс.;
- среди использующих КОК II поколения — 15:100 тыс.;
- среди использующих КОК III поколения — 30:100 тыс.;
- среди беременных — 60:100 тыс.

Однако эти данные при последующих исследованиях не подтвердились (Роузвия С.К., 2007). Автор отмечает, что повышенный риск тромбоэмболии при приеме КОК III поколения может быть результатом выборочного назначения этих препаратов женщинам, которые и без того склонны к развитию указанных осложнений.

Сердечно-сосудистые заболевания. Риск инфаркта миокарда и ишемического инсульта у молодых здоровых женщин, которые используют микродозированные КОК, чрезвычайно мал. Однако у курящих он может повышаться, поэтому таким пациентам по достижении возраста 35 лет рекомендуют прекратить прием КОК.

Рак молочной железы. Многие данные литературы последних лет показали, что прием КОК не повышает риск рака молочной железы у молодых, в то же время для 40-летних женщин имеется определенный риск, так как у них фоновый риск рака молочной железы выше.

Следует отметить, что курение, алкоголизм, ожирение различной степени, а также наличие у матерей или сестер пациенток каких-либо из названных нарушений во время беременности или приема КОК, являются факторами, повышающими риск развития побочных явлений или осложнений на фоне приема КОК.

Положительное влияние КОК на здоровье женщины:

- 1) менструальные кровотечения у женщин, принимающих КОК, незначительные, регулярные, безболезненные, поэтому их можно применять при болезненных и обильных менструациях;
- 2) КОК уменьшают выраженность предменструального синдрома;
- 3) уменьшают риск воспалительных заболеваний половых органов;
- 4) длительно защищают от развития рака яичников и тела матки;
- 5) КОК можно применять для лечения акне.

Посткоитальная контрацепция или экстренная контрацепция — применение препаратов, предупреждающих наступление беременности после полового акта. Создание посткоитальных препаратов дало возможность предохранения от беременности при нарушении целостности презерватива или смещении диафрагмы или цервикального колпачка во время полового сношения, экспульсии ВМС, пропуске приема противозачаточных таблеток, после изнасилования и т.д.

Экстренная контрацепция показана в следующих случаях:

- не применяются основные методы контрацепции вообще;
- при изнасиловании, если женщина не защищена надежным средством контрацепции;
- незащищенный половой акт в фертильные дни цикла;
- средство контрацепции не подействовало или применялось неправильно;

- имел место разрыв, соскальзывание или неправильное применение презерватива;
- были пропущены подряд 2 таблетки КОК и более;
- неудачный прерванный половой акт;
- инъекция депо-провера сделана более чем с 2-недельным опозданием;
- выскальзывание, разрыв, преждевременное удаление колпачка, диафрагмы или вагинального кольца Нова-Ринг;
- неполное растворение спермицидной таблетки или пленки до начала полового акта.

Экстренная контрацепция может быть использована всеми женщинами фертильного возраста, который делится на:

- подростковый — с менархе до 18–20 лет;
- ранний репродуктивный — с 18 до 35 лет;
- поздний репродуктивный — с 36 до 45 лет;
- перименопаузальный — с момента появления первых признаков климакса и до 1 года после последней менструации.

Ежегодно в мире беременеют от 5 до 10% подростков в возрасте от 13 до 17 лет. В России на долю подростков приходится более 10% аборт, в том числе 9,8% производится у первобеременных. По оценкам как отечественных, так и зарубежных исследователей, в 60% случаев первый сексуальный контакт «не защищен» контрацепцией. Поэтому решающую роль в предупреждении беременностей у подростков играют два фактора: доступная информация о методах экстренной контрацепции и грамотное консультирование по вопросам контрацепции в медицинских учреждениях. При консультировании подростка важно избегать критики и оценок, необходимо объяснять и обосновывать необходимость использования экстренной контрацепции для сохранения репродуктивного здоровья.

Таким образом, экстренная контрацепция — это разовая контрацепция, направленная на предотвращение нежелательной беременности, и она не может быть рекомендована для постоянного пользования. В то же время в определенных ситуациях это единственная возможность предотвращения нежелательной беременности и предупреждение аборта.

Основной механизм действия посткоитальных гормональных препаратов — прерывистое выделение больших доз гормо-

нов, десинхронизирующих физиологические гормональные изменения при нормальном менструальном цикле. Использование посткоитальной контрацепции — средство экстренной помощи при однократном непродолжительном половом сношении. Следует обратить внимание на высокую частоту наступления беременности при использовании данного метода контрацепции.

О посткоитальных средствах было известно с давних времен: во избежание наступления беременности женщины прибегали к спринцеванию, различным ваннам, активной физической нагрузке, введению различных растительных средств во влагалище и т.д.

В настоящее время довольно широко используют следующие методы посткоитальной контрацепции: метод Юзпе — применение 2 комбинированных противозачаточных таблеток в течение первых 72 ч после полового акта и 2 таб. спустя 12 ч после приема последних. В этом случае оральные контрацептивы должны содержать 50 мкг этинилэстрадиола и норгестрела. Могут быть применены контрацептивы с более низким содержанием гормонов — 4 таб., содержащие 35 мкг этинилэстрадиола, которые принимают в течение 72 ч после полового сношения и их прием повторяется (дополнительно 4 таб.) затем в течение 12 ч.

В нашей стране наиболее часто используют *постинор* (Венгрия) — оральный противозачаточный препарат, содержащий 0,75 мг левоноргестрела, контрацептивный эффект которого основывается на подавлении овуляции, изменении сократительной активности маточных труб, торможении каптации сперматозоидов, изменении стероидогенеза яичников, угнетении имплантации в связи с биохимическими изменениями в эндометрии. Рекомендуется прием 1 таб. препарата непосредственно после полового акта, через 12 ч еще 1 таб. Если не удалось принять таблетки в первые часы после полового акта, то они должны быть использованы не позднее 72 ч. Эффективность препарата при множественных половых сношениях снижается.

Посткоитальные контрацептивы показаны больше женщинам, живущим нерегулярной половой жизнью, в период лактации, а также молодым и нерожавшим женщинам. Для посткоитальной контрацепции применяют и ВМС, при этом следует соблюдать следующие условия:

- введение ВМС на следующее утро после полового акта;
- ВМС, содержащие медь, вводят в первые 5 дней после полового сношения;
- RU-486 (мифегин) — антагонист прогестерона — применяют в течение первых 5 нед. после полового акта для индукции менструации.

Метод индуцирования менструации, или миниаборт, заключается в экстракции эндометриального содержимого в течение 2 нед. после задержки менструации.

В настоящее время создан новый эффективный препарат для экстренной контрацепции *эскапел* (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»). Преимущество данного препарата заключается в том, что он принимается однократно в виде 1 таб. и не позже 72 ч после незащищенного полового акта. В 1 таб. эскапела содержится 1,5 мг левоноргестрела, что обеспечивает контрацептивный эффект: вероятность наступления беременности составляет 1,1%. Эскапел не обладает abortивным действием. Если же имплантация blastоциты произошла до приема эскапела, беременность можно сохранять, так как эскапел не обладает тератогенным действием. Эскапел не имеет абсолютных противопоказаний к применению в качестве средства экстренной контрацепции и поэтому показан каждой женщине репродуктивного возраста.

При соблюдении рекомендуемого режима дозирования левоноргестрел не оказывает существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов. Максимальная концентрация левоноргестрела в сыворотке крови после приема 1 таб. эскапела достигается через 2 ч. В указанной дозе левоноргестрел вызывает торможение овуляции, если половой акт произошел в преовуляторной фазе менструации. Препарат вызывает также регрессию пролиферативных процессов в эндометрии и тем самым препятствует имплантации blastоциты. При увеличении времени между половым актом и приемом препарата снижается его контрацептивная эффективность.

До приема препарата эскапел необходимо исключить беременность, но следует помнить, что препарат в дозах, применяемых для экстренной контрацепции, не обладает тератогенным

эффектом. Эффективность препарата снижается при его приеме более чем через 72 ч после полового акта. Однако имеются данные, указывающие на эффективность препарата до 120 ч после полового контакта (таблетки по экстренной контрацепции).

После использования экстренной контрацепции и до наступления следующей менструации необходимо принимать дополнительно другие методы контрацепции.

Необходимо информировать пациентку о побочных эффектах эскапела.

Побочные эффекты в виде тошноты и рвоты встречаются крайне редко, но если имела место рвота в течение первых 3 ч после приема препарата, то дозу нужно повторить. Из побочных эффектов эскапела следует отметить напряжение молочных желез, общую слабость, головокружение, которые появляются в первые сутки и проходят в течение 24 ч.

Прием эскапела рекомендуется начать как можно скорее (но не позднее 72 ч) после полового акта, если не применялись другие защитные меры. Чем больше времени прошло после полового акта до приема препарата, тем ниже его эффективность (95% в течение первых 24 ч, 85% — от 24 до 48 ч, и 58% — от 48 до 72 ч).

В рекомендуемой дозе левоноргестрел не оказывает существенного влияния на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов.

Таблетки экстренной контрацепции*:

- не вызывают прерывания беременности;
- не нарушают развития плода в том случае, если беременность все же наступает;
- не представляют опасности для здоровья женщин;
- не способствуют распространению рискованных моделей сексуального поведения;
- не вызывают бесплодия.

После приема эскапела необходимо медицинское наблюдение за пациентками, которое предусматривает:

1. Исключение возможной беременности. Менструации после приема препарата могут наступить не сразу, а на неделю раньше или позже ожидаемого срока. Если менстру-

* «Современная экстренная контрацепция: только факты», ВОЗ, 2007.

ации пришли позже, то необходимо исключить наличие беременности. У большинства женщин (57%) сроки очередных менструации не меняются.

2. Со следующего цикла следует выбрать плановый метод контрацепции.
3. Диагностика инфекций, передающихся половым путем. При обнаружении таковых провести своевременное лечение. Большинству пациенток следует проводить профилактическую терапию, даже если не удастся обследовать ее на предмет наличия инфекции.

13.2. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Одна из наиболее важных проблем современного здравоохранения — сохранение репродуктивного здоровья женщин. Столь пристальное внимание к этой проблеме связано в первую очередь с демографической ситуацией, сложившейся в России. Предпринимаемые меры, к сожалению, не повышают рождаемость в нашей стране на должный уровень. Основной путь решения проблемы сохранения детородной функции женщин — уменьшение числа медицинских и криминальных абортов, профилактика нежелательной беременности.

В Российской Федерации аборт продолжает оставаться распространенным методом регулирования рождаемости и планирования семьи (Кулаков В.И., 1993). По данным медицинской статистики, ежегодно около 15–20 тыс. женщин прерывают беременность. До последнего десятилетия применялись хирургические методы прерывания беременности, такие как вакуум-кюретаж, вакуум-аспирация (миниаборт) и традиционный кюретаж.

Вакуум-кюретаж — наиболее распространенный метод искусственного прерывания беременности во многих странах мира, в том числе и в России. Преимущества этой процедуры — простота и непродолжительность. Операция легко выполнима под местной анестезией в амбулаторных условиях.

При указанном методе прерывания беременности возможны аллергические реакции на используемые лекарственные препараты, перфорация или атония матки, судороги или остановка сердца и т.д.

Искусственное прерывание беременности методом **вакуум-аспирации** в целях регулирования рождаемости приобрело большое распространение во многих странах мира. Широкое применение этого метода обусловлено тем, что проведение операции возможно в амбулаторных условиях с помощью относительно простой медицинской техники, соблюдении правил асептики и антисептики, без применения местной анестезии. После операции пациенты возвращаются к обычной жизнедеятельности через 1 ч. Несмотря на преимущество данного метода, некоторую сложность представляют диагностирование начальных сроков беременности и исключение внематочной беременности.

Традиционный кюретаж представляет собой операцию искусственного прерывания беременности, которая в настоящее время используется все реже. Медицинский аборт часто приводит к серьезным осложнениям в раннем послеоперационном периоде (кровотечение, инфекция, остатки плодного яйца и т.д.). В более поздние сроки развиваются воспалительные заболевания женских половых органов, невынашивание беременности, бесплодие, внематочная беременность. Осложненное течение последующей беременности, родов и послеродового периода (Кулаков В.И. и др., 1991; Мельник Т.Н. и др., 2001) неблагоприятно влияет на состояние плода и новорожденного (Чердниченко Т.С., 2001).

Среди современных щадящих способов прерывания незапланированной беременности можно упомянуть **медикаментозный метод**. Его разработка началась еще в 70-е годы XX столетия. В этот период во Франции была реализована программа создания стероидов с антигормональным действием. В 1980 г. появился мифепристон, представляющий собой синтетический стероидный препарат для перорального применения и являющийся антагонистом прогестерона и глюкокортикоидов.

Медикаментозный метод прерывания незапланированной беременности с помощью препарата *мифепристон* (мифегин, пенкрофтон) применяется за рубежом с 1980 г., а в России — с 1998 г. (Караева Е.Н. и др., 1999).

Мифепристон (мифегин, пенкрофтон, мифепрекс) — синтетическое стероидное антипрогестогенное средство (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов). Механизм дейст-

вия препарата основан на взаимодействии с гормонсвязывающим доменом рецептора клеток-мишеней, что вызывает «неэффективную» конформацию и блокаду эффектов природного стероида.

Мифепристон повышает сократительную способность миомеритрия, стимулируя высвобождение ИЛ-8 в хориодецидуальных клетках, повышая чувствительность миомеритрия к простагландинам (для усиления эффекта применяется в сочетании с синтетическими аналогами простагландинов (Караева Е.Н. и др., 1999)). В результате действия препарата происходят десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца.

После однократного приема внутрь 600 мг мифепристона максимальная концентрация достигается через 1,5 ч. Абсолютная биодоступность препарата составляет 69%. В плазме крови мифепристон на 98% связывается с белками: альбумином и кислым α_1 -гликопротеином. После фазы распределения выведение сначала происходит медленно, концентрация уменьшается в 2 раза между 12–72 ч, затем процесс выведения ускоряется. Период полувыведения составляет 18 ч.

При патоморфологическом исследовании материала выкидышей (Мельник Т.Н. и др., 2001) после применения мифепристона обнаружили, что линия отторжения формирующейся плаценты проходила по терминальным окончаниям якорных ворсин и остаточным фрагментам базальной оболочки, состоящей из пластов цитотрофобласта и децидуальных клеток. В полости эмбрионального мешка обнаруживались сохраненные фрагменты эмбриона, амниотической оболочки и желточного мешка. Отмечалось полное соответствие строения ворсин, а также стенки эмбрионального мешка, что объяснялось небольшим сроком от момента приема препарата до отторжения эмбрионального мешка. Непосредственный механизм отторжения заключался в формировании гематомы в толще базальной пластинки с переходом ее в близлежащее межворсинчатое пространство. Местный характер геморрагических нарушений (на границе эндо- и миомеритрия), их острое возникновение и кратковременность процесса не создавали предпосылок для выброса тромبوпластических масс и, следовательно, для изменения гемостазиологических параметров крови, что подтверждалось исследованием свертывающей системы крови.

Показание к применению мифепристона (мифегина, пенкрофтона) в настоящее время — прерывание маточной беременности на ранних сроках (42 дня аменореи). Однако имеются исследования (Хетчер Р.А., 1993; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2002), в ходе которых эти препараты применяли до 9-недельного срока беременности. Кроме того, данные литературы свидетельствуют об эффективности использования мифепристона для подготовки и индукции родов при доношенной беременности. В настоящее время мифепристон применяется во Франции, США, Швеции, Китае, России, Великобритании, Индии и других странах.

Противопоказания к назначению препарата: наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону, надпочечниковая недостаточность и длительная глюкокортикостероидная терапия, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, порфирия, миома матки, наличие рубца на матке, анемия, нарушения гемостаза (в том числе в результате предшествующего лечения антикоагулянтами), воспалительные заболевания женских половых органов, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии. Нельзя применять мифепристон у курящих женщин старше 35 лет без предварительной консультации терапевта. Кроме того, противопоказаниями к применению препарата в целях прерывания беременности являются: подозрение на внематочную беременность; беременность, не подтвержденная клиническими исследованиями; превышающая по сроку 42 дня после прекращения менструации; возникшая на фоне применения внутриматочной контрацепции или после отмены гормональной контрацепции.

С осторожностью следует назначать препарат при хронических обструктивных заболеваниях легких (в том числе при бронхиальной астме), тяжелой артериальной гипертензии, нарушениях ритма сердца и сердечной недостаточности. Пациенткам с искусственными сердечными клапанами или инфекционным эндокардитом при применении мифепристона следует проводить профилактическое лечение антибиотиками.

Грудное вскармливание после приема мифепристона следует прекратить на 14 дней. Применение этого препарата требует проведения всех подготовительных мероприятий, связанных с абортом. Среди побочных действий, связанных с процедурой

прерывания, следует отметить: кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота, обострение воспалительных процессов матки и придатков.

Побочные действия, связанные с приемом мифепристона, — чувство дискомфорта внизу живота, слабость, головная боль, тошнота и рвота, головокружение, гипертермия. Прием мифепристона в дозе до 2 г не вызывает нежелательных реакций. В случаях передозировки препарата может наблюдаться надпочечниковая недостаточность.

При проведении медикаментозного аборта с помощью препарата мифепристон следует избегать назначения нестероидных противовоспалительных средств, так как они ослабляют его эффективность. Если на 10–14-й день эффект от применения препарата отсутствует, беременность обязательно следует прервать иным способом, поскольку возможно формирование врожденных пороков развития у плода.

Исследования, проводившиеся еще в 80-х годах, показали, что эффективность изолированного применения мифепристона составляет 85%. Поэтому впоследствии было предложено мифепристон сочетать с простагландинами. По данным литературы, эффективность указанной комбинации достигает 96% (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2002). Также было показано, что эффективность комбинированного применения мифепристона (в дозе 400 мг) и сайтотека (800 мкг) равна 96%.

Под нашим наблюдением находились 200 женщин в возрасте от 18 до 41 года ($36,7 \pm 2,3$ года). У 37 из них беременность была первой; 28 прерывали вторую беременность (первая закончилась искусственным абортom), остальные имели в анамнезе роды [37] или роды и аборты [98]. По данным гинекологического осмотра и УЗИ, гестационный срок в среднем составил $5,2 \pm 0,2$ нед. при среднем диаметре плодного яйца $10,5 \pm 0,5$ мм.

Гинекологические заболевания имелись у 42,1% пациенток (бессимптомная миома матки небольших размеров — 4,1%; эрозия шейки матки — 20,9%; хронические аднекситы — 15%; параовариальная киста — 4%; дисфункции яичников — 5%; генитальный эндометриоз — 3,1%).

Мифегин назначали однократно в виде таблеток в дозе 600 мг (3 таб. по 200 мг), а через 36–48 ч пациентки принимали

простагландин — мизопропростол (сайтотек) в дозе 400 мкг (2 таб. по 200 мкг) и спустя 3 ч — еще 400 мкг (2 таб.). Препараты принимались в присутствии врача после получения согласия пациентки. Наблюдение осуществлялось в течение 2–3 ч, после чего женщины могли покинуть лечебное учреждение, получив необходимые рекомендации. Трудоспособность при этом сохранялась полностью.

Эффективность метода оценивали на основании констатации положительного исхода, подтвержденного данными объективного исследования, бимануального исследования, УЗИ (отсутствие плодного яйца, а также его элементов в полости матки на 10–14-й день).

Экспульсия плодного яйца у 180 из 200 женщин произошла после комбинированного применения мифегина и сайтотека, у 11 пациенток — без дополнительного приема сайтотека. У 9 пациенток со сроком беременности 8,5–9 нед. через 12–24 ч после приема мифегина наблюдалось кровотечение из половых путей, по поводу чего они были госпитализированы и было произведено выскабливание слизистой полости матки. Экспульсия плодного яйца произошла в 1-е сутки после приема сайтотека — у 95,3%, на 2-е сутки — у 4,7% женщин. Клинически это проявлялось кровянистыми выделениями из половых путей (скудных или умеренной интенсивности) в 1-е сутки после приема мифегина — у 38% женщин; у 62% пациенток в 1-е сутки после приема мифегина не отмечено появления кровянистых выделений из половых путей. Спустя 40–55 мин после приема сайтотека кровянистые выделения из половых путей усиливались у подавляющего большинства женщин и в 60% случаев сопровождались схваткообразными болями внизу живота и экспульсией плодного яйца.

Продолжительность кровянистых выделений составляла в большинстве случаев от 7 до 14 дней. У 4 пациенток наблюдались скудные кровянистые выделения до 15–17 дней. Кровотечения, потребовавшие проведения консервативной терапии в течение 1–2 дней (дицинон, аскорутин, викасол), были отмечены у 3 пациенток. Хирургического вмешательства в целях гемостаза не потребовалось ни в одном из этих наблюдений. Следует отметить, что выраженные схваткообразные боли внизу живота наблюдались у нерожавших женщин, а у рожавших пациен-

ток они были выражены слабо или отсутствовали. Купировали схваткообразные боли внизу живота пероральным приемом или парентеральным введением спазмолитических (но-шпа) или анальгетических (анальгин, баралгин) средств.

Положительного результата приема после мифегина нам не удалось добиться в 3 случаях. По данным УЗИ было зафиксировано наличие остатков плодного яйца в полости матки, по поводу чего пациенткам было проведено диагностическое выскабливание. Следует отметить, что у этих женщин в анамнезе имелся эндометрит. По-видимому, отсутствие достаточного эффекта в данных случаях обусловлено нарушением сократительной способности матки.

Переносимость мифегина была хорошей. При приеме сайтотека у 8 женщин отмечены побочные эффекты (в виде тошноты, рвоты, головокружения, головной боли), которые продолжались в течение 30–45 мин от начала приема препарата и проходили самостоятельно.

Контрольные УЗИ, выполненные на 10–14-е сутки после экспульсии плодного яйца, показали нормальное состояние эндометрия у 187 женщин. У 3 пациенток отмечалось расширение М-эхо при наличии гипоэхогенного содержимого. В одном наблюдении выявлены неоднородность М-эхо и эхо-негативные включения. Этим женщинам дополнительно назначался дюфастон в дозе 10 мг 2 р/сут в течение 10 дней и после очередной менструации проводилось дополнительное УЗИ. Во всех случаях было установлено нормальное состояние М-эхо при контрольном УЗИ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что комбинированное применение препаратов мифегин (мифепристон) и сайтотек является высокоэффективным средством для прерывания нежелательной беременности. При строгом соблюдении всех необходимых требований этот способ хорошо переносится женщинами, не имеет существенных побочных эффектов и может применяться для прерывания беременности на малых сроках (до 7 нед.). Применение мифегина не вызывает нарушения менструального цикла, вероятность влияния на репродуктивную функцию практически равна нулю.

Медикаментозное прерывание беременности почти полностью исключает риск возникновения восходящей инфекции и связанных с ней осложнений. В данном методе прерывания беременности отсутствует психогенная травма, чаще всего сопровождающая традиционный искусственный аборт, что повышает качество жизни женщины.

13.3. КОНТРАЦЕПЦИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Одно из самых распространенных эндокринных заболеваний — сахарный диабет. Число больных, страдающих этой патологией, с каждым годом увеличивается, причем счет идет не на десятки, а на миллионы. Беременность у данной категории больных связана с высоким риском развития осложнений, прогрессированием микро- и макрососудистых осложнений (Межевитинова Е.А., 2004; Прилепская В.Н., Назарова Н.М., 2005).

Поэтому женщинам с сахарным диабетом необходимо тщательно планировать беременность с помощью высокоэффективных современных контрацептивных средств, к которым относятся гормональные, внутриматочные методы, добровольная хирургическая стерилизация и менее эффективные барьерные и естественные формы контрацепции. По данным литературы, наиболее часто такие больные используют последние методы контрацепции. Это приводит к наступлению незапланированной беременности, которая протекает с осложнениями и заканчивается медицинским абортом, что приводит к декомпенсации сахарного диабета, часто осложняется кровотечением (56%) и воспалением придатков матки (17%) (Межевитинова Е.А., 2004). По данным R. Kimmerle и соавт. (1994), 57% здоровых женщин используют КОК для контрацепции и лишь 33% пациенток — с сахарным диабетом. Было установлено, что у женщин с сахарным диабетом типа 1 КОК не оказывают действие на артериальное давление, содержание гликированного гемоглобина, не ускоряют развитие ретинопатии и прогрессирование нефропатии и макроангиопатии (Carg S.K., 1994; Mestman J.H., 1994).

По данным зарубежных и отечественных исследователей, низкодозированные препараты КОК в большинстве случаев не

вливают отрицательно на углеводный обмен, хотя могут незначительно повышать инсулинорезистентность, и этот эффект дозозависимый.

При назначении больным сахарным диабетом контрацепции в виде КОК необходимо учитывать их влияние на сосудистую стенку, так как такие больные склонны к атеросклерозу. Эстрогены, входящие в состав КОК, оказывают сосудорасширяющий эффект на артериолы и вены. Гестагены оказывают сосудосуживающий эффект на артерии, но не влияют на стенку венозных сосудов.

Как было указано выше, комбинированные оральные контрацептивы могут обусловить снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и тем самым привести к увеличению потребности в сахароснижающих препаратах или в инсулине.

Исследования, проведенные в этом направлении, показали, что у больных, получавших современные КОК, в состав которых входило 20–30 мкг этинилэстрадиола, отсутствовали статистически значимые различия в уровне гликированного гемоглобина до и через 1 год после применения оральных контрацептивов.

Следовательно, современные микродозированные контрацептивные средства не оказывают отрицательного влияния на углеводный обмен у женщин с сахарным диабетом типа 1 и 2.

Один из наиболее тяжелых побочных эффектов применения КОК — декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний. Использование современных контрацептивных средств сопровождается минимальными изменениями гемостаза, которые не являлись клинически значимыми.

На основании проведенных исследований О.Р. Григорьян (2004) показала, что использование современных гормональных контрацептивов у женщин с сахарным диабетом не оказывает клинически значимого влияния на показатели углеводного и липидного обмена при стойкой компенсации основного заболевания. Уровень гликированного гемоглобина обуславливает увеличение атерогенных фракций липидов в плазме крови в большей степени, чем тип и доза половых стероидов, входящих в состав гормонального контрацептива.

При использовании инъекционного препарата депо-провера у больных сахарным диабетом были получены противоречивые данные. Одни авторы указывают на незначительное измене-

ние углеводного обмена на фоне снижения уровня липопротеидов высокой плотности и прибавки массы тела, что делает нежелательным применение депо-провера при сахарном диабете в стадии декомпенсации. В то же время авторы отмечают возможность использования препарата в стадии компенсации сахарного диабета при тщательном наблюдении за состоянием больных. Нами препарат депо-провера был использован у больных сахарным диабетом (Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А., 1998), которые находились в стадии компенсации, и у здоровых лиц. Изучение уровня глюкозы в динамике контрацепции показало отсутствие изменения ее концентрации как натощак, так и через 2 ч после приема пищи, что позволило рекомендовать этот препарат в качестве контрацептивного средства больным с сахарным диабетом в стадии компенсации.

Одновременно мы изучали безопасность применения внутриматочной левоноргестрел-освобождающей системы Мирена при сахарном диабете типа 1 и 2. Результаты наших исследований показали, что использование внутриматочных контрацептивных средств не оказывает отрицательного действия на систему коагуляции, фибринолиза, не влияет на степень компенсации углеводного обмена при незначительном изменении липидного обмена. Аналогичные данные приводит П.Р. Абакарова (2001).

В обзоре мировой и российской научной прессы приводятся данные о применении ЛНГ-ВМС Мирены и ее влиянии на углеводный обмен у 62 женщин с неосложненным сахарным диабетом типа 1. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. По результатам исследования был сделан вывод, что ЛНГ-ВМС не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы даже в момент очередного осмотра на 6-й неделе, когда системный уровень левоноргестрела мог бы быть выше, чем на последующих осмотрах. Авторы заключают, что опасения по поводу отрицательного влияния этого контрацептива на метаболизм глюкозы необоснованны и следует расширить применение ЛНГ-ВМС у женщин с диабетом (Rogovskaya S. et al., 2005). В рандомизированном исследовании (Григорьян О.Р., Гродницкая Е.Э., 2005) не выявили отрицательного воздействия ЛНГ-ВМС на показатели углеводного обмена у женщин репродуктивного и позднего

репродуктивного возраста в течение 12 мес. использования. По рекомендации ВОЗ ЛНГ-ВМС могут незначительно влиять на углеводный и липидный обмены, но указывают на преимущество их использования у пациенток с сахарным диабетом над возможным теоретическим риском.

Для контрацепции при сахарном диабете используют и другие рилизинг-системы, преимущество которых — выделение низких доз гормонов, точность дозирования, отсутствие первичного прохождения гормонов через желудочно-кишечный тракт, отсутствие необходимости ежедневного самоконтроля. Помимо внутриматочной ЛНГ-ВМС рилизинг-системы применяются вагинальная рилизинг-система Нова-Ринг и трансдермальная рилизинг-система Евра. Последняя рилизинг-система — это тонкий пластырь, площадь контакта которого с кожей составляет 20 см². За сутки пластырь выделяет в кровь 150 мкг норэргестромина (активный метаболит норгестимата) и 20 мкг этинилэстрадиола. Один пластырь используется в течение 1 нед., за один менструальный цикл используют 3 пластыря, после чего необходим недельный перерыв.

Анализ трех клинических исследований не выявил достоверных изменений средних уровней общего холестерина и триглицеридов по сравнению с исходными показателями на фоне применения пластыря Евра (Sibai B. et al., 2002). При использовании Евра у женщин позднего репродуктивного возраста и в перименопаузальном периоде с сахарным диабетом типа 1 не было обнаружено выраженных изменений уровня гликированного гемоглобина, параметров гемостаза и липидного обмена (отмечалось незначительное повышение уровня ЛПНП в группе женщин перименопаузального периода), среднесуточной потребности в инсулине через 12 мес. контрацепции.

Вагинальная рилизинг-система Нова-Ринг — это прозрачное кольцо, диаметром 54 мм и толщиной в сечении 4 мм. При установлении этой системы ежедневно во влагалище выделяется 15 мкг этинилэстрадиола и 1120 мкг этоногестрела (активный метаболит дезогестрела). Вводится кольцо во влагалище самой женщиной и используется 21 день, затем делается недельный перерыв. При использовании Нова-Ринга у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с сахарным

диабетом 1-го типа О.Р. Григорьян и соавт. (2008) не выявили изменений уровня HbA1c, среднесуточной потребности в инсулине, неблагоприятных сдвигов липидного спектра и показателей гемостаза. В.Н. Прилепская и Н.М. Назарова (2005) при использовании вагинальных колец не наблюдали каких-либо патологических изменений во влагалище.

Таким образом, при назначении гормональной контрацепции больным сахарным диабетом типа 1 и 2 необходимо учитывать следующее:

1. Сахарный диабет должен быть компенсированным и не осложненным.
2. Во время приема контрацептивов необходим тщательный контроль углеводного обмена.

Больным сахарным диабетом можно назначить микродозированные препараты (новинет, регулон, жанин, белару и др.), а также инъекционные препараты пролонгированного действия (депо-провера) и гормональные релизинг-системы: внутриматочные, интравагинальные и трансдермальные.

Ожирение и контрацепция. При назначении контрацепции больным с сахарным диабетом и ожирением следует предпочесть препараты, не обладающие андрогенным эффектом. Таким больным рекомендуется назначить микро- и низкодозированные препараты с антиандрогенным эффектом (жанин, ярина, джес и т.д.). У больных с сахарным диабетом и ожирением часто имеется жировой гепатоз печени и им желателно назначать гормональные релизинг-системы: внутриматочные, интравагинальные, трансдермальные.

При **диффузном токсическом зобе и гипотиреозе** можно использовать в качестве контрацептива КОК. Комбинированные оральные контрацептивы назначают при легкой и среднетяжелой форме диффузного токсического зоба после достижения компенсации. В случае необходимости оперативного вмешательства контрацептивы следует назначить после хирургического лечения.

Назначение КОК больным с гипотиреозом может привести к повышению уровня тироксинсвязывающего глобулина и уменьшению свободных фракций тироксина, а это, в свою очередь, — к необходимости изменения дозы L-тироксина. В то же время за счет снижения подавляемого тироксином ГСПС повышается

уровень свободного тестостерона, что ведет к гиперандрогении. Исходя из этого при гипотиреозе рекомендуется назначать, как и при ожирении, микро- и низкодозированные КОК с антиандрогенным эффектом (жанин, ярина и т.д.).

Гиперпролактинемия. Пролактин приводит к снижению уровня эстрогенов и к развитию: психоэмоциональных и вегетативных расстройств, остеопении.

Больным с гиперпролактинемией при назначении комбинированных оральных контрацептивов следует учитывать стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию пролактина. В связи с этим назначение КОК таким больным следует на фоне дофаминомиметиков. Прием КОК на фоне дофаминомиметиков не сопровождается повышением уровня пролактина и увеличением размеров пролактиномы.

При применении микродозированных КОК отмечается положительная динамика вегетососудистых изменений, остеопении и урогенитальных расстройств. КОК при гиперпролактинемии, как и при других эндокринных заболеваниях, назначают после достижения ремиссии основного заболевания.

Контрацепция при хронической надпочечниковой недостаточности. Из-за редкости заболевания контрацепция при этом заболевании изучена крайне мало. Пожизненная ЗГТ глюкокортикоидами у указанных больных приводит к развитию остеопороза, имеет место недостаточность ДГЭА и ДГЭА-С, яичниковых эстрогенов.

У таких больных при наличии стойкой компенсации на фоне глюкокортикоидов рекомендуется с целью контрацепции назначить микро- и низкодозированные КОК. Возможно назначение как медьсодержащих внутриматочных контрацептивов, так и гормонвысвобождающих (ЛНГ-ВМС).

Дефицит ДГЭА и ДГЭА-С ассоциируется с развитием ожирения, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абакарова П.Р.* Возможности применения внутриматочной гормональной системы Мирена у больных сахарным диабетом // Гинекология. — 2001. — № 5. — С. 15–18.

2. *Абакарова П.Р., Бурлев В.А.* Внутриматочная гормональная система Мирена. Влияние на липидный спектр крови у женщин, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом // Гинекология. — 2002. — № 5. — С. 27–29.

3. *Григорьян О.Р.* Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопаузы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 18 с.

4. *Григорьян О.Р., Городницкая Е.А.* Контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типа в позднем репродуктивном периоде // Вестник репродуктивного здоровья. — 2007. — № 1. — С. 42–47.

5. *Манушарова Р.А.* Применение Норпланта при миоме матки // International J. of immunorehabilitation. — 2003. — № 1. — P. 87.

6. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Современные пролонгированные методы контрацепции в лечении миомы матки // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 62–65.

7. *Межевитинова Е.А.* Гормональная контрацепция у женщин, страдающих сахарным диабетом // Consilium mtidicum. — 2004. — Т. 6. — № 9. — С. 689–698.

8. *Прилепская В.Н., Назарова Н.М.* Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 41–44.

9. *Прилепская В.Н.* Внутриматочная контрацепция. — М., 2000.

10. *Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А.* Применение пролонгированных контрацептивов // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 2. — С. 45–46.

11. *Barbosa J., Bakos O., Olssen S.E. et al.* Ovarian function during use of a Levonorgestrel-releasing IUD // Contraception. — 1990. — Vol. 42. — P. 51–66.

12. *Barrington J., Bowen-Simpkins F.* Management of refractory pre-menstrual syndroms using subcutaneous oestradiol implants and levonorgestrel intrauterine system // Obstet. Gynaecol. — 1997. — Vol. 17 (4). — P. 416–417.

13. *Carg S.K., Chase H.P., Marshall G. et al.* Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus // JAM — 1994. — Vol. 271. — № 1. — P. 102–109.

14. *Critchley H., Wang H., Kelly R. et al.* Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13 (5). — P. 1210–1210.

15. *Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R. et al.* Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a Levonorgestrel-releasing intrauterine device // Fertil. and Steril. — 1997. — Vol. 68. — P. 426–429.

16. *Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R. et al.* Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a Levonorgestrel-releasing intrauterine device // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 485–488.

17. *Free M.J.* Condoms: the rubber remedy // In: S.C. Corson, R.J. Derman, L.B. Tyrer (eds.) // Fertility control, Boston: Little Brown and Co. — 1985. — P. 257–268.

18. *Johansson E.* Future aspects of the Levonorgestrel-releasing intrauterine system // Gynecol. Forum. — 1998. — Vol. 3 (3). — P. 311–332.

19. *Hatcher R.A.* Consider condoms for women at high of cervical cancer. Contraceptive Technology Update. — 1982. — Vol. 3 (4). — P. 52–53.

20. *Kimmerle R., Schmitt G., Berger M.* Contraception in patients with type 1 diabetes a surgery of 808 women of reproductive age // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1994. — Vol. 54. — № 12. — P. 691–696.

21. *Klein B.E.K., Moss S.E., Klein R.* Oral contraceptives in women with diabetes // Diabetes. Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 895–898.

22. *Klein N., Soules M.* Endocrine changes of the perimenopause // Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 41 (4). — P. 912–920.

23. *Mestman J.H., Schmidt-Sarosi C.* Diabetes mellitus and fertility control: contraception management issues // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 400–405.

24. *Nilsson C.G., Labteenmaki P., Luukkainen T.* Ovarian function in ammenorrhoea and menstruating users of a Levonorgestrel — releasing intrauterine device // Fertil. and Steril. — 1984. — Vol. 41. — P. 52–88.

25. *Pakarinen P., Labteenmaki P., Rutanen E.* The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 // Acta Obstet. Gynaecol. — 1999. — Vol. 78(5). — P. 423–428.

26. *Richardson F.C., Lyon J.B.* The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia // Amtr. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 140. — P. 909–913.

27. *Robinson G.E., Bounds W., Kubba A.A. et al.* Functional ovarian cysts associated with Levonorgestrel-releasing intrauterine device // Brit. J. Fam. Plann. — 1989. — Vol. 14. — P. 131–132.

28. *Sibai B., Odland V., Meador M. et al.* A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) // Fertil. and Steril. — 2002. — Vol. 77 (Suppl. 2). — P. 19–26.

29. *Sivin J., Alvarez F., Diaz J. et al.* Intrauterine contraception with copper and with Levonorgestrel: a randomised study of the Tcu 380 Ag and Levonorgestrel 20ug device // Contraception. — 1984. — Vol. 30. — P. 443–456.

30. *Vercellini A., Aimi G., Panazza S. et al.* Levonorgestrel — releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study // Fertil. and Steril. — 1999. — Vol. 72. — P. 505–508.

Глава 14

МАСТОПАТИЯ

Дисгормональные поражения молочных желез вне периода лактации и беременности — наиболее распространенная патология репродуктивных органов женщины.

Мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризуется спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов. В последние годы отмечается неуклонный рост этой патологии во всем мире (Егорова А.Г., 1998; Кулаков В.И. и др., 2003). Мастопатия возникает у 30–70% женщин репродуктивного возраста, при гинекологических заболеваниях частота ее возрастает до 70–98% (Антонова А.В. и др., 1996).

Поскольку молочные железы являются органом-мишенью для половых гормонов яичников, эстроген-гестагенные нарушения играют определяющую роль в регуляции морфологических и гистологических изменений в ткани молочной железы.

В настоящее время известно, что злокачественные заболевания молочных желез встречаются в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных новообразований молочных желез и в 30% случаев при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации (Семиглазов В.Ф., 2001). Поэтому в противораковой борьбе наряду с ранней диагностикой злокачественных опухолей

не меньшее значение имеет своевременное выявление и лечение предопухолевых заболеваний.

Различают непролиферативную и пролиферативную формы фиброзно-кистозной мастопатии. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4% (Чистяков С.С. и др., 2003).

Ряд авторов придерживаются деления мастопатии по степени выраженности пролиферации:

- I степень — фиброзно-кистозная мастопатия без пролиферации эпителия;
- II степень — фиброзно-кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия;
- III степень — мастопатия с атипической пролиферацией эпителия.

Две последние формы рассматриваются как предопухолевые, но не исключается возможность развития рака молочной железы и при непролиферативной форме фиброзно-кистозной мастопатии.

Основную роль в возникновении фиброзно-кистозной мастопатии отводят дисгормональным расстройствам в организме женщины. Известно, что развитие молочных желез, регулярные циклические изменения в них в половозрелом возрасте, а также изменения их функции в период беременности и лактации происходит под влиянием целого комплекса гормонов: ГнРГ гипоталамуса, гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), пролактина, хорионического гонадотропина, тиреотропного гормона, андрогенов, кортикостероидов, инсулина, эстрогенов и прогестерона. Любые нарушения баланса гормонов сопровождаются диспластическими изменениями ткани молочных желез.

Этиология и патогенез фиброзно-кистозной мастопатии до настоящего времени окончательно не установлен, хотя со времени описания данного симптомокомплекса прошло более 100 лет. Важная роль в патогенезе фиброзно-кистозной мастопатии отведена относительной или абсолютной гиперэстрогении и прогестерондефицитному состоянию. Эстрогены стимулируют дифференцировку, развитие и пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, усиливают синтез ДНК и мито-

тическую активность эпителия, а прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Прогестерон обладает способностью снижения экспрессии рецепторов эстрогенов и уменьшения локального уровня активных эстрогенов, ограничивая тем самым стимуляцию пролиферации тканей молочной железы. Он повышает активность 17-ОН-дегидрогеназы, которая инактивирует эстрадиол.

Нарушение соотношения концентраций эстрадиола и прогестерона вызывает сначала функциональные (мастодинии), а затем и морфологические изменения в молочной железе.

Наиболее часто больные в предменструальную фазу менструального цикла жалуются на мастодинию. В общей популяции примерно у 50% женщин периодически возникает умеренная боль в молочных железах.

Если мастодиния субъективный симптом, то для мастопатии характерны гистологические изменения в тканях молочной железы (фиброзная реакция соединительной ткани, формирование кист, пролиферация эпителия и относительная регрессия альвеолярно-лобулярной ткани). Соотношение этих изменений может варьировать даже в пределах одной молочной железы. Большинство исследователей сходится на том, что одна из основных причин этих изменений — недостаточная выработка прогестерона в организме женщины. Дефицит его, независимо от происхождения, приводит к отеку соединительной ткани молочной железы в результате увеличения капиллярного кровотока, что приводит к болезненному напряжению молочной железы. Затем возникают и дистрофические изменения внутри реорганизованной соединительной ткани.

Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к образованию кист.

В развитии фиброзно-кистозной мастопатии немаловажную роль играет повышение уровня пролактина крови, которое сопровождается нагрубанием, отеком, болезненностью молочных желез, больше выраженными во второй фазе менструального цикла. Имеются сообщения, что у большинства нелеченных больных

с диффузной мастопатией уровень пролактина в крови находится на верхней границе нормы (Бурдина Л.М., Бурдина И.И., 1998). Пролактин, вызывая активный рост эпителиальных клеток, повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов — эстрадиолу, поэтому может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочной железы. Пролактин способен увеличивать число рецепторов эстрогенов в железах. Все это приводит к развитию доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. Функциональная гиперпролактинемия обуславливает возникновение галактореи и аменореи, при этом в молочных железах развиваются инволютивные процессы. При органическом генезе гиперпролактинемии (пролактинома) практически всегда наблюдается тотальная инволюция молочных желез.

Причины, вызывающие возникновение дисгормональных расстройств, могут быть следующие: гинекологические заболевания, связанные с гиперэстрогенией; сексуальные расстройства; эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы); наследственная предрасположенность; патологические процессы в печени и желчных путях; беременность и роды; стрессовые ситуации.

При первичной гипергонадотропной аменорее, возникающей у больных с врожденным первичным дефицитом развития яичников (дисгенезия гонад), отсутствие реакции половых желез на гонадотропины вызывает компенсаторное повышение уровня ЛГ и ФСГ. У таких больных молочные железы практически отсутствуют или представляют собой кожную жировую складку. При назначении ЗГТ наблюдается заметное развитие молочных желез с восстановлением их внутриорганоидного строения.

При вторичной гипергонадотропной аменорее у женщин с ранним выключением функции яичников отмечается отсутствие стероидогенеза в яичниках на фоне чрезмерной стимуляции яичников гонадотропинами, приводящее к аменорее. Так, у больных с синдромом резистентных яичников в молочных железах сохраняются все структурные элементы с преобладанием фиброзных структур и жировой ткани. У больных с синдромом истощенных яичников в молочных железах обнаруживается тотальная жировая трансформация.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Действие тиреоидных гормонов на молочные железы может реализоваться непосредственно или через рецепторы к другим гормонам, в частности к пролактину. У 64% больных с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Если раньше мастопатия диагностировалась у больных с тиреотоксикозом, то в настоящее время она чаще выявляется у больных с гипотиреозом. Гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения мастопатии в 3,8 раза (Филиппов О.С. и др., 2005).

Значительную роль в развитии мастопатии играют гормоны инсулин, кортизол, которые способствуют образованию рецепторов пролактина в молочных железах и стимулируют рост эпителиальных клеток в синергизме с пролактином. Под влиянием инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 происходит пролиферация эпителиальных клеток молочной железы. Вместе с тем факторы роста тормозят функциональную дифференцировку, снижают уровень рецепторов к пролактину в эпителии молочных желез. Кроме того, гипогликемия — мощный стимул секреции пролактина, который, как было указано выше, играет важную роль в генезе мастопатии. По некоторым данным, у больных сахарным диабетом частота мастопатий достигает 67–70%.

Около 25% больных мастопатией имеют в анамнезе гепатит, холецистит. Заболевания печени играют опосредованную роль в возникновении патологии молочных желез. Заболевания печени часто сопровождаются развитием хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени, что приводит к развитию гиперпластических процессов в молочных железах.

В регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические амины (серотонин, норадреналин, гистамин и др.). В нормальных тканях они содержатся в небольшом количестве, а в клетках различных злокачественных опухолей отмечается их значительное увеличение. Серотонин, β -эндорфин, продуцируемые аутоцитами тканей молочных желез, могут способствовать развитию и прогрессированию пролиферативных процессов.

Доказано, что мастопатии сопровождаются угнетением иммунных реакций (клеточное звено). При обследовании больных из групп риска следует учитывать этот фактор.

В возникновении мастопатии определенная роль придается простагландинам. По литературным данным, уровень простагландина Е в крови больных мастопатией в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в ткани железы, развиваются гипоксия и отек.

Часто фиброзно-кистозная мастопатия развивается в период менархе или менопаузы. В подростковом периоде и у молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренной болезненностью в верхненаружном квадранте молочной железы. В 30–40-летнем возрасте чаще всего выявляются множественные мелкие кисты с преобладанием железистого компонента; болевой синдром обычно выражен значительно. Единичные большие кисты наиболее характерны для больных в возрасте 35 лет и старше (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003).

Фиброзно-кистозная мастопатия встречается и у женщин с регулярным двухфазным менструальным циклом (Бурдина Л.М., Наумкина Н.Т., 2000). В данном случае решающая роль в возникновении патологии молочных желез отводится не абсолютной величине гормонов в плазме крови, а состоянию рецепторов половых стероидов в ткани железы, поскольку состояние рецепторного аппарата определяет возникновение патологического процесса. При условии активации рецепторного аппарата возможно последующее развитие пролиферативных процессов в молочных железах.

Существенное значение имеет наследственный фактор: наличие доброкачественных и злокачественных заболеваний у родственниц по материнской линии.

Определенную роль в развитии мастопатии может играть ожирение, особенно сочетающееся с диабетом и артериальной гипертензией.

Большому риску заболеть женщина подвергается при стрессе, неврозе, депрессии. Длительный психический стресс — один из ведущих факторов возникновения мастопатии.

Воспаление придатков матки способствует развитию мастопатии в результате нарушения выработки половых стероидов. Установлено, что у большинства женщин с воспалительными заболеваниями половых желез и изменениями функции яичников в результате нейроэндокринных нарушений развивается та или иная патология молочных желез. Особенно часто тяжелая патология молочных желез развивается у пациенток с гиперпластическими процессами в генитальных органах.

Так, фиброзно-кистозная мастопатия часто сочетается с генитальным эндометриозом, миомой матки, гиперплазией эндометрия, отмечается при синдроме поликистозных яичников, а также при хронической ановуляции на фоне нормо- и гиперпролактинемии.

У этой категории больных в 74% случаев в молочных железах формируются тяжелые формы диффузной и узловой мастопатии, часто пролиферативного характера, сопровождающаяся гиперплазией железистого компонента (Овсянникова Т.В., 2006).

Нарушения гормонального равновесия в женском организме вызываются также нерегулярной половой жизнью.

К косвенным факторам риска развития заболеваний молочных желез относятся алкоголизм и курение.

Риск развития мастопатий увеличивается при воздействии ионизирующей радиации.

Среди факторов риска развития заболеваний молочной железы большое значение придается травмам. Опасны даже микротравмы, когда в автобусе «сдавили», случайно ударили в грудь локтем или сумкой.

Риск развития патологии молочных желез возрастает при искусственном прерывании беременности. Так, у женщин, которым произведено 3 искусственных аборта и более, риск развития мастопатий в 7,2 раза выше. Аборт прерывает пролиферативные процессы в молочных железах, и ткань подвергается обратному развитию. Эти регрессивные изменения происходят неравномер-

но, поэтому развитие желез может приобрести патологический характер.

Риск возникновения заболеваний молочных желез повышается под влиянием таких факторов, как отсутствие беременности или поздняя первая беременность, отсутствие грудного вскармливания или его короткий период.

Клиническая картина. Больные предъявляют жалобы на ноющую боль, чаще в обеих молочных железах, которые, как правило, усиливаются перед месячными, иногда уже с началом второй половины менструального цикла. Боль может носить локальный характер или же иррадирует в руку или лопатку. Чаще болевые ощущения локализуются в верхненаружных квадрантах молочных желез. Реже больные отмечают выделения из сосков. В некоторых случаях больные никаких жалоб не предъявляют, а изменения в молочных железах обнаруживают при пальпации молочных желез или при случайном УЗИ. Это, возможно, связано с разным порогом болевой чувствительности, обусловленным уровнем эндорфинов, энкефалинов и других биологически активных веществ в ЦНС.

Болевые ощущения снижают трудоспособность женщины, нарушают качество жизни. L. Jordines (1999) рекомендует выделить три группы болей:

- циклические;
- ациклические;
- боли в грудной клетке.

Из других жалоб наиболее часто больные указывают на набухание, напряжение и дискомфорт в молочных железах, особенно в предменструальные дни. В некоторых случаях указанные симптомы сопровождаются выделениями из молочных желез, характер которых может быть различным — от серозных прозрачных до коричневых. Последние наиболее опасны с точки зрения онкологического риска.

Встречаются различные формы фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). В методических рекомендациях Минздрава РСФСР (1985) приводится следующая классификация.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия:

- с преобладанием железистого компонента;
- с преобладанием фиброзного компонента;

- смешанная форма;
- узловая фиброкистозная мастопатия.

В последние годы предложена клинико-рентгенологическая классификация, удобная для использования в клинической практике.

Таблица 14.1

Классификация доброкачественных заболеваний молочной железы (Eskin B.A. et al., 1999)

Группа заболеваний	Гистологическая характеристика	Относительный риск развития рака молочной железы
Непролиферативные	Аденоз: склерозирующий, цветущий Апокриновая метаплазия Фиброз, фиброаденома Незначительная гиперплазия Мастит Чешуйчатая метаплазия	Не увеличен
Проллиферативные без атипии	Гиперплазия: средняя, цветущая, плотная, папиллярная; протоковая, дольковая	Незначительно увеличен (в 1,5–2 раза)
Атипические гиперплазии		Увеличен в 5 раз

Часто маммологи используют клинико-морфологическую классификацию (Рожкова Н.И., 1983; Сметник В.П., 2000).

1. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия:
 - диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
 - диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
 - смешанная форма диффузной мастопатии;
 - склерозирующий аденоз.
2. Узловая ФКМ.

Диффузная и узловая формы ФКМ могут иметь как пролиферативную, так и непролиферативную формы. Степень выраженности этих процессов определяется условно, по соотношению соединительнотканного, железистого компонентов и жировой ткани.

По **рентгенологической картине** выделяют следующие формы мастопатии (Корженкова Г.П., 2006):

- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии;
- склерозирующий аденоз;
- узловатая фиброзно-кистозная мастопатия.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента встречается часто у женщин молодого возраста 20–27 лет. Основой аденоза при этой форме мастопатии являются гиперпластические процессы с преобладанием пролиферации железистого эпителия ацинусов и млечных ходов долек, иногда в сочетании с пролиферацией соединительнотканной стромы.

Диффузную фиброзно-кистозную мастопатию с преобладанием фиброзного компонента часто обнаруживают у женщин с сахарным диабетом типа 1. При этой форме мастопатии отмечают фиброзные изменения или доброкачественную пролиферацию соединительной ткани молочной железы. При этом соединительная ткань, окружающая протоки и дольки, постепенно замещается плотной коллагеновой волокнистой тканью.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента — на фоне уплотненной железы определяются множественные округлой или овальной формы образования, хорошо отграниченные от окружающих тканей.

На рентгенограммах видны округлые, овальные уплотнения с четкими контурами, нередко имеют ободок просветления.

Смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии — гиперплазия железистых элементов, склероз междольковой соединительной ткани, наличие микрокист. Эта форма мастопатии встречается наиболее часто и является фоном для развития рака молочной железы.

Склерозирующий аденоз встречается в 5% случаев и имеет две формы: ограниченный и диффузный склерозирующий аденоз, характеризуется развитием соединительной ткани между эпителиальными трубочками с ее последующим фиброзом. В просвете самих ацинусов и в строме встречаются кальцинаты. Наличие атипичной дольковой гиперплазии на фоне склерозирующего аденоза увеличивает риск инвазивного рака молочной железы в 6,7 раза (Корженкова Г.П., 2006).

Узловая форма мастопатии характеризуется наличием одиночного или множественных фокусов уплотнения, расположенных в одной, реже в обеих молочных железах. Морфологическим субстратом узловой мастопатии в половине случаев является локальный фиброз, что на маммограмме определяется как участок локального фиброза неправильной или округлой формы с нечетким контуром неоднородной структуры. Узловые уплотнения более четко определяются при клиническом обследовании больных, в положении стоя. В положении больной лежа уплотнения теряют свои границы, как бы исчезают в диффузно уплотненных тканях молочной железы. При прижатии уплотнения ладонью к грудной стенке оно перестает определяться (отрицательный симптом Кенига). Узловые уплотнения определяются на фоне диффузной мастопатии (зернистость, тяжесть, грубая дольчатость, болезненность вне узла и выделения из сосков).

Современные методы исследования (традиционные рентгенологические и специальные методики: маммография, дуктография, пневмокистография, УЗИ) позволяют детально охарактеризовать пальпируемое новообразование (киста, липома, фиброаденома, фиброз и т.д.).

Гистоморфологическое исследование ткани молочной железы при узловой форме мастопатии устанавливает те же изменения, что и при диффузной форме, но в участках узловых уплотнений, изменения выражены резко. Здесь имеются более крупные кисты, видимые невооруженным глазом. Степень пролиферации в узлах мастопатии различна. Пролиферирующий эпителий становится многослойным — сплошными пластами выполняет кисты и расширенные протоки или образует в них сосочковые разрастания. В ряде случаев пролиферация эпителия

выражена более резко, появляется некоторая полиморфность, укрупнение ядер, увеличение числа митозов, может наблюдаться прорыв мембраны и внедрение эпителия в окружающую строму. Такие изменения классифицируются как облигатный предрак или начало рака (Летягин В.П., 2000).

Показаниями к хирургическому вмешательству при узловой мастопатии служит увеличение очага, изменение его формы, высокие скорости кровотока при доплеросонографии. В этих случаях проводится пункционная биопсия или секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием.

Диагностика заболеваний молочной железы основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, маммографии, УЗИ, пункции узловых образований, подозрительных участков и цитологическом исследовании пунктата.

Исследование молочных желез репродуктивного возраста необходимо проводить в I фазе менструального цикла (2–3-й день после окончания менструации), так как во II фазе из-за нагрубания желез велика вероятность диагностических ошибок (Чистяков С.С. и др., 2003).

При осмотре молочных желез оценивают внешний вид желез, обращая внимание на все проявления асимметричности (контуров, окраски кожи, положения сосков). Затем осмотр повторяют при поднятых руках пациентки. После осмотра производится пальпация молочных желез сначала в положении пациентки стоя, а затем лежа на спине. Одновременно пальпируются подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы.

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия — характеризуется наличием при пальпации (ощупывании) участков уплотнений в виде тяжей, зернистости, огрубения железистых долек, болезненности при пальпации, появления выделений различного характера (типа молозива, серозных, зеленоватых). При гистологическом исследовании ткани молочных желез наблюдается фиброзная реакция соединительной ткани, формируются жидкостные кисты, отмечается пролиферация эпителия, регрессия альвеолярно-лобулярной ткани.

Узловая форма мастопатии характеризуется наличием более четких ограниченных уплотнений. Узловые образования

в молочных железах могут быть одиночными и множественными в одной или обеих молочных железах. Разновидностями узловой мастопатии молочных желез являются: фиброаденома, листовидная фиброаденома, кисты, липогранулема — жировой некроз ткани, липома, гемартома, сосудистые опухоли, атерома (Филиппов О.С. и др., 2005).

Внутрипротоковые папилломы — это доброкачественные папиллярные разрастания в протоке молочной железы. Проявляются кровянистыми, бурыми, «янтарными» выделениями.

При обнаружении каких-либо изменений в молочных железах производится маммография и ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое исследование молочных желез приобретает все большую популярность. Ультразвуковая диагностика была предложена в качестве вспомогательного исследования в 1951 г., но широкое применение получила лишь с 80-х годов. Этот метод безвреден, что позволяет при необходимости многократно повторять исследования. Он превосходит маммографию при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин, а также в выявлении кист, в том числе и мелких (до 2–3 мм в диаметре), при этом без дополнительных вмешательств дает возможность судить о состоянии эпителия выстилки кисты и проводить дифференциальную диагностику между кистами и фиброаденомами (практически 100% диагностика кист любого размера). УЗИ дает возможность оценки состояния силиконовых имплантатов молочных желез, особенно при их разрыве и утечке содержимого; обследовать молочные железы в острый период травмы или воспаления. Кроме того, при исследовании лимфатических узлов и молочных желез с диффузными изменениями УЗИ является ведущим. В то же время при жировой инволюции тканей молочных желез УЗИ по информативности значительно уступает маммографии. Все это позволяет использовать УЗИ у женщин до 35 лет и как дополнительный метод в сочетании с рентгенологическим. Совместное их использование позволяет увеличить точность диагностики различных заболеваний молочных желез до 97%.

Маммография — рентгенография молочных желез без применения контрастных веществ, выполняемая в двух проекциях.

В настоящее время является наиболее распространенным методом инструментального исследования молочных желез. Достоверность ее весьма велика. Так, при раке молочной железы она достигает 95%, причем этот метод позволяет диагностировать непальпируемые (менее 1 см в диаметре) опухоли.

Маммография дает возможность выполнения широкого спектра инвазивных и неинвазивных методик, которые используются как для диагностики, так и для лечения ряда заболеваний (аспирационная биопсия, дуктография, внутритканевая маркировка опухоли, склерозирование кист и т.д.). С помощью маммографии возможен сравнительный анализ изображения молочной железы в динамике.

Однако этот метод ограничен в применении. Так, маммография противопоказана женщинам до 35 лет, при беременности и лактации. Кроме того, информативность данного метода недостаточна при исследовании плотных молочных желез у молодых женщин.

Доплерография. Используется как дополнительный метод при сомнительных результатах рентгенографии, пункции, УЗИ.

Показания:

- пальпируемые образования при подозрении на рак, при сомнительных данных рентгенографии, УЗИ;
- непальпируемые узловые образования неясной природы;
- признаки злокачественного образования при УЗИ у женщин до 30–35 лет, отсутствующие на рентгенограмме;
- неинформативность повторных пункций;
- оценка прогноза фиброаденом и узловых пролифератов в целях определения дальнейшей тактики ведения больной.

Пункционная биопсия — проводится специальной режущей иглой, которая позволяет получить биоптат для последующего цитологического и морфологического исследований.

Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ дает возможность произвести более точную прицельную пункцию, пунктировать кистозные образования диаметром до 0,5 см.

Магнитно-резонансная томография — обладает высокой чувствительностью, но невысокой специфичностью. Позволя-

ет выявить пальпируемые и непальпируемые образования. Отсутствует облучение и проводится после маммографии и УЗИ. Основной недостаток — дороговизна.

Цифровая маммография — дает возможность обработки изображений в целях оптимизации их восприятия. Метод появился недавно и пока не получил широкого распространения.

Лазерная маммография также является новым методом исследования состояния молочных желез. С помощью этого метода удастся обнаружить патологические изменения в молочных железах и провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований.

Для диагностики изменений в молочных протоках применяется метод дуктографии. Контрастное вещество вводится в расширенный молочный проток с помощью тонкой иглы, после чего проводится маммография в двух проекциях с последующим выявлением сектора, в котором находится патологическое образование. С помощью этого метода удастся точно локализовать участок патологии. В некоторых случаях производится «двойное контрастирование», при котором протоки вначале заполняют йодсодержащим препаратом, а после его удаления — воздухом. Проведение данного метода исследования повышает точность его и может сопровождаться лечебным эффектом. Дуктография показана при наличии выделений из соска кровянистого и серозного характера. При наличии острого воспалительного процесса и явных клинических признаков рака проведение данного исследования противопоказано.

Пневмоцистография — используется для определения наличия патологических процессов в молочной железе. Обладает высокой разрешающей способностью для выявления внутрикистозных образований диаметром до 1–2 мм. Было установлено, что метод позволяет оценить не только внутреннее состояние полости кисты, но обладает высоким терапевтическим эффектом. Так, по данным разных авторов терапевтическая эффективность пневмоцистографии достигает 75% (Glatto S. et al., 1991; Рожкова Н.И., 1993).

Определение опухолевых маркеров — в группах женщин с выраженными диффузными изменениями в молочных железах показывает их высокие уровни. У пациенток, имеющих генети-

ческие или анамнестические факторы предрасположенности к злокачественному процессу или с пролиферативными формами мастопатий, определение уровня маркеров может играть важную роль в прогнозировании возникновения патологии молочных желез. Кроме того, определение содержания онкомаркеров (РЭА, СА-125, СА-19-9) позволяет оценить эффективность проводимой терапии.

Комплексное обследование женщин с патологией молочных желез должно включать определение гормонального статуса:

- определение уровня половых стероидов — эстрадиола, прогестерона;
- определение концентрации пролактина, ЛГ, ФСГ, кортизола, инсулина;
- гормонов щитовидной железы (T_4 , ТТГ и антител к ткани щитовидной железы);
- необходимо проводить УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ надпочечников;
- рентгенография черепа с турецким седлом (МРТ);
- УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы.

Несмотря на всеми признанную связь заболеваний молочных желез и гениталий в России не разработана концепция комплексного подхода к диагностике и лечению заболеваний молочных желез и органов репродуктивной системы. Сравнение изменений молочных желез при миоме матки и воспалительных заболеваниях гениталий показало, что частота патологических изменений в молочных железах при миоме матки достигает 90%, узловые формы мастопатии чаще имеют место при сочетании миомы матки с аденомиозом (Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., 2003). На основании указанных данных и того факта, что у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез более половины страдают миомой матки, аденомиозом и гиперплазией эндометрия, авторы относят женщин с этими заболеваниями к группе высокого риска возникновения болезней молочной железы.

При воспалительных заболеваниях женских половых органов частота доброкачественных заболеваний молочных желез

оказалась существенно ниже — только у каждой четвертой пациентки узловые формы не были выявлены.

Следовательно, воспалительные заболевания гениталий не являются причиной развития фиброзно-кистозной мастопатии, а реализуют свое влияние через возникающие либо сопутствующие гормональные нарушения (Филиппов О.С. и др., 2005).

Маммологическое исследование женщин репродуктивного возраста с различными гинекологическими заболеваниями выявило у каждой третьей больной диффузную форму мастопатии, каждая третья женщина имела смешанную форму фиброзно-кистозной мастопатии. Узловая форма мастопатии определялась у пациенток с сочетанием миомы матки, генитального эндометриоза и гиперплазии эндометрия.

Лечение. При лечении больных с фиброзно-кистозной мастопатией должны выполняться следующие задачи:

- устранение причин, которые привели к развитию заболевания;
- регуляция нейроэндокринной системы;
- устранение дисбаланса гормонов в тканях молочной железы;
- при наличии пролиферативной формы узловой мастопатии или кист с пристеночным компонентом применить оперативное лечение.

Лечение фиброзно-кистозной мастопатии следует начинать с выяснения причины дисгормональных расстройств и по возможности устранить их. Так, при наличии воспалительных заболеваний женских половых органов, печени, желчевыводящих путей, гипотиреозе лечение необходимо начинать с устранения указанной патологии.

В онкогенезе мастопатии и рака молочной железы большое значение придается диетическим факторам, так как характер питания и диета оказывают влияние на метаболизм стероидных гормонов (Летягин В.П., 2000). Пища, содержащая большое количество жира и мясных продуктов, приводит к снижению содержания андрогенов в крови и повышению уровня эстрогенов, а также повышается выработка канцерогенных веществ.

На основании указаний Комитета по диете, питанию и борьбе с раком Национальной академии наук США **предлагаются следующие рекомендации:**

- снизить потребление и насыщенных, и ненасыщенных жиров;
- включить в диету фрукты, овощи, продукты злаков, особенно плоды цитрусовых и богатые каротином овощи семейства капустных;
- свести до минимума потребление консервированных, соленых и копченых продуктов.

Лечение больных с узловыми формами доброкачественных заболеваний молочных желез начинается с проведения пункции с тонкоигольной аспирацией. При обнаружении клеток с дисплазией в узловом образовании или клеток рака во время цитологического исследования, производится оперативное лечение (секторальная резекция, мастэктомия) со срочным гистологическим исследованием удаленной ткани.

В зависимости от результатов обследования проводится лечение гинекологической патологии, мастопатии, коррекция сопутствующих заболеваний. В.И. Кулаков и соавт. (2003) при лечении больных с различными формами мастопатии, сопровождающимися масталгией, применяли вобэнзим и фитотерапию.

Эффективность лечения масталгии через 3 мес. составила 65%. Много исследований посвящено вопросу лечения этой патологии, но проблема остается актуальной и в настоящее время (Сидоренко Л.Н., 1991; Тагиева Т.Т., 2000).

Для лечения мастопатии, ассоциированной с масталгией, применяют различные группы препаратов: анальгетики, бромкриптин, масло ночной примулы, гомеопатические препараты, витамины, йодид калия, оральные контрацептивы, фитопрепараты, даназол, тамоксифен, а также натуральный прогестерон для трансдермального применения. Эффективность этих средств различается. Патогенетически наиболее обоснованный метод лечения — применение препаратов прогестерона.

С конца 80-х годов прошлого века с лечебной и контрацептивной целью широко применяют инъекционные (депо-провера) и имплантируемые (норплант) прогестагены (Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А., 1998; Манушарова Р.А., 2000). К инъек-

ционными препаратами пролонгированного действия относятся медроксипрогестерона-ацетат в виде депо-провера (Pfizer, США) и норэтиндрон-энантат (дориксаза, Германия). Механизм действия указанных препаратов сходен с таковым у прогестиновых компонентов комбинированных оральных противозачаточных средств. Депо-провера вводится внутримышечно с 3-месячным интервалом. Наиболее частые осложнения, возникающие в результате применения препарата депо-провера, — продолжительная аменорея или межменструальные кровянистые выделения. Данные наших исследований показали, что препарат не оказывает отрицательного влияния на нормальную ткань молочных желез и матки, в то же время обладает лечебным эффектом при гиперпластических процессах в них (Khomasuridze A.G., Manusharova R.A., 1993). К препаратам пролонгированного действия относится и имплантируемый препарат норплант, который обеспечивает контрацептивное и лечебное действие в течение 5 лет. На протяжении многих лет считалось, что нельзя назначать гормональные препараты пациенткам с фиброзно-кистозной мастопатией с момента выявления заболевания и до показаний к хирургическому лечению. В лучшем случае осуществляли симптоматическую терапию, состоящую в назначении сбора трав, препаратов йода, витаминов.

В последние годы в результате проведенных исследований стала очевидной необходимость активной терапии, в которой ведущее место принадлежит гормонам. По мере накопления клинического опыта использования норпланта появились сообщения о его положительном действии на диффузные гиперпластические процессы в молочных железах, поскольку под влиянием гестагенного компонента в гиперплазированной эпителии последовательно происходит не только торможение пролиферативной активности, но и развитие децидуалоподобной трансформации эпителия, а также атрофические изменения эпителия желез и стромы. В связи с этим применение гестагенов оказывается эффективным у 70% женщин с гиперпластическими процессами в молочных железах. Изучение влияния норпланта (Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А., 1998) на состояние молочных желез у 37 женщин с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии показало уменьшение или прекращение болевых ощущений

и чувства напряжения в молочных железах. При контрольном исследовании через 1 год на УЗИ или маммографии отмечалось снижение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет уменьшения участков гиперплазированной ткани, что трактовали как регресс гиперпластических процессов в молочных железах. У 12 женщин состояние молочных желез оставалось прежним. Несмотря на исчезновение у них мастодинии, структурная ткань молочных желез не претерпевала каких-либо изменений. Наиболее частое побочное действие норпланта, как и депо-провера, — нарушение менструального цикла в виде аменореи и межменструальных кровянистых выделений. Применение пероральных гестагенов при межменструальных кровянистых выделениях и комбинированных контрацептивов при аменорее (в течение 1–2 циклов) приводит к восстановлению менструального цикла у подавляющего большинства пациентов.

В настоящее время для лечения фиброзно-кистозной мастопатии применяют и пероральные (таблетированные) гестагены. Среди этих препаратов наиболее широкое распространение получил утрожестан — натуральный микронизированный прогестерон для перорального и интравагинального применения. В отличие от синтетических аналогов имеет выгодные преимущества, заключающиеся в первую очередь в том, что входящий в его состав микронизированный прогестерон полностью идентичен натуральному, что обуславливает практически полное отсутствие побочных эффектов. Утрожестан лишен андрогенных и анаболических эффектов, безопасен при длительном применении и обладает прогестагенным действием. Одна из положительных сторон применения утрожестана — его способность оказывать эффект при интравагинальном применении, что дает возможность применения препарата при заболеваниях печени.

Микронизированный утрожестан назначают по 100 мг 2–3 р/сут с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней, 3–6 циклов. Особенно показан препарат при сочетании фиброзно-кистозной мастопатии с гиперплазией эндометрия, аденомиозом и миомой матки.

Комбинированные оральные контрацептивы назначают в целях блокады овуляции и исключения циклических колебаний уровней половых гормонов.

Даназол назначается по 200 мг в течение 3 мес.

Агонисты ГнРГ (диферелин, золадекс, бусерелин) вызывают временную обратимую менопаузу. Лечение мастопатии агонистами ГнРГ проводится с 1990 г.

Первый курс лечения обычно назначают в течение 3 мес. Лечение агонистами ГнРГ способствует торможению овуляции и функции яичников, приводит к развитию гипогонадотропной аменореи и обратному развитию симптомов мастопатии.

При циклической гиперпролактинемии назначаются агонисты дофамина (парлодел, достинекс). Эти препараты назначают во вторую фазу цикла (с 14–16-го дня цикла) до начала менструации.

Широкое распространение в последние годы получили различные фитотерапевтические сборы, которые обладают противовоспалительным, болеутоляющим, иммуномодулирующим эффектами. Сборы назначают во вторую фазу менструального цикла и применяют длительное время.

Как было отмечено выше, дефицит прогестерона приводит к отеку соединительной ткани молочной железы в результате увеличения капиллярного кровотока, а это — к болезненному напряжению молочной железы. Затем возникают и дистрофические изменения внутри реорганизованной соединительной ткани.

В связи с этим во всем мире продолжают разработку и внедрение новых препаратов, которые способны нормализовать гормональный фон в тканях молочной железы. Введение прогестерона перорально или парентерально приводит к улучшению течения заболеваний молочной железы. Но в этом случае велико влияние прогестерона на эндометрий (может вызвать его атрофию и метроррагию). Трансдермальное введение прогестерона позволяет создать высокую концентрацию прогестерона в нужной зоне и добиться желаемого влияния на молочную железу без побочного действия на матку.

Французской фармацевтической компанией Laboratoires Besins International разработан препарат *прожестожель 1%*. Он содержит микронизированный прогестерон натурального происхождения и выпускается в виде геля. Строение молекулы, молекулярная масса и химический состав прогестерона в прожестожеле 1% идентичны эндогенному, а его концентрация подобрана таким образом, что он не влияет на уровень прогестерона в плазме и действует только местно. Поэтому его целесообразно

назначать при необходимости локализованного воздействия на ткани молочной железы.

Благодаря высокой концентрации прогестерона в тканях молочной железы, достигаемой при трансдермальном пути его введения, значительно нивелируются проявления гиперэстрогении, исчезает мастодиния, улучшается состояние ткани молочной железы.

В основном болезненные проявления начинают уменьшаться уже с первых дней после назначения прожестожеля, однако для закрепления эффекта необходимо применять указанный препарат как минимум на протяжении трех менструальных циклов (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004). Лечение следует начинать в первую половину менструального цикла. При мастодинии, вызванной приемом гормональных контрацептивов, боль в груди может возобновиться через некоторое время после окончания лечения, вследствие чего иногда возникает потребность в повторных курсах применения прожестожеля 1% и замене контрацептивов.

Большинство авторов, которые использовали прожестожель для лечения мастопатии, отметили, что примерно в 75% случаев молочные железы пальпаторно становились более мягкими и улучшались их маммографические показатели. Особенно это проявлялось при диффузной мастопатии. При фиброзно-кистозной мастопатии терапия прожестожелем оказывала четкое воздействие на мастодинию, в то же время значительного уменьшения размеров кист или фиброаденом, как правило, не наблюдалось.

Все авторы отмечают полное отсутствие побочных эффектов при применении прожестожеля 1%.

Таким образом, препарат прожестожель 1% имеет следующие характеристики:

- содержит природный прогестерон, идентичный эндогенному;
- предназначен для трансдермального применения;
- избирательно концентрируется в ткани молочной железы;
- эффективен при доброкачественных процессах в молочной железе, особенно при мастодинии;
- не оказывает системного действия, безопасен;
- выпускается в тубике со шпателем-дозатором, поэтому удобен для применения.

Для достижения стойкого клинического эффекта лечение пржестожелем следует продолжать не менее 3 мес.

Способ введения: одну дозу геля наносят на поверхности молочных желез 1 р/сут (в том числе и в дни менструаций) до полного всасывания.

Р.А. Манушарова и Э.И. Черкезова (2007) наблюдали 149 женщин, которые жаловались на ноющие боли, ощущение распирания и тяжести в молочных железах, усиливающиеся в предменструальные дни, иногда начиная со второй половины менструального цикла. Возраст пациенток колебался от 18 до 44 лет. В некоторых случаях больные отмечали отдельные болезненные участки или уплотнения в ткани молочных желез. 24 женщины субъективных жалоб не предъявляли, но при пальпации были выявлены уплотнения в ткани молочной железы. Всем пациентам проводили осмотр, пальпацию молочных желез, при этом обращали внимание на состояние кожи соска, форму и размер молочных желез, наличие или отсутствие выделений из сосков. При наличии выделений из сосков проводилось цитологическое исследование отделяемого.

Всем женщинам проводилось УЗИ молочных желез, а при наличии узлов — УЗИ и безконтрастную маммографию, по показаниям проводилась пункция образования с последующим цитологическим исследованием полученного материала. Путем УЗИ молочных желез диагноз диффузной формы фиброзно-кистозной мастопатии был подтвержден у подавляющего большинства наблюдаемых больных (рис. 14.1–14.3). Из них у 36 выявлена смешанная форма мастопатии, при которой в равной степени были представлены гиперплазия кистозных элементов и фиброзная трансформация, у 49 обнаружили фиброзную форму, у 51 — кистозную форму. В 13 наблюдениях была выявлена узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии.

Менструальный цикл был нарушен по типу олигоменореи у 84 женщин, у 15 из наблюдавшихся пациенток отмечалась полименорея, а у остальных больных цикл внешне был сохранен, но по тестам функциональной диагностики у части из них была выявлена ановуляция.

У 22 больных мастопатия сочеталась с гиперпластическими процессами в матке (миома матки, гиперплазия эндометрия), у 10 с аденомиозом, у 20 больных наряду с мастопатией имелись

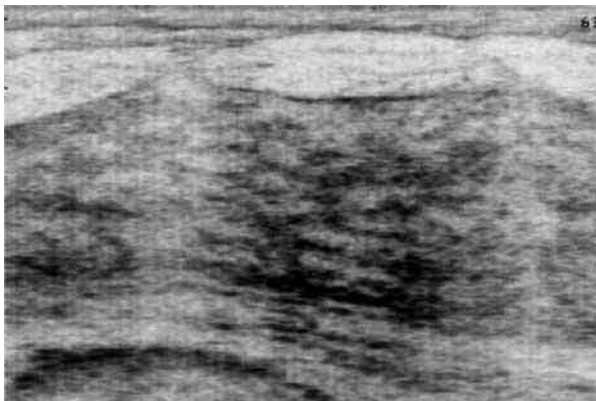


Рис. 14.1. Кистозная форма мастопатии

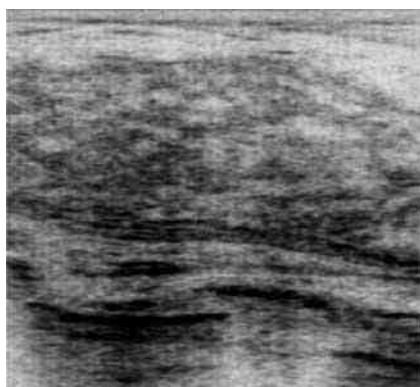


Рис. 14.2. Смешанная форма мастопатии

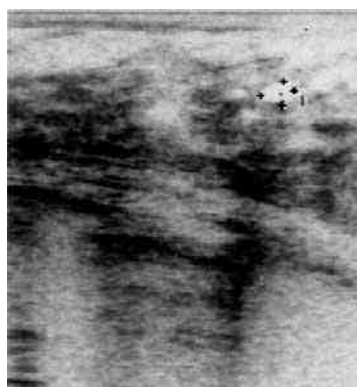


Рис. 14.3. Узловая форма мастопатии

воспалительные заболевания гениталий, у 9 женщин выявлена патология щитовидной железы. У обследованных часто наблюдалась экстрагенитальная патология, а 11 ближайших родственников имели доброкачественные и злокачественные заболевания гениталий и молочных желез.

По результатам обследования проводили лечение гинекологической патологии, мастопатии и других сопутствующих заболеваний. Для лечения мастопатии применяли прожестожельгель 1% — натуральный микронизированный прогестерон мест-

ного действия (Laboratoires Besins International, Франция). Назначался препарат в дозе 2,5 г геля на поверхность каждой молочной железы 1–2 раза в день, в том числе во время менструации. Применение прожестожеля продолжали от 3 до 4 мес. При необходимости больным назначали курс поддерживающей терапии: витамины Е, В, С, А, РР.

Витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В₆ снижает уровень пролактина, витамин А обладает антиэстрогенным действием, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы, витамины Р и С улучшают микроциркуляцию, уменьшают локальный отек молочной железы. Кроме того, назначали седативные средства (настойка валерианы, мелиссана, пустырник) и адаптогены (элеутерококк, женьшень).

Оценку эффективности проведенного лечения осуществляли через 4–12 мес. по следующим критериям: уменьшение болевого синдрома, снижение отечности тканей, уменьшение нагрубания молочных желез; по данным осмотра и пальпации молочных желез: уменьшение тяжистости, дольчатости очагов уплотнения, нагрубания молочных желез, отсутствие рецидивов узловых образований.

УЗИ проводили через 6–12 мес. после начала лечения. Положительной динамикой считали уменьшение диаметра протоков, уменьшение количества и диаметра кист, а также их исчезновение.

После проведенного лечения (в течение 4–6 мес.) у всех 149 женщин уже через 1 мес. отмечалась положительная динамика, что выражалось в уменьшении и/или прекращении болевых ощущений, чувства напряжения в молочных железах.

При контрольном УЗИ через 6–12 мес. после окончания лечения отмечалось снижение плотности железистого и фиброзного компонентов за счет уменьшения участков гиперплазированной ткани, что трактовалось как регресс гиперплазированного процесса в молочных железах. У 11 женщин с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии и 3 с фиброаденомой при объективном осмотре и УЗИ изменений в состоянии молочных желез не выявлено, однако все пациентки отмечали улучшение состояния (исчезли болезненность, чувство напряжения и распираания в молочных железах). У женщин, у которых наряду с фиброзно-кистозной мастопатией имелись миома матки,

гиперплазия эндометрия и аденомиоз, для лечения применяли утрожестан и прожестожель в течение 5–6 мес. Во всех случаях отметили положительную динамику, выражающуюся в уменьшении размеров миоматозных узлов в 1,4 раза, улучшении клинического течения аденомиоза и обратном развитии гиперплазии эндометрия. Побочные эффекты при применении прожестожеля не отмечены ни в одном наблюдении.

Таким образом, при доброкачественных заболеваниях молочных желез качество жизни пациенток существенно страдает. Поскольку причина заболевания точно не установлена, для лечения мастопатии не существует единых схем лечения. Консервативная терапия показана всем пациенткам с диффузной формой мастопатии. С этой целью рекомендуют применение диетотерапии, витаминов, прожестожеля. Применение указанных препаратов патогенетически обосновано и можно рекомендовать для лечения диффузной формы фиброзно-кистозной мастопатии. Развитие мастопатии часто происходит на фоне хронических воспалительных процессов в половых органах и сопровождается функциональными расстройствами нервной системы. Поэтому следует выявить фон, на котором развилось заболевание, и проводить соответствующее лечение обнаруженных заболеваний гениталий, печени, функциональных расстройств нервной системы, укреплять общее состояние. В ряде случаев проведение этих мероприятий достаточно для исчезновения симптомов диффузной мастопатии. При сочетании диффузной фиброзно-кистозной мастопатии с миомой матки, гиперплазией эндометрия, аденомиозом к проводимой терапии (прожестожель, диета, витамины) необходимо дополнительно подключить чистые гестагены (утрожестан, дюфастон).

Негормональные методы лечения мастопатии. В настоящее время в арсенале практического врача появился новый препарат индинол («МираксФарма», Россия). Его действующим компонентом является индол-3-карбинол (I3C) — фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных (в разных видах капусты).

Индол-3-карбинол обладает способностью:

- нормализовать обмен эстрогенов путем индукции активности цитохрома GYP1A1, ответственного за преимущественное образование 2-гидроксиэстрона;

- тормозить патологическую клеточную пролиферацию путем блокады внутриклеточных путей передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов (EGF, IGF) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), а также нейтрализацию ядерного фактора транскрипции NF- κ B;
- индуцировать апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах–Bcl.

В последние годы в литературе накоплен огромный пласт экспериментального и практического материала, свидетельствующего о том, что IЗС — поистине уникальное противоопухолевое соединение, эффективное в отношении большого числа опухолей эпителиального происхождения. IЗС уже завоевал заслуженную популярность у практикующих врачей и их пациентов в Европе и США. Экспериментально и клинически обоснованная уникальность данного соединения обусловлена его способностью к множественному блокированию молекулярных механизмов гормоназависимого канцерогенеза.

Установлено, что один из механизмов противоопухолевой защиты со стороны IЗС опосредован его взаимодействием с арилкарбоновым рецептором AhR, что блокирует связывание последнего с канцерогенами.

Таким образом, препарат индинол, содержащий IЗС, — это природный лиганд для AhR. При активации арилкарбонового рецептора в результате взаимодействия с индинолом образованный комплекс проникает в ядро и способствует транскрипции CYP1A1 — изоформы цитохрома P450, которая способна гидроксигировать эстрон во 2-м положении с образованием 2-гидроксиэстрона. Данный метаболит обладает выраженной антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью. В отсутствие индинола Ah-рецептор активируется ариловыми углеводородами, поступающими в организм из окружающей среды или с продуктами питания (особенно с консервированной пищей), что способствует экспрессии изоформы цитохрома, гидроксигирующей эстрон (E1) в 4-м и 16 α -положениях. Образованные метаболиты (4-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1) — сильные канцерогены для клеток-мишеней.

Маркер эффективности действия индинола — соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1. Стабильное превышение уровня 2-ОНЕ1 по сравнению с 16 α -ОНЕ1 в 2 раза и более на протяжении 1–3 мес.

на фоне приема препарата — показатель адекватной коррекции гормонального фона и терапевтической эффективности индинола.

Антипролиферативная активность индинола распространяется также и на клетки, где пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогенов (т.е. на эстрогеннезависимые клетки). Рост таких клеток чаще всего зависит от активности полипептидных ростовых факторов.

Еще один механизм блокады опухолевого роста индинолом связан с ингибированием активности циклооксигеназы-2 — индуцибельного фермента, вовлеченного в синтез простагландинов.

Кроме того, препарат индуцирует процессы программируемой клеточной гибели — апоптоза — в опухолевых клетках эпителиального происхождения (Киселев В.И., Ляшенко А.А., 2005).

Таким образом, индинол — это сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор фермента синтеза простагландинов, то есть агент, обладающий мощным антипролиферативным потенциалом. Подобное комплексное воздействие индинола на сигнальные пролиферативные пути является его уникальным свойством.

Мы применили индинол у 92 больных с диффузной формой фиброзно-кистозной мастопатии и выраженными клиническими проявлениями (болевым синдромом, нагрубанием и набуханием молочных желез). Всем больным проводились клиническое исследование, маммография, УЗИ, пункционная биопсия с последующим цитологическим, гистологическим исследованиями. Независимо от формы мастопатии 32 больным назначали лечение препаратом индинол по 400 мг/сут с последующими контрольными исследованиями в течение 3 мес., а у 60 больных индинол назначали вместе с прожестожелем. Индинол при этом назначался в дозе 400 мг/сут (по 2 таб. 2 раза в день во время еды), а прожестожель в обычной дозировке 1 р/сут. Через 3 мес. после начала лечения у 23 женщин, которые принимали только индинол, исчез болевой синдром, а у 9 — интенсивность болей стала менее выраженной. При контрольном УЗИ отмечалась положительная динамика у больных со смешанной формой мастопатии и у больных, где преобладал кистозный компонент. Побочные эффекты при применении препарата не наблюдались. Наилучший эффект наблюдался при сочетанном применении

индинола и прожестожеля. На 2 мес. применения препаратов болевые ощущения в молочных железах исчезли или стали слабее практически у всех наблюдаемых больных. При контрольном УЗИ положительная динамика отмечалась у 83% больных.

Побочных реакций при применении препарата не было ни в одном наблюдении.

Следовательно, препарат индиол можно применять для лечения больных с фиброзно-кистозной мастопатией как в виде монотерапии, так и в сочетании с прожестожелем, ввиду его достаточно высокой эффективности и отсутствия побочных действий.

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских (2007) применили индиол у 93 женщин в возрасте 20–50 лет, у 25 из которых имелась выраженная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента:

- у 18 женщин имелась выраженная диффузно-узловая ФКМ;
- у 12 — отмечалась диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента;
- у 15 — установлено наличие диффузной ФКМ с преобладанием железистого компонента;
- у 16 — была выявлена диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента;
- у 7 — имелся склерозирующий аденоз.

Всем больным был назначен индиол по 2 капсулы 2 раза в день с последующим контролем через 3–6 мес.

У больных ФКМ с преобладанием кистозного компонента, диффузно-узловой ФКМ, диффузной мастопатией с преобладанием кистозного компонента авторы отметили положительный эффект, что выражалось в уменьшении масталгии, а объективно — в уменьшении плотности тканей и отека на маммограммах. На основании полученных данных авторы делают заключение, что индиол — эффективное и безопасное средство лечения различных форм мастопатии. Эффект от применения индинола развивается постепенно, достигая максимума через 6 мес. после начала применения, что связано с глубинными механизмами воздействия на регуляцию гормональных и метаболических процессов в организме.

Основными гормонами, регулирующими рост и развитие молочных желез, как уже было указано, являются гормоны гипо-

физа, половые стероиды, гормоны щитовидной железы, надпочечников и др. Значительная роль принадлежит пролактину. Нарушения в эндокринной системе изменяют цикличность чередования физиологических процессов в тканях молочной железы, что создает условия для развития ее дисгормональных гиперплазий. Патологическое повышение уровня этого гормона вне беременности и лактации может привести к развитию мастопатии. Часто имеет место не выраженное, а умеренное повышение уровня пролактина при этом. При значительном повышении уровня пролактина применяются дофаминомиметики (парлодел, норпролак, достинекс), дозы которых подбираются в зависимости от уровня пролактина. К эффективным средствам лечения гиперпролактинемии и обусловленной ею мастопатии относятся препараты, содержащие прутняк, — *Agnus castus*.

Эффективными средствами лечения гиперпролактинемии и мастопатии являются препараты *мастодинон* и *циклодинон*, которые применяют при лечении мастопатии как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами, применяемыми при лечении мастопатии. Оба препарата производятся компанией «Бионорика», обладают допаминергической активностью, действуют на D₂-рецепторы гипоталамуса и приводят к снижению уровня пролактина, что сопровождается регрессом патологических процессов в молочных железах и купированию болевого синдрома при мастопатии. Основной компонент препаратов — экстракт плодов прутняка (*Vitex Agnus castus*, Витекс священный, Авраамово дерево). Упоминание о клиническом проявлении прутняка встречается IV веке до н.э. у Гиппократ. Он успешно использовал его для лечения воспалительных гинекологических заболеваний, маточных кровотечений, аменореи, уменьшения лактации. Прутняк рекомендован официальной германской экспертной комиссией по лекарственным растениям для лечения нарушений ритма менструального цикла, ПМС и мастодинии. В состав препарата мастодинон также входят другие растительные компоненты: стеблелист василистниковидный (*Caulophyllum thalictroides*), цикламен европейский (*Cyclamen*), чилибуха игнация (*Ignatia*), ирис разноцветный (*Iris*), лилия тигровая (*Lilium tigrinum*). Эти составляющие традиционно используются при нарушениях менструального цикла, ПМС, головных болях, мигрени.

Как было отмечено выше, мастодион способствует снижению уровня пролактина за счет дофаминергического действия прутняка на лактотрофные клетки гипофиза. В результате этого устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном за счет улучшения функции желтых тел, нормализуется менструальная функция, восстанавливается овуляция. Реализация этих механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочной железе, снижению молозивных выделений из сосков и последующему их исчезновению. Следует отметить, что лечение мастодионом дает позитивный эффект при различных формах мастопатии.

Другое лекарственное средство, основанное на экстракте плодов прутняка, — циклодинон. В отличие от мастодиона циклодинон представляет собой монопрепарат прутняка без добавления других компонентов. В циклодиноне концентрация прутняка несколько выше, чем в мастодионе. Препарат также способствует нормализации уровня пролактина, оказывает нормализующее действие на уровень половых гормонов, способствует устранению нарушений менструальной функции, связанных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла и гиперпролактинемией, мастодинией. Циклодинон назначают по 1 таб. в день утром до завтрака, а при применении экстракта циклодинона — по 40 капель также утром до завтрака. Лечение проводится в течение 3 мес., без перерыва во время менструации. После исчезновения симптомов и улучшения состояния больной лечение следует продолжить в течение нескольких недель.

Лечение мастопатии мастодионом показало хорошие результаты (Бурдина Л.М., 2004). Автор отмечает, что из 4047 больных с умеренной мастопатией значительное облегчение почувствовали 71,7% женщин. При этом отмечалось снижение плотности железисто-фиброзных структур, уменьшение, а в некоторых случаях прекращение молозивных выделений из сосков при надавливании. Положительный эффект был зарегистрирован в отношении мастодинии. Длительное применение препарата мастодион привели автора к заключению о высокой его эффективности, безопасности, хорошей переносимости с практическим отсутствием нежелательных побочных явлений.

Менее яркие результаты автор отметила в группе больных с выраженной формой мастопатии и с наличием мелких запол-

ненных кист. Среди этой группы пациенток у 45,5% отмечалось уменьшение болезненных ощущений. Значимого влияния на динамику кистозных образований за период наблюдения, автор не отмечает. Отрицательная динамика, заключающаяся в увеличении размеров и числа заполненных кист, зарегистрирована у 6 больных по данным клинического, рентгенологического и ультразвукового исследований.

По данным В.П. Лetyгина (2000), который провел обследование и лечение 1287 женщин с диффузной мастопатией и 3568 больных — узловой мастопатией в возрасте от 18 до 70 лет, наблюдавшихся в Онкологическом научном центре РАМН с 1985 по 1995 г.: при лечении молодых женщин с аденозом эффективность мастодинона составил 79%, результативность лечения фиброзных форм мастопатии составила 41%, при кистозной форме мастопатии эффективность мастодинона составила 46%.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, оказывают влияние на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Действие тиреоидных гормонов наиболее активно проявляется в формировании железистого аппарата и стромы молочной железы. Под их влиянием в молочной железе регулируется уровень рецепторов эпидермального ростового фактора, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку.

В настоящее время накоплены данные многочисленных исследований, свидетельствующих о связи мастопатии с заболеваниями щитовидной железы. У 64% женщин с различными формами мастопатии выявляется патология щитовидной железы (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005; Тагиева Т.Т., 2005). При гипотиреозе риск возникновения мастопатии повышается в 3,8 раза.

Одним из распространенных методов лечения мастопатии является применение препаратов йода. Лечение микродозами йодида калия направлено на нормализацию лютеиновой функции яичников, нередко сниженной при мастопатии в связи с наличием персистирующих фолликулов, фолликулярных кист яичников и ановуляторных циклов. Обычно назначают 0,25% раствор йодида калия внутрь по 1–2 ч. л. 1 раз в день, длительно

(до 1 года). В случае рецидива заболевания после отмены препарата лечение повторяют.

В течение многих лет препараты йода, сборы трав на фоне комплекса витаминов использовались как основные средства для лечения дисгормональной патологии молочных желез с различной степенью успеха.

В клинической практике в свое время широко и не всегда обоснованно применялись препараты йода, которые назначались без учета состояния щитовидной железы, что сопровождалось нарушением ее функции.

Комплекс лекарственных трав обладает большим числом положительных эффектов, таких как мочегонный, седативный, иммуномодулирующий, и может быть рекомендован больным с мастопатией. Но эффект от фитотерапии относительно непродолжительный, поэтому в последние годы для лечения мастопатии применяют чаще гормональную терапию.

Из йодистых препаратов в последнее время стал применяться препарат *мамоклам*, который содержит йод в органически связанной форме (не менее 0,1 мг), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 типа (40 мг) и хлорофилл (6 мг). Он лишен недостатков йодистого калия, так как при таком сочетании благоприятное воздействие йода на баланс гормонов подкрепляется действием ПНЖК, поскольку благодаря их вмешательству в синтез простагландинов указанный баланс также нормализуется.

Препарат выпускается в виде таблеток по 100 мг, производитель ООО «Фитолон», Россия. Применяется *мамоклам* внутрь до еды, разовая доза — 1–2 таб. 2–3 раза в день (суточная доза — 3–6 таб.), продолжительность курса лечения — не более 1 мес. под контролем функции щитовидной железы. При необходимости рекомендуется повторять курсы лечения через 2 нед. — 3 мес. Таким образом, *мамоклам* восполняет потребности организма в йоде и ПНЖК, нормализует баланс тиреоидных и половых гормонов, что благоприятно влияет на лечение больных мастопатией.

Для оценки эффективности и безопасности препарата *мамоклам* мы обследовали 34 женщины в возрасте 35–46 лет с диффузной формой мастопатии и выраженными клиническими проявлениями (болевым синдромом, нагрубанием и набуханием

молочных желез), особенно в предменструальные дни (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2010).

Помимо общеклинического исследования пациенткам проводили гормональные анализы (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон, пролактин), расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала, УЗИ органов малого таза, молочных желез и щитовидной железы, пункционную биопсию с последующим цитологическим и гистологическим исследованиями, а также при необходимости маммографию. Всем больным исследовали функцию щитовидной железы по данным гормональных исследований (ТТГ, T_4). Мамоклам назначали в дозе 3 таб. в сутки (по 1 таб. 3 раза в день до еды). Продолжительность курса лечения — 3 мес. При необходимости курс лечения повторяли через 2 нед. Препараты не назначали при наличии у больной гиперфункции щитовидной железы, многоузлового зоба, заболеваний почек. Последующие контрольные исследования проводили в течение 3 мес.

Через 3 мес. после начала лечения у 17 женщин исчезли болевой синдром и чувство напряжения в молочных железах, а у 4 пациенток интенсивность болей стала менее выраженной. Пальпаторно и при контрольном УЗИ отмечалась положительная динамика у пациенток с преобладанием кистозного компонента и со смешанной формой мастопатии, которая выражалась в снижении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет уменьшения участков гиперплазированной ткани, что трактовали как регресс гиперпластических процессов в молочных железах.

Мелкие кисты (диаметром < 18 мм) исчезли, что, по-видимому, объясняется уменьшением пролиферативных процессов в эпителии протоков, что приводит к восстановлению их проходимости. Мелкие узлы у большинства женщин также исчезли.

Таким образом, новый лекарственный препарат мамоклам выгодно отличается от других средств для лечения мастопатии более высоким в качественном и количественном отношении содержанием биологически активных веществ, стандартизацией препарата по основным действующим веществам — йоду и жирным кислотам, высокой эффективностью при лечении фиброно-кистозной мастопатии, возможностью лечения мастопатии как в виде монотерапии, так и комбинированной — с другими лекарственными средствами, отсутствием токсических свойств.

В ряде исследований (Телунц А.В. и др., 1996; Тагиева Т.Т., 2005) указывается на связь гиперандрогении с развитием патологического процесса в молочных железах. По данным этих авторов, с усугублением признаков гиперандрогении отмечается тенденция к увеличению частоты и выраженности структурных и/или очаговых изменений молочных желез. Андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормончувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при контакте с соответствующими рецепторами. На основании указанных исследований рекомендуется у женщин с признаками гиперандрогении производить УЗИ молочных желез для своевременного выявления структурных или очаговых изменений и проведения соответствующего лечения как мастопатии, так и гиперандрогении.

Значительная роль в регуляции функции молочных желез отводится гормонам поджелудочной железы, особенно инсулину, который совместно с прогестероном, пролактином и кортикостероидами обуславливает развитие протоков молочных желез.

Гипогликемия является мощным стимулом секреции пролактина, который играет важную роль в генезе мастопатии (Прилепская В.Н. и др., 2003). У больных с сахарным диабетом частота мастопатии достигает 67–70%. Возможно, определенную роль играет наличие рецепторов к пролактину в островках поджелудочной железы.

Таким образом, основные биологические процессы в молочной железе протекают под воздействием различных гормональных факторов путем их непосредственного взаимодействия друг с другом через различные механизмы, и нарушение сложных гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-яичниковых взаимоотношений изменяет чередование циклических процессов в женском организме. Нарушение этих взаимосвязей приводит к возникновению заболеваний с пролиферацией эпителия выводных протоков и железистых структур молочных желез.

Но, несмотря на то что история лечения мастопатии насчитывает более 100 лет, до сегодняшнего дня не существует единой точки зрения на методы терапии этого заболевания. Нет единой модели патогенетической терапии, позволяющей дать рекомендации практическому врачу по выбору рациональных медикаментозных препаратов.

Остаются вопросы, касающиеся продолжительности терапии, которая обеспечила бы нормализацию гормонально-метаболических показателей и клинической картины. Лечение больных мастопатией должно быть комплексным, длительным. При этом должны быть учтены гормональные, метаболические особенности больной и обязательно сопутствующие заболевания. Лечение также должно исходить из причин, приведших к развитию мастопатии. При проведении патогенетической терапии каждой больной должны быть рекомендованы курсы лекарственных препаратов, как правило, в определенном сочетании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова А.В., Титченко Л.И., Габуня М.С. Ультразвуковая характеристика доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология*. — 1996. — № 6. — С. 35–38.
2. Бурдина Л.М., Наумкина Н.Т. Первый симпозиум, посвященный 10-летию Московского городского маммологического диспансера // В сб.: *Актуальные проблемы маммологии*. — М., 2000. — С. 72–79.
3. Бурдина Л.М., Бурдина И.И. Мастодинон и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез // *Маммология*. — 1998. — С. 45–57.
4. Егорова А.Г. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1998.
5. Кулаков В.И., Волобуева А.И., Синицын В.А. и др. Тактика ведения больных с сочетанными доброкачественными гиперплазиями молочных желез и женских половых органов // *Гинекология*. — 2003. — Т. 5. — № 3. — С. 113–115.
6. Киселев В.И., Лященко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. — М., 2005. — 48 с.
7. Корженкова Г.П. Методы диагностики заболеваний молочной железы. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». — М., 2006. — С. 39–53.
8. Летягин В.П. Мастопатия // *Рус. мед. журн.* — 2000. — Т. 8. — № 11. — С. 468–472.
9. Манушарова Р.А. Применение Норпланта при диффузных гиперпластических процессах в молочных железах // *Проблемы репродуктологии*. — 2000. — № 1. — 2. — С. 4–5.
10. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Лечение диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // *Лечащий врач*. — 2006. — № 3. — С. 44–47.
11. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение прожестожеля при лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. — 2004. — № 5. — С. 78–81.

12. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Применение мамоклама при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». — М., 2009. — С. 329.

13. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Комплексная терапия фиброзно-кистозной мастопатии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 1. — С. 46–48.

14. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». — М., 2006. — С. 22–38.

15. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений // Гинекология. — 2003. — Т. 5. — № 4. — С. 144–146.

16. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А.С. Павлова. — М.: Медицина. — 1993. — 279 с.

17. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы // Маммология. Онкогинекология. — 2007. — № 4. — С. 1–2.

18. Семиглазов В.Ф. и др. Новое в терапии рака молочной железы: неадекватная гормонотерапия // Современная онкология. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 23–26.

19. Сидоренко Л.Н. Мастопатии. — Л., 1991.

20. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // Акушерство и гинекология. — 2000. — Т. 2. — № 5. — С. 133–136.

21. Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — № 4. — С. 184–189.

22. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Мастопатия и мастодиния // Трудный пациент. — 2003. — Т. 1. — № 4. — С. 29–30.

23. Физиология и патология молочных желез в практике акушера-гинеколога: Руководство для врачей / Под ред. О.С. Филиппова. — М.: МИА. — 2005. — 45 с.

24. Хомасуридзе А.Г., Манушарова Р.А. Применение пролонгированных контрацептивов // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 2. — С. 45–46.

25. Чистяков С.С., Гребенникова О.П., Шикина В.Е. Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11. — № 11(183). — С. 666–669.

26. Glatto S., Morrone D., Bravelti P. Differential diagnosis of intracystic breast lesions in hemorrhagic cyste. Diagnosi differenziale delle lesioni // Radiol. Med. Torino. — 1991. — Vol. 81. — № 5. — P. 592–598.

27. Jardines L. Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer // Endocrin. Rev. — 1999. — Vol. 20. — P. 253–278.

28. Khomasuridze A.G., Manusharova R.A. Depo-provera in the treatment of mastopathy // 8-th International meeting of the gynecological oncology (9–12 June, 1993: Barselona, Spain). — 1993. — P. 93.

Глава 15

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Эндометриоз — патологический процесс, при котором за пределами слизистой тела матки определяется ткань, напоминающая поверхностный эпителий эндометрия, эндометриальные железы и строму. Такая атипическая ткань эндометрия может подвергаться тем же циклическим изменениям, что и нормальный эндометрий. Одно из наиболее точных описаний эндометриоза еще в 1921 г. дал Sampson, и он же предложил термин «эндометриоз» в клинической практике в 1925 г. У женщин репродуктивного возраста частота эндометриоза колеблется от 7 до 59% (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001), а среди женщин с первичным и вторичным бесплодием — от 20 до 30%. В последние 10–15 лет частота встречаемости эндометриоза возросла. Это может быть связано с более современными методами диагностики заболевания, в частности более частым применением лапароскопии при диагностике болевых симптомов и выявлением при этом более ранних стадий эндометриоза. Установлено, что больные с эндометриозом составляют 10–50% общего числа пациенток с гинекологической патологией (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1996; Кэмпбелл С., Монг Э., 2003). Заболевание исключительно распространено среди женщин репродуктивного возраста с функционирующими яичниками. Но эндометриоз может сохраняться и у женщин после овариэктомии, получающих заместительную

гормональную терапию. Эндометриоз часто сочетается с другими, гормонально обусловленными заболеваниями: миомой матки, патологией молочных желез, воспалительными заболеваниями половых органов.

Патогенез эндометриоза до конца не установлен. Существует несколько теорий, объясняющих возникновение эндометриоза, однако ни одна из этих теорий в полной мере не раскрывает патогенез заболевания.

Теория эмбрионального происхождения эндометриоза (Hormstein V., 1992). Не получила серьезного экспериментального и клинического подтверждения. Согласно этой теории эндометриоидные гетеротопии развиваются из остатков целомического эпителия, находящихся среди клеток мезотелия.

Метастатическая теория. Предполагается, что источник эндометриоидного компонента — мезотелий брюшины и плевры, который претерпевает изменения под влиянием гормональных нарушений, воспаления, механической травмы или других воздействий. Эта теория была подтверждена экспериментально.

Гематогенная и лимфогенная теория. Показана возможность гематогенного и лимфогенного пути распространения частиц эндометрия с эмболизацией в отдаленные участки тела, что может объяснить редкие случаи обнаружения эндометриоза за пределами брюшной полости (в коже, суставах, почках и легких).

Генетическая или иммунологическая теория. Считается, что в патогенезе эндометриоза участвуют нарушения со стороны иммунной системы. Возможно генетическое наследование ее дефекта. Имеются данные о частом выявлении эндометриоза у родственников больной первой степени родства. Иммунологическая теория развития эндометриоза предполагает, что врожденные и приобретенные нарушения иммунитета могут лежать в основе развития эндометриоза, так как клетки эндометрия, попадающие в брюшную полость, являются мишенями для иммунной системы. Некоторые исследователи считают эндометриоз аутоиммунным заболеванием (Knuth U.A. et al., 2005).

Известно, что при эндометриозе развивается Т-клеточный иммунодефицит, угнетение функции Т-супрессоров, понижение функции НК-клеток, активация В-лимфоцитов, брюшинных

макрофагов и реакции гиперчувствительности замедленного типа. Известно, что макрофаги при активации секретируют цитокины, простагландины, гидролитические ферменты и компоненты комплемента (Ищенко А.И., Кудрина Е.А., 2008).

Цитокины служат посредником межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях, участвуют во многих физиологических и патологических процессах.

При эндометриозе повышается уровень иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA. Однако между уровнем иммуноглобулинов и тяжестью эндометриоза наблюдается обратная корреляция.

Теория гормонального происхождения эндометриоза.

Развитие этого заболевания связывают с нарушением содержания и соотношения стероидных и гонадотропных гормонов в организме женщины.

Современные достижения молекулярной биологии и медицины дали возможность изучения различных аспектов патогенеза эндометриоза.

Известны следующие основные факторы, способствующие развитию эндометриоза:

- нервно-психическое перенапряжение во время менструации;
- застойные явления в матке, половой акт во время менструации;
- тяжелый и продолжительный физический труд во время менструации;
- атрезия цервикального канала шейки матки, ретрофлексия, гиперантефлексия матки;
- операции на матке и патологические роды, сопровождающиеся травмами матки, ручным отделением плаценты;
- воспалительные заболевания матки и придатков, гиперпластические процессы эндометрия и яичников, миома матки; смещения матки, обусловленные смежными органами.

Уделяется большое внимание изучению выработки простагландинов при эндометриозе. Как было указано выше, потенциальный источник образования простагландинов в брюшной полости — брюшинные макрофаги. Имеются данные, указываю-

щие на то, что простагландины стимулируют рост эктопического эндометрия, провоцируя основные клинические проявления эндометриоза — дисменорею и бесплодие. Кроме того, брюшинные макрофаги продуцируют пролиферотропные и ангиогенные факторы роста (СЭФР и ЭФР), концентрация которых коррелирует со степенью распространения и тяжестью клинических проявлений заболевания. Имеются сообщения, указывающие на изменение апоптоза при эндометриозе. При этом в эктопическом эндометрии C-bcl оказывается резко сниженной, а активность C-bax — повышенной.

В норме яичники и трубы находятся в окружении перитонеальной жидкости, объем которой меняется в различные фазы менструального цикла. Наибольший объем жидкости обнаруживается в период овуляции, который достигает 20 мл. Регуляция объема перитонеальной жидкости нарушается при эндометриозе, и в ней повышается уровень простагландинов, приводящих к нарушению сократимости маточных труб. Увеличивается в указанной жидкости и количество макрофагов. Возможно последнее — причина возникновения эндометриоза.

Различают генитальный и экстрагенитальный эндометриоз.

Экстрагенитальные формы заболевания характеризуются локализацией эндометриоидных очагов в мочевом пузыре, кишечнике, послеоперационном рубце на передней брюшной стенке, почках, легких, конъюнктиве глаз и т.д.

Генитальный эндометриоз бывает внутренним и наружным. При *внутреннем* эндометриозе процесс развивается в эндометрии (аденомиоз). *Наружный* — это эндометриоз труб, яичников, прямокишечно-маточных и широких маточных связок, брюшины, дугласова пространства. При внутреннем эндометриозе имеет место поражение тела, перешейка матки и интерстициальных отделов маточных труб. Наружный эндометриоз поражает наружные половые органы, влагалище, влагалищную часть шейки матки, ретроцервикальную область, яичники, маточные трубы, брюшину, выстилающую углубления малого таза. Наружный генитальный эндометриоз классифицируют и по отношению к брюшине (табл. 15.1).

В течение последних 50 лет предложено более 10 различных классификаций эндометриоза. Одной из наиболее применяемых

в мировой практике стала предложенная в 1979 г. и пересмотренная в 1985 г. классификация Американского общества фертильности (R-AFS), которая основана на подсчете количества эндометриоидных гетеротопий, выраженных в баллах (табл. 15.2).

Таблица 15.1

Классификация генитального эндометриоза (Сидорова И.С. и др., 2007)

Внутренний	Наружный	
	перитонеальный	экстраперитонеальный
Тело матки	Яичники	Влагалище
Перешеек матки	Маточные трубы	Наружные половые органы
Маточные трубы – интерстициальный отдел	Брюшина, выстилающая углубления малого таза	Шейка матки – влагалищная часть
		Ретроцервикальная область

Таблица 15.2

Классификация Американского общества фертильности (1985)

Эндометриоз			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация дугласова кармана	Частичная: 4 Полная: 40				
Спейки			< $\frac{1}{3}$ запаяно	$\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$	> $\frac{2}{3}$ запаяно
Яичники	Правый	Тонкие	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Тонкие	1	2	4
		Плотные	4	8	16

Продолжение таблицы ↴

Окончание табл. 15.2

Спайки			< $\frac{1}{3}$ запаяно	$\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$	> $\frac{2}{3}$ запаяно
Трубы	Правая	Тонкие	1	2	4
		Плотные	4*	8	16*
	Левая	Тонкие	1	2	4
		Плотные	4	8*	16

Примечание:

16 баллов – полная облитерация фимбриального конца маточной трубы;

I стадия (минимальный) – 1–5 баллов;

II стадия (легкий) – 6–15 баллов;

III стадия (умеренный) – 16–40 баллов;

IV стадия (тяжелый) > 40 баллов.

При внутреннем эндометриозе тела матки прорастание эндометриоидных ходов в этот орган может иметь различные степени распространения.

Разработана следующая клиническая классификация эндометриоза тела матки (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001):

- I стадия – патологический процесс ограничен подслизистой тела матки;
- II стадия – патологический процесс переходит на мышечные слои;
- III стадия – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова;
- IV стадия – вовлечение в патологический процесс помимо матки париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

На разрезе в ткани миометрия у больных аденомиозом определяются уплотненные участки, напоминающие по внешнему виду инфильтраты без четких контуров, узлы или кистозные образования, едва видимые невооруженным взглядом. Визуально ткань матки на разрезе слегка взбухающая, плохо очерченная, наблюдаются островки белесоватой ткани без капсулы со спиралевидно закрученными волокнами, между которыми находятся пучки мышечной ткани. Плотная консистенция связана с развитием вокруг очагов гетеротопий инфильтративно-рубцовых изменений в результате проникновения в ткани менструально-

подобных кровянистых выделений, протеолитических элементов, выделяемых очагами эндометриоза, а также продуктов деструкции тканей, образующихся в зоне функционирующего эндометрия (Сидорова И.С. и др., 2007).

Для эндометриом (эндометриальных кист яичников) одна из популярных классификаций следующая (Адамян Л.В., Кулаков И.В., 1996):

- I стадия — мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного углубления без образования кистозных полостей;
- II стадия — эндометриоидная киста одного яичника, размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;
- III стадия — эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты более 5–6 см, может быть небольшая киста другого яичника). Обнаруживаются эндометриоидные гетеротопии небольших размеров на серозном покрове матки, маточных труб и париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- IV стадия — двусторонние эндометриомы больших размеров (более 6 см в диаметре) с переходом патологического процесса на соседние органы — мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Выражен распространенный спаечный процесс.

Клиническая картина. Наиболее важный клинический симптом эндометриоза — болевой синдром, связанный с менструальным циклом. Пациентка жалуется на тянущие боли внизу живота и в области поясницы в течение всего месяца, которые усиливаются накануне менструации, и резко болезненные менструации.

Диспареуния (боли при половом акте) встречается у 25–70% пациенток, у которых диагностирован эндометриоз. Наличие циклически повторяющегося во время менструации кровотечения из прямой кишки, мочевого пузыря или пупка патогномично для эндометриоза соответствующей локализации.

Диагноз эндометриоза устанавливается на основании характерных клинических симптомов (дисменорея, боль внизу живота, диспареуния, бесплодие) и признаков увеличения и болезненности матки в предменструальном периоде.

Установлено, что от 30 до 40% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие. Трудно установить причину бесплодия при наличии нескольких эндометриозидных гетеротопий. При средней тяжести эндометриоза возможной причиной бесплодия могут быть эндокринные нарушения, включая ановуляцию, нарушение секреции пролактина, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула.

Нарушение функции маточных труб — нарушение захвата яйцеклетки фимбриями в результате развития спаечного процесса в области маточных труб и прорастание гетеротопий в просвет маточных труб, нарушение их сократительной способности.

Снижение частоты половых актов из-за выраженной диспареунии, образование антиспермальных антител, вызывающих инактивацию сперматозоидов, могут способствовать развитию бесплодия при эндометриозе.

Одна из причин бесплодия — нарушение функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники и развитие аутоиммунной реакции.

Нарушения функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники сопровождаются ановуляцией, синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула, недостаточностью фазы желтого тела, гиперпролактинемией, повреждением функциональных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, что приводит к нарушению секреции гонадотропных гормонов и стероидогенеза в яичниках (хаотичные выбросы ФСГ и ЛГ), и задержке трансформации эндометрия из пролиферативной фазы в секреторную.

Развитие аутоиммунных реакций приводит:

- к инактивации сперматозоидов (перитонеальная жидкость больных эндометриозом обуславливает нарушения функциональной активности сперматозоидов путем фагоцитирования последних макрофагами (Сидорова И.С. и др., 2007);

- прерыванию беременности в ранние сроки (Стрижачков А.Н., Давыдов А.И., 1995).

Эндометриоидные гетеротопии реагируют в различной степени на изменения уровня гормонов яичников. Циклические кровотечения из эндометриоидных гетеротопий способствуют возникновению локальной воспалительной реакции и формированию фиброзной ткани, что в дальнейшем приводит к образованию спаек между органами.

Локализация эндометриоидных гетеротопий в ткани яичников приводит к формированию «шоколадных» кист, или эндометриом.

Диагноз «эндометриоз тела матки» (аденомиоз) устанавливается на основании характерных клинических симптомов и признаков увеличения и болезненности матки в предменструальном периоде. Матка, как правило, имеет шарообразную форму и отклонена кзади. При УЗИ органов малого таза обнаруживаются диффузное утолщение эндометрия и неоднородная ячеистая структура пораженной стенки. При узловой форме выявляется узел неоднородной структуры, вокруг которого, в отличие от миомы, отсутствует четкая капсула. При уточнении диагноза аденомиоза основные процедуры — гистеросальпингография и гистероскопия. Эти процедуры необходимо проводить в 1-й фазе менструального цикла (на 7–9-й день), так как отторгнувшийся функциональный слой эндометрия не препятствует проникновению контрастного вещества в эндометриоидные полости. При гистеросальпингографии на рентгенограммах выявляются «законтурные тени» различной длины и формы, что зависит от локализации эндометриоидных очагов. Гистероскопия у больных аденомиозом позволяет выявить единичные или множественные отверстия (эндометриоидные ходы) округлой, овальной или линейной формы. Более характерными гистероскопическими критериями внутреннего эндометриоза (аденомиоза) матки Л.В. Адамян и Е.Н. Андреева (2001) считают изменение рельефа слизистой полости матки, наличие неровного «скалистого» рисунка, который не изменяется после удаления функционального слоя эндометрия, рубцов, крипт.

Единственно точный способ диагностики наружного генитального и экстрагенитального эндометриоза — обнаружение

очагов в ходе хирургического вмешательства или лапароскопии с последующей биопсией. Эндометриоз влагалищной части шейки матки и стенок влагалища распознается при исследовании с помощью влагалищных зеркал, кольпоскопии с прицельной биопсией и последующем исследовании биоптата.

При подозрении на эндометриоз слизистой оболочки цервикального канала биопсии предшествует диагностическое выскабливание эндоцервикса. При локализации эндометриоза в проксимальной части слизистой цервикального канала производится цервикоскопия.

Наиболее доступный метод обследования больных с эндометриозом — ультразвуковое исследование (рис. 15.1). Данный метод дает возможность уточнить размеры эндометриоидных кист, их изменение в зависимости от менструального цикла и проводимой терапии, локализацию. Характерный признак эндометриомы — наличие кисты яичника с гомогенным гипоэхогенным содержимым.

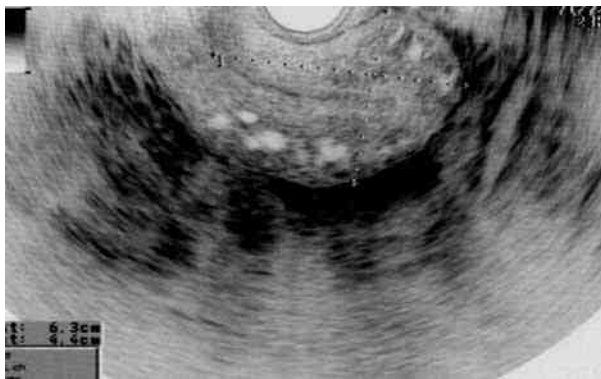


Рис. 15.1. Аденомиоз

Для скрининга эндометриоза исследователи пытались определить в сыворотке крови уровень опухолевого маркера Са-125 — гликопротеина, экспрессируемого некоторыми эпителиальными клетками целомического происхождения. Установлено, что его уровень в сыворотке крови повышен у значительного числа больных, страдающих раком яичников. Показано, что у больных эн-

дометриозом (особенно при тяжелой его форме) уровень Ca-125 также может повышаться, но в меньшей степени, чем у больных раком яичников. В процессе лечения снижение уровня данного онкомаркера является хорошим прогностическим признаком. Однако динамику онкомаркера при постановке диагноза и оценке эффективности терапии следует оценивать наряду с другими диагностическими методами, поскольку чувствительность и специфичность этого показателя настолько малы, что при легком эндометриозе он остается нормальным.

Для диагностики эндометриоза применяют и другие методы исследования — МРТ, лапароскопию.

МРТ обеспечивает визуализацию органов малого таза, локализацию эндометриоидных гетеротопий, их структуру, позволяет уточнить анатомическое состояние органов малого таза. Полученные данные дают возможность контроля эффективности лечения, планирования оперативного вмешательства. МРТ имеет важное значение для диагностики эндометриоза при наличии кист яичника или поражения соседних органов. Эндометриоз яичников при применении этого метода удается диагностировать с точностью 96%.

Самым лучшим методом диагностики эндометриоза в настоящее время считается лапароскопия. Роль лапароскопии очень важна, так как она обеспечивает возможность непосредственной визуализации эндометриоидных гетеротопий, проведения биопсии из подозрительных участков и выяснения стадии заболевания путем оценки степени спаечного процесса, числа и размеров очагов эндометриоза. Лапароскопический метод применяется не только для диагностики эндометриоза, но и с лечебной целью. Так, во время лапароскопии возможно проведение лечения путем каутеризации или лазерного воздействия на участки с эндометриоидными гетеротопиями. При лапароскопии необходимо тщательно осматривать оба яичника. При выраженном спаечном процессе это обычно не удается. На яичниках во время лапароскопии удается выявить типичные и атипичные очаги эндометриоза. В тяжелых случаях яичник может быть полностью замещен эндометриоидной кистой (эндометриомой), которая бывает спаяна с висцеральной и париетальной брюшиной. Эндометриомы содержат густую темно-коричневую жидкость, представляющую

собой старую кровь. Из-за своеобразного цвета и консистенции содержимого эти кисты называют шоколадными; во время лапароскопии они подвергаются удалению с последующим гистологическим исследованием, так как подобная макроскопическая картина наблюдается при кровоизлиянии в опухоль или в кисту желтого тела.

Эндометриоз в большинстве случаев прогрессирует. E.J. Thomas, I.D. Cooke (1987) указывают, что при отсутствии лечения в течение 6 мес. ухудшение течения эндометриоза наблюдается у 47% больных, улучшение — у 30%, регрессия — у 23%. В течение 12 мес. ухудшение происходит у 64%, стабилизация — у 9% и улучшение — у 27% больных (Mahmood T.A., Templeton A., 1990).

Лечение эндометриоза. Не существует стандартной схемы лечения данного заболевания, так же как и невозможно полное излечение эндометриоза. Необходим индивидуальный подбор терапии с учетом возраста, симптомов и желания женщины иметь в будущем ребенка. Лечение эндометриоза может быть консервативным (медикаментозным) и оперативным. При проведении хирургического лечения лапароскопическим методом цель терапии — деструкция очагов эндометриоза и по возможности устранение всех клинических проявлений.

Согласно современным представлениям о патогенезе эндометриоза, обязательные этапы терапии наружного генитального эндометриоза следующие:

- оперативное удаление эндометриоидных очагов;
- подавление функции яичников — прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость;
- терапия фоновых заболеваний воспалительной и дисгормональной природы.

Эндометриоз — эстрогензависимое заболевание, поэтому медикаментозное лечение направлено на подавление секреции эстрогенов. Очаг эндометриоза реагирует на циклические изменения уровней половых стероидов аналогично, но не идентично нормальному эндометрию. Очаг эндометриоза отличается секреторной и пролиферативной активностью желез, набором ферментов и содержанием рецепторов стероидных гормонов.

С 60-х годов XX века для лечения эндометриоза применяют комбинированные монофазные эстроген-гестагенные препараты. Механизм их действия состоит в подавлении гонадотропной функции гипофиза с последующим торможением синтеза стероидов в яичниках и пролиферативных процессов в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях. При длительном применении этих препаратов происходят регрессивные изменения эндометриоидных очагов, выражающиеся в их склерозировании и облитерации (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005). Болевой синдром, обусловленный эндометриозом, через 1–2 мес. лечения ослабевает. Но в течение нескольких месяцев после прекращения лечения боли возобновляются. Комбинированные оральные контрацептивы практически не влияют на метаболические процессы. При лечении указанными препаратами крайне важно для женщин репродуктивного возраста отсутствие медикаментозной аменореи.

При лечении эндометриоза применяются также прогестагены или чистые гестагены. Наиболее перспективными оказались гестагены пролонгированного действия (медроксипрогестерона ацетат 150 мг внутримышечно 1 раз в месяц) (Pfizer, США) в течение 3–6 мес. Применяют также провера (Pfizer, США) по 30–50 мг в день в течение 3–4 мес.; дюфастон (Solvay Pharma, Германия) — по 10 мг 2 раза в день или утрожестан (Laboratoires Besins International, Франция) по 100 мг 2–3 раза в день перорально или интравагинально с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. В результате происходит уменьшение болей и других симптомов у 70–80% больных с умеренными и распространенными формами эндометриоза. Эти препараты оказывают угнетающее действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и приводят к аменорее. Эффективность терапии гестагенами близка к таковой при использовании КОК.

Отдельно в группе прогестагенов стоит соединение из производных тестостерона, не содержащих этинильную группу. Это препарат **диеногест**, который назвали гибридным гестагеном, поскольку он обладает свойствами как производных прогестерона, так и норстероидов. На его основе был синтезирован гормональный препарат жанин. Диеногест быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и поступает в кровь. Препарат

обеспечивает хороший контроль цикла, вызывает менструальноподобную реакцию ежемесячно при отсутствии межменструальных кровянистых выделений. Диеногест оказывает выраженное антиэстрогенное действие, подавляя секрецию эстрадиола яичниками. Препарат оказывает и непосредственное действие на эндометриоидные гетеротопии. Клинический эффект диеногеста достигается при применении его малых доз. Таким образом, *особенности диеногеста* следующие:

- высокая биодоступность;
- обеспечивает хороший контроль цикла (в сочетании с этинилэстрадиолом);
- выраженные гестагенные свойства;
- слабое центральное и сильное периферическое действие;
- не влияет на метаболизм липидов.

Все эти данные определили преимущество использования диеногеста при лечении эндометриоза. Приведенные в литературе данные (Cosson M. et al., 2000) показали, что эффективность диеногеста при эндометриозе сравнима с даназолом и агонистами ГнРГ, но при этом безопасность и переносимость препарата значительно выше. Для диеногеста характерен высокий уровень приемлемости: побочные эффекты (тошнота, головные боли, депрессия) авторы отмечают лишь у 10,5% женщин. В то же время отмечалось улучшение состояния кожи, уменьшение акне и гирсутизма. Не было выявлено изменения артериального давления, липидного спектра крови, функции печени и массы тела (Moore C. et al., 1999).

Побочные эффекты применения КОК и прогестагенов: аменорея, прибавка в весе, в редких случаях могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые купируются увеличением дозы.

С конца 70-х годов в лечении эндометриоза широко используется синтетическое производное 17-этинилтестостерона — **даназол** (КРКА, Словения). Основной принцип лечения эндометриоза основывается на предположении, что клетки эндометриальной ткани эндометрия содержат рецепторы эстрогенов и прогестина, а нейтрализация лигандов этих рецепторов приводит к атрофии эндометриальных образований. При лечении даназолом большое значение имеет, по-видимому, угнетение даназолом связывания половых стероидов со своими рецепторами.

Кроме того, данные произведенных исследований указывают на вытеснение даназолом тестостерона и эстрадиола из связи с ГСПГ, а прогестерона и кортизола — из связи с кортикостероидсвязывающим глобулином. Это приводит к увеличению в крови свободных форм указанных гормонов и появлению симптомов гиперандрогении. Кроме того, даназол тормозит образование ГСПГ в печени, что также приводит к повышению уровня свободных андрогенов.

Длительный прием даназола вызывает псевдоменопаузу, снижение синтеза стероидов в яичниках. Результат действия препарата — атрофия ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий. Назначают даназол перорально по 2–4 таб. (400–800 мг) в день в течение 6 мес.

Цель лечения даназолом — достижение аменореи. При минимальном эндометриозе уровень эстрадиола в крови нужно поддерживать на уровне ниже 40 пг/мл, а в более тяжелых случаях — ниже 20 пг/мл.

Однако препарат обладает рядом побочных эффектов, которые обусловлены развивающимся гипоэстрогенным состоянием, а также андрогенными свойствами даназола.

Гипоэстрогенное состояние характеризуется уменьшением размеров молочных желез, диспареунией, приливами жара, эмоциональной лабильностью и развитием атрофического вагинита.

Андрогенное действие даназола заключается в прибавке массы тела, появлении акне, сальности кожи, огрубении голоса, гирсутизме и т.д. Лечение даназолом, так же как и предыдущими препаратами, не предотвращает повторных проявлений эндометриоза. Частота рецидивов эндометриоза наиболее высока в первый год после отмены препарата и составляет 23%. В настоящее время при лечении эндометриоза даназол применяется редко из-за побочных эффектов.

Ранее широкое применение при лечении больных эндометриозом имел **гестринон** (неместран), который относится к 19-норпрогестагенам, обладает андрогенным и антигонадотропным действием. Препарат оказывает как центральное, так и периферическое действие. Он подавляет гонадотропную функцию гипофиза, снижает уровень эстрадиола и повышает содержание свободного тестостерона в крови путем снижения концентрации

глобулина, связывающего половые стероиды (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005). Гестринон подавляет рост очагов эндометриоза, но не приводит к их исчезновению. Назначают препарат в дозе 2,5 мг внутрь 2 раза в неделю. Но, по данным некоторых исследований, доза 1,25 мг внутрь столь же эффективна (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Манушарова Р.А., 2004). Гестринон при эндометриозе по эффективности не уступает даназолу.

Побочные эффекты препарата связаны с его андрогенным действием и аналогичны таковым при применении даназола.

В последние годы для лечения эндометриоза используют **синтетические аналоги ГнРГ**, активность которых примерно в 100 раз выше таковой эндогенного ГнРГ. Аналоги ГнРГ на сегодняшний день — наиболее эффективные средства лечения эндометриоза. Применяют аналоги ГнРГ как для предоперационной подготовки больных, так и в послеоперационном периоде и в виде монотерапии (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998; Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2005, 2009).

Применение аналогов ГнРГ в предоперационном периоде упрощает операцию, уменьшая размер очагов эндометриоза, их кровоснабжение и воспалительную реакцию.

В послеоперационном периоде аналоги ГнРГ оптимизируют результат операции, снижают частоту рецидивов эндометриоза, сокращают риск развития спаечного процесса (Леонов Б.В. и соавт., 2002; Волков Н.И. и др., 2002). Их длительное применение приводит к отрицательной регуляции и десентизации гипофизарных рецепторов к действию природного гормона, результатом чего является обратимая медикаментозная кастрация. Применение аналогов ГнРГ при эндометриозе приводит к быстрой обратимой кастрации, не вызывая при этом андрогенного эффекта и метаболических нарушений. На фоне их использования сохраняются психологический комфорт и физическая активность больных. При назначении указанных препаратов 1 раз в месяц наблюдается устойчивое клиническое улучшение.

Основные побочные эффекты лечения аналогами ГнРГ связаны с резким падением уровня эстрогенов, что сопровождается приливами, ослаблением либидо, сухостью влагалища, иногда развитием депрессии и т.д.

Наиболее эффективное и простое в употреблении лекарственное средство для лечения эндометриоза — аналог ГнРГ с пролонгированным действием — *трипторелин (диферелин)*. Диферелин (Ipsen International, Франция) — это агонист естественного ГнРГ — 3,75 мг активного вещества (депонированная форма для однократного внутримышечного введения) в форме микросфер с продолжительностью действия 1 мес. Микросферы представляют собой биосовместимую и биodeградирующую полимерную сеть — полилактид когликолида. Такая структура делает возможным пролонгированное и постепенное высвобождение пептида путем прогрессирующей деградации матричной системы. Введение диферелина после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением как женского, так и мужского стероидогенеза. Препарат вводится внутримышечно в ягодичную область, не требует специальных условий хранения. Он первый аналог ГнРГ с пролонгированным высвобождением, ставший доступным для клинического использования.

Препарат вводят в течение первых 5 дней менструального цикла по 3,75 мг каждые 4 нед. Длительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза. Проведенные клинические исследования показали, что диферелин подавляет рост эндометриодных гетеротопий (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2001; Леонов Б.В. и др., 2002; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2005). Но после прекращения лечения в 6–12% случаев наблюдается рецидив эндометриоза. В целях предотвращения рецидива эндометриоза используют прогестаген пролонгированного действия ЛНГ-ВМС — *Мирену* (Schering, Германия) (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2006).

Доза ЛНГ в крови на фоне применения ЛНГ-ВМС не приводит к подавлению овуляции (Pakarinen P. et al., 1999) и эстроген-продуцирующей функции яичников (Nilsson C.G. et al., 1984).

На фоне использования Мирены сохраняется овуляторный менструальный цикл, реже наблюдается ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла. Использование Мирены снижает менструальную кровопотерю на 80–95% и в ряде случаев приводит к олиго- и аменорее (Barbosa J. et al., 1990). Причина

изменения менструальной функции у женщин, применяющих Мирену, — торможение пролиферативных процессов, атрофические преобразования слизистой матки, подавление митотической активности клеток желез, выраженная децидуальная реакция и капиллярный тромбоз (Crichley H. et al., 1998). По данным В.Н. Прилепской и соавт. (2000), через 1 год после начала применения ЛНГ-ВМС аменорея наступает у 16,6% женщин, которая не сопровождается гипоэстрогенией, так как обусловлена не торможением гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а локальным влиянием ЛНГ-ВМС на эндометрий. В крупном многоцентровом исследовании (Sivin et al., 1984) установлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки. В ряде исследований показан положительный лечебный эффект ЛНГ-ВМС у женщин с эндометриозом (Fedele L. et al., 1997; 2001; Vercellini A. et al., 1999). Механизм положительного действия ЛНГ-ВМС (Barrington J., 1997) объясняют прямым влиянием ЛНГ на очаги эндометриоза, вызывающим гипотрофию эктопического эндометрия. Применение Мирены у больных с ректовагинальным эндометриозом уже через 12 мес. приводит к исчезновению диспареунии, дисменореи и выраженному уменьшению эндометриоидных гетеротопий.

Особо следует остановиться на применении Мирены в период пременопаузы. По данным Johanson E. (1998), ЛНГ-ВМС — эффективное контрацептивное средство для женщин старше 40 лет. Автор называет три причины, которые свидетельствуют в пользу применения Мирены в этом возрасте:

1. Высокая контрацептивная активность системы.
2. Уменьшение менструальной кровопотери, которая с возрастом увеличивается, а толерантность к ней уменьшается.
3. При необходимости проведения заместительной гормональной терапии эстрогенами ЛНГ-ВМС защищает эндометрий от гиперпластических процессов.

Одним из осложнений применения ЛНГ-ВМС могут быть функциональные кисты яичников (ФКЯ) в связи с преовуляторным подавлением роста фолликулов. Частота ФКЯ, по данным J. Robinson и соавт. (1989), составила 12%, величина их не превышала 2–7 см и имели они бессимптомное течение. Эти кисты не требуют лечения и в течение нескольких недель развиваются

обратно. При наличии больших кист проводится симптоматическая терапия, а при их персистенции показано оперативное лечение.

Эффективность диферелина при эндометриозе повышается при применении препарата в течение 6 мес. и более. Следует учитывать, что после 6 мес. лечения аналогами ГнРГ плотность костной ткани снижается на 6–8%.

Остеопороз представляет серьезную проблему при терапии этими препаратами. Для его профилактики и предупреждения рецидивов эндометриоза, а также смягчения побочных эффектов препарата применяют заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Однако схема комбинированного лечения эндометриоза с использованием аналогов ГнРГ и ЗГТ до конца не отработана.

В проведенном исследовании (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2005) изучили ближайшие и отдаленные результаты лечения эндометриоза аналогами ГнРГ — диферелином и левоноргестрелом — высвобождающими внутриматочными средствами — Миреной, продолжительность действия которой составляет 5 лет.

У 37 женщин с генитальным эндометриозом (аденомиозом), возраст которых составил 20–45 лет (в среднем $32 \pm 2,6$ года), изучено действие диферелина и Мирены.

Наиболее характерными жалобами, предъявляемыми 32 пациентами, были боли внизу живота и в поясничной области, дисменорею отмечали 27 женщин, у 16 больных имело место бесплодие (первичное — у 9, вторичное — у 7). У 10 больных бесплодие было единственной жалобой. Длительность бесплодия составляла от 1 года до 10 лет. Диспареунию отмечали 12 пациенток, у 11 женщин наблюдались межменструальные кровянистые выделения. Эндометриоз подтверждался данными клинической картины, бимануального исследования, УЗИ, гистеросальпингографией, гистероскопией и у части больных — лапароскопическим исследованием. Длительность симптомов составляла от 3 мес. до 10 лет. 17 больных ранее получали гормональную терапию прогестинами, даназолом, КОК, остальные пациентки никогда не лечились по поводу эндометриоза.

Помимо общеклинического обследования всем больным до введения диферелина проводили цитологическое исследование

мазков из шейки матки и расширенную кольпоскопию. В крови определяли содержание эстрадиола, прогестерона, ЛГ и ФСГ до лечения и 1 раз в месяц после начала введения препарата.

Пролонгированная форма трипторелина (диферелин) назначалась внутримышечно 1 раз в месяц в дозе 3,75 мг, которая обеспечивает суточную дозу в 100 мкг/24 ч в течение 30 дней. Назначался диферелин в течение 3–6 мес.

Через 5–6 мес. оценивали эффективность терапии. Затем в полость матки вводили ЛНГ-систему Мирена — один из наиболее сильнодействующих прогестинов, который подавляет рост эндометрия, вызывает гипотрофию эктопического эндометрия, обладает прямым влиянием на очаги аденомиоза. Действие Мирены продолжается 5 лет. Лечение Миреной проводили в целях предупреждения рецидива эндометриоза, который наблюдается у 6–12% больных после терапии диферелином.

После первой инъекции диферелина у подавляющего большинства больных (27 пациенток) на 10–14-й день менструального цикла было зарегистрировано появление умеренных кровяных выделений из половых путей, продолжавшихся в течение 7–10 дней. У 5 больных после первого введения диферелина менструации прекратились. После второй инъекции препарата аменорея отмечалась у 29 женщин, у 6 женщин менструация сохранялась к моменту третьего введения препарата.

Болевой синдром, зарегистрированный у 32 пациенток до начала лечения, после первой инъекции сохранялся у 13 больных, а после второй инъекции диферелина болевые ощущения значительно уменьшились у всех пациенток. Межменструальные кровянистые выделения на фоне лечения прекратились у всех женщин.

УЗИ, проведенное в динамике лечения, показало нормализацию структуры миометрия у 17 из 37 больных эндометриозом, улучшение отмечалось у 14 больных, в 6 случаях существенных изменений не наблюдалось. 2 женщины не ответили на терапию диферелином. В последующем у 1 из них были выявлены эндометриомы обоих яичников.

Приливы зарегистрированы после второй инъекции диферелина у 27 больных, а после третьей — у всех женщин. Преходящая головная боль, умеренная бессонница и эмоциональная лабильность наблюдались у 17 пациенток. Увеличение массы тела

на 1–3 кг имело место в 11 случаях. Назначение диетотерапии приводило к нормализации массы тела у всех женщин. Сухость влагалища и диспареуния отмечались у 21 пациентки. На снижение либидо жаловались 9 женщин. Все побочные эффекты были вторичными, обусловлены торможением эстрогенной функции яичников и ни в одном случае не потребовали досрочного прекращения лечения. Ни в одном случае не было отмечено влияния дифферелина на пищеварение и изменение аппетита. У 1 больной наблюдалось снижение настроения, однако выраженность депрессии была умеренной, и пациентка не отказалась от продолжения лечения.

Менструальный цикл возобновился в течение 3–4 мес. после последней инъекции дифферелина у всех больных. Последующие циклы были регулярными, а у подавляющего большинства больных (у 19) и безболезненными, у 13 из них они стали слабее. 21 больной после окончания лечения дифферелином в полость матки вводили гормональную внутриматочную рилизинг-систему Мирена, которая представляет собой T-образный стержень с пластиковым контейнером, содержащим 52 мкг левоноргестрела. Корпус контейнера покрыт полидиметилсилоксановой мембраной, которая регулирует выделение левоноргестрела в полость матки, поддерживая его на уровне 20 мкг/сут. Высвобождение левоноргестрела непосредственно в полости матки изменяет состояние эндометрия и приводит к снижению интенсивности менструальных болей и менструальной кровопотери, связанных с эндометриозом. Так, в 1997 г. Fedele и соавт. опубликовали результаты своих наблюдений по применению ЛНГ-системы Мирена у 25 женщин с аденомиозом, сопровождающимся меноррагией. Диагноз аденомиоза был подтвержден с помощью УЗИ, гистероскопии, биопсии эндометрия, а у ряда больных с помощью МРТ. Спустя год после начала лечения у всех пациенток отмечалось уменьшение менструальной кровопотери, при проведении УЗИ имело место значительное уменьшение объема матки у всех больных. Fong и соавт. (1999) описали случай, когда у больной с аденомиозом через 12 мес. после введения ЛНГ-системы размеры матки значительно уменьшились, что сопровождалось снижением выраженности меноррагии и дисменореи.

Применение Мирены после окончания лечения диферелином поддерживало и усиливало эффект последнего. Оценка эффективности проводилась в течение 4–5 лет. После лечения диферелином у 6–12% женщин наблюдаются рецидивы эндометриоза уже в первый год после проведенного лечения. При обследовании 21 больной через 6–12 мес. — 4 года — 5 лет после введения в полость матки Мирены ни в одном случае рецидива эндометриоза мы не наблюдали, в то же время побочные эффекты диферелина (приливы, сухость влагалища, эмоциональная лабильность, умеренно выраженная бессонница, боли в костях), как правило, становились менее выраженными или исчезали, что расценивалось как ремиссия эндометриоза. У 7 пациенток после окончания лечения диферелином наступила беременность. Наблюдения за остальными больными продолжаются.

Таким образом, назначение агониста ГнРГ (диферелина) — высокоэффективный метод лечения эндометриоза (аденомиоза) и хорошо переносится больными. Комбинированная терапия эндометриоза диферелином и ЛНГ-системой Мирена предупреждает развитие рецидива эндометриоза (аденомиоза), предотвращает побочные эффекты препарата и усиливает лечебное действие диферелина. Терапия диферелином и Миреной способствует уменьшению размеров матки и эндометриоидных гетеротопий, уменьшению менструальной кровопотери или аменореи, восстановлению регулярного менструального цикла после их отмены, уменьшению или полному исчезновению болевых ощущений, а у части больных — восстановлению фертильности.

При среднетяжелых и тяжелых формах эндометриоза, выраженных тубоовариальных спайках и больших эндометриоидных опухолях, когда гормональная терапия не дает эффекта, проводят хирургическое лечение. К оперативному лечению прибегают и при узловатых формах эндометриоза, сочетании аденомиоза с миомой матки, аденомиозе 3-й степени, наличии эндометриоидных кист яичников и распространенном ретроцервикальном эндометриозе. При этом обязательным является послеоперационное применение гормональных препаратов в течение 3–6 мес. для предотвращения рецидива эндометриоза, поскольку гарантии полного удаления эндометриоидных очагов во время операции нет.

Большинство больных эндометриозом — женщины репродуктивного возраста, желающие в дальнейшем иметь детей, поэтому оперативное лечение должно быть органосохраняющим, эффективным и недорогим. Всем этим требованиям отвечают лапароскопические операции, которые могут быть выполнены у большинства больных. При лапароскопической операции снижаются стоимость лечения, риск осложнений и рецидивы после разделения спаек. Во время лапароскопической операции очаги эндометриоза разрушают с помощью биполярной электрокоагуляции или лазера. При лапароскопии коагулируют или удаляют все видимые очаги эндометриоза, производят разделение спаек и восстановление анатомии органов малого таза. Поверхностные очаги эндометриоза на яичниках коагулируют. Эндометриоидные кисты яичников менее 3 см в диаметре пунктируют, эвакуируют из них содержимое и промывают. После осмотра внутренней поверхности кисты и исключения опухоли подвергают лазерной вапоризации (Brosens I.A., Puttemans P.J., 1989). Если диаметр кисты превышает 3 см, то ее пунктируют, эвакуируют содержимое и производят максимально щадящую резекцию яичника, бережно разделяя все спайки. При сохранении $1/10$ части яичника возможно восстановление фертильности у женщины (Heaps J.M., Berek J.S., Nieberg R.K., 1990).

При распространенных и сочетанных формах эндометриоза с длительным и персистирующим течением и нарушениями функций или поражением эндометриозом соседних органов, при больших размерах эндометриоидных кист, сочетании эндометриоза с другими гинекологическими заболеваниями, для устранения которых требуется хирургическое лечение, больные подвергаются операции через лапаротомию. Овариэктомия или экстирпация матки с придатками производится в самых тяжелых случаях. Таким больным в послеоперационном периоде назначается заместительная гормональная терапия.

Уменьшение боли после коагуляции или лазерной вапоризации отмечается при всех формах эндометриоза, кроме минимальной. В последнем случае лазерная вапоризация препятствует прогрессированию эндометриоза.

Удаление очагов эндометриоза, спаек и восстановление анатомии органов малого таза приводит к восстановлению фертильности у подавляющего большинства больных. По данным разных исследований, частота беременности после хирургического лечения среднетяжелого эндометриоза составляет 60%, тяжело-го — 35% (Sutton C.J.G., 1993). Для уменьшения очагов эндометриоза целесообразно перед операцией назначать аналоги ГнРГ, даназол или прогестагены. Медикаментозное лечение назначается и после операции больным, которые не желают восстановления фертильности, поскольку все эти препараты обладают контрацептивным действием, а оптимальный срок наступления беременности — первые 6–12 мес. после операции. При отсутствии беременности в течение 2 лет после лапароскопии вероятность ее наступления практически сводится к нулю (Olive D.L., Lee K.L., 1986).

Экстракорпоральное оплодотворение. При резко выраженном эндометриозе некоторым больным может помочь только ЭКО, хотя, по данным литературы, у данной группы больных этот метод не часто дает положительные результаты (Simon et al., 1994). Однако в некоторых работах указывается на частоту возникновения беременности — 29%, а в контрольной группе она была равна 25% (Dmowski et al., 1995).

Эффективность использования метода лечения эндометриоза диферелином и Миреной. Аналог ГнРГ (диферелин) использовали для лечения 37 пациенток с эндометриозом в возрасте 20–48 лет. 21 из 37 больных с эндометриозом проводили лечение диферелином и Миреной (ЛНГ-ВМС). Диферелин назначали в течение 3–6 мес., а затем в полость матки вводили ЛНГ-ВМС, которая действует в течение 5 лет. После третьей инъекции диферелина у всех больных наблюдалась аменорея, которая была полностью обратима через 3–4 мес. после отмены препарата. Межменструальные кровянистые выделения исчезли у всех больных. Выраженность болевого синдрома значительно уменьшилась у 13 женщин с аденомиозом, у остальных боли стали слабее, у 2 пациенток эффект от лечения отсутствовал.

УЗИ, проведенное в динамике лечения, выявило нормализацию структур миометрия у 17 из 37, улучшение отмечалось у 14 женщин, в 6 случаях существенных изменений не наблюдалось.

Следует отметить, что на сегодняшний день агонисты ГнРГ — единственный класс препаратов, позволяющих проводить консервативное лечение эндометриоза. При их применении помимо уменьшения диаметра гетеротопий (на 30–90%) наблюдается уменьшение сопутствующей симптоматики практически у всех больных. У больных, находящихся в пременопаузе, наблюдается плавный переход аменореи, вызванной аГнРГ, в физиологическую менопаузу, что позволяет избежать оперативного вмешательства.

К числу недостатков аГнРГ относится значительная частота рецидивов у женщин репродуктивного возраста через некоторое время после окончания лечения, а также наличие побочных эффектов, которые являются следствием индуцированной гипозестрогении. Последнее обстоятельство ограничивает применение этих препаратов более продолжительное время для получения стойких результатов.

Для предупреждения рецидивов эндометриоза после окончания лечения диферелином в полость матки вводился прогестаген пролонгированного действия — ЛНГ-система Мирена (Манушарова Р.А. и др., 2009). При использовании указанного препарата побочные эффекты диферелина практически устраняются. Наблюдение за этими больными в течение 4–5 лет показало отсутствие рецидива эндометриоза.

Таким образом, на основании приведенных данных можно заключить, что применение диферелина для лечения гормональнозависимых заболеваний является наиболее эффективным и перспективным.

Комбинированное лечение эндометриоза диферелином и Миреной позволяет предупредить рецидив заболевания, устранить побочные действия препарата и усилить достигнутый аГнРГ эффект. Тем не менее продолжают поиски новых средств для лечения эндометриоза.

Данные некоторых исследований (Сидорова И.С. и др., 2007) указывают на высокий уровень пролиферации и низкий уровень апоптоза в очагах аденомиоза и аутологичного эндометрия у больных с клинически активным аденомиозом по сравнению с неактивным вариантом течения эндометриоза матки. Как показали исследования этих же авторов, важную роль в генезе

эндометриоза играет не только преобладание пролиферации или низкий уровень апоптоза в отдельности, а нарушение их соотношения.

В зарубежных исследованиях приводится описание двух активных химических соединений — Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают корригирующим эффектом на процессы апоптоза, пролиферации, инвазии, неоангиогенеза, имеющие место при эндометриозе. На основе этих соединений синтезированы препараты индинол и эпигаллат («МираксФарма», Россия), которые оказывают корригирующее действие на нарушенные процессы. Основным механизмом действия индинола заключается в его выраженной антиэстрогенной активности.

Основные свойства индинола:

- нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16 α -гидроксиэстрона, обладающего выраженными канцерогенными свойствами;
- ингибирует образование эстрогенных рецепторов, снижая их количество на тканях-мишенях;
- подавляет рост эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей женской репродуктивной системы;
- индуцирует избирательный апоптоз в опухолевых и опухолеподобных клетках через систему Вах-Bcl;
- нейтрализует действие ростовых факторов и таким образом тормозит патологическую клеточную пролиферацию.

Препарат эпигаллат обладает следующими свойствами:

- блокирует неоангиогенез;
- ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза;
- вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток путем усиления прооксидантной активности;
- обладает избирательным антипролиферативным действием в отношении активно делящихся клеток; ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации, индуцируемые ростовыми факторами и цитокинами;
- усиливает действие индинола.

Успешная разработка и применение медикаментозных препаратов, которые действуют на основные звенья патогенеза эндометриоза, — достижение в медицинской науке.

Рекомендуемые дозы индинола — 300 мг/сут, эпигаллата — 500 мг/сут.

Продолжительность курса лечения — от 3 до 6 мес.

Препараты индинол и эпигаллат нами использовались для лечения больных с эндометриозом в целях повышения уровня апоптоза, снижения пролиферативной активности, неоангиогенеза, а также снижения экспрессии факторов роста. Лечение было назначено 23 больным с аденомиозом (легкой и средней тяжести) в возрасте 20–45 лет. У больных отсутствовали гиперпластические процессы в эндометрии. Препараты назначались в вышеуказанных дозах во время еды в течение 6 мес. После трех курсов терапии индинолом и эпигаллатом наблюдалось снижение клинической симптоматики аденомиоза (альгодисменореи, гиперполименореи, диспареунии, мажущихся кровянистых выделений до и после менструации, психоэмоциональных нарушений). При проведении контрольного УЗИ через 3 мес. от начала лечения отмечено снижение неоднородности эхоструктуры миометрия. Лечение больных продолжалось до 6 мес. Побочных эффектов при проведении лечения мы не наблюдали.

Таким образом, основные процессы, на которые действуют препараты индинол и эпигаллат, показаны на рис. 15.2 (Сидорова И.С. и др., 2007).

Следовательно, комплексная терапия эндометриоза индинолом и эпигаллатом патогенетически обоснована и нуждается

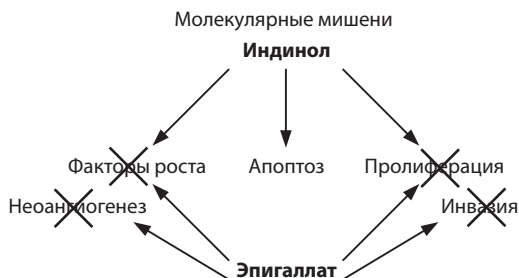


Рис. 15.2. Механизм действия индинола и эпигаллата

в дальнейшем изучении. Полученные нами предварительные данные указывают на достаточную эффективность этих препаратов при лечении эндометриоза.

Вспомогательная терапия. Для усиления результативности гормональной терапии и снижения ее неблагоприятных эффектов необходима вспомогательная терапия. Один из важных компонентов вспомогательной терапии — нормализация нарушенного иммунного статуса. В качестве иммуномодуляторов применяют тактивин, тимоген, циклоферон, реаферон, виферон и др.

Для усиления антиоксидатной системы организма в терапию включают ГБО, токоферола ацетат, унитиол с аскорбиновой кислотой и др.

Применяется системная энзимотерапия в комплексной терапии эндометриоза как патогенетически обоснованная (Темишева Я.А., Стрижова Н.В., 2002). Отмечено, что применение вобэнзима (по 10 драже 3 раза в день в течение 2 мес., после 2-месячного перерыва снова по 10 драже 3 раза в день — 2 мес.) оказывает благоприятное действие при лечении эндометриоза. После проведения такого лечения авторы отмечают исчезновение болей, уменьшение образований при УЗИ-контроле, а в послеоперационном периоде — предотвращение развития спаечного процесса и улучшение репаративных процессов. Под влиянием вобэнзима установлена нормализация показателей иммунного статуса.

Положительным эффектом на течение эндометриоза обладает использование радоновых вод в виде общих ванн, влагалитических орошений и кишечных микроклизм. Применение радоновых ванн сопровождается регрессом очагов эндометриоза, устранением неврологических проявлений, снижением повышенной аллергизации организма и уменьшением частоты хирургических вмешательств. При эндометриозе рекомендовано применение и йодобромных ванн.

Целесообразно также применение ферментных препаратов и биогенных стимуляторов (лидаза, лонгидаза, трипсин, алоэ, фибс, солкосерил, актовегин и др.). Используются препараты йода (в виде микроклизм с 1% раствором йодистого калия по 50 мл или электрофореза 20 сеансов по 20 мин. В лечение рекомендуется включить индометацин внутрь или в виде ректальных свечей в обычных дозировках с учетом индивидуальной пере-

носимости и противопоказаний как противовоспалительной терапии.

Лечение при эндометриозе проводится и при выраженности неврологических проявлений, что способствует устранению поражения периферической нервной системы и предотвращению развития депрессивного состояния. Применение физических и курортных факторов, анальгетиков, транквилизаторов, психотерапии приводят к более быстрому устранению неврологических расстройств.

При наличии психоэмоциональных расстройств, спаечного процесса в тканях и изменений в желудочно-кишечном тракте применяются курортные факторы (радоновые и йодобромные ванны).

После проведенной терапии рекомендуется динамическое наблюдение за больными в целях своевременного выявления рецидивов и своевременного проведения повторных курсов консервативной или хирургической терапии. Критерий эффективности лечения эндометриоза — отсутствие рецидивов заболевания, восстановление у больных репродуктивной функции, улучшение качества жизни пациента.

Таким образом, приоритетное направление в лечении эндометриоза в репродуктивном возрасте — органосберегающая тактика. Патогенетически обоснованная фармакологическая коррекция подразумевает восстановление нарушенного баланса молекулярно-биологических процессов путем блокирования пролиферации, неоангиогенеза, инвазии, высокой экспрессии факторов роста и индуцирования апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. — М., 1998.
2. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. — М., 2001.
3. Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е. Эффективность Диферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 49–50.
4. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И. // Пробл. репрод. — 1997. — № 3. — С. 34–37.
5. Кэмблэлл С., Монг Э. // Гинекология. — 2003. — С. 141–150.

6. *Леонов Б.В., Кулаков В.И., Корнеева И.Е. и др.* Применение агониста гонадотропин-рилизинг гормона Диферелина при бесплодии // *Акушерство и гинекология.* — 2002. — № 4. — С. 1–4.

7. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Лечение эндометриоза аналогом гонадотропин-рилизинг гормона // *Фарматека.* — 2004. — № 1. — С. 40–43.

8. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона при гормонально зависимых заболеваниях. — Москва. — 2005. — С. 27.

9. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Комплексное лечение эндометриоза с применением аналога гонадотропин-рилизинг гормона и рилизинг системы Мирена // *Гинекология.* — 2005. — Т. 7. — № 2. — С. 102–106.

10. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Комплексная терапия аденомиоза индинолом и эпигаллатом // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. материалов конгресса (тезисы докладов) 16–20 апреля 2007. — М., 2007. — С. 242.

11. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Применение левоноргестрел-рилизинг системы в лечении миомы матки // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2009. — Т. LYIII. — Вып. 3. — С. 95–101.

12. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Современные подходы к терапии миомы матки // *Ж. Медицинский совет.* — 2008. — № 11–12. — С. 44–54.

13. *Прилепская В.Н.* Внутриматочная контрацепция. — М., 2000.

14. *Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л.* Эндометриоз тела матки и яичников. — М.: Медгиз. — 2007. — 30 с.

15. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* // *Неоперативная гинекология.* — М.: МИА, 2005.

16. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Эндометриоз: клинические и терапевтические аспекты. — М., 1996.

17. *Barbosa J., Bakos O., Olsson S. E. et al.* Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD // *Contraception.* — 1990. — 42. — P. 51–66.

18. *Barrington J.W., Bowen-Simpkins F.* Management of refractory pre-menstrual syndroms using subcutaneous oestradiol implants and levonorgestrel intrauterine system // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 104. — P. 614–616.

19. *Brosens I.A., Puttemans P.J.* Double-optic laparoscopy. Salpingoscopy, ovarian cystoscopy, and endoovarian surgery with the argon laser // *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 3. — P. 595–608.

20. *Critchley H., Wang H., Kelly R. et al.* Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13(5). — P. 1210–1710.

21. *Dmowski W.P., Friberg J., Rana N. et al.* The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates // *Fertil. and Steril.* — 1995. — Vol. 63. — P. 555–562.

22. *Fedele L., Bianchi S., Raffaelli R. et al.* Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel releasing intrauterine device // *Fertil. and Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 426–429.

23. *Fedele L., Bianchi S., Zanconato G. et al.* Use of a levonorgestrel – releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis // *Fertil. and Steril.* – 2001. – Vol. 75. – P. 485–488.
24. *Heaps J.M., Berek J.S., Nieberg R.K.* Malignant neoplasms arising in endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – 75. – P. 1023–1028.
25. *Kuhlmann M., Gartner A., Schindler E.M. et al.* // *Gynaecol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – № 3. – P. 169–175.
26. *Johansson E.* Future aspects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Gynecol. Forum.* – 1998. – Vol. 3(3). – P. 311–332.
27. *Mahmood T.A., Templeton A.* The impact of treatment on the natural history of endometriosis // *Hum. Reprod.* – 1990. – Vol. 5. – P. 965–970.
28. *Nilsson C.G., Lahteenmaki P., Luukkainen T.* Ovarian function in amenorrhic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device // *Fertil. and Steril.* – 1984. – Vol. 41. – P. 52–55.
29. *Olive D.L., Lee K.L.* Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 154. – P. 613–619.
30. *Pakarinen P., Labteenmaki P., Rutanen E.* The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor – binding protein-1 // *Acta Obstet. Gynaecol.* – 1999. – Vol. 78 (5). – P. 423–428.
31. *Robinson G.E., Bounds W., Kubba A.A. et al.* Functional ovarian cysts associated with levonorgestrel-releasing intrauterine device // *Brit. J. Fam. Plann.* – 1989. – Vol. 14. – P. 131–132.
32. *Simon C., Gutierrez A., Vidal A. et al.* Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9. – P. 725–729.
33. *Sutton C.J. G. et al.* A comparison between the CO₂ and KTP lasers in the treatment of large ovarian endometriomas // *Gynaecol. Endoscopy.* – 1993. – Vol. 2. – P. 113–118.
34. *Thomas E.J., Cooke I.D.* Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis // *Brit. Med. J.* – 1987. – Vol. 294. – P. 272–274.
35. *Vercellini A., Aimi G., Panazza S. et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study // *Fertil. and Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 505–508.

Глава 16

МИОМА МАТКИ

Миома матки — доброкачественная опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов, является дисгормональной опухолью. Миома матки считается одним из распространенных гинекологических заболеваний и самым частым показанием к гистерэктомии. Частота встречаемости данного заболевания достигает примерно 30–40% у больных старше 35 лет. По данным литературы, каждая 4–5-я женщина в мире больна миомой матки. В последние годы наблюдается омоложение заболевания, миома матки нередко развивается у женщин в возрасте 20–25 лет. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме инициации и роста миоматозных узлов, патогенез заболевания до конца не известен. Триггерные механизмы, ответственные за иницирование роста миоматозных узлов, до настоящего времени не установлены, однако роль стероидной регуляции их роста сегодня не подвергается сомнению. Применение ряда препаратов, которые подавляют секрецию половых стероидов и тем самым и рост миоматозных узлов, дополнили представления о роли стероидных гормонов и их рецепторов в генезе миомы матки. Соматические мутации индуцируют изменения в клонах клеток миометрия, и дальнейшее развитие миомы является стероидзависимым (Сидорова И.С., 2002; Rein M.S., 1991, 2000).

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что влияние стероидных гормонов на развитие миоматозных узлов регулируется специфическими генами, кодирующими синтез факторов роста и их рецепторов, либо напрямую, либо за счет стероидзависимых факторов транскрипции (Сидорова И.С., 2002). Миома матки — заболевание организма в целом, с вовлечением в патологический процесс системы гипоталамус—гипофиз—яичники—кора надпочечников—местная регуляция. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени, железodefицитная анемия и другие факторы. Показано, что у женщин с акромегалией также часто развивается миома матки, что дает возможность предположить возможную роль соматотропина как инициатора развития миомы матки. Наличие м-RНК-рецептора соматотропина в ткани миометрия и миомы подтверждает возможность действия соматотропина непосредственно на миометрий, а не на синтез в печени инсулиноподобного фактора роста 1.

Многочисленные исследования указывают на изменение иммунного статуса у женщин с миомой матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Активность гуморального и клеточного иммунитета снижена при быстром росте миомы, сопутствующих хронических инфекционных заболеваниях придатков матки, гиперпластических процессах в эндометрии, анемии и другой экстрагенитальной патологии (Посисеева Л.В. и др., 2002). По данным Н.У. Huang и соавт. (1990), наблюдается достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем эстрадиола сыворотки крови и активностью Т-киллеров. Эти данные позволили автору прийти к заключению, что снижение активности клеточного иммунитета — один из факторов, приводящих к развитию миомы матки.

Таким образом, основную роль в развитии миомы матки играют нарушения эндокринного статуса, гормональной чувствительности ткани опухоли, процесса неопластического ангиогенеза. При оценке риска возникновения миомы матки не исключается генетиче-

ская предрасположенность ее развития. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы матки выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям. Общепринята теория возникновения миомы матки при повышенном уровне эстрогенов. У больных с миомой матки отмечается регрессия миоматозных узлов при менопаузе. В последние годы появилось большое число работ, в которых существенная роль в возникновении и росте миомы матки придается не только эстрогенам, но и прогестерону, в то время как эстрогены играют вспомогательную роль (Rein M.S., 1999; 2000). Эти данные подтверждаются многочисленными наблюдениями об увеличении числа миоматозных узлов во время беременности у 80% женщин с миомой матки и высоком уровне пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу цикла (Бурлев В.А. и др., 2003; Lef-Toaff A., Coleman B.) Пересмотр роли прогестерона в иницировании молекулярных реакций, возникающих в процессе роста миомы матки, изменил взгляды о применении препаратов прогестерона для медикаментозной терапии миомы матки (Сидорова И.С., 2003; Самойлова Т.Е., 2003). Применение данной группы препаратов оправдано при сочетании миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, так как прогестерон и его производные подавляют митотическую активность в узлах, в эндометрии. В узлах миомы эти препараты могут индуцировать пролиферацию. При больших размерах узлов введение высоких доз прогестерона приводит к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в клетках центральной части миоматозных узлов, характерных для «ложного» роста миомы. Эти данные дали основание ряду авторов предположить, что прогестерон обладает стимулирующим действием при миоме матки.

Выделяют три последовательных стадии морфогенеза миомы матки (Серов В.В. и др., 1973; Crow J., 1998):

- 1) образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом;
- 2) рост опухоли без признаков дифференцировки;
- 3) рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

Развитие миом происходит из зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда (активные зоны роста).

Изначальные клетки миомы дифференцируются в миофибробласты, которые затем трансформируются в миобласты и фибробласты. Множественные миоматозные узлы в одной матке развиваются независимо друг от друга (их различный темп роста обусловлен делением клеток, клонально не связанных между собой). Следовательно, миома матки — доброкачественная опухоль моноклонального происхождения (Серов В.В. и др., 1973).

Некоторые исследователи считают, что в развитии миомы матки определенную роль играет нарушение нервно-мышечной регуляции миоматозных узлов (Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2000; Вихляева Е.М., 2006). Г.А. Савицкий и соавт. (1986) исследовали миоматозные узлы методом выявления холинэстераз, контактно-микроскопическим и флюоросцентным методами и не обнаружили холин- и адренергические нервные структуры. На основании указанных данных авторы пришли к выводу, что миоматозные узлы — абсолютно денервированные образования.

В развитии миомы матки важную роль играет также нарушение апоптоза. Установлено стимулирующее влияние прогестерона и ингибирующее действие эстрадиола на экспрессию фактора торможения апоптоза (ФТА) в узлах миомы (Matsuo H., 1999). Указанный факт, по-видимому, является одним из молекулярных механизмов, который приводит к усиленному росту опухоли в результате подавления апоптоза.

Ряд авторов рассматривают в настоящее время развитие миомы матки с позиций апоптоза (генетически запрограммированного процесса гибели клеток). Значительное число исследований по изучению механизмов роста миомы матки было посвящено изучению пролиферации и апоптоза, а также гормональной регуляции указанных процессов. Гомеостатическая регуляция роста клеток отражает баланс между процессами пролиферации и апоптоза, и чрезмерный рост клеток может явиться следствием избыточной пролиферации, недостаточного уровня гибели клеток либо сочетания обоих противоположно направленных процессов (Wu X. et al., 2000). Многочисленные исследования указывают, что процессы апоптоза в различных типах тканей, в том числе и при опухолях, могут активизироваться и при воздействии лекарственных препаратов. Кроме того, имеются данные о более высоком уровне пролиферативной активности

в миоматозных узлах по сравнению с миометрием как в секреторную, так и в пролиферативную фазы менструального цикла. D. Dixon и соавт. (2002) не выявили корреляционных взаимосвязей между уровнем пролиферативной активности и размером миоматозных узлов. В.А. Бурлев, С.В. Павлович (2007) также показали, что уровень пролиферативной активности в миоматозных узлах выше, чем в миометрии как в секреторную, так и в пролиферативную фазы менструального цикла. Сравнительный анализ между периферическими и центральными участками миоматозных узлов у женщин репродуктивного возраста показал, что максимальный уровень пролиферативной активности отмечается на периферии миоматозных узлов в секреторную фазу менструального цикла. Незавершенность апоптоза объясняет различные размеры и разную степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост (если не возникает отек за счет сдавления или воспаления), а также вероятность рецидивов.

В настоящее время выявлен целый ряд генов, вовлеченных в процессы апоптоза на различных стадиях, в том числе Fas и Fas-L, семейство bcl-2, p53, Rb-1 и ряд других [7].

Гены, принадлежащие к семейству bcl-2, контролируют конечные этапы биологических реакций, приводящих к апоптозу. K. Burrells и соавт. (2000) изучали процессы апоптоза в условиях *in vitro* и *in vivo* на моделях с использованием мышей линии Eker и показали, что ингибирование роста миоматозных узлов под воздействием тамоксифена приводило к существенному снижению пролиферативных процессов, что не сопровождалось индукцией апоптоза. Отсутствие изменений апоптоза в условиях блокирования действия половых стероидов может, по мнению авторов, являться одной из причин, объясняющих возобновление роста миоматозных узлов после прекращения терапии. В ряде работ было показано, что у женщин пременопаузального периода нет значительных различий между уровнем апоптоза в миометрии и миоматозных узлах в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла. В то же время у пациенток, находящихся в постменопаузе, уровень апоптоза при уменьшении влияния половых стероидов был значительно снижен.

В морфологической картине миоматозных узлов у женщин в постменопаузе преобладают дистрофические изменения, частота которых возрастает с увеличением сроков постменопаузы и оказывается достоверно выше некробиотических и эндометриодных изменений. При отсутствии регрессии миоматозных узлов в постменопаузе и наличии маточных кровянистых выделений и анемии основным видом лечения у этих больных становится оперативное. Регресс миомы матки в постменопаузе обусловлен повышением уровня апоптоза при снижении пролиферативной активности, выражающихся в достоверном снижении значений bcl и С-тус в тканях по отношению к данным больных нерегрессирующей миомой матки и здоровых женщин в постменопаузе, повышении уровня Вах, достигшего в миоматозной ткани наибольшего значения при одновременном достоверном снижении Ki-67 — оказавшегося ниже, чем в миометрии (Камалян М.К., 2003).

Нарушение апоптоза выявлено в эндометрии у больных с миомой матки и бесплодием и при кровотечениях на фоне миомы матки. Указанные данные позволяют предположить, что нарушение апоптоза может быть одним из факторов генеза бесплодия при миоме матки.

Одно из центральных мест в патогенезе миомы матки занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функциональном состоянии репродуктивной системы по мере развития заболевания. Проведенные исследования показали, что у $2/3$ больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих показателей у здоровых лиц. Но у $1/3$ больных отмечаются недостаточность лютеиновой фазы цикла или ановуляция. У таких больных отмечаются изменения содержания ФСГ и ЛГ в крови, зависящие больше от функционального состояния репродуктивной системы. У других больных было выявлено повышение секреции ФСГ на 5–7-й день менструального цикла и ЛГ на 14-й день с одновременным снижением экскреции ЛГ на 21–22-й день, эстрогенов и прегнандиола на протяжении всего менструального цикла.

Результаты многочисленных исследований связывают развитие миомы матки с повышенной секрецией эстрогенов. Эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста миомы

матки. Об этом свидетельствует частое развитие гиперпластических процессов в эндометрии при миоме матки.

У 10% женщин репродуктивного возраста встречается гиперплазия эндометрия. Частота сочетания миомы матки и гиперпластических изменений эндометрия колеблется от 30,1 до 58%, по данным многочисленных публикаций. Так, согласно исследованиям Е.М. Вихляевой и Г.А. Паллады (1982), миома матки сочетается с железистой гиперплазией эндометрия у 25% больных, с атипической гиперплазией — у 10,7%, раком эндометрия — у 7% больных. Фундаментальные исследования группы ученых под руководством Г.А. Савицкого, итогом которого явилось издание монографии «Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты» (1994), показали, что решающий фактор, индуцирующий развитие гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки, — локальная гиперэстродиолемия, несбалансированная локальной гиперпрогестеронемией. По мнению авторов, миома матки в условиях естественной ановуляции — фактор риска ускоренного развития гиперпластических процессов эндометрия. В то же время развитие миомы матки в климактерическом и постменопаузальном периодах жизни женщины расценивается как фактор высокого риска малигнизации эндометрия.

Гиперплазию эндометрия большинство исследователей рассматривают как гормонально зависимое заболевание, которое возникает на фоне дефектов овуляции, чаще стойкой ановуляции и гиперэстрогении.

После установления диагноза гиперплазии эндометрия необходимо провести следующие мероприятия:

- клинико-лабораторные исследования;
- нормализацию состояния эндометрия;
- регуляцию ритма менструаций;
- обеспечение ремиссии, когда возможно наступление беременности.

Частота гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста, по данным разных исследователей, примерно одинакова:

- аденоматозные изменения эндометрия — 6%;
- железистая гиперплазия эндометрия — 6,1%.

В миометрии и эндометрии, окружающих миоматозный узел, существует локальная продукция эстрогенов за счет превращения эстрон-сульфата в эстрон с помощью сульфатазы, а также за счет конверсии андростендиона в эстрадиол ароматазой.

Следовательно, можно предположить, что локальный синтез эстрогенов в миоматозном узле может поддерживать его рост независимо от уровня яичниковых гормонов, т.е. обеспечивать своего рода автономность роста миоматозного узла. Многие исследователи считают, что имеет значение не только количество выделяемых эстрогенов и нарушение их экскреции и метаболизма, но также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Считают, что преобладание эстриола приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышении уровня эстрадиола повреждается эндометрий, и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями. Эстрогены и прогестерон принимают участие в патогенезе миом, используя противоположные пути. За последние годы накоплены данные, свидетельствующие, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Согласно этим данным, прогестерон играет ключевую роль в иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений, возникающих в процессе развития опухоли, и вместе с эстрадиолом является физиологическим регулятором данного процесса.

Увеличение массы миометрия может происходить как за счет гиперплазии гладкомышечных клеток (ГМК), которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Процесс гипертрофии ГМК, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать при сочетанном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона.

Прогестерон оказывает двойное действие на рост миомы матки:

- блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов;
- действует непосредственно через прогестероновые рецепторы.

Содержание рецепторов эстрогенов в миоме и нормальном миометрии не имеют существенных различий, но содержание прогестероновых рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии. В миометрии в равных количествах экспрессируются А- и В-типы рецепторов прогестерона. Прогестерон связывается преимущественно с В-типом рецептора. А-тип в свою очередь ингибирует экспрессию В-типа. Однако уровень А и В рецепторов в миоматозной ткани выше, чем в нормальном миометрии. В 40% случаев на поверхности миоматозных узлов избыточно экспрессируются В-тип рецептора.

По особенностям концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона и их реакции на гормональную стимуляцию в течение менструального цикла миома значительно ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, обуславливает большую потенцию роста миомы матки, чем миометрия, при одинаковом уровне гормонов в течение менструального цикла.

К числу митогенов, стимулирующих рост миомы матки, относится ряд факторов роста и цитокинов. В патогенезе миомы матки важную роль играет неангиогенез, который, как правило, активизируется при опухолевом росте. Наиболее изученными активаторами данного процесса в органах репродуктивной системы женщины являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста фибробластов (СЭФР), трансформирующий фактор (ТФР- β), основной фактор роста фибробластов (ОФРФ), адреномедуллин. Все эти факторы оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, способствуя росту опухоли двояко: увеличивая пролиферативную способность ГМК и стимулируя ангиогенез.

Считается, что цитокины (факторы ангиогенеза) связываются с рецепторами эндотелиоцитов и инициируют ангиогенез. Ангиогенез — это образование новых кровеносных сосудов. Он происходит в норме у женщин и в яичниках, и в матке. В яичниках ангиогенез происходит после овуляции и формирования желтого тела. В матке — сразу после менструации. При миоме матки требуется дополнительное кровоснабжение для роста миоматозных узлов. Поэтому поиск ингибиторов ангиогенеза в миоматозных узлах позволит осуществить местное лечение этих образований. Для того чтобы происходил ангиогенез, стиму-

ляция роста новых сосудов все время должна поддерживаться. Факторами стимуляции могут быть гипоксия или присутствие различных ангиогенных факторов. Кроме того, эндотелиоциты должны секретировать протеазы и быть способны к миграции. Эндотелиоциты должны отделиться друг от друга, чтобы было достаточное количество свободных клеток для роста нового капилляра. Расположенные рядом слепо замкнутые капилляры присоединяются к процессу ангиогенеза, образуя капиллярную петлю, которая затем созревает в настоящий кровеносный сосуд. Этот процесс называется стабилизацией капиллярной сети.

Самый важный фактор ангиогенеза — СЭФР. Сосудистый эндотелиальный фактор роста обладает способностью связывать гепарин. СЭФР синтезируется большинством линий опухолевых клеток, предполагается его роль в васкуляризации и росте миомы матки. Он оказывает влияние на опухолевые клетки через два типа рецепторов, которые обладают тирозинкиназной активностью и сегодня известны как рецептор А к СЭФР и рецептор В соответственно. Связывание фактора роста со своими рецепторами приводит к последовательности межклеточных взаимодействий, запускающих ангиогенез.

Классический процесс ангиогенеза состоит из нескольких этапов:

1. Деградация базальной мембраны кровеносного сосуда.
2. Миграция эндотелиоцитов через поры.
3. Пролиферация эндотелиоцитов вне капилляра.
4. Образование новых капилляров.

Ингибиторы ангиогенеза. Установлено, что фрагменты пролактина ингибируют ангиогенез путем блокирования миграции эндотелиоцитов. Ангиостатин ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов, сам по себе являясь фрагментом плазминогена (Reilly O. et al., 1997).

В последние годы появляется много исследований, посвященных изучению секреции пролактина при миоме матки. На основании этих исследований было установлено, что у больных моложе 40 лет уровни пролактина находились в пределах доверительного интервала нормы для здоровых женщин, а у больных старше 40 лет превышают ее значительно. Доказано также, что пролактин синтезируется не только в передней доле гипофиза, но

и в децидуальной ткани (Healy et al., 1977). Был зафиксирован синтез этого гормона в месте стыка эндометрия и миометрия, т.е. в месте образования миоматозных узлов. Недавно был идентифицирован NH_2 -конец пролактина массой 16 кД, ингибирующий миграцию эндотелиоцитов. Поскольку децидуализация происходит вокруг кровеносных сосудов в середине менструального цикла, этот фрагмент децидуального пролактина действует как ингибитор ангиогенеза. Было показано, что блокатор прогестероновых рецепторов мифепристон подавляет синтез пролактина в миоматозных узлах и в нормальной миометрии. Авторы полагают, что поскольку мифепристон вызывает торможение роста миоматозных узлов у определенной группы больных, пролактин, наряду с прогестероном, может быть одним из факторов роста миоматозных узлов.

Как было указано выше, один из основных индукторов процесса ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов (СЭФР-А). На индукцию последнего оказывают непосредственное влияние половые стероиды, и это влияние осуществляется с участием рецепторов эстрогенов. В некоторых исследованиях указывается роль прогестерона в регуляции СЭФР-А через увеличение экспрессии последней в стромальных клетках матки. Следовательно, экспрессия СЭФР-А, согласно данным исследований (Neufeld R.S., 1999; Hyder S.M., 2000), находится под контролем эстрогенов и прогестерона. Ввиду того что СЭФР свое действие оказывает через взаимодействие с различными рецепторами, то ответная реакция клеток полностью зависит от того, с каким из рецепторов свяжется этот ростовой фактор. Так, митогенное действие осуществляется преимущественно через растворимый рецептор 2 к СЭФР-А. Растворимый рецептор 1, связываясь с СЭФР-А, препятствует его взаимодействию с клетками-мишенями и полностью блокирует пролиферацию и миграцию клеток, индуцированную СЭФР-А, и таким образом становится ингибитором ангиогенеза. Ангиопоэтин 2 оказывает двоякое влияние: при повышенной экспрессии СЭФР-А облегчает ангиогенный эффект, а при отсутствии таковой приводит к регрессии сосудов.

Следовательно, соотношение уровней экспрессии СЭФР-А и ангиопоэтина-2 регулирует равновесие между ростом сосудов

и их регрессией. По данным Т.Е. Самойловой (2007), содержание СЭФР-А у больных миомой матки репродуктивного возраста в 2–2,5 раза превышает эти показатели у женщин контрольной группы без миомы матки. При проведении медикаментозной терапии, вне зависимости от используемого препарата (аналогов ГнРГ или мифепристона) автор отметила достоверное снижение содержания СЭФР-А в среднем на 25–30%. Автор также установила, что в активации ангиогенеза у больных миомой матки доминирующую роль играет прогестерон и при его снижении на фоне лечения мифепристомом наблюдается уменьшение содержания СЭФР-А. В то же время после такого лечения уровень СЭФР-А не достигает нормальных значений, что предполагает участие в активации ангиогенеза не только прогестерона, но и других механизмов регуляции, на которые при данном виде лечения не оказывалось воздействие.

На процесс активации ангиогенеза оказывают влияние и провоспалительные факторы. Так, установлена прямая коррелятивная связь между содержанием СЭФР-А и ИЛ-6.

По выраженности пролиферативной активности в миома-тозных узлах и по морфологическому типу миомы матки разделяют:

1. Простую миому, развивающуюся по типу доброкачественной мышечной гиперплазии — медленный рост, пролиферативные процессы не выражены.
2. Пролиферирующая миома, обладающая морфогенетическими критериями истинной доброкачественной опухоли — повышена митотическая активность, быстрый рост, не содержит атипических клеток миометрия (табл. 16.1).
3. Предсаркома — характеризуется наличием множественных элементов с явлениями атипии, неоднородностью ядер клеток с крупными гиперхромными ядрами.

Отмечено, что в пролиферирующих миомах митотическая активность и продукция факторов роста повышена, а в простых миомах митозы отсутствуют (Кох Л.И., Радионченко А.А., 1988; Сидорова и рд., 2001; Тихомиров Л.А., Казанцева И.А., 1981; Crow J., 1998). На УЗИ при простых миомах отмечается гиперэхогенное изображение новообразования с преобладанием в структуре узла процессов фиброза и обызвествления. Для про-

Таблица 16.1
Дифференциальная диагностика простой и пролиферирующей миомы матки (Лихачев В.К., 2007)

Признаки	Простая миома	Пропролиферирующая миома
Морфология опухоли	Опухоль представлена хорошо очерченными пучками гладкомышечных клеток. Паренхима сочетается со стромой (экстрацеллюлярной матрике). В процессе роста и «старения» узла миомы увеличивается соединительнотканый компонент: миоциты становятся более компактными, уплощенными, ядра гладкомышечных клеток сморщиваются. Сосуды синусоидального типа единичны, отмечается склероз и гиалиноз их стенок	В периваскулярных пространных, в периферических отделах опухолевых узлов, реже в толще опухоли расположены очаги пролиферации опухолевых миоцитов. Иногда вся миома представлена узлом из пролиферирующих миоцитов с синусоидальными сосудами. При этом опухолевые миоциты отличаются невысокой синтетической активностью. Характерны увеличенные размеры и большое количество опухолевых узлов
Клиническая картина	Длительное бессимптомное течение и отсутствие клинических проявлений на протяжении первых 5 лет	Патологическое кровотечение, приводящее к анемизации женщины
Рост узла	Обусловлен нарушением кровообращения, отеком и вторичными изменениями в тканях опухоли	Быстрый
Пременопауза	Возникновение опухоли в этот период сопровождается развитием гиперплазии эндометрия и опухолевыми изменениями яичников	
Менопауза	Регрессии миомаатозных узлов не происходит в связи с гиалинозом, кальцинозом, преобладанием фиброзной ткани в узле опухоли	Узлы продолжают расти, повышается частота развития неопластических процессов эндометрия и яичников

лиферирующей миомы матки типичны наличие множественных узлов преимущественно субмукозной и интрамуральной локализации, нарушение менструального цикла по типу полименореи, а также метроррагии, сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом. Для простой миомы матки характерны наличие единичных миоматозных узлов преимущественно субсерозной локализации, воспалительные заболевания гениталий и различная патология шейки матки. УЗИ показывает неоднородную «пятнистую» структуру миоматозных узлов с наличием гиперэхогенных образований, дающих дистальный эффект ослабления звука и анэхогенные участки различной величины; наличие уплотнения периферической зоны узлов. Выделение двух форм миомы матки по особенностям гистогенеза имеет важное практическое значение, особенно при выборе врачебной тактики.

Большинство авторов считают, что при миоме матки в случае наличия показаний к операции ее следует осуществлять, не теряя времени и средств на консервативное лечение, которое не будет достаточно эффективным или даст временное улучшение. При отсутствии показаний к хирургическому вмешательству или при отказе больной от операции основное значение приобретает консервативная терапия, цель которой — торможение роста опухоли.

Консервативная терапия приемлема и достаточно эффективна в любом возрасте, но особенно в репродуктивном периоде. Принципы консервативного лечения основываются на концепции гормонально зависимого характера возникновения опухоли и использования средств, подавляющих ее рост, влияющих на уменьшение ее размеров и предотвращающих развитие в ней вторичных изменений. Традиционно консервативное лечение основывалось на временном угнетении функции яичников, т.е. воспроизведение медикаментозной менопаузы и/или индукции гипоэстрогении. Стабилизирующим эффектом на небольшие миоматозные узлы обладает внутриматочная гормональная рилизинг-система с левоноргестрелом, которая эффективно стабилизирует размер маленьких миоматозных узлов (до 2–2,5 см) в течение 4–5 лет (Тихомиров А.Л., Залева Е.В., 2005; Манушарова Р.А. и др., 2009).

На современном этапе для лечения миомы матки широко применяют агонисты ГнРГ, антигестагены — вещества, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов, производное 19-норстероида — гестринон, синтетическое производное 17 α -этинилтестостерона — даназол. Следует отметить, что все эти препараты приводят к уменьшению тяжести клинических симптомов миомы матки и/или к уменьшению размеров опухоли. После проведенного лечения наблюдаются рецидивы заболевания, и поэтому основное значение в этих случаях придается разработке и применению противорецидивного лечения. В последнее десятилетие одно из значимых достижений репродуктивной медицины — изучение механизмов нейроэндокринной регуляции роста миомы матки.

Выделяют следующие факторы риска, которые способствуют возникновению миомы матки:

1. Отягощенный семейный анамнез онкологическими заболеваниями половой системы и ряда других органов.
2. Бесплодие на почве ановуляции.
3. Позднее менархе, обильные менструации.
4. Метаболические нарушения в организме женщины.
5. Наследственный фактор.
6. Нарушение количества и функции эстрогенчувствительных и прогестерончувствительных рецепторов клеток.
7. Нарушение гемодинамики малого таза.
8. Вторичные иммунодефицитные состояния.
9. Высокая частота искусственных аборт.
10. Наличие сопутствующих гинекологических заболеваний.
11. Избыточная масса тела и низкая физическая активность на фоне хронического стресса и т.д.

Одна из причин развития миомы матки — нарушение репродуктивной функции и использование гормональной стимуляции (Fedele L. et al., 2001).

От 30 до 50% пациенток с миомой матки страдают анемией в результате менструальной кровопотери или метроррагии. Как было указано выше, основную роль в развитии миомы матки играют нарушения эндокринного статуса, гормональной чувствительности ткани опухоли, процесса неоплазии и тот факт, что миома матки — эстрогензависимое заболевание. Миоматозные

узлы регрессируют после наступления менопаузы, в то же время заместительная гормональная терапия может стимулировать рецидив роста миомы матки. Но в последние годы появилось много сторонников прогестероновой теории (Rein M.S., 2000), согласно которой прогестерону придается большая роль, чем эстрогену в реализации ауто- и паракринных влияний на рост и развитие опухоли и иницировании каскада молекулярно-генетических нарушений (Andersen J., 1998). Исследования, проведенные на молекулярном уровне, показали, что миоматозная ткань содержит большее количество рецепторов эстрогенов и прогестерона по сравнению с нормальной, неизмененной тканью. Доказано, что действие эстрогенов и прогестерона на ткань матки осуществляется через факторы роста и цитокины. Последние, являясь биологически активными соединениями, изменяют пролиферативную активность гладкомышечных клеток через ауто- и паракринное влияние. При опухолевом росте активизируется неоангиогенез, и в результате усиливается их кровоснабжение.

Активаторами неоангиогенеза в органах репродуктивной системы женщины являются: СЭФР, ТФР, аденомедуллин и фактор роста фибробластов (Nowak R.A., 2001). Все эти факторы роста усиливают пролиферативную активность ГМК и стимулируют ангиогенез (Dixon D. et al., 2000).

Е.М. Вихляевой и Г.А. Паллади (1982) было показано, что отчетливая тенденция к росту миомы наблюдается у женщин с двухфазным менструальным циклом и нормальной секрецией прогестерона. В последующих наблюдениях было установлено наличие большого числа образцов удаленной ткани опухоли, содержащих рецепторы прогестерона, чем рецепторы эстрогенов (Козаченко А.В. и др., 1995).

В развитии миомы матки большое значение придается и генетическим факторам.

Многочисленные исследования указывают на изменения иммунного статуса у женщин с миомой матки. Они касаются дифференцировки иммунокомпетентных клеток, синтеза интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. Активность гуморального и клеточного иммунитета снижена при быстром росте миомы, сопутствующих хронических инфекционных заболеваниях придатков матки, гиперпластиче-

ских процессах в эндометрии, анемии и другой экстрагенитальной патологии. По данным S. Huang, наблюдается достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и активностью Т-киллеров. На основании указанных данных автор предполагает, что снижение активности клеточного иммунитета может играть определенную роль в патогенезе миомы матки.

Возникновение миомы связывают с генетическими перестройками в 7, 12 и 14-й парах хромосом (Ozisk Y.Y. et al., 1995; Vanni R et al., 1997).

Клиническая картина. Миома матки небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Однако при меноррагиях нарушение менструального цикла обуславливает появление у больной дискомфорта, беспокойства, снижения качества жизни. Тяжелые меноррагии нередко сопровождаются развитием железодефицитной анемии и наряду с другими симптомами заболевания являются основанием для проведения гистерэктомии у этих больных. Кроме изменения менструальной функции у больных нарушается репродуктивная функция, появляется болевой синдром, а также симптомы сдавления органов малого таза (Тихомиров А.Л., Залеева Е.В., 2005). В то же время многие больные отказываются от радикального хирургического лечения при миоме матки и нуждаются в сохранении органа для продолжения репродуктивной функции. Кроме того, несмотря на широкие возможности реконструктивно-пластических операций остается высоким процент рецидива.

Опухоль возникает межмышечно, в последующем в зависимости от направления роста развиваются интерстициальные (в толще стенки матки) подбрюшинные (растущие в сторону брюшной полости) и подслизистые (растущие в сторону слизистой оболочки матки) узлы опухоли. Вокруг миоматозного узла образуется капсула из мышечных и соединительнотканых элементов стенки матки. Клинические симптомы зависят от размера и локализации миоматозных узлов. Признаки сдавления: боль, учащенное мочеиспускание, запоры.

Аномальные маточные кровотечения:

- мено- и/или метроррагия;
- нарушение репродуктивной функции: бесплодие.

Формула для вычисления объема матки и миоматозных узлов:

$$(a + b + c)^3 / 6079,$$

где a — длина; b — ширина; c — переднезадний размер матки; знаменатель — коэффициент, полученный Ю.Д. Ландеховским экспериментально в 2002 г.

По характеру роста и локализации узлов различают:

1. Диффузный рост фибромиомы.
2. Узловатый рост миомы:
 - интерстициальное (интрамуральное) расположение узлов в толще мышечного слоя матки;
 - субсерозное (подбрюшинное) расположение узлов, рост узлов в сторону брюшной полости;
 - подслизистое (субмукозное) расположение узлов, рост узлов в сторону полости матки;
 - интралигаментарное (межсвязочное) расположение узлов в сторону параметрия между листками широкой связки матки.

Клинико-ультразвуковая классификация лейомиомы матки:

- тип I — один или множество мелких интрамуральных или субсерозных узлов (менее 3 см), субмукозных узлов нет;
- тип II — такие же узлы, размером 3–6 см;
- тип III — такие же узлы, размером более 6 см;
- тип IV — один или множество интрамуральных или субсерозных узлов.

Подозрение на наличие субмукозного узла. Наиболее часто (в 80%) встречаются множественные миомы матки с различным числом узлов неодинаковой величины и формы. Значительно реже имеют место единичные подбрюшинные или интерстициальные узлы.

Подбрюшинные узлы могут быть связаны с телом матки широким основанием или растут непосредственно под брюшиной и связаны с маткой только ножкой, через которую проходят питающие опухоль сосуды. Такие узлы очень подвижны и легко подвергаются перекручиванию. Обычно подбрюшинные узлы не меняют сократительную функцию миометрия и характер менструального кровотечения. Наличие боли при такой фор-

ме опухоли бывает связан с сопутствующим воспалительным процессом в придатках или со сдавливанием опухолью соседних органов, растяжением серозного покрова матки, натяжением или частичным перекрутом ножки опухоли. Самое частое и тяжелое осложнение — перекрут ножки узла, при котором развивается клиническая картина острого живота. Ноющая боль внизу живота при ходьбе или перемене положения тела может сопровождать растяжение брюшины в результате роста опухоли. В некоторых случаях больные с миомой матки жалуются на нарушения мочеиспускания. При расположении узла на задней стенке матки рост опухоли может сдавливать прямую кишку, что может привести к затруднению акта дефекации. Наличие подбрюшинных узлов может привести к изменению контуров матки.

Наиболее часто встречаются у больных с миомой матки *подслизистые узлы* (рис. 16.1). Узел также может быть связан с телом матки широким основанием или иметь ножку.

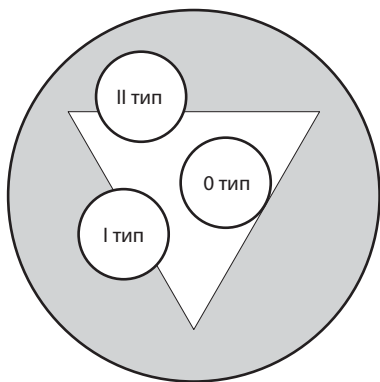


Рис. 16.1. Классификация субмукозной миомы матки:

0 тип — полностью выступает в полость матки; I тип — интрамурально расположено < 50%; II тип — интрамурально расположено > 50%

Подслизистая локализация узла встречается у каждой 4–5-й больной с миомой матки (Вихляева Е.М., 2006). При этой форме заболевания у подавляющего большинства больных менструальный цикл нарушен по типу мено- и метроррагии. По мере развития заболевания у больных нарастает схваткообразная боль внизу живота и пояснице; при некрозе опухоли появляются жидкие, иногда буроватого цвета бели со зловонным запахом. Часто при таком виде опухоли имеет место рождение подслизистого

узла, который при наличии явлений некроза может быть принят за саркому или неполный аборт. Рождение подслизистого узла очень редко приводит к вывороту матки.

При расположении узлов в толще мышечного слоя говорят о *межмышечной, или интрамуральной, миоме матки*. При этом увеличивается площадь поверхности эндометрия над узлами опухоли, что приводит к увеличению объема полости матки и сопровождается нарушением регионарного кровообращения, особенно если узлы множественные и значительных размеров. Величина и продолжительность менструальной кровопотери возрастает при сохранении циклических изменений в эндометрии. Менструации при этой форме опухоли становятся болезненными, сама опухоль достигает значительных размеров, матка при этом приобретает шаровидную форму. Такая опухоль имеет слабую васкуляризацию с преимущественным развитием сосудов в области капсулы, которые могут сдавливаться растущей опухолью и приводят к развитию циркуляторных нарушений с варикозным расширением и тромбозом сосудов, отеком и геморрагическими инфарктами опухоли. Длительное нарушение микроциркуляции и развитие отека в ткани опухоли может привести к развитию асептического некроза. При этом появляется резкая болезненность внизу живота, повышается температура тела.

Исход: дегенерация опухоли (отек, инфаркты, асептический некроз). Нередко эти явления развиваются во время беременности или в послеродовом периоде.

Шеечная миома матки развивается в надвлагалищной части шейки матки, приводит к нарушению функции смежных органов (дизурические явления, затруднение дефекации). Опухоль не имеет склонности к изменению по фазам менструального цикла и в период менопаузы. Сопровождается болевым синдромом и нарушением менструальной функции: удлиняется продолжительность менструации, которая часто сопровождается болью.

При интралигаментарном расположении узлов и ущемлении их в малом тазу отмечаются симптомы сдавления мочеточников, что сопровождается расширением чашечно-лоханочной системы по типу гидронефроза. Рост узла кпереди приводит к нарушению мочеиспускания, редко наблюдается недержание мочи. Позадшеечные миомы вызывают нарушение акта дефекации.

При миомах матки часто возникают неврологические и психические расстройства — имеется тенденция к истерии, депрессии и психастении (Лихачев В.К., 2007).

О.Г. Фролова и соавт. (2001) приводят алгоритм обследования для определения стратегии и тактики при различных формах и моделях ведения больных с лейомиомой матки с позиций доказательной медицины и соответственно четырем формам этого заболевания по МКБ-10:

1. D25,0 — подслизистая лейомиома.
2. D25.1 — интрамуральная лейомиома.
3. D25.2 — субсерозная лейомиома.
4. D25.3 — лейомиома матки неуточненная.

Миоматозные узлы в 95% случаев располагаются в области тела матки и лишь в 5% — в шейке матки (Vercellini A. et al., 1999).

Миома матки встречается у женщин начиная с периода половой зрелости и до постменопаузы. В последнее время миома матки нередко встречается в возрасте 20–25 лет. У этих женщин преморбидный фон, как правило, отягощен различными инфекционными заболеваниями, которые могли обусловить нарушение гомеостаза организма. Определенную роль в развитии миомы матки, возможно, играет и применение стимуляторов овуляции при лечении бесплодия.

Диагностика миомы матки проводится на основании бимануального исследования. Пальпируются плотные опухоли, иногда с множественными узлами, гладкой наружной поверхностью, чаще подвижные. При подозрении на подслизистую миому матки проводится гистеросальпингография или гистероскопия. Применение этого метода позволяет произвести одновременную биопсию эндометрия, имеющую важное значение для диагностики гиперпластических процессов (гиперплазии эндометрия, полипов и т.д.). При постановке диагноза важное значение имеют анамнестические данные, клиническая картина (характер нарушения менструального цикла). Перед началом консервативного лечения миомы матки необходимо исключить субмукозную миому, узловатую форму аденомиоза, опухоли яичников, рак тела матки. В постменопаузальном периоде ставить диагноз миомы матки необходимо осторожно. Рост миомы матки в этом возраст-

те связан либо с патологией яичников, либо со злокачественным процессом эндометрия. Миомы матки обычно растут медленно. Быстрый рост размеров опухоли подозрителен в отношении саркомы, хотя это происходит редко.

При миоме матки с центрипентальным ростом и подслизистым расположением узла боли могут носить схваткообразный характер.

При неосложненных миомах боль выражена слабо, но при появлении осложнений в виде некроза, перекручивания ножки миоматозного узла, спаек с тазовой брюшиной, а также при воспалительных процессах придатков матки боли могут стать основным симптомом заболевания (Селезнева Н.Д., 1990).

Основными инструментальными методами диагностики миомы матки являются УЗИ, КТ и МРТ (рис. 16.2).

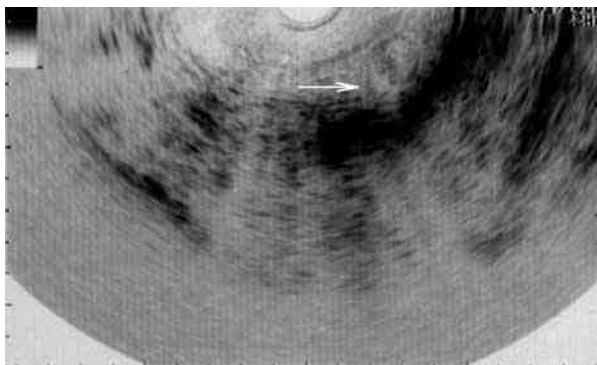


Рис. 16.2. Миома матки

Самый распространенный метод, применяемый для диагностики миомы матки, УЗИ. КТ и МРТ для этой цели используют реже из-за дороговизны. В последние годы для диагностики и лечения миомы матки широко применяют лапароскопию. Лапароскопия производится также для дифференциальной диагностики миомы и опухоли яичника и для распознавания изменений в миоматозных узлах, при наличии которых консервативная терапия противопоказана.

Лечение миомы матки может быть консервативным, оперативным и комбинированным.

Показания к оперативному лечению миомы матки:

- большие размеры миомы матки (более 12 нед. беременности) даже при отсутствии жалоб. Опухоли такого размера сдавливают соседние органы и нарушают анатомические взаимоотношения в малом тазу и брюшной полости, часто сопровождаются нарушением функции почек;
- сочетание миомы матки с опухолями яичников;
- быстрый рост опухоли;
- подбрюшинный узел на ножке. В таких случаях возможен перекрут ножки, что потребует срочного оперативного вмешательства;
- некроз миоматозного узла, что обусловлено нарушением питания опухоли;
- субмукозное, а также интерстициальное расположение узла с центрипентальным ростом. Такие миомы вызывают обильные кровотечения и приводят к резкой анемизации больной. Такие больные нуждаются в срочном оперативном вмешательстве, если даже размеры опухоли не достигают больших размеров или слегка увеличены;
- интралигаментарное расположение узлов миомы приводит к появлению болей в результате сдавления нервных сплетений;
- шеечные узлы миомы матки, исходящие из влагалищной части шейки матки;
- выраженное нарушение менструального цикла по типу мено- и метроррагии, вызывающее анемию. При этом обязательно уточнение состояния эндометрия, так как часто отмечается сочетание миомы матки и рака эндометрия.

В литературе имеются данные о том, что консервативная миомэктомия, приводящая к удалению эстрогенпотребляющего субстрата, является патогенетически обоснованным этапом лечения у таких больных (Вихляева Е.М., 1994). Удаление узлов миомы приводит к нормализации локального гормонального гомеостаза и обратному развитию патологических изменений в репродуктивной системе женщины (Вихляева Е.М., 1997; Кулаков В.И. и др., 1997; Савицкий В.Г., Савицкий А.Г., 2000).

Важно четко определить показания к оперативному лечению, которое может быть как консервативным (миомэктомия), так

и радикальным (гистерэктомия). Миомэктомия считается более щадящей операцией при небольших размерах матки и отсутствии осложнений, поскольку она предусматривает сохранение матки. Однако при хаотическом расположении узлов возможность сохранения органа весьма сомнительна. Кроме того, при миомэктомии по сравнению с гистерэктомией отмечается большая кровопотеря и часто возникает необходимость в гемотрансфузии, что может увеличить общий риск вмешательства. По данным некоторых исследователей (Шиляев А.Ю., 2005), 25% женщин, перенесших миомэктомию, в дальнейшем нуждаются в гистерэктомии в связи с повторным ростом опухоли. Кроме того, после миомэктомии часто развиваются рубцовые изменения матки и других органов малого таза, что может стать причиной бесплодия. При наступлении беременности после такой операции повышен риск разрыва матки. Родоразрешение таким больным целесообразно осуществлять путем кесарева сечения, а интервал от операции до наступления беременности должен быть не менее 6 мес.

Показания к тотальной гистерэктомии: 1) обильные длительные менструации, приводящие к анемизации больной; 2) величина миомы матки более 12 нед. у молодых женщин и 15–16 нед. у больных после 45 лет; 3) наличие симптомов сдавления соседних органов; 4) быстрый рост опухоли, особенно в период менопаузы; 5) субсерозный узел на ножке из-за опасности перекрута; 6) наличие субмукозных узлов; 7) некроз миоматозного узла; 8) интралигаментарное расположение узлов миомы, приводящие к появлению болей вследствие сдавления нервных сплетений и нарушению функции почек при сдавлении мочеточников; 9) шейчные узлы, исходящие из влагалищной части шейки матки; 10) сочетание миомы матки с патологией шейки матки; 11) сочетание миомы матки с другими патологическими изменениями половых органов, рецидивирующей гиперплазией эндометрия, опухолью яичника, опущением и выпадением матки; 12) акушерская патология: невынашивание беременности, угроза прерывания беременности; угроза преждевременных родов у женщин репродуктивного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию.

При определении объема оперативного вмешательства хирурги учитывают состояние шейки матки, и при отсутствии

патологии может быть произведена субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки).

Противопоказания к оперативному лечению миомы матки:

- тяжелые формы заболевания сердечно-сосудистой системы;
- тяжелые заболевания легких и дыхательных путей;
- болезни почек;
- острые и подострые заболевания брюшины и органов малого таза;
- наличие гнойников типа фурункула.

Показания к субтотальной гистерэктомии:

- множественные миомы матки;
- быстрый рост миомы;
- субмукозные узлы и миомы с центральным ростом, которые невозможно удалить при гистероскопии;
- эндометриоз тела матки;
- рецидивирующий полипоз эндометрия.

Противопоказания к субтотальной гистерэктомии: значительные размеры матки (более 16 нед. беременности), анестезиологические, общие противопоказания к оперативному лечению.

При наличии выраженных симптомов (меноррагии, боли, ощущение тяжести внизу живота) и объемзависимых симптомов, связанных со сдавливанием миомой окружающих тканей и органов, как правило, требуется хирургическое лечение в виде миомэктомии или гистерэктомии. Гистерэктомия — хорошо освоенная и абсолютно эффективная операция, но после нее женщины лишаются органа и, соответственно, возможности забеременеть, что тяжело переживается ими. В случае лапароскопической или гистероскопической миомэктомии репродуктивная функция у женщины может быть сохранена. Однако это вмешательство затрагивает лишь определенную часть матки, поэтому в 15–25% случаев возникают рецидивы, требующие повторной операции. Кроме того, проведение указанных операций сопровождается риском серьезных осложнений, связанных с самой операцией.

Альтернатива хирургическим методам лечения миомы матки (миомэктомия, гистерэктомия) — эмболизация маточных арте-

рий, которая является минимально инвазивной процедурой для лечения миомы матки. Эмболизация маточных артерий выполняется по ангиографической технике под флюороскопическим контролем. Впервые указанный метод был использован в 1973 г. при травматическом повреждении органов малого таза. В качестве метода остановки послеродовых кровотечений методика эмболизации маточных артерий применяется в медицине более 20 лет. В 1990 г. Jacques Ravina во Франции, применяя эмболизацию маточных артерий в качестве подготовительного этапа перед гистерэктомией, отметил, что у некоторых больных после эмболизации проходили беспокоившие их симптомы и исчезала необходимость в самой операции. Позже он предложил эмболизацию маточных артерий в качестве самостоятельного метода лечения миомы матки.

Показания к выполнению данного метода лечения миомы матки:

- наличие множественных миоматозных узлов;
- массивные маточные кровотечения;
- наличие болевого синдрома или синдрома сдавления смежных органов и тканей.

Процедура выполняется под местной анестезией с назначением седативных средств. Доступ к маточным артериям осуществляется посредством пункции бедренных артерий. Далее, под флюороскопическим контролем в сосуды миомы медленно вводятся частички поливинил алкоголя. Двигаясь с током крови, эти частички заклинивают просвет сосудов миомы.

Окклюзируются обе маточные артерии, после чего снова выполняется ангиограмма. После эмболизации кровотоков по тонким и извитым сосудам опухоли прекращается. Остается медленный остаточный кровоток в маточных артериях. Нормальные миометриальные ветви маточных артерий остаются проходимыми. Процедура занимает 20 мин — 1 ч.

Противопоказания для выполнения данного вмешательства:

- значительный размер опухоли (до размеров матки при сроке беременности > 25 нед.);
- наличие узлов на ножке и подслизистых узлов, диаметром > 5 см;

- снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста;
- гиперпластические процессы эндометрия.

После эмболизации маточных артерий возникает ишемическая дистрофия миомы и ее последующая дегенерация. Указанные изменения могут произойти в течение нескольких недель или месяцев.

Клиническая эффективность:

- основные клинические симптомы заболевания исчезают в течение первых 6 мес. у 85% женщин;
- уменьшение размеров опухоли к концу первого года достигает 50–70% у 80% пациенток;
- величина кровопотери, болевые ощущения уменьшаются в течение первого года после операции у каждой второй больной.

Побочные явления в послеоперационном периоде:

- выраженный болевой синдром;
- диспептические явления;
- температурная реакция;
- выделения из половых путей.

По данным многочисленных исследований, в среднем миома матки уменьшается в объеме на 43% за 3 мес. и на 65% — в течение 1 года. Объем матки уменьшается в течение 3 мес. на 34%. Симптомы, обусловленные миомой матки, исчезают или уменьшаются в 86–96% случаев. Было показано, что успешно пролеченная миома, по данным МРТ, не рецидивировала (Ravina J.H. et al., 1997). Данные литературы по наблюдению за больными после двусторонней эмболизации маточных артерий указывают, что среднее уменьшение объема миомы матки было достигнуто через 6 мес. у каждой второй женщины, величина кровопотери уменьшилась у 62% из общего числа больных с этим симптомом, интенсивность болевых ощущений — у 70%, чувство тяжести внизу живота — у 61%. Большинство больных после процедуры отмечают боль в тазовой области, тошноту, иногда повышение температуры тела. Больные после процедуры требуют интенсивного наблюдения в течение 6 ч. В клинике оставляют больную, как правило, до следующего утра. В течение 6–8 ч после процедуры у больной сохраняется умеренно выраженная боль, которая проходит на следующий день почти во всех случаях.

Наиболее частые побочные эффекты в последующие несколько дней — спастические боли, утомляемость, в некоторых случаях лихорадка. Большинство указанных симптомов проходит в течение 4–5 дней, и больная возвращается к активной жизни уже через неделю.

Из отдаленных после процедуры осложнений возможны ишемические повреждения матки (в 0,5% случаев), которые могут потребовать выполнения гистерэктомии. В литературе сообщается о единичных случаях пиометрия, потребовавших гистерэктомии. Возможны и менее тяжелые инфекционные осложнения, которые лечатся антибиотиками. Описываются очень редкие случаи снижения функции яичников. Так, у 1–5% пациенток после процедуры эмболизации маточных артерий отмечалось наступление аменореи. Все эти пациентки были в возрасте наступления менопаузы. Повреждения других тазовых органов при проведении процедуры не описаны.

Показания к эмболизации маточной артерии (ЭМА) по поводу миомы матки такие же, как и к гистерэктомии и миомэктомии. Существенное различие между ЭМА и хирургическим лечением заключается в том, что при использовании ЭМА нет гистологического подтверждения фиброидного характера опухоли, в связи с чем возникают опасения о наличии саркомы матки. Однако саркома матки встречается крайне редко и сопровождается характерными клиническими проявлениями. По данным Е.М. Вихляевой (2006), саркома матки встречается у 1 из 250–400 женщин, наблюдавшихся по поводу миомы матки; среди же всех злокачественных опухолей матки частота сарком равна 3–5%, или 1,7:100 тыс. женщин от 20 лет и старше. Проведению дифференциального диагноза между миомой и саркомой матки может способствовать использование ангиографии, пункционной биопсии, доплерометрии, иммуногистохимические исследования с определением маркеров р53, ПР и Ki. При появлении каких-либо симптомов, указывающих на наличие саркомы, проводится МРТ и особенно позитронная эмиссионная томография. Эндометриоз также сопровождается многими схожими с миомой матки симптомами.

Данных об эффективности ЭМА при эндометриозе пока нет.

Многие пациентки имеют желание сохранить матку и поэтому легко соглашаются на ЭМА. В настоящее время считается, что эмболизация маточной артерии может применяться при всех типах миомы матки. Исключения составляют субсерозные миомы на ножке. Другие противопоказания к этой манипуляции — воспалительные заболевания органов малого таза, а также беременность.

Информация о результатах ЭМА скудная и ограниченная. После этой операции, по данным литературы, 88–90% женщин удовлетворены результатом лечения. В целом уменьшение размеров миом матки после ЭМА, по данным разных исследований, составило 50%, при этом время окончательного уменьшения составляло от 6 мес. до года (Jha R.C., 2000; Burn P. et al., 2000).

Несмотря на то что миомы часто приводят к бесплодию и невынашиванию беременности, в настоящее время наличие миомы при отсутствии существенных клинических проявлений не является показанием к эмболизации. Эмболизация сопряжена с определенными проблемами у женщин, которые в будущем планируют беременность.

При анализе 50 женщин (Вихляева Е.М., 2006), у которых наступила беременность после эмболизации маточных артерий, наряду с описанием случаев с благоприятными исходами имелся риск развития таких осложнений, как преждевременные роды (28%), задержка внутриутробного развития плода (7%), высокая частота кесарева сечения (58%) и послеродовые кровотечения (13%).

По своему влиянию на рождаемость миомэктомия предпочтительнее, чем эмболизация. Однако появляется большое число исследований, подтверждающих нормальное течение беременности после эмболизации (Poppe W. et al., 1987; Stancato-Pasik A. et al., 1997; Ravina J.H. et al., 2000; McLucas B. et al., 2001).

Таким образом, со времени первого использования в 1979 г. эмболизация матки применялась для лечения многих состояний, включая кровотечение послеродовое и в послеоперационном периоде после кесарева сечения или гинекологических операций, при внематочной беременности и раке женских половых органов. В 1995 г. предоперационная эмболизация была применена парижским гинекологом J.H. Ravina у 31 больной, а через 1 год

та же группа ученых применила эмболизацию маточной артерии у 16 больных. Авторами была произведена селективная катетеризация обеих маточных артерий с последующей их эмболизацией частицами поливинилового спирта до полной окклюзии. Наблюдение за этими больными в течение 20 мес. после операции показало следующее: у 11 женщин отмечалась положительная динамика, у 3 — частичный эффект и у 2 — отсутствие эффекта, что впоследствии потребовало оперативного вмешательства. Ближайшие и отдаленные результаты эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки продолжают изучаться.

Консервативное лечение миомы матки. Цель консервативного лечения миомы матки — торможение роста опухоли и предотвращение развития в ней вторичных изменений.

Показания к консервативной терапии:

- наличие опухоли менее 12 нед. беременности;
- интерстициальное и субсерозное (на широком основании) расположение узла (узлов);
- отсутствие мено- и метроррагий и выраженного болевого синдрома;
- сопутствующие экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием к оперативному лечению.

Консервативная терапия миомы матки включает большую группу лекарственных соединений, способных оказывать воздействие на различные структуры репродуктивной системы женщины — от гормонально-чувствительных тканей органов-мишеней до гипоталамических структур. В эти соединения включены агонисты и/или антагонисты половых гормонов — гестагены, антигестагены, антиэстрогены, антигонадотропины, агонисты ГнРГ и т.д. Общим патофизиологическим эффектом этих средств является временное или обратимое угнетение функции яичников и в большинстве случаев десенситизация гипофиза и наступление псевдоменопаузы, которая необходима для достижения эффекта торможения роста и/или уменьшения размеров опухоли. Для установления эффективности воздействия различных препаратов на уровни эстрадиола и прогестерона определяется гормональная чувствительность опухоли, что является основой антигормональной стратегии при миоме матки. При этом особое значение имеет своевременное выявление опухоли, так как

лечение в раннем периоде развития миомы матки оказывается более успешным как в отношении симптомов заболевания, так и тормозящего влияния на рост опухоли. Важное значение имеет и своевременное выявление сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, коррекция гормональных соотношений и метаболических нарушений.

Выбор лечения миомы матки зависит от многих факторов: от жалоб больных, результатов обследования, состояния гормональной системы, желания сохранить репродуктивную функцию, наличия сопутствующих заболеваний. При слабо выраженной симптоматике заболевания или при их отсутствии возможна выжидательная тактика. В таких случаях необходимо проводить регулярные обследования и ультразвуковой мониторинг для контроля роста миомы матки. При наличии невыраженной меноррагии можно назначать больным нестероидную противовоспалительную терапию для ингибирования синтеза простагландинов. Назначают эти препараты за 1–2 дня до начала ожидаемой менструации, каждые 6 ч.

Патогенетическое обоснование консервативной терапии при миоме матки. Основой консервативной терапии миомы матки были гормональные препараты (гестагены), которые приводят к снижению митотической активности клеток опухоли, что способствует торможению ее роста. Для этой цели широко применялся норколут, а в последние годы — дюфастон 10 мг/сут или утрожестан по 100 мг 2–3 р/сут перорально или интравагинально, с 5-го по 25-й день цикла в течение 5–6 мес. Установлено, что применение гестагенов наиболее эффективно в торможении роста миом размером не более 8 нед. беременности.

Еще в 1966 г. Goldzieher и соавт. проводили лечение 46 женщинам медроксипрогестерон ацетатом (МПА) в дозе 25 мг в течение 14 или 21 дня. Произведенная гистерэктомия после 21-дневного курса показала, что в миоматозном узле происходили дегенеративные изменения, похожие на таковые при беременности. На основании этих данных авторы сделали вывод, что прогестины уменьшают размеры миоматозных узлов. Позднее Myles and Hart (1985) описали 5 гистологических препаратов миоматозных узлов с коагуляционным некрозом и нарушенными фигурами митозов в клетках у пациенток, принимавших КОК в течение

2–4 лет. В состав КОК входил в качестве гестагенного компонента норэтиндрон. Авторы заключили, что существует взаимосвязь между приемом КОК и апоплексей миомы.

Однако теория об ингибировании или некрозе миомы матки прогестинами не получила подтверждения. При сравнении эффекта лечения миомы матки ГнРГ и МПА Friedman и соавт. (1988) отметили достоверное уменьшение объема матки у больных, получавших ГнРГ при отсутствии таковой после приема МПА. В то же время добавление норэтиндрона по 10 мг/сут после 3-месячного применения ГнРГ привело к возрастанию размеров миомы матки до 92% от исходных.

Циклический прием эстрогенов и/или низкой дозы прогестинов (5–15 мг/сут МПА или 0,7 мг норэтиндрона) с ГнРГ через 3 мес. после монотерапии ГнРГ не приводило к рецидиву миоматозного узла (Friedman, 1989; Maheux et al., 1991; West et al., 1992; Caird et al., 1997).

Медоксипрогестерон ацетат, выпускаемый в виде препаратов провера и депо-провера (депонированная форма), подавляет секрецию гонадотропинов, блокирует эстрогенные рецепторы матки, вызывает состояние выраженной гипоэстрогении, что приводит к атрофическим и псевдодецидуальным изменениям в эндометрии. Назначается препарат в циклическом или непрерывном режиме в течение 3–9 мес.

Многочисленные исследования по применению КОК при миоме матки дали основание для утверждения о стабилизирующем эффекте этих препаратов на рост миоматозных узлов. Современные КОК в отличие от прогестерона по данным этих исследований блокируют основные звенья патогенеза развития миомы матки: восстанавливают нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, нормализуют функцию яичников, улучшают состояние миометрия. Принципиальный механизм терапевтического действия КОК на миому матки и профилактику заболевания основывается, по данным этих авторов, на этиопатогенетических теориях возникновения миомы матки. Под воздействием прогестерона, вырабатываемого желтым телом, во второй фазе овуляторного менструального цикла в миометрии активизируются пролиферативные процессы. Во время приема КОК происходит подавление овуляторной функции яичников, т.е. вы-

ключается механизм образования желтого тела. Таким образом, при длительном приеме КОК на весь срок отсутствия желтого тела в организме женщины не образуются высокие концентрации прогестерона, а имеется небольшое количество этого гормона, который синтезируется в надпочечниках. Входящие в состав КОК гестагены по своим рецепторным характеристикам схожи с прогестероном, но не выполняют все его функции. Прогестины, которые входят в состав КОК, связываясь с рецептором, не вызывают в полной мере весь спектр эффектов прогестерона. Немаловажное значение имеет также вид прогестина, входящего в состав применяющихся препаратов. Все прогестины способны в той или иной степени связываться с рецепторами прогестерона, но в действии всех этих препаратов имеются значительные различия.

Одним из препаратов, который оказывает благоприятное действие на эндометрий и обладает выраженным антипролиферативным действием, является дезогестрел. Этими свойствами объясняется эффективность препаратов, в состав которых входит дезогестрел, при нарушениях менструального цикла по типу полименореи и при гиперпластических процессах. Иммуногистохимическими исследованиями подтверждено, что препараты, которые содержат дезогестрел, способны регулировать процессы в гипоталамо-гипофизарной системе и органах-мишенях (матке, яичниках), нормализуют соотношение ЛГ/ФСГ, эстрадиола и прогестерона и непосредственно блокируют рецепторы прогестерона в миоматозном узле.

Такой эффект КОК более выражен и распространяется на миоматозные узлы размером не более 1,5 см в диаметре. При применении препаратов при крупных миоматозных узлах эффект оказывается неоднозначным: иногда размер узла стабилизируется после приема КОК, а в ряде случаев наблюдается рост миоматозного узла. Это различие в действии КОК авторы объясняют тем, что в небольших миоматозных узлах до конца не сформированы основные патологические порочные круги (локальные ферментные системы, автономная продукция соединительной ткани), в связи с чем рост такого узла осуществляется под экзогенным воздействием гестагена (дезогестрела). При больших размерах узлов авторы рекомендуют провести медикаментоз-

ное уменьшение узлов с помощью аналогов ГнРГ. Назначение КОК, содержащих дезогестрел, оправдано с лечебной (воздействие на основные звенья патогенеза) и профилактической целями. Было также показано на большом материале, включающем 843 женщины с миомой матки и 1557 лиц контрольной группы, что с увеличением продолжительности непрерывного приема КОК снижается риск развития миомы. Применение КОК при миоме матки имеет важное значение не только при проведении лечения таких пациенток, но и в решении проблемы предоставления женщине надежного метода контрацепции. По рекомендации ВОЗ (2004), больным с миомой матки при отсутствии противопоказаний показано использование КОК в качестве контрацептива. Применение КОК дает возможность женщине предохраняться от нежелательной беременности и необходимости производства аборта. Последний является одним из патогенетических факторов развития миомы матки. Кроме того, длительное применение КОК приводит к снижению частоты развития рака эндометрия. Использование КОК около 1 года снижает риск развития рака яичников на 40%, до 90% снижается частота развития ретенционных образований яичников. Этот эффект после прекращения приема КОК продолжается более 10 лет [21].

Таким образом, применение КОК способствует профилактике гиперпластических процессов в эндометрии (возникновение или появление рецидивов), оказывает стабилизирующее влияние на рост простых миом и начальных размеров миоматозных узлов не более 2 см, а также на рост миом после терапии базисными препаратами, повышая эффективность и снижая экономичность лечения; оказывает значительное профилактическое действие на рецидив роста миомы матки.

В пре- и постменопаузальном периодах среди вариантов ЗГТ особого внимания заслуживает, по данным большого количества исследований, положительное воздействие ливиаля (тиболона) на вегетососудистые проявления постменопаузального синдрома при отсутствии нежелательного воздействия на состояние миомы матки и молочных желез (Fedele L. et al., 2000).

С конца 70-х и начала 80-х годов для лечения миомы матки применяется даназол в дозе 400 мг/сут в течение 4–6 мес. в непрерывном режиме (Вихляева Е.М., 1994). Даназол пред-

ставляет собой изоксозоловое синтетическое производное 17 β -этинилтестостерона, обладающего угнетающим влиянием на уровень ГСПГ в периферической крови (Вихляева Е.М., 2006).

Даназол высоко активен в отношении рецепторов тестостерона и имеет умеренное сродство к рецепторам прогестерона. Кроме того, даназол подавляет выделение ГнРГ, снижая частоту пульсирующих выбросов, подавляет синтез стероидных гормонов яичников. В целом влияние даназола на репродуктивную систему женщины обусловлено сочетанием ряда механизмов терапевтического эффекта даназола.

В эндометрии даназол вступает в связь с рецепторами прогестерона и андрогенов и может вызывать подавление клеточной пролиферации и атрофию (Eldar-Geva T., 1998). В организме даназол превращается в 60 различных метаболитов, основной из которых — этинилтестостерон. В литературе указывается на уменьшение размеров опухоли через 3 мес. после начала применения даназола. Эти данные были подтверждены УЗИ. Механизм подавляющего действия даназола на рост и размер миомы матки авторы объясняют антипрогестероновым и антиэстрогенным действием препарата.

Таким образом, как следует из представленных данных, применение даназола сопровождается гипоэстрогенией. Особенно выражен андрогенный эффект препарата. Поэтому в последние годы препарат редко используется для лечения миомы матки.

Гестринон (неместран) — синтетический стероидный гормон, производное 19-нортестостерона, обладает антипрогестероновыми, антигонадотропными и антиэстрогенными свойствами. Одновременно обладает слабым андрогенным эффектом. Как производное нортестостерона гестринон подавляет синтез гонадотропинов и тем самым оказывает подавляющее действие на выработку эстрадиола и прогестерона. Прямое антипрогестероновое действие гестринона происходит за счет связывания рецепторов прогестерона; таким образом он проявляет антипролиферативное действие на эндометрий и подавляет рост миоматозных узлов.

В проспективном исследовании у 100 пациентов с миомой больших размеров (объем матки более 200 см³) Coutinho and Go-

ncalves (1989) назначали гестринон в дозе 2,5 мг перорально 3 раза в неделю в течение 6–24 мес. Авторы отметили, что прием гестринона сопровождался таким же сморщиванием миомы матки, как и применение ГнРГ при отсутствии нежелательных симптомов искусственной менопаузы. Указанные изменения миомы матки сохранялись в течение 1 года после окончания лечения. При проведении лечения гестриноном побочные эффекты в виде себорреи и акне наблюдались у 66% женщин, у 20% появился гирсутизм, миалгия и артралгия имели место у 24% больных и повышение массы тела отмечалось у всех пациенток. Побочные эффекты после отмены препарата постепенно исчезли. Из 44 пациенток, которые жаловались на бесплодие, к концу лечения имели желание выносить беременность 26 женщин, из них 13 забеременели. Исходя из вышеприведенных данных, авторы рекомендуют применять гестринон в случаях, когда желательнее резкое уменьшение объема матки и менструальной функции и когда женщины согласны с андрогенными побочными эффектами. Отсутствие развития быстрого рецидива миомы матки после терапии гестриноном — основное преимущество гестринона перед ГнРГ.

Гестринон назначается в дозе 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6–8 мес. В течение того же времени вызывает уменьшение размеров миомы матки на 50–80%. Но у больных репродуктивного возраста после отмены лечения рост миомы возобновляется. У больных перименопаузального возраста роста миомы не наблюдается (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005). Поэтому у женщин пременопаузального возраста рекомендуется назначать препарат в качестве самостоятельного лечения, а у больных репродуктивного возраста — в качестве предоперационной подготовки. Следует отметить, что из-за выраженного андрогенного эффекта прием препарата при лечении миомы матки в последние годы ограничен.

В литературе приводятся данные о клиническом эффекте препаратов с антиэстрогенными свойствами.

Классификация синтетических антиэстрогенов:

1. Производные трифенилэтилена (кломифен цитрат, тамоксифен, дролоксифен и торемифен).
2. Производные бензотиофена (ралоксифен).

3. Чистые антиэстрогены: 17α -алкил-производные (1C1164, 384; 1C1182,780 — фазлодекс) и 11β -амидоалкил — производное эстрадиола (RU51625).
4. Ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид).

Механизм смешанного действия этих веществ на рецепторы связан с механизмом действия эстрадиола. В большинстве случаев эстрадиол связывается со своим рецептором, и этот комплекс связывается со специфическим участком ДНК и инициирует транскрипцию регулируемого гена. Чистые антиэстрогены также конкурируют с эстрадиолом за эстрогены, но образующийся комплекс не активирует транскрипцию гена и, следовательно, не обладает антагонистической активностью.

Один из широко применяемых антиэстрогенов — кломифен-цитрат. В основном он используется для стимуляции овуляции. Кломифен-цитрат обладает прямым антиэстрогенным действием на эндометрий и железы цервикального канала, продуцирующие слизь. Он также ингибирует действие эстрадиола в ткани молочной железы. Следует отметить, что на ткань молочной железы более активно действует тамоксифен — основной препарат для медикаментозной терапии гормонально зависимого рака молочной железы. Он блокирует действие эстрадиола на молочную железу и может оказать прямое антипролиферативное действие даже в отсутствие эстрадиола. Вигроуэкс и соавт. (1997) было показано, что тамоксифен останавливает клеточную пролиферацию в клеточной культуре миомы матки, но не усиливает апоптоз. Эти данные, по мнению авторов, могут объяснить ребаунд-эффект рецидивирования миомы после отмены терапии ГнРГ. Показано, что тамоксифен действует как антагонист эстрадиола в клетках миоэпителия и объясняет его эффективность при лечении миомы матки. Но результаты других исследований показывают, что тамоксифен действует как агонист эстрогенов на миому матки и поэтому не может быть рекомендован для ее лечения (Le Bouedec et al., 1995).

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Ралоксифен, производное бензотиофена, обладает свойствами агонистов эстрогенов в отношении костной ткани и липидов сыворотки и свойствами антагонистов в молочной железе и матке (Black et al., 1994).

Ралоксифен применяли у 70 женщин с миомой матки, которые находились в постменопаузальном периоде. Проведено было 12 циклов лечения по 28 дней. Препарат назначался в дозе 60 мг перорально ежедневно. УЗИ трансвагинальное до и через 6, 9, 12 мес. после проведенного лечения показало существенное уменьшение объема опухоли под влиянием ралоксифена.

Ингибиторы ароматазы — ферменты, превращающие андрогены в эстрогены. Первым ингибитором ароматазы был аминоклоротетимид, который использовали для лечения рака молочной железы. Он ингибирует *in vitro* ароматазную активность в клетках хорионкарциномы, доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, плаценты и миомы матки (Noguchi et al., 1993). В то же время этот препарат неселективно ингибирует стероидогенез и оказывает неблагоприятные действия на уровень кортизола и альдостерона и вводит его с кортикостероидами, которые также обладают побочными эффектами. Ингибиторы ароматаз II и III поколений обладают более высокой активностью. Современные ингибиторы ароматаз по механизму действия делятся на конкурентные и необратимые ингибиторы ароматазы, которые имеют стероидное и не стероидное строение. Ингибиторы ароматазы не нашли широкого применения при лечении миомы матки из-за своих системных антиэстрогенных эффектов.

Ингибиторы ангиогенеза. Миома матки при своем росте нуждается в дополнительном кровоснабжении для доставки необходимого количества питательных веществ. Применение ингибиторов ангиогенеза в миоматозных узлах позволит осуществить местное лечение опухолей.

Ингибиторы ангиогенеза — объект пристального изучения в биологии сосудов и опухолей. Установлено, что фрагменты пролактина ингибируют ангиогенез путем блокирования миграции эндотелиоцитов. Ангиостатин ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов, являясь фрагментом плазминогена (O'Reilly et al., 1997).

В исследовании, проводимом Т.С. Аль-Сейкал (2006), было изучено влияние различных методов неоадьювантной терапии миомы матки на процессы ангиогенеза путем измерения содержания основных про- и антиангиогенных маркеров в сыворотке

крови женщин до начала и в конце лечения. Анализ содержания СЭФР-А, 1-го растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-1), 2-го растворимого рецептора к СЭФР (рСЭФР Р-2), ангиогенина и ангиопоэтина-2 выявил достоверные различия как в исследуемых группах пациенток с миомой матки, так и относительно здоровых женщин. При сравнении показателей про- и антиангиогенных маркеров автор выявила повышение уровня активаторов ангиогенеза (СЭФР, ангиогенина) и снижение уровня ингибиторов (ангиопоэтин-2 и рецептор 2-го типа к СЭФР) у больных с миомой матки. Проведение терапии агонистами ГнРГ сопровождалось снижением уровня активаторов ангиогенеза в сыворотке крови женщин с миомой матки. В то же время не было установлено изменение уровня ингибиторов ангиогенеза.

На основании проведенных исследований автор заключает, что у пациенток с миомой матки по сравнению со здоровыми женщинами происходит активация ангиогенеза. При проведении адьювантной терапии возникает торможение ангиогенеза, в большей степени при лечении агонистами ГнРГ, чем антигестагенами, путем влияния на этот процесс через подавление уровня активаторов ангиогенеза. Показатель усиления ангиогенеза у женщин с миомой матки, как было указано выше, — это повышение содержания СЭФР и ангиогенина и уменьшение уровня ангиопоэтина-2 в сыворотке крови. У больных, получавших лечение агонистами ГнРГ, мифепристоном, выявлено достоверное уменьшение содержания СЭФР; это доказывает факт подавления этими препаратами ангиогенеза, что, по-видимому, является одним из механизмов подавления роста миомы.

Как было указано выше, пролактин синтезируется не только в передней доле гипофиза, но и в децидуальной ткани (Healy D.L. et al., 1997). Синтез этого гормона был зафиксирован в месте стыка эндометрия и миометрия, т.е. в месте образования миоматозных узлов. Поскольку децидуализация происходит во круг кровеносных сосудов в середине менструального цикла, вызывает сомнение, что этот фрагмент децидуального пролактина действует как ингибитор ангиогенеза. Не изучен факт сочетания недостаточности децидуального пролактина с развитием миомы матки.

К. Damodar и соавт. в 1997 г. для лечения миомы матки применили антипрогестаген (19-норстероид) — *мифепристон* (МИР ФАРМ, ЗАО). Мифепристон (RU-486) — синтетический стероидный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона, который блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов. Препарат обладает также антиандрогенной и антиглюкокортикоидной активностью. Доказана противоопухолевая активность мифепристона при лечении опухолей, содержащих стероидные рецепторы, таких как менингиома, глиома, опухоль молочных желез и др. Мифепристон модифицирует эстрогензависимые изменения в эндометрии и миометрии, не связываясь при этом с рецептором эстрадиола. Повышение уровня рецепторов эстрогенов под влиянием мифепристона связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола.

За рубежом мифепристон применяется с 1980 г., а в России — с 1998 г. для прерывания беременности ранних сроков (до 49-го дня от начала последней менструации). В дальнейшем изучение действия препарата в ведущих клиниках мира показало возможность применения мифепристона в качестве лекарственного средства для экстренной контрацепции; расширения шейки матки при доношенной беременности, при подготовке к родам и лечения миомы матки. В последние годы ведущая роль в патогенезе миомы матки придается прогестерону. Следовательно, применение мифепристона как блокатора прогестероновых рецепторов может привести к торможению роста опухоли и уменьшению размеров миоматозных узлов и матки (Murphy A.A. et al., 1993; 1995; Kettel L.M. et al., 1996).

По данным исследований R. Greb. и соавт. (1997), мифепристон оказывает и прямое антиангиогенное действие, что приводит к резкому уменьшению как содержания СЭФР, так и экспрессии мРНК СЭФР в эндометрии. В результате указанных данных началось исследование мифепристона в терапии миомы матки. Применение мифепристона при лечении миомы матки становится успешным при длительном использовании препарата. Назначают мифепристон в этих случаях в дозе 25–100 мг/сут в течение 6 мес.

Большое число экспериментальных исследований и сообщения о применении мифепристона у людей подтвердили анти-

эстрогенное его действие на эндометрий, миометрий и ткань молочной железы. В то же время в некоторых работах указывается на пролиферативный эффект мифепристона на эндометрий (Neufield R.S. et al., 2001; Ron S. et al., 2001).

При применении мифепристона в суточной дозе 50, 25 и 5 мг/сут у женщин в возрасте 18–45 лет А.А. Murphy, Castellan (1994) отметили уменьшение размеров миоматозного узла, измеренного методом трехмерной сонографии на 22% в течение 4 нед., на 39% — в течение 8 нед. и на 49% — в течение 12 нед. Степень уменьшения миоматозных узлов хорошо сравнима с той, которая наблюдалась после лечения аналогами ГнРГ. Лечение миомы матки мифепристоном в дозе 25 мг оказалось столь же эффективным, что и в дозе 50 мг. Применение препарата в дозе 5 мг оказалось неэффективным. В период лечения уровень эстрадиола и эстрона в сыворотке крови не изменился. У больных, которые принимали препарат в дозе 50 мг, менструации отсутствовали, у примерно половины больных, принимавших мифепристон в дозе 25 мг/сут, отмечались менструальноподобные реакции. Уровень ЛГ, андростидиона и тестостерона в течение первых 3 нед. лечения повысился, а затем снизился до базального уровня. Было зарегистрировано снижение содержания ФСГ у больных, принимавших препарат в дозе 25 и 5 мг/сут. Отмечалось повышение уровня ДГЭА и ДГЭА-С после 3-месячной терапии, что является следствием вторичного андрогенного эффекта мифепристона. Уровень свободного кортизола в моче пациенток также не изменился на дозах мифепристона 25 и 50 мг.

S. Eisinger и соавт. (1993) применяли мифепристон в дозе 5 и 10 мг в течение 6 мес. у больных с лейомиомой матки и отметили, что средний объем матки уменьшился в обеих группах с незначительной разницей на 48% в группе, принимавшей 5 мг, и на 49% в группе, получавшей 10 мг.

Симптомы, связанные с лейомиомой, значительно уменьшились в обеих группах. Аменорея наблюдалась в 60–65% случаев от общего числа. Простая гиперплазия эндометрия имела у 28% в обеих группах, атипической гиперплазии не было отмечено ни у одной больной.

Механизм угнетающего действия мифепристона на миому матки до настоящего времени не установлен. Однако есть пред-

положения, что препарат эффективен при прогестеронзависимых опухолях (Самойлова Т.Е. и др., 2004). При приеме мифепристона в дозе 50 мг в день на протяжении 3 мес. отмечается уменьшение размеров миомы матки на 49%. При этом у больных наступает аменорея, и уровень рецепторов прогестерона уменьшается как в миометрии, так и в миоматозных узлах. Мифепристон, по данным этих авторов, хорошо переносится больными, редко наблюдаются слабо выраженные побочные эффекты в виде приливов средней выраженности. Изменения уровня эстрогенов и минеральной плотности костной ткани позвоночника и бедра при применении препарата в течение 3 мес. не наблюдаются. Максимальная продолжительность терапии составляет 6 мес. При рецидивах миомы возможно повторение лечения.

Проведенные Т.С. Аль-Сейкал (2006) исследования по лечению миомы матки мифепристоном показали наличие побочных эффектов только у 10% больных. При этом автор отмечает, что клинические проявления побочных эффектов — слабо выраженные приливы и тошнота только в течение 2-го месяца применения препарата. Применение мифепристона у всех женщин приводило к развитию аменореи. Кроме того, автором выявлен гормонально измененный эндометрий, диагностируемый при гистологическом исследовании после окончания применения мифепристона.

Основное гормональное действие мифепристона — антигестагенный эффект. Известно также, что мифепристон обладает антиглюкокортикоидным действием, но с прогестероновым рецептором он связывается легче, чем с глюкокортикоидным, а последний легче связывается с кортизолом, чем с прогестероном. В то же время, согласно данным литературы (Heikinheimo O., 2003), антигестагены оказывают влияние на надпочечники только в больших дозах (100 мг/сут). Известно также, что прогестерон обладает подавляющим влиянием на рецепторы эстрогенов. На основании этих данных можно предположить, что мифепристон обладает слабо выраженным антиэстрогенным действием.

Изучение влияния мифепристона на гормональный фон у женщин с миомой матки выявило достоверное снижение уровня прогестерона после проведенного лечения, при отсутствии антиглюкокортикоидного, антиэстрогенного и антиандрогенного эффектов.

При этом изменение содержания пролактина, тестостерона и соматотропного гормона в сыворотке крови женщин с миомой матки не являлось статистически достоверным, а уровни гонадотропинов и половых стероидов соответствовали ранней пролиферативной фазе (Аль-Сейкал, 2006).

При оценке эффективности мифепристона в адьювантной терапии лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста (Самойлова Т.Е. и др., 2004) отметили, что терапия мифепристоном способствовала уменьшению размеров матки на 10–25%, миоматозных узлов — от 20 до 40%. Значительное снижение кровотока в миоматозных узлах как в капсуле, так и в паренхиме на 35–40%. Состояние молочных желез на фоне лечения оставалось без изменений. В период лечения менструации у всех пациенток отсутствовали, что является положительным эффектом, особенно у женщин с мено- и менометроррагиями до начала лечения.

Значимых побочных эффектов и осложнений при применении препарата авторы не наблюдали.

При исследовании уровня гормонов в крови были получены следующие данные:

- уровень лютеинизирующего гормона и эстрадиола после лечения изменялся, но эти изменения были статистически недостоверными по сравнению с контролем;
- уровень прогестерона снизился статистически достоверно на фоне лечения.

При исследовании уровня гормонов в сыворотке крови в процессе лечения: через 1, 2 и 3 мес. от начала терапии показатели оставались без изменений.

В клиническом анализе крови, проводимом как во время лечения, так и после его окончания, авторы не отметили отклонений от нормы. Не обнаружили ни у одной больной непереносимости препарата или аллергических реакций. При этом мифепристон не оказывал отрицательного воздействия на эстрогензависимые экстрагенитальные системы и органы (сердечно-сосудистая система, костная ткань, молочные железы и т.д.).

Исходя из полученных данных, авторы рекомендуют:

- использовать мифепристон при лечении миомы матки до 12 нед. беременности у женщин репродуктивного возраста;

- отсутствие положительного эффекта не у всех больных указывает на ведущую роль прогестерона в развитии миомы матки только у части больных;
- применение мифепристона — эффективный и безопасный метод лечения миомы матки;
- применение 50 и 25 мг препарата перорально ежедневно в течение 3 мес. — эффективная доза.

Сравнение результатов лечения миомы матки мифепристомом в суточной дозе 12,5 мг и агонистами ГнРГ в дозе 150 мг подкожно в течение 3 мес. показало, что клинические симптомы одинаково уменьшились в обеих группах, при этом объем миомы сократился на 20% в 90% случаев в группе, получавшей агонисты ГнРГ, тогда как в группе, получавшей мифепристон, такой эффект наблюдался в 91,1% случаев (Zeng C. et al., 1998). На основании этих данных авторы заключают, что мифепристон — перспективное средство в лечении миомы матки.

При назначении мифепристона следует учитывать противопоказания к его применению:

- наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону;
- надпочечниковая недостаточность и длительная глюкокортикостероидная терапия;
- острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность;
- порфирия;
- анемия;
- нарушение гемостаза (в том числе предшествующее лечение антикоагулянтами);
- воспалительные заболевания женских половых органов;
- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

В целях исключения всех вышеперечисленных противопоказаний все пациентки до начала приема мифепристона должны быть проконсультированы терапевтом.

Основные параметры эффективности лечения:

- уменьшение размеров матки и миоматозных узлов, подтвержденные данными УЗ-исследования, проводимого ежемесячно (через 4, 8 и 12 нед.);

- уменьшение тяжести или исчезновение клинической симптоматики.

После отмены препарата в течение 4 нед. у всех пациенток восстанавливается менструальная функция. При дальнейшем наблюдении менструации у всех женщин были регулярными, умеренными, безболезненными (Аль-Сейкаль Т.С., 2006). На основании проведенных исследований автор считает, что применение мифепристона в неoadьювантной терапии миомы матки до 12 нед. беременности является эффективным и безопасным методом лечения и может быть рекомендован в широкую практику. Мифепристон может рассматриваться как препарат выбора при лечении миомы матки у женщин с бесплодием, особенно в тех случаях, когда миома матки рассматривается как единственный фактор бесплодия.

В последние годы для лечения миомы матки успешно применяют препараты, блокирующие гонадотропную функцию гипофиза, тормозящие рост и вызывающие уменьшение размеров опухоли при временном и обратимом подавлении функции яичников. К таким препаратам относятся аналоги ГнРГ, которые обладают более высокой биологической активностью по сравнению с эндогенным соединением.

От открытия молекулы до систем доставки препарата — эволюция первой инъекционной формы аналога ГнРГ пролонгированного высвобождения:

- 1971 г. — профессор А. Шалли выделил нативный ГнРГ;
- 1977 г. — профессор А. Шалли получил Нобелевскую премию за работы по исследованию пептидных гормонов, включая открытие декапептидной структуры нативного ГнРГ;
- 1983 г. — компания Ipsen приступает к работе по созданию систем пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов;
- 1999 г. — диферелин зарегистрирован в России;
- 2004 г. — в Великобритании зарегистрирована форма препарата диферелина 11,25, который используется 1 раз в 3 мес.

Диферелин применяется в настоящее время в более чем 70 странах мира.

Первое сообщение об успешном лечении миомы матки аГнРГ было сделано в 1983 г. М. Fillicori. В настоящее время накоплен значительный материал по лечению миомы матки аГнРГ. Наиболее часто для лечения миомы матки, так же как и эндометриоза, применяют пролонгированные формы аГнРГ (диферелин), которые вводят внутримышечно в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Курс лечения — 4–6 мес.

Быстродействующая форма в виде флаконов с порошком и ампул с 1 мл растворителя для приготовления раствора для подкожных инъекций. В упаковке содержится 7 ампул с растворителем и 7 флаконов с порошком.

Две формы пролонгированного действия:

- диферелин 3,75 мг (на 1 мес. лечения);
- диферелин 11,25 мг (на 3 мес. лечения), в процессе регистрации.

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона способны вызвать гипогонадотропное и гипогонадное состояние. Указанные данные этих препаратов используют для лечения миомы матки. Большое число исследований показали, что аГнРГ может уменьшить размер матки и привести к инволюции миомы матки. В то же время различные миоматозные узлы в одной матке в связи с их доказанной моноклональностью имеют различную чувствительность к терапии аГнРГ. Следовательно, уменьшение размеров миомы матки можно связать не только с гипоэстрогенным состоянием, но и другими дополнительными факторами.

Механизм действия диферелина:

- повышение уровня ЛГ и ФСГ через 4 ч после введения вспышка;
- через 2–3 нед. снижение уровня ЛГ и ФСГ, в результате чего концентрация эстрадиола падает до уровня, наблюдаемого в период постменопаузы, и сохраняется до 6 нед. после введения депо-препарата.

Механизм действия аГнРГ заключается в том, что после связывания его с рецепторами на поверхности гонадотропных клеток происходит интенсивное высвобождение гонадотропных гормонов, а продолжительное воздействие аналогов гонадотропин-рилизинг гормона на гипофиз приводит к потере чувствительности рецепторов гонадотропинов и сопровождается

быстрым уменьшением их секреции и биосинтеза. В таком состоянии гонадотропные клетки остаются до тех пор, пока продолжается непрерывное воздействие аГнРГ на гипофиз. Механизм такого действия диферелина обуславливает его применение в различных областях медицины — гинекологии, детской эндокринологии и т.д. (рис. 16.3).

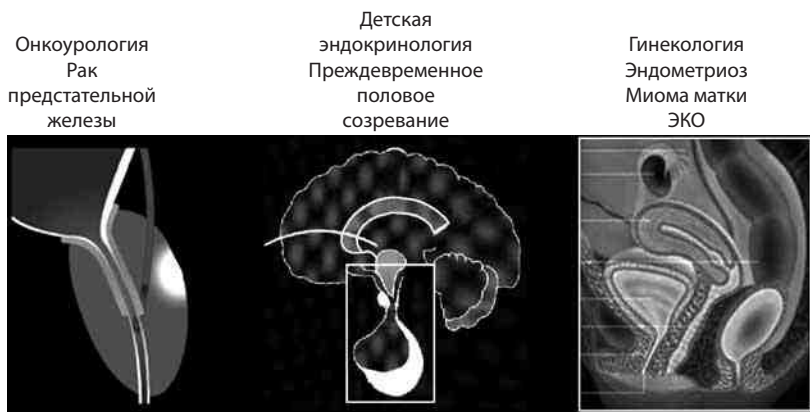


Рис. 16.3. Показания к применению диферелина

Аналоги ГнРГ вызывают обратимое гипогонадотропное/гипогонадное состояние и используются для лечения миомы матки. Многочисленные исследования показали, что лечение ГнРГ приводит к уменьшению размеров миомы матки (авторы связывают это воздействие с гипогонадным состоянием, вызванным агонистами ГнРГ).

Одним из альтернативных механизмов действия аналогов ГнРГ может быть прямое действие их на клетки миомы матки. Наличие в миометрии и миоме матки как мРНК рецептора ГнРГ, так и мРНК ГнРГ позволяет предполагать, что ГнРГ или ГнРГ-подобные пептиды вовлечены в аутокринную и/или паракринную регуляцию пролиферации миометрия и миомы *in vivo*.

Схемы назначения диферелина при миоме матки:

- препарат вводится в первые 5 дней менструального цикла;

- введение диферелина должно проводиться каждые 4 нед. в дозе 3,75 мг;
- при комбинированной терапии миомы матки (диферелин + оперативное лечение) препарат применяется в течение 3 мес.;
- при монотерапии аГнРГ используется в течение 6 мес.;

Из-за развития осложнений (со стороны костной системы и симптомов, связанных со снижением уровня эстрогенов) более 6 мес. препарат не назначается.

Предоперационное назначение диферелина приводит:

- к уменьшению объема миоматозных узлов и объема кровопотери во время операции;
- уменьшению общего объема матки;
- уменьшению кровоснабжения миоматозных узлов;
- облегчению хирургического вмешательства и основных симптомов миомы матки;
- дает возможность более широкого производства оперативных вмешательств с использованием эндоскопического и влагалищного (при гистерэктомии) доступа;
- позволяет провести органосохраняющую операцию;
- сокращению сроков госпитализации;
- уменьшению риска рецидива опухоли после миомэктомии;
- повышению показателей гемоглобина и гематокрита перед проведением операции.

Исследования, проведенные Коэн и соавт. (1990) на 42 больных с миомой матки в течение 16 мес. с применением агонистов ГнРГ, показали следующие результаты:

- уменьшение объема матки на 59% по сравнению с данными до лечения;
- у 35 из 42 женщин объем миоматозных узлов уменьшился на 30% (полностью узлы исчезли у 4 пациенток);
- уровень эстрадиола снизился на 84%.

Выводы:

- лечение аналогами ГнРГ существенно улучшило состояние пациенток, страдающих миомой матки;
- агонисты ГнРГ — препараты выбора при лечении миомы матки.

Таблица 16.2

Побочные эффекты, связанные с действием аГнРГ
(Соломатина А.А. и др., 2002)

Побочные эффекты	Число инъекций							
	1		2		3		4	
Неустойчивая менопауза	2	4	1	1	–	–	–	–
Приливы, 1 р/сут	3–4	5–6	6–7	8–10	8–10	11–13		
Ночные поты	2	3	3	4	5	6		
Диспареуния, сухость во влагалище	1	3	15	22	21	29		
Подавленность настроения	–	–	3	3	6	4		
Раздражительность и чувство нервного напряжения	1	3	2–3	4–5	4	7		
Нарушение сна	–	–	4	6	5	9		

Как следует из табл. 16.2, наиболее частый побочный эффект применения аГнРГ — приливы, интенсивность которых с каждой новой инъекцией возрастает. После введения второй инъекции препарата у 6 из 69 больных наблюдалась подавленность настроения. Выраженность депрессии была умеренной, и больные не отказались от продолжения терапии аГнРГ.

Побочные явления, как видно из таблицы, усиливаются после третьей инъекции препарата. Авторы не отмечают влияния агонистов ГнРГ на систему пищеварения и на аппетит, не отмечают также изменения массы тела.

Для облегчения переносимости препаратов аГнРГ и воздействия на побочные симптомы у пациенток с миомой матки Е.М. Вихляева и соавт. (2006) рекомендуют использовать гомеопатический препарат ременс: 10–20 капель в чистом виде или разведенные в столовой ложке воды 3 раза в день за 30 мин до или через 1 ч после еды в течение 3 мес. Благоприятное влияние ременса авторами отмечено у больных с миомой матки, получавших гестринон и бусерелин в основном по отношению к таким симптомам, как изменение аппетита, внутреннее напряжение, потливость, подавленное настроение. Средний процент сниже-

ния частоты развития всего симптомокомплекса побочных эффектов под влиянием ременса составил 52,9–56,2%, и добавление его к основному лечебному воздействию базовыми препаратами не оказывало отрицательного влияния на эффективность последнего (Тихомиров А.Л. и др., 2000).

Назначение агонистов ГнРГ — высокоэффективный метод предоперационной подготовки, который хорошо переносится пациентами (рис. 16.4, 16.5). Препарат следует рекомендовать



Рис. 16.4. Механизм уменьшения миоматозных узлов на фоне приема диферелина (3,75 мг)

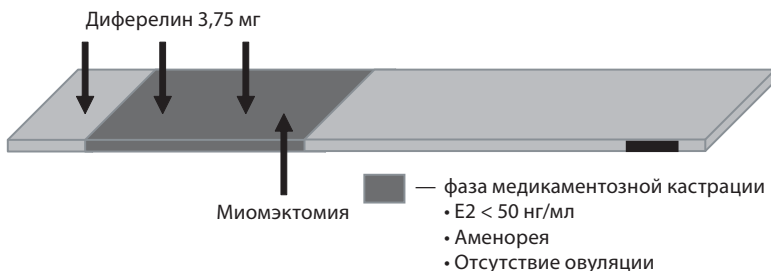


Рис. 16.5. Комбинированное лечение миомы матки (предоперационная подготовка)

в качестве 1-го этапа перед органосохраняющими операциями, особенно когда больная заинтересована в сохранении репродуктивной функции. Назначение агонистов ГнРГ, как было отмечено выше, способствует улучшению гематологических показателей и приводит к уменьшению или полному исчезновению кровотечений, болевого синдрома, создает возможность выполнить операцию в удобные для пациенток сроки и применять эндоскопический доступ, что обуславливает более короткое пребывание в стационаре и предупреждает развитие послеоперационных осложнений при проведении операции через лапаротомию.

Исходя из вышеприведенных данных, можно считать, что лечение аналогами ГнРГ — клинически эффективный метод лечения, хорошо переносится больными и успешно применяется как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении миомы матки.

Свойства диферелина:

- выраженная и длительная биологическая активность;
- высокое сродство к рецепторам аденогипофиза;
- устойчивость к разрушению энзимами;
- большая продолжительность периода полураспада, чем у натурального ГнРГ;
- двухфазность действия:
 - первоначальная активация выброса ЛГ и ФСГ (flare-up эффект, вспышка);
 - сенситизация гипофиза;
- подавление выбросов ФСГ и ЛГ без полного подавления тонической секреции;
- обратимость лекарственной блокады аденогипофиза;
- отсутствие аллергенных компонентов в составе.

Преимущества назначения диферелина:

- снижение гонадотропной и яичниковой секреции;
- устойчивое клиническое улучшение;
- отсутствие андрогенных эффектов и метаболических нарушений;
- удобная схема назначения препарата;
- простой способ внутримышечного введения тонкой иглой;
- не требует специальных условий хранения;

- возможность применения при комбинированной терапии в целях подготовки к оперативному лечению.

Недостатки:

- отрицательное влияние на костную ткань с развитием резорбции костной ткани при применении препарата более 6 мес.;
- приводит к развитию медикаментозной менопаузы с симптомокомплексом климактерического синдрома;
- диферелин — дорогостоящий препарат;
- вызывает аменорею, что на некоторых пациентов действует отрицательно.

Восстановление менструального цикла после прекращения лечения диферелином. После окончания лечения миомы матки агонистами гонадотропин-рилизинг гормона первая менструация наступает примерно на 70-й день после последней инъекции, а функция яичников и овуляция восстанавливаются в среднем через 3–4 мес.

Множество исследований показали, что при лечении больных с миомой матки аГнРГ не обнаруживается значительных различий в гистологической картине миоматозных узлов пролеченных и не леченных, в то время как иммуногистохимические исследования выявили значительное снижение клеточного пролиферативного индекса (на 85%), а индекс метки ингибитора апоптоза Bcl-2 не имел значительных различий среди сравниваемых групп больных. Исходя из приведенных данных исследования авторы приходят к заключению, что терапия агонистами ГнРГ приводит к значительному снижению количества клеток в клеточном цикле и к уменьшению экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (Vu K. et al., 1998).

Результат консервативной терапии может оказаться недостаточным при наличии у больной больших миоматозных узлов. Большие размеры миоматозных узлов являются показанием к оперативному лечению. Применение агонистов ГнРГ в дооперационном периоде значительно улучшает конечные результаты лечения. Это обусловлено способностью этих препаратов уменьшать выраженность спаечного процесса за счет снижения активности образования тромбина, фибрина, ингибитора активатора плазминогена на 25%, уровня продуктов деградации фибрина на

35%, а также снижения иммунной активности НК-клеток и тем самым уменьшения воспалительного ответа организма (Shindler A. E., 2004). В то же время длительность операции возрастает у тех больных, у которых после лечения агонистами ГнРГ миоматозный узел стал гипоехогенным при ультразвуковом исследовании. Вследствие размягчения ткани миоматозного узла усложняется выделение его из матки. Проведение терапии указанными препаратами после операции позволяет подавить микроскопические регенерационные зачатки миомы в миометрии и тем самым снижает рецидивы заболевания и, кроме того, оказывает прямое антипролиферативное и проапоптотическое действие на возможные скрытые очаги эндометриоза (Тихомиров Л.А., Шаркова С.М., 2007).

Данные исследования отечественного препарата бусерелина-депо 3,75 мг в виде назального спрея (Тихомиров Л.А., Шаркова С.М., 2007) показали его высокую эффективность в отношении регрессии миоматозных узлов. Авторы провели исследование на 2 группах больных, которые были включены в первое и второе исследования. Первоначальный размер матки у больных, включенных в первое исследование, не превышал 10 нед. беременности. За 6 мес. лечения бусерелином размеры матки уменьшились до 5–6 нед., а миоматозные узлы — на 30–80%. Подобный разброс в результатах терапии авторы объясняют разной чувствительностью к препарату. Во второе клиническое исследование было включено 65 пациенток в возрасте 32–43 лет. Размеры миоматозных узлов были более 6 см в диаметре, которым за 2 мес. до плановой консервативной миомэктомии и 4 мес. после операции назначался бусерелин-депо 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. После окончания интероперационного курса бусерелина-депо больные, планирующие беременность (21 пациентка), забеременели. При необходимости контрацепции назначали оральные комбинированные контрацептивы. Безрецидивное течение в этой группе при 5–6-летнем наблюдении составило 88,7%.

Проведенные нами в течение последних лет исследования диферелина у 37 женщин с миомой матки в возрасте 25–48 лет (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2005) показали высокую эффективность препарата в отношении уменьшения миоматозных узлов. Длительность появления симптомов миомы матки

составляла от нескольких месяцев до 15 лет. Пациентки имели один или более из следующих симптомов: боль, дисменорея, диспареуния, вагинальные кровотечения. У 15 больных отмечалось бесплодие, у 12 из них отмечалось первичное и у 3 — вторичное. В 7 случаях бесплодие было единственной жалобой. Длительность инфертильности составляла от 2 до 7 лет. Миоматозные узлы локализовались межмышечно и субсерозно, диаметр их колебался от 3 до 6 см.

У всех больных до и во время лечения контролировался уровень эстрадиола (E_2), ЛГ и ФСГ. У всех больных отмечалась транзиторная фаза начальной стимуляции после первой инъекции, а затем уровень эстрадиола поддерживался ниже 90 пмоль/л.

У 11 больных отмечалась безболезненная метроррагия в течение первого месяца лечения. После 3-й инъекции препарата у всех пациенток установилась аменорея.

Приливы отмечались у всех больных, сухость влагалища — у 12 женщин. Снижение либидо наблюдалось у 6 пациенток. Преходящая головная боль, умеренная бессонница и эмоциональная лабильность встречались у 8 больных. Увеличение массы тела на 1–3 кг отмечено в 7 случаях.

Побочные эффекты являлись вторичными, обусловленными исключением эстрогенной функции яичников и ни разу не привели к досрочному прерыванию лечения.

Одновременное применение с диферелином эстрогенов в целях снижения интенсивности проявления побочных эффектов препятствует лечебному эффекту аГнРГ — уменьшению миоматозных узлов и связанных с ними симптомов.

По данным множества исследований, на фоне лечения аГнРГ объем миомы матки уменьшается в среднем на 50%, при этом положительные результаты находятся в прямой зависимости от содержания эстрогенных рецепторов в ткани опухоли и миометрия (Friedman A.J. et al., 1992). Изучение особенностей маточного кровотока при доплерометрии показало, что уменьшение размеров опухоли происходит на фоне снижения кровотока и индекса резистентности в маточных артериях (Kuhlmann M. et al., 1997).

По результатам наших исследований на фоне лечения диферелином уменьшение объема матки и диаметра миоматозных

узлов наблюдалось у всех пациенток, у 2 больных размеры миоматозных узлов изменились незначительно: они превышали 6 см в диаметре. Наибольшего уменьшения размеров миоматозных узлов удается достигнуть у больных с размерами узлов менее 6 см. Уменьшение диаметра миоматозных узлов после окончания лечения диферелином достигало 30–90% от первоначального размера до начала лечения. Наиболее выраженное уменьшение диаметра узлов наблюдалось после третьей инъекции аГнРГ.

Менструальный цикл возобновился через 3–4,5 мес. после последней инъекции препарата. Первые менструации после прекращения лечения были безболезненными во всех случаях. Последующие циклы были регулярными.

Отсутствие клинических данных, подтвержденных УЗИ, отмечено у 26 больных в течение 8–15 мес. после окончания лечения диферелином. Эти случаи расценивались как ремиссия. У одной больной через 8 мес. после прекращения терапии диферелином возобновились боли в нижних отделах живота и нарушился менструальный цикл (больная имела множественную миому матки на фоне эндометриоза, подтвержденного во время лапароскопической операции). У 11 женщин после окончания лечения диферелином наступила беременность.

Показано, что назначение аГнРГ в качестве монотерапии миомы матки у женщин репродуктивного возраста приводит к возвращению исходных размеров опухоли уже через 4–8 мес. после окончания терапии (Вихляева Е.М., 1997; Кулаков В.И. и др., 1997; Савицкий В.Г., Савицкий А.Г., 2000). Наиболее высокая вероятность возникновения рецидива миомы у больных с не удаленными миоматозными узлами, так как после восстановления функции яичников наблюдается рост миоматозных узлов. В литературе приводятся данные о частоте рецидивов — 27–35% (Friedman A.J. et al., 1993).

Данные наших исследований показали наступление рецидива миомы матки в 11 наблюдениях, приобретенный опыт настоящего лечения позволил нам избежать оперативного вмешательства более чем у 70% наших больных.

В последнее время отмечается тенденция проведения комбинированного лечения миомы матки с использованием в предоперационном периоде аналогов ГнРГ для создания более бла-

гоприятных условий при проведении хирургического лечения. Назначение диферелина перед операцией особенно оправдано при энуклеации больших межмышечных миоматозных узлов и узлов, расположенных вблизи сосудистых пучков и трубных углов (Волков Н.И. и др., 2002). По данным этих же авторов, определенные сложности возникают во время лапароскопической миомэктомии у больных с множественной миомой матки при наличии нескольких узлов небольших размеров, особенно интерстициальной локализации. Назначение диферелина у данного контингента больных нередко приводит к затруднениям при их УЗ- и интраоперационной диагностике.

При больших размерах миомы матки аналоги ГнРГ (диферелин) можно использовать для подготовки к оперативному вмешательству, что позволяет снизить кровопотерю, избежать технических трудностей и улучшить течение послеоперационного периода, а также произвести операцию лапароскопическим доступом.

При растущей миоме матки у женщин постменопаузального возраста рекомендуются радикальные методы лечения в виде ампутации или экстирпации матки.

Многочисленные наблюдения показали, что, если пациентки во время или после 4–6-месячной терапии диферелином вступают в менопаузу, уменьшение объема матки достигает 70%, соответственно, необходимость в оперативном лечении отпадает. Как уже было отмечено выше, у многих женщин после лечения наблюдается восстановление исходных размеров матки и миоматозных узлов. Применение пролонгированных прогестагенов, как показали наши исследования, предотвращает развитие рецидива миомы матки, поддерживает и усиливает достигнутый диферелином эффект (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2004, 2009).

У женщин репродуктивного возраста аГнРГ в силу частого рецидива после отмены препарата применяют в основном в целях предоперационной подготовки. После 2–3-месячной терапии наблюдается значительное уменьшение объема матки и миоматозных узлов, что позволяет произвести консервативную миомэктомию, гистерэктомию влагалищным доступом или лапароскопическим методом и избежать гемотрансфузии. Последнее

достигается за счет уменьшения васкуляризации миоматозных узлов и интраоперационной кровопотери, а также улучшения предоперационных гематологических показателей, наступающего в результате медикаментозной кастрации и аменореи.

При лечении бесплодия и невынашивания беременности, обусловленного миомой матки, аналоги ГнРГ способствуют быстрому уменьшению миомы и кровоснабжения узлов и таким образом облегчают проведение миомэктомии.

Следовательно, консервативное лечение миомы матки можно разделить на два этапа. На первом этапе применяют препараты, которые приводят к стабилизации роста миоматозного узла и купируют основные симптомы заболевания. На втором этапе проводится лечение препаратами, обладающими противоречивым действием.

С этой целью применяют пролонгированный препарат — левоноргестрел-рилизинг систему (Мирена). ЛНГ-ВМС была предложена в качестве контрацептива.

Контрацептивный эффект Мирены основан на комбинированном действии следующих факторов: предотвращение пролиферации эндометрия и сгущение цервикальной слизи, за счет чего замедляется прохождение спермы через цервикальный канал (Ortiz M.E., Croxatto H.V., 1987). Влияние мирены на функцию яичников и гипоталамо-гипофизарную систему незначительно. При применении ЛНГ-ВМС овуляция не подавляется, так как системой в сутки выделяется всего 30 мкг левоноргестрела, и его уровень в крови составляет 0,2 нг/мл, что ниже уровня, необходимого для подавления овуляции (Pakarinen P. et al., 1999) и изменения эстрогенпродуцирующей функции яичников (Nilsson C.G. et al., 1984). На фоне использования Мирены сохраняется овуляторный менструальный цикл, реже наблюдается ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла. Но результаты ряда многоцентровых исследований в Европе и Китае показали, что у некоторых женщин, применявших Мирену, наблюдается ановуляция (Sivin I., 1994). Причина изменения менструальной функции у женщин, применяющих Мирену, — торможение пролиферативных процессов, атрофические преобразования слизистой матки, вплоть до полной атрофии функционального слоя, подавление митотической активности клеток желез, выраженная

децидуальная реакция стромы и капиллярный тромбоз (Critchley H. et al., 1998). Так, в крупном многоцентровом исследовании установлено, что левоноргестрел снижает вероятность возникновения и тормозит рост миомы матки (Singer A., Iliomi A., 1994). На фоне Мирены железы эндометрия становятся атрофичными, эпителиальные клетки неактивными, в строме происходит децидуальная реакция. Указанный эффект Мирены оказывается результативным при лечении менометроррагии, ассоциированной с миомой матки. Под действием гестагенов снижается митотическая активность клеток опухоли, что способствует торможению ее роста. Применение гестагенов наиболее эффективно тормозит рост миом матки размером не более 8 нед. беременности. Поступление ЛНГ непосредственно в матку представляет новое направление в локальной внутриматочной терапии.

После введения ЛНГ-ВМС Мирены менструальные кровотечения становятся более скудными, а через 4–6 мес. у трети женщин менструации прекращаются. Эндометрий в норме в течение менструального цикла продуцирует простагландины, эстрогены, индуцированные эстрогенами и прогестероном ростовые факторы и другие биоактивные пептиды. Под действием ЛНГ продукция этих веществ подавляется. Изменения эндометрия на фоне сохранения менструальной функции делает возможным использование ЛНГ-ВМС Мирена в лечебных целях. Левоноргестрел, высвобождаемый Миреной, приводит также к снижению количества рецепторов эстрогенов и прогестерона, снижает активность инсулиноподобного фактора роста, который является одним из индукторов пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия (Gu Zh et al., 1995).

Мирена (ЛНГ-ВМС) представляет собой полиэтиленовую Т-образную систему, содержащую контейнер с левоноргестрелом. Контейнер покрыт специальной мембраной, обеспечивающей непрерывное контролируемое высвобождение 20 мкг левоноргестрела в сутки. Высвободившийся левоноргестрел быстро абсорбируется капиллярами базального слоя эндометрия и уже через 15 мин после введения ВМС поступает в системный кровоток. После достижения плато через несколько недель концентрация левоноргестрела в плазме крови остается постоянной в пределах 0,3–0,6 нмоль/л. Это наиболее низкий уровень по сравнению

с другими, содержащими левоноргестрел контрацептивами. Низкой концентрацией левоноргестрела объясняется отсутствие его влияния на гормональную функцию яичников и незначительная частота системных побочных эффектов.

Мирена разработана в 1975 г. фирмой Leiras в Финляндии, в России применяется с 1997 г.

Противопоказания к использованию метода:

- инфекция нижних отделов половых путей;
- послеродовой эндометрит;
- цервицит;
- маточные кровотечения неясного генеза;
- злокачественные опухоли матки и шейки матки;
- беременность;
- острые и хронические воспалительные заболевания органов малого таза;
- аномалии развития матки, мешающие введению спирали;
- острый тромбофлебит или тромбоэмболические нарушения;
- острый гепатит.

Положительный эффект использования ЛНГ-ВМС отмечен рядом авторов при гиперплазии эндометрия (Ibraheim M., Ikomі A., 2005).

Следует еще раз отметить, что аменорея при применении ЛНГ-ВМС не является признаком внезапно наступившей беременности и возникает не в результате воздействия Мирены на центральные механизмы регуляции менструального цикла, подавления функции яичников, а вследствие местного воздействия на матку. Аменорея оказывает благоприятное воздействие на общее состояние здоровья, являясь профилактикой анемии.

Нормальный характер менструального цикла и фертильность восстанавливаются немедленно после удаления системы. ЛНГ-ВМС Мирена соединила в себе высокую эффективность как контрацептивный метод и метод лечения гиперпластических процессов в матке и нарушений менструального цикла по типу менометроррагии и возможность длительного применения.

В настоящее время известно, что после проведения консервативных и органосохраняющих оперативных методов лечения

миомы матки довольно высок процент развития рецидивов. Поэтому одна из важных задач при лечении миомы матки — разработка противорецидивной терапии. Мирена, которая обладает пролонгированным действием, наиболее подходящий для этой цели препарат. Результаты многочисленных исследований указывают на высокую эффективность Мирены при лечении меноррагий. А.Л. Тихомиров и Е.В. Залеева (2005) применили Мирену у 115 больных с миомой матки, имеющих от 1 до 5 миоматозных узлов интерстициальной и субсерозно-интерстициальной локализации. Больные были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены больные, получавшие на первом этапе курс аблационной гормональной терапии в течение 6 мес. Проведенное лечение привело к уменьшению размеров матки до 7–8 нед. беременности, а размеры миоматозных узлов не превышали 2,5 см в диаметре. Во 2-й группе больным на первом этапе была выполнена консервативная миомэктомия. В 3-ю группу были включены больные с миомой матки, размеры которой первоначально не превышали 7–8 нед. беременности, а размеры миоматозных узлов варьировали от 1 до 2,5 см. На основании 3-летнего исследования авторы получили результаты, заключающиеся в стойкой стабилизации или уменьшении размеров миомы матки и миоматозных узлов. У всех пациенток с наличием меноррагии, а также патологии эндометрия в виде железистой и железисто-кистозной гиперплазии через 3–6 мес. применения Мирены наблюдалась олигоменорея или аменорея. Не было отмечено случаев рецидива патологии эндометрия у всех обследованных женщин. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о возможности использования Мирены в качестве самостоятельной терапии в группе больных с большими размерами узлов миомы матки или в качестве дополнительного этапа лечения миомы матки после проведенного курса гормональной аблации или консервативной миомэктомии.

В настоящее время накопилось большое число исследований, посвященных применению Мирены для лечения миомы матки и меноррагий (Помоголова Е.В., 2005; Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2009; Pakarinen P. et al., 2003; Ibraheim M., Ikomi A., 2005), обусловленных железистой гиперплазией эндометрия, эндометриозом. Во всех этих исследованиях указывается на стаби-

лизацию роста миоматозных узлов (небольших размеров), что, в свою очередь, является этапом консервативной комплексной терапии этой патологии. С первых же месяцев применения Мирены отмечается снижение объема менструальной кровопотери и продолжительности менструаций.

Как уже было отмечено выше, Мирена используется для предотвращения рецидивов миомы матки после проведения консервативной терапии аналогами ГнРГ. Под нашим наблюдением находились 25 женщин (в возрасте $35 \pm 5,1$ года) с миомой матки. Пациентки имели один или более из следующих симптомов: боль, дисменорея, диспареуния, вагинальные кровотечения. У 6 больных отмечалось бесплодие, у 4 из них — первичное, у 2 — вторичное. В 3 случаях бесплодие было единственной жалобой. Длительность infertility составляла от 2 до 7 лет.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, трансвагинальное УЗИ с доплерометрией маточных и опухолевых сосудов, определение уровня гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, половых стероидов, кольпоскопия, УЗИ молочных желез).

Продолжительность заболевания миомой матки с момента выявления варьировала от 1 года до 15 лет. Размеры миомы матки до начала лечения не превышали 7–8 нед. беременности. Максимальные размеры узлов до начала лечения не превышали 3 см в диаметре, а число их соответствовало 1–4 с интерстициальным или субсерозным расположением.

Лечение диферелином проводилось в течение 4–6 мес. Диферелин вводился внутримышечно в дозе 3,75 мг, 1 раз в 28 дней. У 11 больных отмечалась безболезненная метроррагия в течение 1-го месяца лечения. После третьей инъекции препарата у всех больных наступила аменорея, и у части больных появлялись симптомы, характерные для менопаузы. Приливы отмечались у всех больных, сухость влагалища у 12 женщин. Снижение либидо наблюдалось у 6 пациенток. Преходящая головная боль, умеренная бессонница и эмоциональная лабильность встречались у 8 больных. В 7 случаях отмечено увеличение массы тела на 1–3 кг. Побочные эффекты являлись вторичными, обусловленными выключением эстрогенпродуци-

рующей функции яичников и ни разу не привели к досрочному прерыванию лечения.

По данным множества исследований, на фоне лечения аГнРГ объем миомы матки уменьшается в среднем на 50%, при этом положительные результаты находятся в прямой зависимости от содержания эстрогенных рецепторов в ткани опухоли и миометрия (Friedman A.J., Daly M., Juneau Norcross M. et al., 1992). Изучение особенностей маточного кровотока при доплерометрии показало, что уменьшение размеров опухоли происходит на фоне снижения кровотока и индекса резистентности в маточных артериях (Kuhlman M. et al., 1997). На фоне лечения диферелином уменьшение объема матки и диаметра миоматозных узлов наблюдалось практически у всех наблюдаемых женщин. Уменьшение размера миоматозных узлов к концу лечения диферелином достигало 30–90% от первоначального размера до начала лечения.

Менструальный цикл возобновился в течение 3–4,5 мес. после последней инъекции препарата. После прекращения лечения первые менструации были безболезненными во всех случаях, а последующие циклы были регулярными. У 3 больных из 6 с жалобами на бесплодие наступила беременность, закончившаяся нормальными родами с рождением здоровых детей.

После окончания лечения аналогом ГнРГ диферелином примерно через 1 год у 10–12% больных наблюдается рецидив миомы матки, другие авторы приводят данные о частоте рецидивов в 27–35% (Селезнева Н.Д., 1990). Данные наших исследований показали наступление рецидива миомы матки в 11 наблюдениях. Возможно, это связано с малым числом наших наблюдений (Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., 2009).

Для предупреждения рецидива миомы матки после проведенной терапии диферелином нами в полость матки был введен прогестаген пролонгированного действия ЛНГ-ВМС. На фоне ЛНГ-ВМС аменорея у женщин продолжалась, уровень гемоглобина крови нормализовался. При использовании указанного препарата побочные эффекты диферелина практически были устранены. Наблюдение за этими больными в течение 3–4 лет показало отсутствие рецидива миомы матки. Объем матки уменьшился за этот период на 45–78%. При доплерометрии

индекс резистентности в маточных артериях до лечения составил в среднем 0,65–0,69, а в опухолевых сосудах — 0,42. Через год после лечения ЛНГ-ВМС индекс резистентности в маточных артериях увеличился до 0,72–0,75, а в опухолевых до 0,58. Через 3 года показатели практически не изменились.

Следовательно, применение ЛНГ-ВМС при миоме матки привело к уменьшению симптомов заболевания, размеров миомадозных узлов, уменьшению меноррагии и анемии и улучшению возможности планирования беременности.

Таким образом, ЛНГ-ВМС Мирена применяется успешно при наличии меноррагий у больных с миомой матки, а также как противорецидивное лечение после использования аналогов гонадотропин-рилизинг гормона.

Терапевтические эффекты Мирены не уступают ее контрацептивным свойствам. Использование Мирены дает возможность разрешения ряда актуальных задач в гинекологии: надежной и эффективной контрацепции, лечение наиболее распространенных в гинекологической практике патологических состояний (меноррагий, уменьшение или стабилизация размеров миомадозных узлов и наиболее важное свойство Мирены — противорецидивное, препятствует росту миомадозных узлов после проведенной консервативной терапии аГнРГ).

Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с интерстициальным, интерстициально-субсерозным или субсерозным расположением узлов миомы матки можно представить следующим образом:

- если размеры миомадозных узлов не превышают 2–3 см в диаметре, то на 1-м этапе лечения больным назначают аГнРГ либо антипрогестагены в течение 6 мес. После окончания 1-го этапа и достижения размеров узлов < 2 см рекомендуется начать 2-й этап лечения, который включает ЛНГ-ВМС Мирену в течение 5 лет как поддерживающую и противорецидивную терапию;
- если размеры узлов миомы матки < 2 см и отсутствуют клинические симптомы заболевания, то можно лечение начинать сразу со 2-го этапа, т.е. назначить ЛНГ-ВМС;
- если же размеры миомадозных узлов изначально > 3 см, имеются меноррагия, нарушение функции смежных орга-

нов, то в этих случаях больным рекомендуется органосохраняющее оперативное лечение.

Приведенные данные свидетельствуют об определенных достижениях консервативной терапии миомы матки (до 12 нед. беременности) у женщин репродуктивного возраста.

Применение Мирены позволяет сохранить и усилить эффект диферелина и тем самым дает возможность провести эффективную терапию без оперативного вмешательства.

Таким образом, из приведенных данных следует, что после проведения консервативных и органосохраняющих оперативных методов лечения миомы матки довольно высок процент развития рецидивов. Поэтому в настоящее время одна из важных задач при лечении миомы матки — разработка метода противорецидивной терапии. Для этой цели используют препарат пролонгированного действия — левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему Мирена.

Эффект диферелина при лечении гиперпластических процессов эндометрия по данным многочисленных исследований:

- полный морфологический эффект в 90% случаев;
- отсутствие влияния на атерогенный потенциал крови;
- положительное влияние на углеводный обмен;
- снижение уровня яичниковых андрогенов;
- ингибирующее влияние на ИФР-1; рецепторы ЭФР;
- активирующее влияние на скорость запрограммированной гибели клеток эндометрия и молочных желез.

Результаты гистологического исследования после 3 инъекций диферелина: 1) тонкая слизистая; 2) гиперплазия с признаками регрессии.

Частота рецидива гиперплазии эндометрия после различных методов лечения:

- агонисты ГнРГ — 7%;
- андрокур — 50%; диане-35 — 13%;
- ДМПА — 18%;
- тамоксифен — 28%.

В 1993 г. впервые в литературе появились сообщения о применении новой группы препаратов — антиГнРГ — для лечения миомы матки (Kettel L.M. et al., 1993). Действие этих препаратов заключается в том, что они блокируют рецепторы эндогенных

гонадотропинов без фазы непродолжительной стимуляции. Поэтому эффект указанных препаратов наступает быстро, в течение нескольких часов. Максимальное уменьшение размеров опухоли под действием этих препаратов наступает уже через 14–28 дней, а после прекращения лечения наступает более быстрое восстановление функции яичников (Felderbaum R.E. et al., 1996).

Представитель этой группы препаратов — *цетрореликс*. Препарат вводится на 2-й день менструального цикла в дозе 60 мг, следующая инъекция производится на 21–28-й день менструального цикла. При применении этих препаратов необходим контроль уровня эстрадиола и УЗИ в динамике.

Фармакологическое действие данной группы препаратов отличается от действия аналогов ГнРГ тем, что на клеточной мембране гонадотропных клеток гипофиза происходит классическая конкурентная блокада за рецепторы эндогенных гонадотропинов без фазы непродолжительной стимуляции. Возможно, достаточно эффективными окажутся препараты, которые ингибируют факторы роста, влияющие на апоптоз и продукцию межклеточного вещества ГМК, а также на пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Перспективное направление в лечении миомы матки — использование антифибротической терапии. Основанием для этого служит тот факт, что миомы матки содержат большое количество экстрацеллюлярного матрикса, состоящего из коллагена, протеогликана и фибронектина, и имеют повышенный уровень экспрессии матричной РНК коллагена типов I и III.

Симптоматическая терапия при миоме матки осуществляется с применением различных препаратов или их сочетаний:

- напроксен по 275 мг каждые 6 ч;
- этамзилат — 0,5 г внутрь 4 раза в первый день кровотечения, затем снизить дозу;
- антианемические препараты (препараты железа);
- седативные препараты (растительные транквилизаторы — валериана, новопассит, персен, малые нейролептики — феназепам, френолон, комбинированные препараты — белламинал);
- адаптогены и иммуномодуляторы (экстракт элеутерококка, эхинацеи, метилурацил, продигиозан, тактивин и др.);

- ингибиторы простагландинсинтетазы (нестероидные противовоспалительные средства) — индометацин по 25 мг 2 раза в день после еды во вторую фазу менструального цикла по 2 мес. с интервалом в 6 мес., напроксин, метиндол);
- витамины (А, С, Е, комбинированные поливитаминные препараты с микроэлементами, особенно с медью, цинком, йодом);
- препараты йода (внутрь или в виде электрофореза 1–2% раствора калия йодида);
- антибактериальная терапия по строгим показаниям — в период обострения воспалительного процесса;
- диета, фитотерапия, немедикаментозные методы лечения (аппаратная физиотерапия, бальнеотерапия, ЛФК и др.).

Натуральная терапия. Традиционная китайская терапия использует различные виды трав для лечения многих гинекологических заболеваний. Наши знания механизмов этого лечения ограничены. Имеются некоторые сведения в литературе о применении этих средств у женщин при лечении миомы матки. Kue-chin-fu-ling-man (КВГ) — традиционное китайское лекарство, которое действует на синтез ДНК в матке неполовозрелых крыс как агонист ГнРГ и слабый антиэстроген. Sakamoto и соавт. (1992) изучали действие КВГ у 110 женщин в пременопаузе с миомой матки. В результате проведенных исследований авторы установили, что клинические симптомы гиперменореи и дисменореи уменьшались у более чем 90%, размеры миомы уменьшались у 60% больных. Sun (1995) описал 38 случаев успешного лечения миомы матки.

Frucella и соавт. (1997) привели результаты успешного лечения миомы матки во время беременности с использованием витамина Е в дозе 300 мг/сут, начиная с 6–12 нед. гестации у 25 беременных. Механизмы успешной терапии миомы матки нетрадиционными методами не до конца установлены (табл. 16.3).

Особо следует остановиться на препаратах индиол и эпигаллат, которые производит компания «Миракс-фарма».

Индиол — фитопрепарат, полученный из растений семейства крестоцветных. Он содержит высокоочищенный индол-3-карбинол. Выпускается в виде капсул по 300 мг и каждая капсула

содержит 100 мг чистого индол-3-карбинола, обладающего широким спектром биологических активностей. Основной механизм действия при миоме матки заключается в его выраженной антиэстрогенной активности.

Таблица 16.3

Другие фитопрепараты, которые применяют для лечения миомы матки (Лихачев В.К., 2007)

Фитопрепарат	Способ приготовления
Арника горная	Настой — галеновый препарат, флаконы по 15, 25, 40 мл; принимать по 30–40 капель 3 р/сут
Буквица лекарственная	Настой: 10 г травы залить 100 мл водки, настоять 10–12 дней, принимать по 25 капель 3 р/сут Экстракт жидкий спиртовой готовят на 40% этиловом спирте в соотношении 1:1, принимать по 25 капель 3 р/сут
Зайцегуб пьянящий	Настой: 20 г измельченных листьев залить 200 мл воды, нагреть на кипящей водяной бане, часто помешивая, 15 мин, охладить в течение 45 мин, пить по $\frac{1}{3}$ стакана 3 р/сут
Крапива двудомная	Настой: 1 ст. л. измельченных листьев залить стаканом кипятка, охладить, принимать до еды по 1 ст. л. 3 р/сут
Кукуруза обыкновенная	Экстракт кукурузных листьев жидкий — галеновый препарат, флаконы по 25 мл, принимать по 25–40 капель 3 р/сут
Ольха серая	Настой: 10 г плодов и коры залить 200 мл кипятка, настоять 12 ч, принимать 3–4 р/сут после еды
Тмин песочный	Настой: 1–2 ч. л. толченых плодов залить 1 стаканом кипятка, настоять 20 мин, принимать по $\frac{1}{4}$ стакана 3 р/сут
Крапива жгучая	Свежий сок — по 1 ч. л. 3 р/сут Настой: 1–2 ст. л. измельченных цветов залить стаканом кипятка, настоять 2 ч, принимать по 2–3 ст. л. 3 р/сут
Хлопчатник	Отвар: 10 г измельченной сухой коры корня залить 200 мл воды, кипятить 15–20 мин, охладить, употреблять 3 р/сут

Основные свойства индинола:

- нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16 α -гидроксиэстрона, обладающего выраженными канцерогенными свойствами;
- ингибирует образование эстрогеновых рецепторов, снижая их количество на тканях-мишенях;
- подавляет рост эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей женской репродуктивной системы;

- индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток;
- нейтрализует действие ростовых факторов, стимулирующих развитие опухоли матки и молочной железы.

Индинол — противоопухолевое и противовирусное средство, эффективное в отношении всех видов опухолей эпителиального происхождения женской репродуктивной системы и заболеваний, ассоциированных с вирусами папилломы человека. Он оказывает лечебный эффект при любых заболеваниях, обусловленных гиперэстрогемией: миома матки, эндометриоз, предменструальный синдром и мастопатии.

Эпигаллат обладает следующими свойствами:

- блокирует неоангиогенез;
- ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза;
- вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток путем усиления прооксидатной активности;
- обладает избирательным антипролиферативным действием в отношении активно делящихся клеток, ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации, индуцируемыми ростовыми факторами и цитокинами;
- усиливает действие индинола.

Применение указанных препаратов при миоме матки приводит к уменьшению объема матки и миоматозных узлов, улучшению состояния больных, смягчению или исчезновению симптомов заболевания. Особенно эффективным оказывается лечение больных при комбинированной терапии индинолом и эпигаллатом.

Физиотерапия, применяемая при лечении миомы матки:

1. Электрофорез меди сульфата, цинка сульфата или цинка с йодом 30 мин, ежедневно № 10, в течение 3 циклов.
2. Радоновые ванны, 10–15 мин, через день, № 10–12.
3. Йодобромные ванны 10–15 мин, ежедневно, № 10–15.
4. Постоянное магнитное поле на область малого таза. Магнитофор с индукцией 35 мТл располагают абдоминально или сакрально на 6–12 ч, ежедневно, № 15–20.
5. Низкочастотное магнитное поле на область малого таза, 20 мин, ежедневно № 10–15.

6. Аутоотрансфузия УФ-облученной крови через 2–3 дня, № 2–10.
7. Лазерное облучение крови. При применении стекловолоконного микросветовода — 30–60 мин, ежедневно, № 3–5.

Санаторно-курортное лечение. Больным с миомой матки показаны курорты с радоновыми (Красноугольск, Пятигорск, Усть-Кут, Сочи, Хмельник) и йодобромными (Ейск, Нальчик, Усть-Качка, Хадьженск) водами.

Таким образом, в настоящее время расширились наши представления о патогенезе развития миомы матки, которые привели к появлению новых эффективных методов лечения данной патологии, способствующих подавлению гонадотропной функции гипофиза и, соответственно, временному и обратимому торможению функции яичников.

Успешно используются для лечения миомы матки аналоги гонадотропин-рилизинг гормона как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении в целях подготовки к оперативному вмешательству. Одновременно с этим внедряется в практику здравоохранения препарат антипрогестеронового действия — мифепристон. Изучаются результаты лечения миомы матки путем эмболизации маточных артерий.

На стадии изучения находятся средства, которые подавляют действие специфических факторов роста и цитокинов, оказывающих лечебный эффект на миому матки путем стимуляции апоптоза и подавления пролиферации и неоангиогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аль-Сейкал Т.С.* Неадьювантная терапия миомы матки мифепристонном у женщин репродуктивного возраста: Дис. ... канд. мед. наук, 2006. — 21 с.
2. *Бурлев В.А., Волков Н.И., Павлович С.В.* Влияние агониста гонадотропин-рилизинг гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных с миомой матки // Проблемы репродукции. — 2003. — № 3. — С. 27–31.
3. *Вихляева Е.М., Паллади Г.А.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 300 с
4. *Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Самедова Н.Ч.* К механизму лечебного эффекта норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндо- и мио-

метрия у женщин репродуктивного возраста // Вопросы онкологии. — 1990. — Т. 36. — № 6. — С. 683–689.

5. *Вихляева Е.М.* Агонисты гонадолиберина: теория и практика. — М., 1994.

6. *Вихляева Е.М.* Вестн. Рос. ассоц. акуш. гин. — 1997. — № 3. — С. 21–23.

7. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2006. — 784 с.

8. *Волков Н.И., Камилова Д.П., Корнеева И.Е.* Эффективность дифферелина при комбинированном лечении больных с бесплодием и миомой матки // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 49–50.

9. *Камалия М.К.* Клинико-морфологические особенности миомы матки в постменопаузе, роль апоптоза в регрессе опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 2003. — 21 с.

10. *Козаченко А.В., Ландеховский Ю.Д., Кондриков Н.И. и др.* Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 6. — С. 34–36.

11. *Кох Л.И., Радионченко А.А.* Особенности строения миометрия при лейомиоме матки // Акушерство и гинекология. — 1988. — № 5. — С. 8–10.

12. *Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н., Волков Н.И.* // Пробл. репрод. — 1997. — № 3. — С. 34–37.

13. *Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е.* Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 5. — С. 39–42.

14. *Лихачев В.К.* Практическая гинекология. — М.: МИА, 2007. — 664 с.

15. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона при гормонально зависимых заболеваниях. — М.: Москва. — 2005. — 27 с.

16. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Гинекологическая эндокринология. — М.: МИА, 2008. — 280 с.

17. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И.* Современные подходы к лечению миомы матки // Медицинский совет. — 2008. — № 11–12. — С. 44–53.

18. *Манушарова Р.А., Черкезова Э.И., Чочаева Е.М.* Применение Левоноргестрел-рилизинг системы при лечении миомы матки // Журн. акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII. — Вып. 3. — С. 95–101.

19. Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты / Под ред. В.Г. Савицкого— СПб., 1994.

20. *Помоголова Е.В.* Терапевтические аспекты использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы «Мирена» // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13. — № 14 (238). — С. 18–21.

21. *Посисеева Л.В., Малышкина А.И., Сотьшикова Н.Ю. и др.* Некоторые особенности системного и локального иммунитета у женщин с миомой матки // Рос. вест. акуш. гин. — 2002. — № 3. — С. 11–14.

22. *Савицкий В.Г., Савицкий А.Г.* Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетическая терапия). — СПб.: ЭЛБИ-СПб. — 2000. — 234 с.

23. *Самойлова Т.Е., Гус А.И., Аль-Сейкаль Т.С.* Применение мифепристона в лечении лейомиомы матки // Тезисы II Российского конгресса по менопаузе и гинекологической эндокринологии. — М., 2004, 14–17 сентября.
24. *Селезнева Н.Д.* Оперативная гинекология (руководство). — М.: Медицина, 1990. — 463 с.
25. *Серов В.В., Журавлева Т.Б., Василевская Л.Н.* Морфогенез миом матки // Акушерство и гинекология. — 1973. — № 7. — С. 3–8.
26. *Сидорова И.С.* Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. — М.: МИА, 2002. — 256 с.
27. *Сидорова И.С., Рыжова О.В.* Роль факторов роста в патогенезе миомы матки // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 1. — С. 12–13.
28. *Сидорова И.С., Леваков С.А., Мамедбекова Р.Б.* Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 3. — № 5. — С. 19–24.
29. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. — М.: МИА, 2005. — 629 с.
30. *Тихомиров А.Л., Залева Е.В.* Применение левоноргестрел-релизинг системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 49–51.
31. *Тихомиров А.Л., Казанцева И.А.* Некоторые количественные морфологические критерии роста миом матки // Акушерство и гинекология. — 1981. — № 4. — С. 16–20.
32. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Казанцева И.А.* Ременс в комплексном лечении больных лейомиомой матки // Гинекология. — 2000. — № 18. — С. 8.
33. *Тихомиров А.Л., Шаркова С.М.* Рациональное использование агонистов гонадотропных релизинг-гормонов в лечении миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6. — № 6. — С. 2–4.
34. *Фролова О.Г., Ландеховский Ю.Д., Юдаев В.Н. и др.* Принципы ведения больных с миомой матки и многоплодной беременностью с позиции доказательной медицины. — М.: НЦАГ и П.РАМН, 2001. — 99 с.
35. *Шляев А.Ю.* Лейомиома матки // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 1. — С. 65–70.
36. *Andersen J.* Factors in fibroid growth // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 225–243.
37. *Austin D.* Onapristone suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma // Gynecol. Obstet. Invest. — 1999. — Vol. 47. — P. 268–271.
38. *Barbieri R.L., Freedman A.J.* Progesterone a clinical role in the pathogenesis of uterine myomas // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — № 1. — P. 14–18.
39. *Burn P., McCall J., Chin R. et al.* Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after uterine arterial embolization // Radiology. — 2000. — 217. — P. 222–235.

40. *Burroughes K.D., Fuchs-Young R., Davis B.J. et al.* Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas on the rat // *Biol. Reprod.* — 2000. — 55(6). — P. 485–490.

41. *Crow J.* Pathology of uterine fibroids // *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 197–211.

42. *Countinho E.M.* Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1990. — Vol. 30. — № 1. — P. 44–47.

43. *Critchley H., Wang H., Keil J.R. et al.* // *Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 13. — № 5. — P. 1210.

44. *Damodar K. Mahajan, Ph.D. Steve N., London M.D.* Mifepristone (RU486) // *Fertil. and Steril.* — 1997. Dec., 68. — № 6. — P. 967–976.

45. *Dixon D., He., Haseman J.K.* // *Environ. Health Perspect.* — 2000. — Vol. 108 (S5). — P. 795–802.

46. *Dixon D.* Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al. // *Virchows Arch.* — 2002. — Vol. 441. — № 1. — P. 53–62.

47. *Eisinger S.H.* Low-dose mifepriston for uterine leiomyoma / S.H. Eisinger, S. Meldrum, K. Fiscella et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101. — P. 243–250.

48. *Eldar-geva T.* Other medical management of uterine fibroids // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 12. — № 2. — P. 269–288.

49. *Eldar-Geva., Healy D.L.* Medical treatment for uterine leiomyomas // *Baill. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — № 12. — P. 269–285.

50. *Fedele L., Bianchi S., Raffaelli 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.

51. *Felderbaum R.E., Reissmann T. et al.* // *Assist. Reprod. Genet.* — 1996. — Vol. 13. — P. 216–222.

52. *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.

53. *Friedman A.J., Daly M., Juneau Norcross M. et al.* Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist // *Fertil. and Steril.* — 1992. — Vol. 58. — P. 413–415.

54. *Greb R.R., Heikinheimo O., Williams R.F. et al.* Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12. — № 6. — P. 1280–1292.

55. *Heikinheimo O.* The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogestin action // *Contraception.* — 2003. — Vol. 68. — № 6. — P. 421–426.

56. *Huang S.C.* Fas and its ligand, caspases, and bcl-2 expression in gonadotropin-releasing hormone agonist- treated uterine leiomyoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 4580–4586.
57. *Hyder S.M.* Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex steroid hormones // *Histol. Histopathol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 325–334.
58. *Ibraheim M., Ikomi A.* An evaluation of troublesome intermenstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG IUS // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 384–385.
59. *Jha R.C., Ascher S.M., Imaoka J., Spies J.B.* Symptomatic fibroleiomyoma: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization // *Radiology.* — 2000. — Vol. 217. — P. 222–235.
60. *Kettel L. M., Murphy A.A., Morales A.J.* Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin- releasing hormone antagonist // *Fertil. and Steril.* — 1993. — Vol. 60. — P. 242–246.
61. *Kuhlman M., Gartner A., Schindler E.M. et al.* // *Gynaecol. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 11. — № 3. — P. 169–175.
62. *Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y. et al.* 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.
63. *McLucas B., Goodwin S., Adler L. et al.* Pregnancy following uterine fibroid embolization // *International J. Gynecol. Obstet.* — 2001. — Vol. 74. — P. 1–7.
64. *Murphy A.A., Castellano P.Z.* RU486 pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and leiomyomata uteri // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 6. — № 3. — P. 269–278.
65. *Neufeld G.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors / *G. Neufeld, Cohen T., Gengrinovitch S. et al.* // *Faseb J.* — 1999. — Vol. 13. — P. 9–22.
66. *Newfield R.S., Spitz I.M. et al.* Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2001. — Vol. 54. — № 3. — P. 399–404.
67. *Noguchi T.* Involvement of cyclics in cell proliferation and their clinical implication in soft tissue smooth muscle tumors
68. *Nowak R.A.* // *Clin. Obstet and gynecol.* — 2001. — Vol. 44. — № 2. — P. 327–334.
69. *Nilsson C.G., Labteenmaki P., Luukkainen T.* // *Fertil. and Steril.* — 1984. — Vol. 41. — P. 52–88.
70. *Ortiz M.E., Croxato H.B.* // *Contraception.* — 1987. — Vol. 36. — P. 37.
71. *Pakarinen P. et al.* // *Acta Obstet. Gynaecol.* — 1999. — Vol. 78. — № 5. — P. 423–428.
72. *Poppe W., Van Assche F.A., Wilms G. et al.* Pregnancy after transcatheter embolization of a uterine arteriovenous malformation // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 156. — P. 1179–1180.
73. *Ravina J.H., Bouret J.M., Fried D. et al.* Value of pre-operative embolization of a uterine fibroma. Report of a multi-centre series of 31 cases // *Contraception Fertil. Sexualite.* — 1995. — Vol. 23. — P. 45–49.

74. *Ravina J.H.* Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases // *Fertil. and Steril.* — 2000. — Vol. 73. — № 6. — P. 1241–1243.

75. *Rein M.S., Barbieri R.L., Freedman A.J.* Progesteron: a critical role in the patogenesis of uterine myomas // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172. — № 1. — P. 14–18.

76. *Rein M.S.* Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis // *Environ Health Persp.* — 2000. — Vol. 108. — Suppl. 5. — P. 791–793.

77. *Ozisik Y.Y., Meloni A.M., Altungos O. et al.* Translocation (6:10) (p21:q22) in uterine leiomyomas // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1995. — Vol. 2(79). — P. 136–138.

78. *Singer A., Iliomi A.* Successful treatment of fibroids using an intrauterine progesterone device (abstract 14-th world congress of gynecology and obstetrics (FIGO), Monreal, Canada. — 1994.

79. *Sivin J., Stern H.* // *Fertil. and Steril.* — 1994. — Vol. 41. — P. 61–70.

80. *Stancato-Pasik A., Mitty H.A., Richard H.M., Eshkar N.* Obstetric embolotherapy: effect on menses and pregnancy // *Radiology.* — 1997. — Vol. 204. — P. 791–793.

81. *Vanni R., Marras S., Schoenmakers E.F. et al.* Molecular cytogenetic characterization of del (7) in two uterine leiomyoma-derived cell lines // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1997. — № 3. — P. 155–161.

82. *Vercellini P., Zaina B., Yaylayan L. et al.* Hysteroscopic myomectomy: long — term effects on menstrual pattern and fertility // *Obstet. and Gynecol.* — 1999. — Vol. 94. — № 3. — P. 341–347.

83. *Vu, K.* Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas // *Hum. Pathol.* — 1998. — Vol. 29. — № 4. — P. 359–363.

84. *Wu X.* Expression of bcl-2, bcl-x, Mcl-1, bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during menstrual cycle and after menopause // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 80. — P. 77–83.